

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

SEIFERT M
Raloxifen

Journal für Menopause 2003; 10 (3) (Ausgabe für Österreich)
26-30

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Raloxifen

M. Seifert

Derzeit ist Raloxifen 60 mg/die zur Therapie postmenopausaler Frauen mit Osteoporose zugelassen und hat hier in der Therapie und Prophylaxe vertebraler Frakturen signifikante Ergebnisse erzielt. Die als sekundäre Studienziele beobachteten positiven Effekte der Substanz geben ermutigende Hinweise auf das weitere Potential. Raloxifen ist gut verträglich, schwerwiegende Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Im Gegensatz zu Tamoxifen führt Raloxifen nicht zur Stimulation des Endometriums.

Die prophylaktische Gabe der Substanz für Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko wird derzeit von der NSABP im sogenannten STAR-Trial untersucht. Die Effekte auf präventive Gabe von Raloxifen bei Frauen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ist Gegenstand des Raloxifene Use for the Heart-Trial (RUTH-Trial). Eine derzeitige Anwendung dieser Substanz zur Prophylaxe von Mammakarzinom und kardiovaskulären Erkrankungen außerhalb klinischer Studien sollte bis zur Vorlage der Studienergebnisse unterbleiben.

Schlüsselwörter: Raloxifen, Brust, Knochenstoffwechsel, Serum lipide, Endometrium

Reloxifene. Raloxifene, a bezothiophene binds as a selective estrogen receptor modulator that binds to estrogen receptors inducing several tissue specific effects. As a SERM Raloxifene mimics the activity of estrogen in some specific tissues while inhibiting it in others. Raloxifene is structurally, chemically, and in its tissue specific action different from tamoxifen. Raloxifene shows estrogen agonistic effects on bone and lipids, but fails to show estrogenic effects on uterus and breast.

Raloxifen is absorbed rapidly after oral intake, and is highly bound to plasma proteins. After first-pass metabolism plasma elimination half-life of the compound in humans is 27.7 hours. Raloxifene is registered for the treatment of osteoporosis. The following information provides a summary of the known effects of Raloxifene in bone and lipid metabolism, endometrium and breast. **J Menopause 2003; 10 (3): 26–30.**

Keywords: Raloxifene, breast, bone metabolism, serum lipids, endometrium

Raloxifen, ein Benzothiopen, bindet als selektiver Estrogenrezeptor-Modulator (SERM) [1] am Estrogenrezeptor und bewirkt dort organspezifische Effekte. So werden in unterschiedlichen Geweben durch SERMs teils estrogenartige, teils antiestrogene Effekte hervorgerufen. Raloxifen und Tamoxifen sind strukturell, chemisch und bezüglich ihrer organspezifischen Wirkung unterschiedlich. Raloxifen zeigt estrogenagonistische Effekte am Knochen und Lipidmetabolismus, zeigt jedoch estrogene Wirkung auf Uterus und Brust. Raloxifen wird nach oraler Aufnahme schnell resorbiert und in hohem Maß an Plasmaprotein gebunden. Die Substanz wird rasch in der Leber metabolisiert, die Bioverfügbarkeit beträgt 2 %. Die Serumhalbwertszeit nach oraler Aufnahme beträgt 27,7 Stunden.

Raloxifen ist zur Therapie der Osteoporose registriert. Der vorliegende Artikel soll die bekannten Auswirkungen auf Knochen, Fettstoffwechsel, Endometrium und Brust zusammenfassen.

Knochenstoffwechsel

Beobachtungsstudien bei postmenopausalen Frauen weisen darauf hin, daß die Langzeitgabe von Estrogenen die Frakturhäufigkeit reduziert [2, 3]. Lediglich eine kleine prospektive Studie hatte ähnliche Ergebnisse gezeigt [4]. Tamoxifen, der erste SERM, hatte in der NSABP-P1-Studie, einer Präventionsstudie für Brustkrebs bei Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko, einen osteoprotektiven Effekt nachgewiesen [5]. Andere Studien hatten eine Zunahme der Knochendichte unter Tamoxifen bei gesunden Frauen [6] und Patientinnen nach Brustkrebs beschrieben [7].

Die Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study (MORE) wurde 1994 initiiert, nachdem Raloxifen gezeigt hatte, daß die Substanz die Knochenresorption bei postmenopausalen Frauen hemmt, ohne das Endometrium zu

stimulieren [8]. Der Einfluß von Raloxifen auf Knochenfrakturen war bislang nicht bekannt. 7705 Frauen, die mindestens 2 Jahre postmenopausal (Median: 18,7 Jahre) waren und eine nachgewiesene Osteoporose oder radiologisch verifizierte Wirbelfrakturen hatten, wurden in eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studie an 180 Zentren in 25 Ländern eingebracht. 5064 Frauen im Alter zwischen 31 und 80 Jahren (mittleres Alter 67 Jahre) mit nachgewiesener Osteoporose (T-Wert < 2,5) und 2641 Frauen mit nachgewiesenen Wirbelfrakturen wurden vor der Randomisierung zwei unterschiedlichen Studiengruppen zugeteilt. Als Ausschlusskriterien sind thromboembolische Erkrankungen während der vorangegangenen 10 Jahre und anamnestisches Vorliegen von Endometrium- und Mammakarzinom hervorzuheben. Alle Frauen erhielten zusätzlich zur Studienmedikation 500 mg Kalzium und 400–600 IE Cholecalciferol.

Bei Studienbeginn sowie nach 24 und nach 36 Monaten wurden Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule vorgenommen; bei Symptomen wurden die Frauen bei den alle 6 Monate durchgeführten Kontrollen geröntgt. Alle Röntgenaufnahmen wurden zentral ausgewertet. Die Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule und des Schenkelhalses wurden jährlich mittels Zweispektren-Röntgenstrahl-Absorptiometrie (DXA) evaluiert und zentral ausgewertet. Mammographien wurden bei Studienbeginn, fakultativ nach einem Jahr und obligat nach zwei und drei Jahren durchgeführt. Transvaginale Untersuchungen der Gebärmutter wurden bei Studienbeginn an 17 großen Zentren jährlich und an anderen Zentren bei klinischer Indikation veranlaßt. Nieren- und Leberparameter sowie Blutbild wurden obligat untersucht. Marker des Knochenstoffwechsels, wie Serum-Osteocalcin und das auf die Kreatininexkretion korrigierte Telozeptid des Typ-I-Kollagens im Urin, wurden an einer Subgruppe von 2622 Frauen bestimmt. Eine erste Auswertung der Studie wurde nach 36 Monaten publiziert [9].

Aus der Abteilung für Spezielle Gynäkologie, Universitäts-Frauenklinik, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Seifert, Abteilung für Spezielle Gynäkologie, Universitäts-Frauenklinik, 1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: michael.seifert@univie.ac.at

Wirbelfrakturen

Nach 36 Monaten wurden bei 503 Studienteilnehmerinnen (7,4 %) eine oder mehrere neue Wirbelfrakturen registriert. Die Gruppe der Frauen, die Raloxifen einnahmen, zeigte weniger neue Wirbelfrakturen, unabhängig ob zu Studienbeginn bereits Frakturen vorgelegen hatten oder nicht. Zwischen beiden Dosierungen von Raloxifen zeigte sich kein Unterschied bezüglich des protektiven Effektes der Wirbelfrakturen. Lediglich bei Frauen, die bereits bei Studienbeginn Wirbelfrakturen aufgewiesen hatten, war die höhere vs. der niedrigeren Dosierung von Raloxifen signifikant mit einer geringeren neuen Frakturrate vergesellschaftet (10,7 % vs. 14,7 %; $p = 0,002$).

Neue klinische Wirbelfrakturen

Obwohl man annimmt, daß 25 % aller postmenopausalen Frauen Wirbelfrakturen aufweisen [10], geht nur rund ein Drittel dieser Frakturen mit einer klinischen Symptomatik einher. Unter neuen klinischen Wirbelfrakturen sind symptomatische Frakturen der Wirbelsäule mit einer entsprechenden Symptomatik, wie Schmerzen [11] und Größenverlust zu verstehen.

In der MORE-Studie [12] zeigten ein Jahr nach Placebo 19 Frauen neue klinisch-symptomatische Frakturen, bzw. 6 Frauen nach Raloxifen 60 mg und 4 Frauen nach Raloxifen 120 mg. Dies bedeutet eine signifikante Abnahme der klinischen Frakturen um 68 % nach einem Jahr Therapie. Bestanden bei Therapiebeginn bereits Wirbelfrakturen, so konnte mittels Raloxifen 60 mg die Rate von neuen klinischen Frakturen um 66 % nach einem Jahr gesenkt werden. Das relative Risiko für neue klinische Frakturen unter Raloxifen 60 mg betrug nach zwei Jahren 0,54 (95%-CI: 0,34–0,86) und 0,59 (95%-CI: 0,41–0,83) nach drei Jahren. Für Raloxifen 120 mg betrug das analoge relative Risiko 0,21 (95%-CI: 0,007–0,62) nach einem Jahr und 0,35 (95%-CI: 0,20–0,59) nach zwei bzw. 0,48 (95%-CI: 0,33–0,70) nach drei Jahren. Das relative Risiko für neue klinische vertebrale Frakturen war zwischen den Raloxifen-Gruppen statistisch nicht unterschiedlich.

Extravertebrale Frakturen

Extravertebrale Frakturen wurden in der MORE-Studie nach 36 Monaten ausgewertet. Bei 240 Frauen (9,3 %) unter Placebo und 437 Frauen (8,5 %) mit Raloxifen-Therapie wurden extravertebrale Frakturen verzeichnet (RR 0,9; 95%-CI: 0,8–1,1). Von der Lokalisation der extravertebralen Frakturen war lediglich die Rate der Handgelenksfrakturen in der Raloxifen-Gruppe statistisch signifikant geringer.

Knochendichte

Die Knochendichte nahm in der Raloxifen-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant zu; Raloxifen 60 mg zeigte eine Zunahme von 2,1 % am Schenkelhals und 2,6 % an der Wirbelsäule, Raloxifen 120 mg 2,4 % bzw. 2,7 %. Die maximale Knochendichte im Bereich des Femurs wurde nach 24 Monaten verzeichnet. An der Wirbelsäule blieben die Knochendichtewerte zwischen 24 und 36 Monaten konstant.

Knochenstoffwechsel

Die Serum-Osteocalcin-Konzentration sank unter Placebo um 8,6 % des Ausgangswertes von 24,1 µg/l. Unter Raloxifen 60 mg wurde Osteocalcin um 26,3 % und unter Raloxifen 120 mg um 31,1 % vermindert. Die Exkretion von C-Telopeptid im Urin sank unter Placebo von initial 248 µg/mmol um 8,1 %, unter Raloxifen 60 mg um 34,0 % und unter Raloxifen 120 mg um 31,5 % ($p < 0,001$ für beide Dosierungen Raloxifen vs. Placebo).

Fettstoffwechsel und kardiovaskuläres System

Raloxifen senkt das LDL-Cholesterin und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren [13] und verbessert die Endothelfunktion [14] bei postmenopausalen Frauen.

Derzeit wird das kardiovaskuläre Risiko von Raloxifen in der prospektiven Raloxifene Use for The Heart (RUTH)-Studie [15, 16] untersucht. Diese Studie umfaßt 10.101 postmenopausale Frauen mit nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankungen oder entsprechenden multiplen Risikofaktoren im Sinne einer sekundären Prävention.

In der MORE-Studie wurden kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Mortalität als Nebenwirkungen beschrieben und Lipidprofile erstellt [17]. In dieser Studie waren Frauen mit anamnestischem Schlaganfall und thromboembolischen Erkrankungen exkludiert. Koronare Herzerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie und Hyperlipidämie waren jedoch zugelassen. Lipidveränderungen waren als sekundärer Endpunkt der Studie definiert, die Erfassung kardiovaskulärer Ereignisse war vorgesehen. Die Studiengruppen waren bezüglich des kardiovaskulären Risikos gleichmäßig verteilt, nur in den Raloxifen-Gruppen war Diabetes bei Studienbeginn signifikant häufiger ($p = 0,02$). Der durchschnittliche Body-mass-Index betrug 25, das mittlere Gesamtcholesterin 238 mg/dl, LDL-Cholesterin 155 mg/dl. Die meisten Teilnehmerinnen waren normoton, und weniger als 3 % hatten anamnestische koronare Herzerkrankungen. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen traten bei 3,7 % auf (2,1 % koronar und 1,6 % zerebrovaskulär). Während des ersten Jahres war kein Unterschied bezüglich vaskulärer Komplikationen zwischen den Behandlungsgruppen nachweisbar (Placebo 0,8 %, Raloxifen 60 mg 0,9 %, Raloxifen 120 mg 0,8 %). In der Untergruppe von 1035 Frauen mit erhöhtem Risiko nach den Kriterien der RUTH-Studie zeigte sich ebenfalls keine Erhöhung vaskulärer Komplikationen (Placebo 3,1 %, Raloxifen 60 mg 3,0 %, Raloxifen 120 mg 2,5 %). Nach vier Jahren Nachbeobachtungszeit waren die vaskulären Ereignisse nach wie vor in allen Therapiegruppen vergleichbar. Bei der erwähnten Untergruppe von 1035 Frauen mit einem erhöhten vaskulären Risiko zeigten sich jedoch in den Raloxifen-Gruppen signifikant weniger Komplikationen (RR 0,60; 95%-CI: 0,38–0,95 für beide). Lediglich die nichtletalen kardiovaskulären Ereignisse waren in den Raloxifen-Gruppen signifikant vermindert, die letalen Komplikationen waren gering und nicht signifikant unterschiedlich zu Placebo. Lediglich 202 Teilnehmerinnen an der Studie hatten eine koronare Herzerkrankung (CHD) zu Studienbeginn. Unter diesen Frauen wurden in weiterer Folge bei 22,7 % der mit Placebo, bei 7,1 % der mit Raloxifen 60 mg und bei 15 % der mit Raloxifen 120 mg behandelten Teilnehmerinnen koronare oder zerebrovaskuläre Ereignisse berichtet.

Raloxifen führte nach einer Nachbeobachtung von 4 Jahren zu einer Reduktion des Gesamt- und LDL-Cholesterins, nicht jedoch zu einer Erhöhung des HDL-Cholesterins. Die Senkung der Lipidfraktionen wurde bereits 6 Monate nach Therapiebeginn beobachtet. Die Triglyzeride sanken in der Placebogruppe um 1,1 % signifikant ab, während sie in beiden Raloxifen-Gruppen um 1,5 % anstiegen.

Brustkrebs

Als häufigstes Malignom der Frau in westlichen Industrieländern stellt Brustkrebs eine der häufigsten Todesursachen dar. Estrogene gelten als Promotoren von Brustkrebszellen. Postmenopausale Frauen mit erhöhtem Estrogen-

serumspiegel zeigen das höchste Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken [18–21].

Tamoxifen als SERM führt zu einer Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls bei estrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomen [22–24] und reduziert die Inzidenz von kontralateralem Brustkrebs. Tamoxifen hatte in einer Präventionsstudie der NSABP [5] eine signifikante Reduktion invasiver und nichtinvasiver Mammakarzinome um 50 % gezeigt, während in zwei europäischen Studien [25, 26] dieser Effekt nicht zu beobachten war.

Raloxifen hemmt das Wachstum estrogenabhängiger Mammakarzinome im Tiermodell [27, 28].

Brustkrebsinzidenz

In der MORE-Studie [29] wurde nach einem medianen Beobachtungszeitraum eine 76%ige Reduktion neu diagnostizierter Brustkarzinome berichtet. Insgesamt traten während des Beobachtungszeitraums 54 Fälle von Brustkrebs auf, 40 invasiv-duktales und 12 Fälle von duktalem *Carcinoma in situ* (DCIS), bei 2 Fällen konnten keine Angaben bezüglich der Invasivität gemacht werden. 13 Fälle von invasivem Brustkrebs traten bei 5129 Frauen unter Raloxifen auf (RR 0,24; 95%-CI: 0,13–0,44; $p < 0,001$), 27 Fälle in der 2576 Frauen umfassenden Placebo-Gruppe. Zwischen Raloxifen 60 mg und 120 mg war kein signifikanter Unterschied bezüglich Reduktion von Brustkrebs gegeben. Rechnerisch müßte man 126 Frauen für 40 Monate mit Raloxifen behandeln, um ein Mammakarzinom zu verhindern. Bei 35 Fällen von invasivem Brustkrebs waren die Steroidrezeptoren bekannt. Für estrogenrezeptorpositive Karzinome betrug die Reduktion 90 % (RR 0,10; 95%-CI: 0,04–0,24). Für estrogenrezeptornegative Tumoren wurde hingegen keine signifikante Änderung der Inzidenz beschrieben (RR 0,88; 95%-CI: 0,26–3,00) (Tab. 1).

Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 4 Jahren zeigten sich vergleichbare Daten [30], die Inzidenz aller Brustkrebs sank unter Raloxifen um 62 % (RR 0,38; 95%-CI: 0,24–0,58), estrogenrezeptorpositive Karzinome wurden um 84 % (RR 0,16; 95%-CI: 0,009–0,30) reduziert, die Rate der estrogenrezeptornegativen Karzinome wurde hingegen nicht beeinflusst.

Serumestradiol und Brustkrebs

Serumestrogene waren bei 7290 Teilnehmerinnen bekannt. In der Raloxifen-Gruppe zeigten sich niedrigere Raten von Brustkrebs verglichen mit Placebo unabhängig vom Estrogenspiegel. Die Frauen mit den höchsten Estrogenwerten in der Raloxifen-Gruppe verzeichneten jedoch die größte Risikoreduktion für Brustkrebs verglichen mit Frauen, die gleich hohe Estrogenspiegel aufwiesen und Placebo einnahmen. So zeigte sich eine Risikoreduktion für Mammakarzinom bei einem Serumestradiol von über 10 pmol/l um 76 % (95%-CI: 53–88), hingegen zeigte Raloxifen keinen protektiven Effekt bei Frauen mit einem Estrogenspiegel unter der Nachweisgrenze [31]. In einer Subgruppe des MORE-Kollektivs wird im sogenannten CORE-Trial (Continuing Outcomes Relevant to Evista) die Brustkrebsrate für weitere vier Jahre evaluiert werden.

Die präventiven Eigenschaften von Raloxifen werden derzeit im STAR-Trial [32] der NSABP untersucht. In dieser prospektiven, doppelblind geführten Studie erhalten Frauen mit einem erhöhten Risiko nach dem Gail-Modell [33] entweder Tamoxifen oder Raloxifen.

Mammographische Brustdichte [34]

Eine erhöhte mammographische Brustdichte gilt als Risikofaktor für Brustkrebs [35–38]. Die Brustdichte ist individuell

unterschiedlich und kann durch exogene [39, 40] und endogene [41] Hormone und den Body-mass-Index variieren.

In einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studie [42] wurden 619 postmenopausale Frauen in 10 Ländern untersucht. Das Alter der Frauen betrug zwischen 45 und 60 Jahren (Median: 53 Jahre), die mittlere Dauer seit der Menopause betrug 6 Jahre. Die Teilnehmerinnen erhielten entweder 60 oder 150 mg/die Raloxifen, konjugierte Estrogene in einer Dosierung von 0,625 mg/die oder Placebo. Mammographien in zwei Ebenen wurden zu Studienbeginn und nach 2 Jahren Therapie durchgeführt und die Dichte der Brust digital ausgewertet.

Nach zwei Jahren Einnahme von konjugierten Estrogenen stieg die Brustdichte im Vergleich zu den anderen Therapieformen signifikant um 1,2 % an, während sie bei Placebo um 1,3 % sank, ebenso bei Raloxifen 60 mg um 1,5 % und bei Raloxifen 150 mg um 1,7 %. Im Vergleich zum Ausgangswert sank die Brustdichte in beiden Raloxifen-Gruppen ($p = 0,002$ bzw. $p < 0,001$) und für Placebo ($p = 0,003$) signifikant. Die Brustdichte unter Estrogen-Therapie stieg zwar um 1,2 % innerhalb von zwei Jahren an, dieser Wert erreichte jedoch nicht statistische Signifikanz (95%-CI: $-0,6$ – $3,0$; $p = 0,611$).

Tumorzellkinetik und Apoptose

Raloxifen zeigt antiproliferative Effekte an estrogenrezeptorpositiven Tumorzellen der MCF7-Zellreihe [43]. Die Effekte von Raloxifen auf den Proliferationsmarker Ki67 und die Apoptose wurden in einer placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studie untersucht.

Postmenopausale Frauen (50–80 Jahre, Median: 66 Jahre) mit histologisch verifiziertem Brustkrebs erhielten 14 Tage vor der Operation randomisiert entweder Placebo oder 60 mg/die Raloxifen oder 600 mg/die Raloxifen. Eine Stanzbiopsie erfolgte zur Diagnosesicherung 14 Tage vor der Operation. Während der Operation wurde ein entsprechend repräsentables Tumorstück zur weiteren Untersuchung gewonnen.

143 Patientinnen konnten vollständig ausgewertet werden [44]. 98,6 % der Frauen hatten invasive Karzinome, 83,2 % der Tumoren waren estrogenrezeptor (ER)-positiv. Bei Patientinnen mit ER-positiven Tumoren erhöhte sich unter Placebo Ki67 um 7 % zur Ausgangsuntersuchung. Im Gegensatz dazu sank Ki67 unter Raloxifen 60 mg/die signifikant um 21 % gegenüber Placebo ($p = 0,015$); bei Raloxifen 600 mg/die sank Ki67 um 14 % ($p = 0,064$). Für ER-negative Tumoren konnte kein Absinken des Ki67 beobachtet werden. Die Apoptose wurde durch Raloxifen nicht beeinflusst.

Endometrium

Proliferationssteigernde Effekte von SERMs sind in zahlreichen Publikationen beschrieben [45–48]. Tamoxifen stei-

Tabelle 1: Brustkrebsinzidenz und -charakteristik Raloxifen vs. Placebo

	Placebo	Raloxifen	Relatives Risiko (RR)
Anzahl	2.576	5.129	
Frauenjahre	7.484	15.007	
Invasiver Brustkrebs	27	13	0,24 (0,13–0,44)
Rate per 1000 Frauenjahre	3,6	0,9	
Brustkrebs gesamt	32	22	0,35 (0,21–0,58)
Rate per 1000 Frauenjahre	4,3	1,5	
ER-positiver Brustkrebs	20	4	0,10 (0,04–0,24)
ER-negativer Brustkrebs	4	7	0,88 (0,26–3,00)
ER unbekannt	3	2	

gert die Inzidenz für Endometriumkarzinome auf das Vierfache [49, 50]. Im Tiermodell ist ein stimulierender Effekt von Raloxifen auf das Endometrium nicht nachzuweisen [51]. Am Menschen wurden die Auswirkungen von Raloxifen in einer Publikation beschrieben, die Patientinnen aus sechs [8, 13, 52] klinischen Studien mit insgesamt 1157 postmenopausalen Frauen mit Uterus zusammenfaßt [53]. Hierbei konnte keine Zunahme der Endometriumdicke nachgewiesen werden. Postmenopausale Blutungen waren gleich häufig wie in der Placebo-Gruppe. Während der Studie wurde kein Fall von Endometriumkarzinom unter Raloxifen oder Placebo berichtet. Hierbei unterscheidet sich Raloxifen maßgeblich von Tamoxifen. Auch die unter Tamoxifen häufig zu beobachtende Erscheinung, daß im transvaginalen Ultraschall ein deutlich dickeres Endometrium als tatsächlich vorgetäuscht wird [54], war unter Raloxifen nicht zu beobachten.

Nebenwirkungen im Rahmen der MORE-Studie

Thromboembolische Ereignisse

In der MORE-Studie zeigten 24,2 % der Frauen nach 36 Monaten schwerwiegende oder unerwünschte Wirkungen. Ein kausaler Zusammenhang wurde zwischen thromboembolischen Ereignissen, wie Thrombophlebitis tiefer Venen und Lungenembolien, und Raloxifen angenommen. Nach 40 Monaten zeigten 1 % der Frauen unter Raloxifen und 0,3 % unter Placebo thromboembolische Ereignisse (RR 3,1; 95%-CI: 1,5–6,2). Kein Unterschied war zwischen den Dosierungen von Raloxifen zu beobachten.

Diabetes mellitus

In der Raloxifen-Gruppe (1,2 %) wurde signifikant häufiger Diabetes mellitus neu diagnostiziert. In der Placebo-Gruppe wurde bei 0,5 % der Frauen Diabetes neu festgestellt ($p = 0,009$). Kein Unterschied wurde bezüglich Nüchternblutzuckerspiegel ($p = 0,15$) und HbA_{1c} ($p = 0,75$) vorgefunden.

Tabelle 2: Nebenwirkungen Raloxifen vs. Placebo

Nebenwirkung	Placebo (%)	Raloxifen 60 mg (%)	Raloxifen 120 mg (%)	P
Grippeähnliche Beschwerden	11,4	13,5	13,4	0,01
Wallungen	6,4	9,7	11,6	< 0,001
Hypertonie	9,0	6,9	7,5	0,01
Wadenkrämpfe	3,7	7,0	6,9	< 0,001
Flüssigkeit im Cavum uteri	5,7	8,1	8,7	0,02
Periphere Ödeme	4,4	5,2	6,5	0,01
Hypercholesterinämie	4,7	2,2	1,9	< 0,001
Vaginale Blutungen	3,1	3,4	2,8	0,99
Hämaturie	2,1	1,4	1,3	0,007
Brustschmerzen	2,5	2,4	2,7	0,94
Bradykardie	1,2	0,5	0,7	0,01
Diabetes	0,5	1,2	1,1	0,01
Thromboembolische Erkrankungen	0,3	1,0	0,9	0,002
Tiefe Beinvenenthrombose	0,2	0,7	0,8	0,002
Pulmonalembolie	0,1	0,4	0,3	0,08
Endometriumkarzinom	0,2	0,2	< 0,1	0,67

Vaginale Blutungen

Vaginale Blutungen wurden bei 3,1 % aller Frauen unter Placebo, bei 3,4 % unter 60 mg Raloxifen und bei 2,8 % unter Raloxifen 120 mg berichtet ($p = 0,99$).

Brustschmerzen

Brustschmerzen waren in allen Kollektiven vergleichbar gering ($p = 0,94$).

Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hämaturie, Bradykardie

Diese Nebenwirkungen waren in der Raloxifen-Gruppe signifikant seltener als in der Placebo-Gruppe (Tab. 2).

Klimakterische Beschwerden

9,8 % aller Frauen beendeten die Studie vorzeitig aufgrund von klimakterischen Beschwerden. Hitzewallungen führten bei 0,1 % unter Placebo, 0,7 % unter Raloxifen 60 mg und bei 0,5 % unter Raloxifen 120 mg zum vorzeitigen Studienaustritt.

Gesamtmortalität und Todesursachen

Kein Unterschied wurde in bezug auf die Gesamtmortalität innerhalb der Behandlungsgruppen gefunden (Placebo 1,0 % und Raloxifen 0,8 %). Die Todesursachen unterschieden sich statistisch nicht.

Literatur

- Kaufmann RF, Bryant HU. Selective estrogen receptor modulator. Drug News Perspectives 1995; 8: 531–9.
- Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Estrogen replacement therapy fractures in older women. Ann Intern Med 1995; 122: 9–16.
- Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. Ann Intern Med 1985; 102: 319–24.
- Lufkin KG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, Judel HL, Caplan RH, Riggs BL, Redmond CK, Karanak M, Cronin WM, Vogel V, Rabidou A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiv E, Ford L, Walmak N. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann Intern Med 1992; 117: 1–9.
- Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifene for the prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371–88.
- Powles TJ, Hickish T, Kanis JA et al. Effect of tamoxifene on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. J Clin Oncology 1996; 14: 78–84.
- Resch A, Biber E, Seifert M, Resch H. Evidence that tamoxifene preserves bone density in late postmenopausal women with breast cancer. Acta Oncol 1998; 37: 661–4.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med 1997; 337: 1641–7.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. 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. J Am Med Ass 1999; 282: 637–45.
- Melton LJ 3rd. Epidemiology of spinal osteoporosis. Spine 1997; 22 (Suppl 24): 2S–11S.
- Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, Segal M, Genant HK, Cummings SR. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. Ann Intern Med 1998; 128: 793–800.
- Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. Arch Intern Med 2002; 162: 1140–3.
- Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, Shah AS, Anderson PW. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. J Am Med Ass 1998; 279: 1445–51.
- Saitta A, Altavilla D, Cucinotta D, Morabito N, Frisina N, Corrado F, D'Anna R, Lasco A, Squadrito G, Gaudio A, Cancellieri F, Arcoraci V, Squadrito F. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma NO concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 1512–9.
- Wenger NK, Barrett-Connor E, Collins P, Grady D, Kornitzer M, Mosca L, Sashegyi A, Baygani SK, Anderson PW, Moscarelli E. Baseline characteristics of participants in the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) trial. Am J Cardiol 2002; 90: 1204–10.

16. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK, Collins P, Grady D, Kornitzer M, Moscarelli E, Paul S, Wright TJ, Heltzerbrand JD, Anderson PW. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 2001; 88: 392–5.
17. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, Rautaharju P, Harper KD. The MORE Investigators Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *J Am Med Ass* 2002; 287: 847–57.
18. Dorgan JF, Longcope C, Stephenson HE Jr, Falk RT, Miller R, Franz C, Kahle L, Campbell WS, Tangrea JA, Schatzkin A. Relation of prediagnostic serum estrogen and androgen levels to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 533–9.
19. Toniolo PG, Levitz M, Zelniuch-Jacquette A, Banerjee S, Koenig KL, Shore RE, Strep P. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 190–7.
20. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Stone K, Browner W, Cummings SR. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 270–7.
21. Hankinson SE, Willett WC, Manson JE, Colditz GA, Hunter DJ, Spiegelman D, Barbieri RL, Speizer FE. Plasma sex steroid hormone levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1292–9.
22. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, Dimitrov NV, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479–84.
23. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, Costantino J, Redmond C, Fisher ER, Bowman DM, Deschenes L, Dimitrov NV, Margoless RG, Robidoux A, Shibata H, Terz J, Paterson AHG, Feldman MI, Farrar W, Evans J. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529–42.
24. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–67.
25. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy A, Viggers J, Davey J. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98–101.
26. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, Rotmensz N, Boyle P. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352: 93–7.
27. Gottardis MM, Jordan VC. Antitumor actions of keoxifene and tamoxifen in the N-nitrosomethylurea-induced rat mammary carcinoma model. *Cancer Res* 1987; 47: 4020–4.
28. Anzano MA, Peer CW, Smith JM, Mullen LT, Shrader MW, Logsdon DL, Driver CL, Brown CC, Roberts AB, Sporn MB. Chemoprevention of mammary carcinogenesis in the rat: combined use of raloxifene and 9-cis-retinoic acid. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 123–5.
29. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *J Am Med Ass* 1999; 281: 2189–97.
30. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, Farrerons J, Karasik A, Mellstrom D, Ng KW, Stepan JJ, Powles TJ, Morrow M, Costa A, Silfen SL, Walls EL, Schmitt H, Muchmore DB, Jordan VC, Ste-Marie LG. 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: 125–34.
31. Cummings SR, Duong T, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. The Multiple-Outcomes-of-Raloxifene-Evaluation-MORE-Trial. *J Am Med Ass* 2002; 287: 216–20.
32. Kelmanski A. The Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR trial) for the prevention of breast cancer. *Hawaii Med J* 2002; 61: 209–10.
33. Gail MH, Brinton LA, Byar DB, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879–86.
34. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Little LE, Yaffe MJ, Titchler DL. The relationship of anthropometric measures to radiological features of the breast in premenopausal women. *Br J Cancer* 1998; 78: 1233–8.
35. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976; 37: 2486–92.
36. Boyd NF, Lockwood GA, Martin LJ, Knight JA, Jong RA, Fishell E, Byng JW, Yaffe MJ, Titchler DL. Mammographic densities and risk of breast cancer among subjects with a family history of this disease. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1404–8.
37. Yaffe MJ, Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell E, Lockwood GA, Little LE, Titchler DL. Breast cancer risk and measured mammographic density. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7 (Suppl 1): S47–S55.
38. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, Lockwood GA, Titchler DL, Yaffe MJ. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 670–5.
39. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O, Bassett LW, Wasilaukas C, Bush T, Barrett-Connor E. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262–9.
40. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA, Key CR, Linver MN. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998; 209: 511–8.
41. White E, Velentgas P, Mandelson MT, Lehman CD, Elmore JG, Porter P, Yasui Y, Taplin SH. Variation in mammographic breast density by time in menstrual cycle among women aged 40–49 years. *J Natl Cancer Inst* 1998; 17: 906–10.
42. Freedman M, San Martin J, O'Gorman J, Eckert S, Lippman ME, Lo SC, Walls EL, Zeng J. Digitized mammography: a clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen, or placebo. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 51–6.
43. Fuchs-Young R, Iversen P, Shelton P, Layman N, Hale L, Short L, Magee D, Sluka J, Glasebrook A, Bryant H, Palkowitz A. Preclinical demonstration of specific and potent inhibition of mammary tumor growth by new selective estrogen receptor modulators (SERMs). 88. Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1997; 38: 573.
44. Dowsett M, Bundred NJ, Decensi A, Sainsbury RC, Lu Y, Hills MJ, Cohen FJ, Veronesi P, O'Brien ME, Scott T, Muchmore DB. Effect of raloxifene on breast cancer cell Ki67 and apoptosis: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial in postmenopausal patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention* 2001; 10: 961–6.
45. Ke HZ, Paralkar VM, Grasser WA, Crawford DT, Qi H, Simmons HA, Pirie CM, Chizy-Frink KL, Owen TA, Smock SL, Chen HK, Jee WS, Cameron KO, Rosati RL, Brown TA, Dasilva-Jardine P, Thompson DD. Effects of CP-336,156, a new, nonsteroidal estrogen agonist/antagonist, on bone, serum cholesterol, uterus and body composition in rat models. *Endocrinology* 1998; 139: 2068–76.
46. Sato M, Rippey MK, Bryant HU. Raloxifene, tamoxifen, nafoxidine, or estrogen effects on reproductive and nonreproductive tissues in ovariectomized rats. *FASEB J* 1996; 10: 905–12.
47. Kleinman D, Karas M, Danilenko M, Arbeli A, Roberts CT Jr, LeRoith D, Levy J, Sharoni Y. Stimulation of endometrial cancer cell growth by tamoxifen is associated with increased insulin-like growth factor (IGF)-I induced tyrosine phosphorylation and reduction in IGF binding proteins. *Endocrinology* 1996; 137: 1089–95.
48. Willen R, Lindahl B, Andolf E, Ingvar C, Liedman R, Ranstam J. Histopathologic findings in thickened endometria, as measured by ultrasound in asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients on various adjuvant treatment including tamoxifen. *Anticancer Res* 1998; 18: 667–76.
49. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermarck B, Glas U, Mattsson A, Silfversward C, Skoog L, Somell A, Theve T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; 1: 117–20.
50. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 684–90.
51. Wakeling AE, Valcaccia B, Newbould E, Green LR. Non-steroidal antioestrogens-receptor binding and biological response in rat uterus, rat mammary carcinoma and human breast cancer cells. *J Steroid Biochem* 1984; 20: 111–20.
52. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Calan RH, Knickerbocker RK, Riggs BL. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1747–54.
53. Davies GC, Huster WJ, Shen W, Mitlak B, Plouffe L Jr, Shah A, Cohen FJ. Endometrial response to raloxifene compared with placebo, cyclical hormone replacement therapy, and unopposed estrogen in postmenopausal women. *Meno-pause* 1999; 6: 188–95.
54. Gerber B, Krause A, Muller H, Reimer T, Kulz T, Makovitzky J, Kundt G, Friese K. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3464–70.

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Seifert

Geboren 1959 in Wien, 1978 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Wien, Promotion 1986. Danach an der Universitäts-Frauenklinik Wien. Assistenzarzt von 1988–1994, ab 1994 Facharzt für Geburtshilfe und Gynäkologie. Seit 1994 auch Oberarzt und stellvertretender Leiter der Abteilung für Spezielle Gynäkologie. Studienaufenthalte in Paris, Jerusalem, Prag und Zürich. Weiterbildung in Senologie. Habilitation im Jahr 2000, Professor für Geburtshilfe und Gynäkologie 2001.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung