

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

ZILLER V, GOTTSCHALK M, HADJI P

*Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes von Raloxifen in  
Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose*

*Journal für Menopause 2004; 11 (1) (Ausgabe für Deutschland)  
30-35*

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://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**



# Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes von Raloxifen in Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose

V. Ziller, M. Gottschalk, P. Hadji

Die Osteoporose zählt heute mit ca. 4–6 Millionen betroffenen Patienten zu einer der bedeutendsten Volkskrankheiten in Deutschland. Etwa 30 % der Patienten werden nach einer osteoporosebedingten Fraktur hilfsbedürftig, ca. 20 % pflegebedürftig, und ca. 15–20 % der Patienten versterben im ersten postoperativen Jahr nach einer Schenkelhalsfraktur. Die osteoporosebedingte Fraktur führt somit zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität sowie der Lebenserwartung. Bei Frauen bedingt der physiologische Abfall des Estradiolspiegels im Rahmen der Menopause ca. 80–90 % der Osteoporose (Typ-I- bzw. postmenopausale Osteoporose). Daneben gibt es noch eine Reihe von Erkrankungen sowie Medikamente, welche ebenfalls einen deletären Einfluß auf den Knochenstoffwechsel und die Knochenmasse ausüben. Nicht zuletzt aus diesem Grund stellt die Prävention der Volkskrankheit Osteoporose eine gesundheitspolitische Herausforderung höchster Priorität dar.

Bei Raloxifen handelt es sich um das erste, seit 1998 für die Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassene Präparat aus der Gruppe der SERMs. Unter Raloxifen kommt es hierbei zu erwünschten positiven Wirkungen auf den Knochen- und Fettstoffwechsel, ohne jedoch einen negativen Effekt auf die Brustdrüse und das Endometrium auszuüben. Als Kontraindikation zu beachten sind bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene Thromboembolien, da unter der Therapie vermehrt thromboembolische Ereignisse aufgetreten sind, und zwar in einer Größenordnung, wie sie auch unter einer Therapie mit weiblichen Sexualhormonen (HRT) beschrieben wurde.

Am Knochen findet eine Umkehrung eines progredienten Knochenmasseverlustes durch eine Hemmung der osteoklastischen Aktivität statt. Hierbei kommt es zu einer Zunahme der Knochendichte und zu einer signifikanten Senkung des Risikos für das Auftreten klinisch auffälliger Frakturen von 68 % bereits im ersten Jahr der Therapie. Nach einer Therapiedauer von 3 Jahren zeigte sich im Rahmen der Auswertung der Röntgenbilder der Teilnehmerinnen der MORE-Studie (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) bei Frauen mit Osteoporose eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten der ersten morphometrisch nachweisbaren Fraktur von 55 %. Dieser Effekt hielt auch im vierten Jahr der Behandlung an. Aufgrund der oben aufgeführten Studienergebnisse, wurde im Rahmen der evidenzbasierten Leitlinien des Dachverbands Osteologie (DVO) Raloxifen, äquivalent zu den Aminobisphosphonaten, mit der A-Klassifizierung als Mittel der ersten Wahl bei der Therapie der postmenopausalen Osteoporose eingestuft. Als häufigste Nebenwirkungen wurden eine erhöhte Rate von Hitzewallungen und Wadenkrämpfen unter der Therapie beobachtet.

Zusammenfassend zeigt sich ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis, so daß mit Raloxifen ein effektives Mittel zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose zur Verfügung steht, wobei besonders durch die Reduktion der Inzidenz des rezeptorpositiven Mammakarzinoms sowie möglicherweise auch durch die protektiven Wirkungen am kardiovaskulären System für die Patienten wichtige Zusatznutzen bestehen.

**Schlüsselwörter:** Osteoporose, Raloxifen, Fraktur, Mammakarzinom, Estrogene

**The Use of Raloxifene In Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis.** Osteoporosis is a chronic, multifactorial, and age-related disease affecting about 4–6 million patients in Germany. It is characterised by a low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, which lead to increased bone fragility and a higher risk of fracture. One out of three postmenopausal women is affected by an osteoporosis-related fracture, 15 % to 20 % of patients die within the first year after hip fracture. In women, 80 % to 90 % of the postmenopausal osteoporosis (type I) is a consequence of the physiological menopausal reduction of estradiol levels. Additionally, a number of further risk factors, diseases and pharmacological treatments with deleterious effect on bone metabolism exists.

Raloxifene is the first SERM for the prevention and therapy of osteoporosis. Raloxifene showed a positive effect on bone and lipid metabolism without showing any effect on the endometrium and a risk reduction on breast cancer. Prior history of thromboembolic diseases or severe climacteric symptoms are accepted contraindications.

Antiresorptive therapy with raloxifene leads to a significant increase of bone mineral density due to suppression of osteoclastic activity. The randomized, double blinded, placebo controlled, Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) hereby comprised a risk reduction of 68 % of clinical vertebral fractures during the first year of therapy. Three years of therapy showed a risk reduction of 55 % of first morphometric fracture. This effect sustained during the fourth year of the study. Due to the conclusive study results, raloxifene was classified in category A of the evidence based guidelines of the Dachverband Osteologie (DVO) equivalent to bisphosphonates.

In summary raloxifene has a positive risk-benefit ratio with a sustained reduction of osteoporotic fractures as well as a reduction of the incidence of receptor positive breast cancer and possibly cardiovascular disease. *J Menopause* 2004; 11 (1): 30–5.

**Key words:** osteoporosis, raloxifene, fracture, breast cancer, estrogen

Mit Eintritt in die Wechseljahre kommt es aufgrund des physiologischen Abfalls der ovariellen Estrogenproduktion zu multiplen funktionellen Veränderungen im weiblichen Körper. Neben den häufig auftretenden vegetativen Befindlichkeitsstörungen entstehen auch Langzeitfolgen des Estrogenmangels mit einem erhöhten Risiko für chronische Erkrankungen [1]. Auch die primäre postmenopausale Osteoporose ist eine Folge des chronischen Hormonmangels, bei der es zu einem übermäßigen Abbau der Knochensubstanz mit Störung der Mikroarchitektur kommt [2]. Dies führt zu den typischen osteoporosebedingten Frakturen, die für die Betroffenen eine drastische Einschränkung der Lebensqualität und Lebenserwartung nach sich ziehen [3]. In Deutschland sind vier bis sechs Millionen Frauen von der Osteoporose betroffen. Jede dritte Frau

erleidet im Laufe ihres Lebens eine osteoporoseassoziierte Fraktur, wobei in den kommenden Jahren mit einer deutlichen Zunahme der Inzidenz zu rechnen ist. Diese Zahlen zeigen die Notwendigkeit für eine wirksame Prävention und Therapie [4]. Als erster auf dem Markt erhältlicher selektiver Estrogenrezeptormodulator (SERM) zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose stellt Raloxifen eine potente Möglichkeit dar, den durch den Estrogenmangel bedingten Abbau des Knochens über eine Interaktion mit den physiologischen Regulationsmechanismen des Knochenstoffwechsels zu stoppen [5]. Die folgende Arbeit soll einen systematischen Überblick über das Wirkungsprofil von Raloxifen geben und die Wirkungen und möglichen Nebenwirkungen darstellen.

Von der Philipps-Universität Marburg, Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie, Arbeitsbereich Menopause/Gynäkologische Osteologie

Korrespondenzadresse: Volker Ziller, Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie der Philipps-Universität Marburg, D-35037 Marburg, Pilgrimstein 3; E-Mail: ziller@mail.uni-marburg.de

## Pathophysiologie der postmenopausalen Osteoporose

Der Knochenstoffwechsel der Frau zeigt einen altersabhängigen respektive hormonabhängigen Verlauf. Mit dem Einsetzen der Pubertät erfolgt eine anabole, estrogenabhängige Phase mit einem Wachstumsschub und Aufbau von Muskel- und Knochenmasse bis zum Erreichen der sogenannten „peak bone mass“ um das 25. bis 30. Lebensjahr. Während bei Jungen eine lineare Beziehung zwischen dem Aufbau der Muskelmasse und Knochenmasse besteht, wird bei Mädchen mit dem Eintritt der Pubertät im Verhältnis zur Muskelmasse jedoch deutlich mehr Knochenmasse aufgebaut als vor der Menarche. Dies macht den Einfluß der weiblichen Sexualhormone auf die Regulation des Knochenstoffwechsels deutlich, wobei es offenbar zu einer Veränderung des Set-Points im physiologisch angestrebten Verhältnis zwischen Muskel- und Knochenmasse kommt [6]. Nach Erreichen der „peak bone mass“ folgt im weiteren Verlauf des Lebens eine Plateauphase, in der die Knochenmasse und die Knochenmineraldichte bei regelmäßigen Menstruationszyklen weitgehend erhalten bleiben. Auch in dieser stabilen Phase unterliegt der Knochen einem stetigen Auf- und Abbau, dem sogenannten „Bone Remodelling“ [7]. Mit Einsetzen der Wechseljahre wird durch den postmenopausal einsetzenden Estradiolmangel die über die Estrogene bewirkte Hemmung der osteoklastären Resorption aufgehoben. Der Remodellingzyklus wird auf ein höheres Frequenzniveau eingestellt. Dies führt zu einer höheren Geschwindigkeit im Auf- und Abbau. Durch die gesteigerte osteoklastäre Aktivität entsteht eine größere Anzahl sowie tiefere Resorptionslakunen, die durch die osteoblastäre Leistung nicht mehr vollständig aufgefüllt werden. Es resultiert eine negative Bilanz, welche zu einer Ausdünnung der Knochenbälkchen führt. Bei weiterem Fortbestehen der katabolen Stoffwechsellage kommt es bis zum Verlust der Querverbindungen, die für die Bruchfestigkeit des Knochens von besonderer Bedeutung sind. Dies führt vor allem bei Knochen mit einem hohen Anteil an trabekulärer Struktur, wie zum Beispiel den Wirbelkörpern, zu den osteoporosetypischen Sinterungsfrakturen.

Das Risiko für das Entstehen osteoporotischer Frakturen ist nicht für alle Frauen identisch, sondern ergibt sich aus der Summe einer Vielzahl von Faktoren. So ist die maximale Knochenmasse („peak bone mass“) zumindest teilweise genetisch determiniert, wird aber auch durch Lebensweise, Ernährung, Bewegung, Medikamente und andere äußere Einflüsse bestimmt. Ein weiterer Reiz für den Knochen, neue Knochensubstanz gezielt aufzubauen, entsteht gemäß dem Wolff'schen Gesetz durch muskuläre Zugkräfte bei körperlicher Belastung. Bewegung und ausgewogenes Muskeltraining sind somit additiv wirkende, protektive Faktoren, die für den Erhalt der Knochengesundheit von entscheidender Bedeutung sind. Die Krafteinwirkung über die sogenannten Microstrains stimuliert Dehnungsrezeptoren und vermittelt einen Proliferationsreiz. Zusätzlich besteht eine verbesserte Koordination und Muskelkraft, die zu einer Verminderung des Sturzrisikos, einer der entscheidendsten Risikofaktoren für eine Fraktur, führt [3, 8].

### Diagnostik und Prävention der Osteoporose

Die Grundlage jeder osteoprotektiven Therapie sollte die konsequente Durchführung der sogenannten Basismaßnahmen sein, über die eine deutliche Reduktion der individuellen Risikofaktoren erfolgt. Ein vollständiges Konzept

schließt eine knochenstoffwechselfreundliche Lebensführung und Ernährung mit ausreichend Bewegung und Sonnenexposition, die Einschränkung schädlicher Genussmittel und eine Sturzrisikoprophylaxe ein. Bei entsprechendem Risiko ist auch die regelmäßige Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung unverzichtbar [9].

Die Diagnose der Osteoporose, als Kombination aus Anamnese mit Erfassung der Risikofaktoren, körperlicher Untersuchung, Knochendichtemessung und weiterer radiologischer und laborchemischer Untersuchungen, erfordert darüber hinaus eine individuell adaptierte, spezifische medikamentöse Therapie [10].

Wie aus der Pathophysiologie ersichtlich, spielen die Sexualhormone eine entscheidende Rolle in der Entstehung der primären, postmenopausalen Osteoporose. Mit der konventionellen Hormonersatztherapie (HRT) besteht seit Jahrzehnten eine wirkungsvolle Option in der Prävention des postmenopausal einsetzenden Knochensubstanzverlustes. Am Knochen führen Estrogene über eine direkte, rezeptorvermittelte Wirkung an Osteoblasten über autokrine und parakrine Wirkungen zu einer Hemmung der Osteoklasten und einer Stimulation der Osteoblastentätigkeit. Neben einer Normalisierung der zuvor gesteigerten Knochenresorption führt dies zu einem dosisabhängigen Anstieg der Knochenmineraldichte [11]. Zusätzlich kommt es über eine gesteigerte Vitamin-D-Synthese zu einer verbesserten intestinalen Kalziumresorption. Weitere extraskeletale, frakturrelevante Wirkungen liegen in einer gesteigerten muskulären Durchblutung und einer Verbesserung der neuromuskulären Erregbarkeit. Die Durchführung einer HRT zum Ausgleich des Estrogenmangels birgt jedoch auch Risiken. Aus diesem Grunde muß vor Einleitung einer HRT immer eine ausführliche Nutzen-Risiko-Abwägung im Gespräch mit der Patientin vorausgehen.

### Das Prinzip der selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs)

Ziel der Entwicklung der SERMs war es, über die physiologische Signalkette des Estrogenrezeptors, gewebspezifische estrogenagonistische Wirkungen am Knochenstoffwechsel sowie estrogenantagonistische Wirkungen am Uterus und an der Brustdrüse zu erzielen. Der erste selektive Estrogenrezeptormodulator, der im Rahmen der adjuvanten Therapie des rezeptorpositiven Mammakarzinoms in die klinische Praxis eingeführt wurde, war Tamoxifen. Neben der positiven Wirkung auf die Brustdrüse zeigt das Profil von Tamoxifen einen günstigen Effekt auf den Knochenstoffwechsel und die Knochenmineraldichte sowie auf den Fettstoffwechsel. In bezug auf den Uterus sind allerdings eine stimulatorische Wirkung und eine erhöhte Rate an Endometriumkarzinomen bekannt.

Seit 1998 steht mit Raloxifen, chemisch ein synthetisches Benzothiophenderivat, als SERM der 2. Generation eine Substanz zur Verfügung, welche ihre pharmakologische Wirkung durch direkte Interaktion mit dem Estrogenrezeptor entfaltet. Hierbei kommt es über eine physiologische Signalkette zu gewebspezifischen, estrogenagonistischen Wirkungen am Knochenstoffwechsel und am kardiovaskulären System sowie zu neutralen bzw. estrogenantagonistischen Wirkungen am Uterus und an der Brustdrüse. Auch wenn die Substanz selbst keine Steroidstruktur besitzt, geht sie spezifische Bindungen mit Estrogenrezeptoren ein und löst über die Modulation des Rezeptors gewebspezifisch teils agonistische, teils antagonistische Effekte aus.

Die agonistische Wirkung am Knochen läßt sich durch die Aktivierung alternativer Signalketten erklären, wie sie

zum Beispiel für das Gen TGF $\beta$ 3 (TGF= Transforming Growth Factor), ein potenter Osteoklasteninhibitor, belegt ist.

Ein weiterer Faktor für die teils gleich-, teils gegensinnige Wirkung der SERMs zum Estrogenrezeptor  $\alpha$  und  $\beta$  und deren gewebsspezifischer Verteilung, die eine hohe Heterogenität aufweist.  $\alpha$ -Rezeptoren finden sich vermehrt an der Brustdrüse, dem Uterus und in der Leber.  $\beta$ -Rezeptoren finden sich im Knochengewebe, den Blutgefäßen, der Lunge und im Urogenitaltrakt. Im ZNS finden sich beide Rezeptoren zu etwa gleichen Teilen, aber durchaus unterschiedlicher Verteilung in den verschiedenen Hirnregionen. Bei gleichzeitigem Vorhandensein von Estrogen und SERMs können diese auch als Antagonisten im klassischen Sinne wirken, indem sie mit den Estrogenen um die Bindungsstelle am Rezeptor konkurrieren und diesen kompetitiv hemmen.

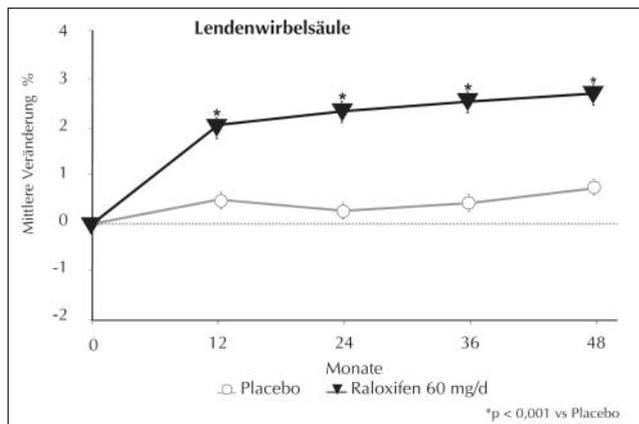
Das Wissen um die antagonisierende Wirkung der SERMs an der Brustdrüse wird seit Jahrzehnten erfolgreich in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt. Mit dem SERM der „ersten Generation“, Tamoxifen, werden die Estrogenrezeptoren des rezeptorpositiven Mammakarzinoms blockiert, was zu einer verminderten Proliferationsrate führt. Hieraus erklärt sich die positive Wirkung auf die Rezidivrate und Überlebenszeit [5, 12–14].

## Spezifische Wirkung von Raloxifen

### Skelettsystem/Osteoporose

Am Knochen zeigt Raloxifen primär eine antiresorptive Wirkung über eine Hemmung der osteoklastären Resorption, während die osteoblastäre Neubildung der Knochenmatrix scheinbar unverändert fortschreitet. Dies führt zur Hemmung des zuvor bestehenden, progredienten Knochensubstanzverlustes, gefolgt von einer Erhöhung der Knochenmineraldichte mit Stabilisierung auf höherem Niveau.

Die MORE-Studie (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) untersuchte 7705 postmenopausale Frauen mit Osteoporose im Rahmen einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie mit einer Zuteilung in drei Gruppen: Placebo, Raloxifen 60 und 120 mg/die. Eine Therapie mit Raloxifen 60 mg täglich führte nach vier Jahren zu einer signifikanten Erhöhung der Knochenmineraldichte gegenüber Placebo von 2,6 % an der Lendenwirbelsäule sowie von 2,1 % am Oberschenkelhals (Abb. 1) [15].



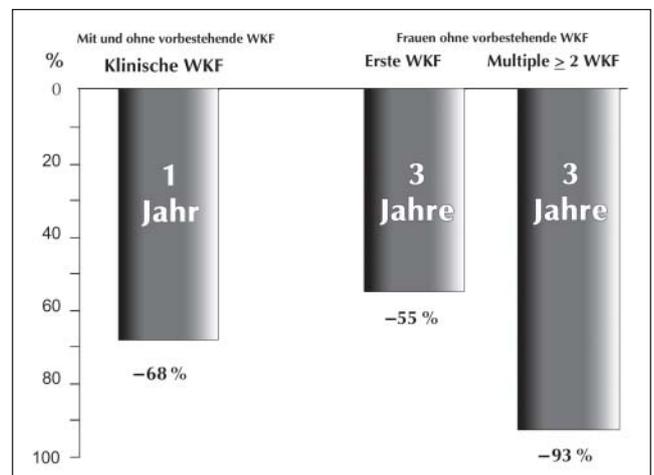
**Abbildung 1:** Anstieg der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule unter einer vierjährigen Therapie mit Raloxifen 60 mg im Vergleich zu Placebo im Rahmen der MORE-Studie; modifiziert nach [15].

Die Ergebnisse der MORE-Studie belegen hinsichtlich des primären Endpunktes der Frakturrate die schnelle und anhaltende Senkung des vertebrale Frakturrisikos. Die Auswertung der Einjahresdaten zeigte eine Risikoreduktion für neue klinische vertebrale Frakturen bei Frauen mit und ohne vorbestehende Frakturen von 68 %. In den ersten drei Jahren reduzierte sich das Risiko für eine Wirbelkörperfraktur bei Frauen ohne vorbestehende Fraktur um 55 %, das für multiple Frakturen um 93 % (Abb. 2) [16–18]. Eine Analyse der Frakturdaten im 4. Behandlungsjahr allein erbrachte im Vergleich zu Placebo eine ebenfalls signifikante Reduktion des vertebrale Frakturrisikos, und zwar in der gleichen Größenordnung, wie sie in den ersten drei Jahren der Therapie beobachtet wurde, so daß von einem anhaltenden fraktursenkenden Effekt unter der Raloxifenbehandlung ausgegangen werden kann.

Primär konnte eine Reduktion des Risikos für extravertebrale Frakturen nicht nachgewiesen werden, jedoch konnte im Rahmen einer Subgruppenanalyse des MORE-Studienkollektivs gezeigt werden, daß auch die Rate an neu auftretenden extravertebralen Frakturen bei Frauen mit vorbestehenden höhergradigen, sog. schweren Wirbelkörperfrakturen (SQ Grad 3) – also bei Frauen mit vorbestehender ausgeprägter Osteoporose – signifikant um 47 % gesenkt wird [19]. Aufgrund dieser mit den Bisphosphonaten vergleichbaren Frakturreduktion erfolgte die A-Klassifizierung im Rahmen der Leitlinien der postmenopausalen Osteoporose des Dachverbandes Osteologie (DVO) [9].

### Kardiovaskuläres System

Raloxifen zeigt am kardiovaskulären System protektive Wirkungen. Dies ist durch die Untersuchung mehrerer Surrogatparameter belegt. So konnte in einer klinischen Studie an postmenopausalen Frauen eine signifikante Reduktion von LDL und Lp(a) sowie Apolipoprotein B gezeigt werden. HDL, Apolipoprotein A1 und Triglyzeride zeigten keine signifikanten Veränderungen [20]. Ferner kommt es im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Senkung des Fibrinogens [21]. Als ebenfalls günstig ist die Wirkung auf das C-reaktive Protein einzustufen. In einer über 6 Monate dauernden placebokontrollierten, klinischen Studie wurde die Wirkung von Raloxifen mit der einer kontinuierlich-kombinierten HRT (konjugierte equine Estrogene 0,625 mg + MPA 2,5 mg) verglichen. Das C-reaktive Protein blieb in der Placebogruppe unverändert. In der Raloxifen-Gruppe kam es zu einer nichtsignifikanten, sechsprozentigen Abnahme des C-reaktiven Proteins,



**Abbildung 2:** Schnelle und anhaltende Reduktion osteoporosebedingter Wirbelkörperfrakturen nach einem und nach drei Jahren einer Therapie mit Raloxifen 60 mg/Tag; modifiziert nach [16–18].

während es unter der Hormontherapie zu einem hochsignifikanten Anstieg dieses kardiovaskulären Risikofaktors kam [21, 22].

In bezug auf tatsächlich auftretende, harte kardiovaskuläre Endpunkte, wie Herzinfarkt und Schlaganfall, ergab sich im Rahmen einer weiteren Auswertung der MORE-Studie in der Gesamtpopulation nach 4jähriger Behandlung kein Unterschied zu Placebo. Bei Frauen mit einem erhöhten kardiovaskulären Ausgangsrisiko zu Beginn der Behandlung konnte jedoch eine signifikante Reduktion des Risikos um 40 % für das Auftreten akuter kardiovaskulärer Ereignisse (koronar und zerebrovaskulär) nachgewiesen werden (Abb. 3) [23]. Das Risiko für tödlich oder nichttödlich verlaufende Schlaganfälle sank signifikant um 61 %.

Weitere Ergebnisse durch derzeit laufenden Studien, wie z. B. der RUTH-Studie (Raloxifene Use in the Heart), werden in Zukunft detailliertere Beurteilungen zur kardio- protektiven Potenz von Raloxifen ermöglichen.

### Brustdrüse

An der Brustdrüse ließ sich für Raloxifen eine protektive Wirkung in bezug auf die Inzidenz des Mammakarzinoms bei Frauen mit Osteoporose nachweisen. In einer Auswertung der gepoolten Dosierungen von Raloxifen in der MORE-Studie über 4 Jahre zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikanter Rückgang neu diagnostizierter Mammakarzinome um 62 %. In Abhängigkeit vom Estrogen-Rezeptor-Status (ER) ergab sich eine Reduktion des Risikos für ein invasives ER-positives Mammakarzinom gegenüber Placebo sogar um 84 %. Die Rate ER-negativer Mammakarzinome blieb aufgrund der estrogenrezeptorvermittelten Wirkung von Raloxifen erwartungsgemäß jedoch unbeeinflusst (Abb. 4) [24].

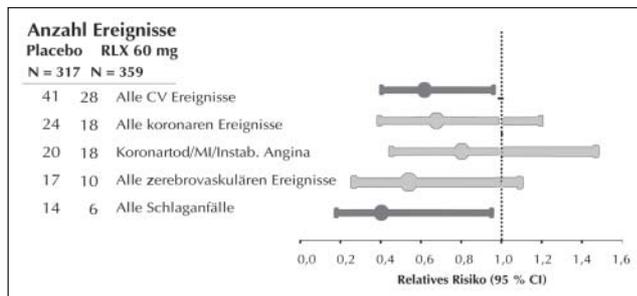


Abbildung 3: Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse in der Hochrisikogruppe im Rahmen der MORE-Studie (4 Jahre; Raloxifen 60 mg/d vs. Placebo); modifiziert nach [23].

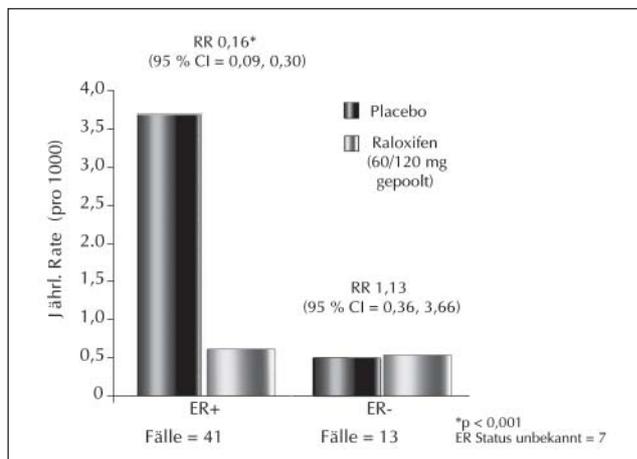


Abbildung 4: Wirkung von Raloxifen auf das Risiko für invasive Mammakarzinome im Rahmen der MORE-Studie (4 Jahre; Raloxifen 60 mg/d vs. Placebo); modifiziert nach [24].

Es ist allerdings noch zu früh, um für den Einsatz von Raloxifen auch zur Primärprävention von Brustkrebs eine endgültige Aussage zu treffen. Mit der derzeit laufenden STAR-Studie (Study of Tamoxifen And Raloxifene) wird dieser Aspekt gezielt im Vergleich zur Wirksamkeit von Tamoxifen im Rahmen der Primärprävention des Mammakarzinoms bei Hochrisikopatientinnen untersucht. Osteoporosepatienten scheinen jedoch hinsichtlich des verminderten Auftretens von Brustkrebs von einer Behandlung mit Raloxifen zu profitieren.

### Uterus

Als wichtiger Unterschied zum Tamoxifen und zur Estrogenmonotherapie verursacht Raloxifen keinen stimulierenden Effekt auf das Endometrium. Uterine Blutungen traten unter Raloxifen nicht häufiger als bei den Kontrollen auf. Auch nach dreijähriger Behandlung konnte im Rahmen von über 3000 Ultraschalluntersuchungen sowie Endometriumbiopsien keine Zunahme der Endometriumdicke bzw. von Endometriumhyperplasien/-karzinomen im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden (Abb. 5) [20, 21, 25].

### Risiken und Nebenwirkungen

In der Dosierung von 60 mg/die, die unabhängig von der Tageszeit oder Mahlzeiten eingenommen werden kann, zeigt sich ein insgesamt sicheres und gut verträgliches Wirkprofil. Von klinischer Bedeutung ist die mögliche Zunahme von Hitzewallungen, die besonders bei der Gruppe der 55jährigen um etwa 6 % gegenüber den Kontrollen erhöht ist, wobei diese Nebenwirkung vor allem in den ersten sechs Behandlungsmonaten auftritt [24, 26]. Des weiteren traten Wadenkrämpfe bei zirka 5,5 % der Patientinnen auf (1,9 % in der Placebogruppe).

Die klinisch bedeutsamste Nebenwirkung ist jedoch das erhöhte Risiko für thromboembolische Erkrankungen. Hierbei zeigte sich im Vergleich zu den Kontrollen unter einer Therapie mit Raloxifen etwa eine Verdoppelung des Risikos für eine tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Retinavenenthrombose. Dies entspricht der Risikoerhöhung unter einer HRT und einer Tamoxifentherapie (Abb. 6) [24, 27–29].

### Anwendungsempfehlung

Werden alle derzeit verfügbaren Informationen zusammengefasst, so ist Raloxifen als ein wirksames Therapeutikum zur Prävention und Therapie der postmenopausalen

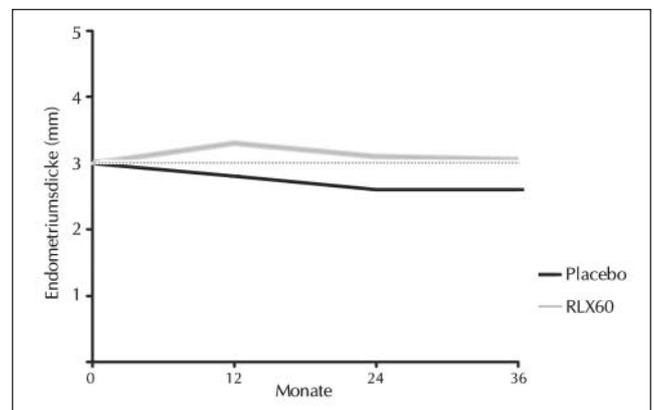
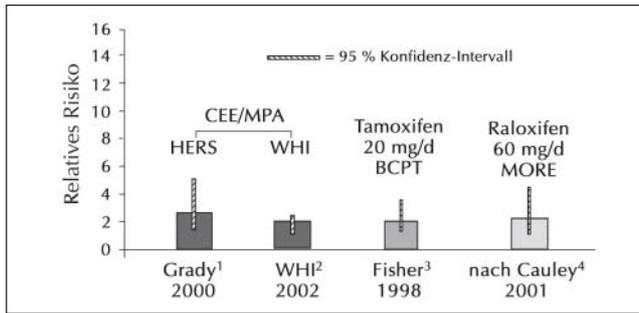


Abbildung 5: Wirkung von Raloxifen auf die Endometriumdicke im Rahmen der MORE-Studie (3 Jahre; Raloxifen 60 mg/d vs. Placebo); modifiziert nach [25].



**Abbildung 6:** Relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse. Ergebnisse aus keinen direkten Vergleichsstudien! 1. Grady D et al. [27]; 2. Writing Group for the Women's Health Initiative [28]; 3. Fisher B et al. [29]; 4. Cauley JA et al. [24].

Osteoporose einzustufen. Aufgrund der oben aufgeführten Studienergebnisse wurde im Rahmen der evidenzbasierten Leitlinien des Dachverbands Osteologie (DVO) Raloxifen, äquivalent zu den Aminobisphosphonaten, auch mit der A-Klassifizierung versehen und als Therapie der ersten Wahl für die postmenopausale Osteoporose empfohlen.

Im klinischen Einsatz können, besonders bei frühpostmenopausalen Frauen, meist vorübergehende klimakterische Beschwerden auftreten. Wichtig ist, bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse Thromboembolien aufgrund der unter der Therapie beobachteten leicht erhöhten Inzidenz als Kontraindikation zu beachten. Dem gegenüber stehen jedoch die in der MORE-Studie belegte rasche und anhaltende Frakturdektion, die positiven Wirkungen in bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse sowie das erniedrigte Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms. Insgesamt gesehen, liegt somit unter Berücksichtigung der Kontraindikationen ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz von Raloxifen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose oder einem hohen Osteoporoserisiko vor.

## Literatur

- Hadji P, Wüster C, Emons G, Schulz KD. Prävention der Osteoporose – eine Herausforderung für die gynäkologische Praxis. *Frauenarzt* 1998; 39: 186–177.
- World Health Organization. Assessment of fracture risk and application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1–129.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767–73.
- Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9 (Suppl 2): S2–S8.
- Nickelsen T, Harlfinger W. Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren: eine Alternative zur Hormonersatztherapie in der Postmenopause. *Frauenarzt* 1999; 6: 802–8.
- Schiessl H, Frost HM, Jee WS. Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 1998; 22: 1–6.
- Melton LJ 3rd, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporos Int* 1993; 3: 113–9.
- Hadji P. Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporoseprävention in der Gynäkologie. *Gyne* 2002; 8: 177–80.
- Scheidt-Nave C, Baum E, Dören M, Hadji P, Keck E, Minne H. DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. *Osteologie* 2003; 2: 63–91.

- Wüster C, Gühring T, Sillem M, Hadji P. Momentaufnahme des Knochens. *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2003; 3: S1–S5.
- Hadji P, Rabe T, Ortman O, Mueck A, von Holst T, Emons G, Schulz KD. Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporoseprävention durch Östrogene und Gestagene. *Geburtsh Frauenheilkd* 2002; 62: 435–45.
- Kristensen B, Ejlersen B, Dalgaard P, Larsen L, Holmgaard SN, Transbol I, Mouridsen HT. Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: a randomized study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 992–7.
- Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerboker RK, Riggs BL. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1747–54.
- Love RR, Barden HS, Mazess RB, Epstein S, Chappell RJ. Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2585–8.
- Delmas PD et al. Effects of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis: 4-year results from the MORE trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (Suppl 1): S556.
- 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.
- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis. Four-year results from a randomised clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609–17.
- Wong M, Sarkar S, Wu W, Harper K. Raloxifene 60 mg/d decreases the risk of new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Four-year results from the MORE study. *AGS* 2001; Abstract P421.
- Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522–32.
- 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.
- 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. *JAMA* 1998; 279: 1445–51.
- Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, Anderson PW. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 214–8.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hoszowski K, Rautaharju P, Harper KD; 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. *JAMA* 2002; 287: 847–57.
- 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.
- Cohen FJ, Watts S, Shah A, Akers R, Plouffe L Jr. Uterine effects of 3-year raloxifene therapy in postmenopausal women younger than age 60. *Obstet Gynecol.* 2000 95:104–10.
- Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L Jr, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 558–65.
- Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689–96.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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: 321–33.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N. Tamoxifen for 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.

## Volker Ziller

Geboren 1974; 1996 Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg, Promotion über „Einfluß von Schwangerschaft und Stillzeit auf die Meßergebnisse der Quantitativen Ultrasonometrie (QUS) bei postmenopausalen Frauen“ unter der Leitung von PD Dr. med. P. Hadji, Arbeitsbereich Menopause und gynäkologische Osteologie der Philipps-Universität Marburg. Publikationen zum Einsatz der Meßverfahren der Osteodensitometrie. Seit 2002 Assistenzarzt der Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie der Philipps-Universität Marburg unter Leitung von Prof. U. Wagner. Wissenschaftlicher Schwerpunkt im Bereich Menopause und gynäkologische Osteologie unter Leitung von PD Dr. med. P. Hadji.



# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)