

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen  
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Selektive**

**Östrogen-Rezeptormodulatoren**

**(SERMs): neue Möglichkeiten der**

**Aufrechterhaltung der Gesundheit in**

**der Menopause**

Resch H, Ciaccia AV, Draper MW

*Journal für Mineralstoffwechsel &*

*Muskuloskeletale Erkrankungen*

1999; 6 (2), 22-28

**Homepage:**

**[www.kup.at/  
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

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

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica  
[www.kup.at/mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
zur Erforschung des Knochens  
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft  
für Orthopädie und  
Orthopädische Chirurgie



Österreichische  
Gesellschaft  
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. G 2022031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**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**



# SELEKTIVE ÖSTROGEN-REZEPTORMODULATOREN (SERMs): NEUE MÖGLICHKEITEN DER AUFRECHTERHALTUNG DER GESUNDHEIT IN DER MENOPAUSE

## AUSWIRKUNGEN VON HORMONVERÄNDERUNGEN IN DER MENOPAUSE AUF DIE GESUNDHEIT

In der Menopause finden eine Reihe von Hormonveränderungen statt, wobei der Abfall der Östrogenspiegel besonders Hitzewallungen, Stimmungsschwankungen, Depression, Müdigkeit und Schlaflosigkeit bewirkt. Am Skelettsystem verursacht ein perimenopausales Östrogendefizit einen beschleunigten Knochenstoffverlust, der zu Osteopenie und Osteoporose führen kann. In der frühen Postmenopause kann ein exzessiv gesteigerter Knochenumsatz auftreten, der bis zu 5% Knochenmasseverlust pro Jahr in den ersten 10 bis 15 Jahren der Postmenopause verursachen kann [1, 2]. Das Risiko für das Auftreten einer Osteoporose und vor allem von osteoporotischen Frakturen ist in dieser metabolischen Situation deutlich erhöht. Hüftfrakturen weisen eine Mortalitätsrate von 12 bis 20% auf, von jenen Frauen, die überleben, können 50% nicht mehr ohne Hilfe gehen, und 25% dieser Frauen sind pflegebedürftig [3]. Die Gesamtzahl der Hüftfrakturen bei Frauen über 50 Jahren wurde 1990 auf 917.000 geschätzt, das relative Risiko betrug für eine 50-jährige Frau 10–15% [4]. Neben Knochenstoffwechselveränderungen dürfte das postmenopausale Hormonprofil und Östrogendefizit auch mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im späteren Lebensalter

einhergehen. In den Vereinigten Staaten leidet eine von acht bis neun Frauen im Alter von 45–64 und eine von drei Frauen über 65 Jahren an einer kardiovaskulären Erkrankung [5]. In den industrialisierten Ländern sind Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems die führende Todesursache bei Frauen und jährlich für den Tod von über 250.000 Frauen in den Vereinigten Staaten und über einer halben Million Frauen weltweit verantwortlich [5, 6]. Infolge der deutlich steigenden Lebenserwartung der weiblichen Bevölkerung leiden ständig mehr Frauen an den Folgen menopausaler Veränderungen. Wenn nicht wirksame Präventivmaßnahmen eingeleitet werden können, so werden die Kosten der Behandlungen dieser Erkrankungen dramatisch steigen. Um eine langfristige Compliance zu sichern, sollte die präventive Pharmakotherapie allerdings möglichst frei von Nebenwirkungen sein.

## VORTEILE UND GRENZEN HERKÖMMLICHER THERAPIEN

Derzeit gelten Östrogene als Standardtherapie in der Prävention und Behandlung der postmenopausalen Osteoporose [7]. Eine sehr große Anzahl von Studien hat gezeigt, daß die Hormonsubstitutionstherapie (HRT) die Knochendichte (BMD) an der Lendenwirbelsäule und verschiedenen anderen Meßregionen erhöht [8, 9]. Es gibt auch Hinweise, (allerdings nicht prospektiv, kontrolliert), daß die Östrogentherapie zu einer Senkung des

Hüft- und Wirbelkörperfrakturrisikos führt [10–12]. Sobald die Hormontherapie beendet wird, kommt es allerdings wieder zum Abfall der Knochendichte und zum Sistieren der osteoanabolen Effekte [10, 13].

Die Östrogentherapie hat auch positive Effekte auf eine Reihe von kardiovaskulären Risikofaktoren [14, 15]. Studien weisen darauf hin, daß die Östrogentherapie in der Postmenopause einen präventiven Effekt auf die KHK haben könnte [12, 16, 17]. Allerdings konnte die jüngst veröffentlichte HERS-Studie, die erste prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie über die Wirksamkeit von HRT zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Frauen in der Postmenopause mit bekannter KHK, keine Senkung der Gesamthäufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen bei Frauen mit HRT feststellen [18]. Daher muß der tatsächliche Umfang der klinischen Vorteile einer Östrogentherapie für das kardiovaskuläre System erst besser nachgewiesen werden.

Obwohl der positive Effekt der HRT in der Behandlung des postmenopausalen Syndroms eindeutig und gesichert ist [19, 20], scheint doch eine Reihe von Risiken mit einer Hormon-Langzeiteinnahme verbunden zu sein. So ist die Östrogen-Monotherapie mit einem bis zu vierfach erhöhten Karzinomrisiko am Endometrium verbunden, ein Risiko, das zwar durch die Zugabe von Gestagenen deutlich gesenkt, aber nicht eliminiert werden kann [21, 22].

Zusätzlich ist die HRT unter bestimmten Voraussetzungen mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko assoziiert. In der Nurses' Health Study war das relative Risiko der Brustkrebsmortalität bei Frauen, die mehr als 10 Jahre lang Hormone genommen hatten, um 43% höher als bei Frauen ohne Hormontherapie [23]. Bei einer Meta-Analyse der Daten aus 51 epidemiologischen Studien mit über 150.000 Mammakarzinom-Patientinnen wurde festgestellt, daß das relative Brustkrebsrisiko bei Frauen, die 5 Jahre oder länger eine HRT erhalten hatten, 1,35 beträgt [24]. Eine weitere unerwünschte Nebenwirkung der Östrogentherapie stellen venöse Thromboembolien dar. Beobachtungsstudien berichten über eine etwa dreifache Zunahme der Häufigkeit von venösen Thromboembolien unter HRT [25–27], dies konnte auch in der HERS-Studie bestätigt werden [18]. Abbruchblutungen, Mastodynie sowie Krebsangst und Angst vor Thromboembolien tragen wahrscheinlich auch dazu bei, daß 70% der postmenopausalen Frauen eine HRT ablehnen oder abbrechen [28].

Als Alternative in der medikamentösen Osteoporoseprävention wurden auch andere resorptionshemmende Substanzen mit ähnlicher Wirkung auf zellulärer Ebene entwickelt [7]. In sehr großen Studien ist bereits belegt, daß die antiresorptiv wirkenden Bisphosphonate wie Alendronat, aber auch Etidronat, neben einer Erhöhung der Knochenmineraldichte auch eine signifikante Senkung des Risikos von Wirbel- und Hüftfrakturen bei Frauen mit Osteoporose bewirken [29, 30]. Allerdings kann die langfristige Compliance bei dieser Therapie

durch den speziellen Einnahmehodus und gastroenterologische Nebenwirkungen limitiert sein [31]. Die antiresorptive Therapie mit Calcitonin kann ebenfalls einen osteoprotektiven Effekt und eine Senkung der Wirbelkörperfrakturrate bei postmenopausalen Frauen bewirken [32, 33]. Weitere Möglichkeiten zur medikamentösen Osteoporoseprävention in der Postmenopause befinden sich noch in einem frühen Entwicklungsstadium [7].

Da die Mehrheit aller Frauen in der Postmenopause durch das Östrogendefizit ein echtes kardiovaskuläres und auch Osteoporose-Risiko aufweisen, wäre eine Vielfalt wirksamer Pharmakotherapien wünschenswert. Darüber hinaus sollten neue Therapien nicht nur wirksam sein, um eine langfristige Compliance zu erzielen, sondern auch ein entsprechendes minimales Nebenwirkungsprofil aufweisen.

---

## SELEKTIVE ÖSTROGEN-REZEPTOR-MODULATOREN (SERMs – DESIGNERHORMONE)

---

Der ideale therapeutischer Ansatz zur langfristigen Erhaltung der Gesundheit bei Frauen in der Menopause müßte alle Vorteile der HRT haben, jedoch ohne die meisten unerwünschten Nebenwirkungen. Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs) wurden entwickelt, um dieses therapeutische Profil möglichst zu erfüllen [34–36]. Die SERMs umfassen eine strukturell vielfältige Gruppe von Verbindungen, die sich mit hoher Affinität sowohl an Östrogen- $\alpha$ - als auch - $\beta$ -Rezeptoren

binden und sich auf selektive Weise im Gewebe entweder als Östrogenagonist oder als Östrogenantagonist verhalten [34]. Die Fähigkeit der SERMs, gewebespezifische Reaktionen hervorzurufen, hängt wahrscheinlich mit den Unterschieden in der Östrogenrezeptorbindungsaffinität, der selektiven Regulierung von Genen und der Östrogenrezeptorverteilung in gewissen Geweben zusammen [37–39]. Idealerweise besitzen diese chemische Verbindung am Skelett- und Kardiovaskulären System positive östrogenähnlichen Wirkungen, in reproduktiven Geweben stehen hingegen die Östrogenantagonistische Wirkung im Vordergrund.

**Tamoxifen** wird seit vielen Jahren als wirksame Medikation bei Mammakarzinom, sowohl als primäre Behandlung als auch als langfristige adjuvante Therapie eingesetzt [40]. Tamoxifen scheint auch als Prophylaxe bei Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko wirksam zu sein [41]. Biochemische Untersuchungen bestätigen, daß das seit langem bekannte Tamoxifen auch zu den SERMs zu zählen ist, da es im Skelett resorptionshemmend wirkt und die lumbale Knochenmineraldichte von postmenopausalen Frauen erhöht [42–44], Beweise für eine entsprechende Senkung des Frakturrisikos fehlen allerdings noch. Zusätzlich hat Tamoxifen als Östrogenagonist eine günstige Wirkung auf das Serumlipidprofil [43, 45]. Nachteilig wirkt sich die Stimulation der Endometriumschleimhaut aus, die mit einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko verbunden ist [46–48]. Darüber hinaus wird die langfristige Anwendung

von Tamoxifen mit einem gehäuften Auftreten von Thromboembolien assoziiert [49, 50].

Die selektive Wirkung von Tamoxifen hat zur Entwicklung einer ganzen Reihe von Tamoxifen-Analoga geführt, wie Toremifen, Droloxifen und Idoxifen. Diese Substanzen sind vielversprechend in der Behandlung von Brustkrebs und könnten auch andere günstige Wirkungen

bei postmenopausalen Frauen aufweisen [51–54]. Neuere SERMs, die zum Teil chemisch nicht mit Tamoxifen verwandt sind, befinden sich ebenfalls im frühen Entwicklungsstadium.

**Raloxifen**, ein nichtsteroidales Molekül, das zur Benzothiophen-Klasse gehört (Abb. 1), zeigt ein sehr günstiges pharmakologisches Profil zur Behandlung postmenopausaler Veränderungen von Lipid- und Knochenstoffwechsel. Die typischen gewebsspezifischen Effekte von Raloxifen wurden in mehreren Tiermodellen untersucht [58]. In ovariectomierten Ratten erhält Raloxifen die Knochenmasse und senkt den Serumcholesterinspiegel [59]. In ovariectomierten, cholesterinreich ernährten Kaninchen hemmt Raloxifen die Kumulierung von Cholesterin in der Aorta [60]. Im

Gegensatz zu Tamoxifen hat jedoch die östrogenagonistische Wirkung von Raloxifen auf das Skelett und das kardiovaskuläre System kaum oder keine Auswirkungen auf Gewicht oder Histologie des Uterus [58–60]. Entsprechend den *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen zeigt das klinische Profil von Raloxifen auch im humanen Skelett- und kardiovaskulären System eine östrogenagonistische Charakteristik, während in Uterus und Mammæ ausschließlich Östrogen-antagonistische Effekte zu beobachten sind [61–64]. Die östrogenähnliche antiresorptive Wirkung von Raloxifen am humanen Knochen konnte durch Untersuchungen der Kalzium-Kinetik [65], Histomorphometrie [66] und Messungen von biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels [61, 67] nachgewiesen werden. Darüber

Abbildung 1: Chemische Struktur von Raloxifen

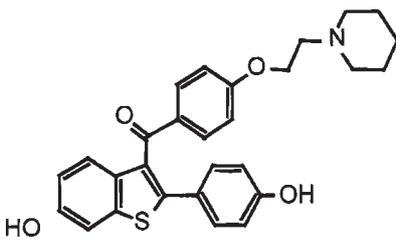


Abbildung 2: Veränderungen der BMD bei postmenopausalen Frauen, die zwei Jahre lang mit Placebo (offene Balken) oder 60 mg Raloxifen/Tag (schraffierte Balken) behandelt wurden. Die Knochenmineraldichte wurde mittels DXA gemessen und als mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert  $\pm$  Standardabweichung (SE) in Prozent ausgedrückt. (\*) statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo,  $p < 0,05$ , nach Least-square-Analyse (Delmas et al. 1997).

Abbildung wegen Copyright-Bestimmungen entfernt.

Abbildung 3: Veränderungen der Serumlipidkonzentrationen von postmenopausalen Frauen, die zwei Jahre lang mit Placebo (offene Balken) oder 60 mg Raloxifen/Tag (schraffierte Balken) behandelt wurden. Die Serumlipidwerte sind als mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert  $\pm$  Standardabweichung (SE) in Prozent ausgedrückt. (\*) statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo,  $p < 0,05$ , nach Least-square-Analyse (Delmas et al. 1997).

Abbildung wegen Copyright-Bestimmungen entfernt.

hinaus konnte densitometrisch gezeigt werden, daß die Gabe von 60 mg Raloxifen pro Tag über zwei Jahre den physiologischen Knochensubstanzverlust gesunder postmenopausaler Frauen bremst, und die Knochendichte an LWS und Hüfte im Vergleich zu Placebo [61] um insgesamt 2% erhöht (Abb. 2). Darüber hinaus führt Raloxifen bei Frauen mit Osteoporose zu einer signifikanten 50% Senkung des Risikos von Wirbelfrakturen im Vergleich zu Placebo [68].

Raloxifen hat auch einen günstigen Einfluß auf das Lipidprofil und somit auf das kardiovaskuläre Risiko. Die Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel zeigen sich nach acht Wochen Behandlung mit 200 mg Raloxifen/Tag signifikant gesenkt [67]. Ähnliche Änderungen der Serumlipidwerte wurden in Studien beobachtet (Abb. 3), in denen postmenopausale Frauen zwei Jahre lang mit 60 mg Raloxifen/Tag behandelt wurden [61]. Raloxifen senkt Lipoprotein A und Fibrinogen, hat jedoch keine Auswirkungen auf Triglyzeride und HDL-Cholesterin [61].

Im Gegensatz zur Östrogensubstitutionstherapie finden sich unter Raloxifengabe keine stimulierenden Effekte an der Endometrium-schleimhaut [63, 69]. Histologische Untersuchungen von Endometriumbiopsien von Frauen, die acht Wochen lang mit Raloxifen behandelt wurden, ergaben keine Unterschiede zu Placebo [63]. Im Gegensatz zur Hormonersatztherapie berichteten Frauen, die Raloxifen erhielten, über keine erhöhte Häufigkeit von Brustschmerzen [70]. Eine Analyse der Brustkrebspatientinnen in der Datenbank der klinischen Raloxi-

fen-Multicenterstudie (über 10.000 Frauen, mittlere Behandlungsdauer 28 Monate) zeigte, daß die Häufigkeit neudiagnostizierter Mammakarzinome bei den mit Raloxifen behandelten Probanden im Vergleich zur Placebo-gruppe um mehr als die Hälfte geringer war [71]. Klinische Studien zeigen, daß Raloxifen von der Mehrheit der postmenopausalen Frauen gut vertragen wird. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Hitzewallungen und Beinkrämpfe. Die Häufigkeit der Hitzewallungen war bei Frauen in der frühen Postmenopause, die mit 60 mg Raloxifen/Tag behandelt wurden (24%), vor allem in den ersten 6 Monaten der Therapie höher als in der Placebo-gruppe (18%), führte jedoch nicht zu einer höheren Abbruchrate [70]. Prädisponiert zu Hitzewallungen während der Raloxifen-Therapie waren Frauen unter 55 Jahren, nach Hysterektomie oder mit Hitzewallungen in der Anamnese [72]. Milde Beinkrämpfe traten bei etwa 5% der Patienten auf [70]. Ähnlich der HRT ist Raloxifen mit einem erhöhten Risiko von venösen Thromboembolien assoziiert und daher bei Frauen mit venösen Thromboembolien in der Anamnese kontraindiziert [73].

---

## ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

---

Änderungen im Ernährungsverhalten und in der Lebensführung haben sich als sehr effektiv in der Erhaltung der Knochen- und kardiovaskulären Gesundheit von Frauen in der Postmenopause erwiesen [74]. Reichen Änderungen der Ernährung und der Lebens-

stilfaktoren nicht aus, so gibt es für diese Frauen zusätzlich gut wirksame pharmakotherapeutische Optionen, um das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zu senken. Neben der Linderung des klimakterischen Syndroms hat die Hormon-Langzeiteinnahme einen günstigen Einfluß auf die Erhaltung der Skelettintegrität und Verbesserung des Serumlipidprofils [19, 20]. Da viele Frauen wegen Nebenwirkungen wie Blutungen und Brustschmerzen und auch Angst vor Krebs eine HRT ablehnen oder abbrechen, besteht der Bedarf an pharmakologischen Substanzen, die alle Vorteile einer HRT bieten, aber das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen minimieren.

Unter den neueren Entwicklungen nehmen die SERMs insofern eine Sonderstellung ein, als diese Substanzgruppe ähnlich den Östrogenen osteo- und kardio- protektiv wirken dürfte, aber gleichzeitig eine antiproliferative Wirkung auf das reproduktive Gewebe zeigt. Unter den SERMs wurde bislang Raloxifen sowohl *in vitro* als auch in klinischen Untersuchungen an postmenopausalen Frauen am umfassendsten geprüft. Raloxifen zeigt eine starke antiresorptive osteoanabole Wirkung bei Frauen in der frühen Postmenopause sowie eine signifikante (50%) Senkung des Wirbelfrakturnrisikos bei Frauen mit Osteoporose. Zwar ist der Anstieg der Knochenmasse unter Raloxifen nicht so deutlich wie unter anderen resorptionshemmenden Substanzen, das Ausmaß der Senkung des Frakturnrisikos ist allerdings ähnlich. Eine gültige Erklärung für dieses Phänomen ist zur Zeit noch ausständig, möglicherweise kommen hier biomechanische

Veränderungen zur Geltung. Zusätzlich vermutet man, daß verringerter Knochenumsatz und eine Senkung der Anzahl von Remodeling-Units ebenfalls zur Senkung der Frakturrate beitragen [75, 76].

Auf Ebene des Fettstoffwechsels hat Raloxifen bei Frauen in der Postmenopause günstige Auswirkungen auf das Serumlipidprofil. Im Endometriumgewebe zeigt sich die Antiöstrogen-Wirkung dieser Substanz darin, daß es zu keiner Zunahme vaginaler Blutungen kommt. Im Brustgewebe manifestiert sich die antiproliferative Wirkung von Raloxifen in einer Abnahme der Brustschmerzen, sowie in einer deutlichen Senkung (> 50%) der neuen Fälle von Brustkrebs im Vergleich zu Placebo.

Dieses Wirkungsprofil von Raloxifen scheint geradezu ideal für postmenopausale Frauen ohne gravierende Symptomatik zu sein, was in der Folge zu einer guten langfristigen Compliance mit dieser Therapie führen könnte und die individuelle und gesellschaftliche Last der mit der Menopause verbundenen Gesundheitsrisiken signifikant erleichtern könnte.

#### Literatur:

1. Riis B, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and high fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *Bone* 1996; 19: 9–12.
2. Melton LJ, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1083–91.
3. Riggs BL. Overview of Osteoporosis. *West J Med* 1991; 154: 63–77.

4. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997; 7: 407–13.
5. Wenger NK. Coronary heart disease: an older woman's major health risk. *BMJ* 1997; 315: 1085–90.
6. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women; a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1997; 96: 2468–82.
7. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 736–46.
8. Lindsay R, Tohme JF. Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 290–5.
9. PEPI Trial Writing Group. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 1996; 276: 1389–96.
10. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122: 9–16.
11. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1169–74.
12. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016–37.
13. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; 329: 1141–6.
14. PEPI Trial Writing Group. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
15. Farhat MY, Lavigne MC, Ramwell PW. The vascular protective effects of estrogen. *FASEB J* 1996; 10: 615–24.
16. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861–7.

17. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease [published erratum appears in *N Engl J Med* 1996 Oct 31; 335 (18): 1406]. *N Engl J Med* 1996; 335: 453–61.
18. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
19. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. *BMJ* 1998; 317: 457–61.
20. Johnson SR. Menopause and hormone replacement therapy. *Med Clin North Am* 1998; 82: 297–320.
21. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304–13.
22. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight BS. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458–61.
23. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson J-AE, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.
24. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
25. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977–80.
26. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983–7.
27. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of

postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981–3.

28. Ravnkar VA. Compliance with hormone replacement therapy: Are women receiving the full impact of hormone replacement therapy preventative health benefits? *Womens Health Issues* 1992; 2: 75–82.

29. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996; 348: 1525–41.

30. Cummings S, Black D, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner T, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998; 280:2077–82.

31. Ettinger B, Pressman AR, Schein J, Chan JK, Silver P, Connolly N. Alendronate use among 812 women: prevalence of gastrointestinal complaints, noncompliance with patient instructions, and discontinuation. *J Managed Care Pharm* 1998; 4: 488–92.

32. Avioli LV. The role of calcitonin in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 411–8.

33. Maric MJ, Silverman SL, Chestnut C, Baylink DJ, Altman R, Genant HK, et al. Salmon-calcitonin nasal spray prevents vertebral fractures in established osteoporosis. Further interim results of the „PROOF“ study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 578.

34. Bryant HU, Dere WH. Selective estrogen receptor modulators: An alternative to hormone replacement therapy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 45–52.

35. Mitlak BH, Cohen FJ. In search of optimal long-term female hormone replacement: The potential of selective estrogen receptor modulators. *Horm Res* 1997; 48: 155–63.

36. Hol T, Cox MB, Bryant HU, Draper MW. Selective estrogen receptor modulators and postmenopausal women's health. *J Womens Health* 1997; 6: 523–31.

37. Grese TA, Sluka JP, Bryant HU, Cullinan GJ, Glasebrook AL, Jones CD, et al. Molecular determinants of tissue selectivity in estrogen receptor modulators. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14105–10.

38. Paech K, Webb P, Kuiper GGJM, Nilsson S, Gustafsson J-A, Kushner PJ, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ER $\alpha$  and ER $\beta$  at API sites *Science* 1997; 227: 1508–10.

39. Shughrue PJ, Lane MV, Scrimo PJ, Merchenthaler I. Comparative distribution of estrogen receptor- $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) and  $\beta$  (ER- $\beta$ ) mRNA in the rat pituitary, gonad, and reproductive tract. *Steroids* 1998; 63: 498–504.

40. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1609–18.

41. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. 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.

42. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell MA, Ames RW, Reid IR. The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. *Am j Med* 1995; 99: 636–41.

43. Chang J, Powles TJ, Ashley SE, Gregory RK, Tidy VA, Treleaven JG, et al. The effect of tamoxifen and hormone replacement therapy on serum cholesterol, bone mineral density and coagulation factors in healthy postmenopausal women participating in a randomised, controlled tamoxifen prevention study. *Ann Oncol* 1996; 7: 671–5.

44. Resch A, Biber E, Seifert M, Resch H. Evidence that tamoxifen preserves bone density in late postmenopausal women with breast cancer. *Acta Oncol* 1998; 37: 661–4.

45. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Reid IR. The effect of the anti-estrogen tamoxifen on cardiovascular risk factors in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3191–5.

46. Barakat RR. Tamoxifen and the endometrium. *Cancer Treat Res* 1998; 94: 195–207.

47. Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49: 241–57.

48. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527–37.

49. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 286–94.

50. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. 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.

51. Maenpaa JU, Ala-Fossi SL. Toremifene in postmenopausal breast cancer. Efficacy, safety and cost. *Drugs Aging* 1997; 11:261–70.

52. Ke HZ, Simmons HA, Pirie CM, Crawford DT, Thompson DD. Droloxifene, a new estrogen antagonist/agonist, prevents bone loss in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1995; 136: 2435–41.

53. Coombes RC, Haynes BP, Dowsett M, Quigley M, English JK, Judson IR, et al. Idoxifene: Report of a phase I study in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 1070–4.

54. Chestnut C, Weiss S, Mulder H, Wasnich R, Greenwald M, Eastell R, et al. Idoxifene increases bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Bone* 1998; 23: S389.

55. Nickerson DF, Mullins, MA, Tess DA, Toler SM, Yu LJ, et al. Preclinical pharmacokinetics and human predictions of a new SERM, CP-336,156. *Bone* 1998; 23: S388–S389.

56. Gauthier S, Caron B, Cloutier J, Dory YL, Favre A, Larouche D, et al. [(S)-(+)-4[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy)-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)-ethoxy]phenyl]-2h-1-benzopyran-3-yl]-phenyl 2,2-Dimethylpropanoate (EM-800): A highly potent, specific, and orally active nonsteroidal antiestrogen. *J Med Chem* 1997; 40: 2117–22.

57. Sato M, Turner CH, Wang T, Adrian MD, Rowley E, Bryant HU. LY353381.HCl: a novel raloxifene analog with improved SERM potency and efficacy in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 1–7.

58. Bryant HU, Glasebrook AL, Yang NN, Sato M. A pharmacological review of raloxifene. *J Bone Miner Metab* 1995; 14: 1–9.

59. Black LJ, Sato M, Rowley ER, Magee DE, Bekele A, Williams DC, et al. Raloxifene (LY139481 HCl) prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in

- ovariectomized rats. *J Clin Invest* 1994; 93: 63–9.
60. 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.
61. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux A-C, 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.
62. 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.
63. 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.
64. Cummings SR, Norton L, Eckert S, Grady D, Cauley J, Knickerbocker R, et al. for the MORE Investigators. Raloxifene reduces the risk of breast cancer and may decrease the risk of endometrial cancer in postmenopausal women. Two-year findings from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial. Program/ Proceedings of the American Society of Clinical Oncology; Thirty-Fourth Annual Meeting; 1998 May 16-19; Los Angeles, CA. W.B. Saunders Company, Philadelphia (PA); 2a.
65. Heaney RP, Draper MW. Raloxifene and estrogen: Comparative bone-remodeling kinetics. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3425–9.
66. Gunness M, Prestwood K, Lu Y, Muchmore DB, Riasz L. Histomorphometric, bone marker, and bone mineral density response to raloxifene HCl and premarin in postmenopausal women. The Endocrine Society 79th annual meeting program, 1997 June 11–14; Minneapolis, MN. The Endocrine Society Press Bethesda, MD; 67.
67. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 835–42.
68. Ettinger B, Black D, Cummings SR, Genant H, Gluer CC, Lips P, et al. Raloxifene reduces the risk of incident vertebral fractures: 24-month interim analyses. *Osteoporos Int* 1998; 8: 11.
69. Jolly EE, Scheele WH, Shah AS, Davies GC, Lafortune M, Fugere P. A high dose of raloxifene HCl is not stimulatory in the uterus of healthy postmenopausal women. IV European Congress on Menopause Abstract Book; 1997 October 8-12; Vienna, Austria. Editions ESKA Paris, FR; 68.
70. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 558–65.
71. Jordan VC, Glusman J, Eckert S, Lippman M, Powles TJ, Costa A, et al. Incident primary breast cancers are reduced by raloxifene: integrated data from multicenter, double-blind, randomized trials in ~12,000 postmenopausal women. Program/ Proceedings of the American Society of Clinical Oncology; Thirty-Fourth Annual Meeting, 1998 May 16–19; Los Angeles, CA. W.B. Saunders Company Philadelphia (PA); 1998; 122a.
72. Glusman J, Huster WJ, Paul S. Raloxifene effects on vasomotor and other climacteric symptoms in postmenopausal women. ACOG 46th Annual Clinical Meeting Abstract Book, 1998 May 9–13; Washington (DC). American College of Obstetricians and Gynecologists Washington, DC; 1998; 16.
73. Evista Package Insert. 12-10-1997. Eli Lilly and Company Indianapolis, IN.
74. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341: 801–5.
75. Wilkin TJ. Changing perceptions in osteoporosis. *BMJ* 1999; 318: 862–5.
76. Eastell R. Commentary: bone density can be used to assess fracture risk. *BMJ* 1999; 318: 862–5.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## 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](#)