

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Aktuelles: Raloxifen (Evista(R)) -
Ein Molekül mit vielen Aspekten**

Fahrleitner-Pammer A

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2007; 14 (1), 39-44

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



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. GZ02Z031108M, 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



RALOXIFEN (EVISTA®) – EIN MOLEKÜL MIT VIELEN ASPEKTEN

Summary

Raloxifene as a Selective Estrogen Receptor Modulator not only favourably effects bone metabolism (reduction of clinical vertebral fractures already in the first year of treatment, significant lower vertebral fracture risk over three years with an additional risk reduction in the fourth year, risk reduction of non vertebral fractures in the subgroup of women with prevalent severe vertebral fractures) but also has potential effects in various other tissues. In contrast to hormone replacement therapy (HRT) raloxifene does not stimulate the endometrium and has no significant effect on cardiovascular events in

a high risk population. Whereas HRT is an independent risk factor for the development of breast cancer, raloxifene treated patients showed a 62 % and 68 % lower risk of invasive breast cancer development after 4, or 8 years, respectively. These findings of the MORE study (osteoporosis patients) were recently confirmed in a population of nearly 20.000 women at increased risk of invasive breast cancer. Keeping in mind that an increased risk for thromboembolic events is the only clinical relevant side effect raloxifene certainly is an established first line treatment option in postmenopausal osteoporosis.

binantes PTH, Strontium, Calcitonin), haben wir auch Raloxifen (Evista®) als osteoprotektive Substanz mit zahlreichen nicht-skelettalen Effekten zur Auswahl.

Gerade diese nicht-skelettalen Angriffspunkte von Raloxifen stifteten in der Vergangenheit sehr oft Verwirrung, was häufig dazu führte, daß einerseits gut dokumentierte Wirkeffekte unterschätzt oder vielleicht auch übersehen wurden, andererseits aber auch oft zu hohe Erwartungen in die nicht-ossären Wirkeffekte dieser Substanz gesetzt wurden. Zusätzlich erschwerend ist die Tatsache, daß nicht nur viele Patienten, sondern auch Kollegen immer wieder dazu tendieren, Raloxifen mit einer Hormonersatztherapie gleichzusetzen oder sogar zu verwechseln.

Ziel dieses Artikels ist es, die wichtigsten Effekte von Raloxifen – skelettal wie extra-skelettal – zusammenzufassen und anhand der neuesten Publikationen das besondere Profil dieser Substanzklasse aufzuzeigen.

ZUSAMMENFASSUNG

Raloxifen zählt zur Substanzgruppe der SERM (Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren) und beschränkt dadurch seine Wirkung nicht nur auf den Knochen (signifikante Reduktion klinischer Wirbelkörperfrakturen bereits nach einem Jahr, weniger Wirbelkörperfrakturen nach 3 Jahren mit persistierendem Effekt im 4. Therapiejahr, Reduktion peripherer Frakturen in der Gruppe von Frauen mit prävalenten schweren Wirbelkörperfrakturen). Konträr zur Hormonersatztherapie (HRT) hat Raloxifen keinen Einfluß auf den Uterus und weder positive noch negative Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System. Der größte Unterschied zwischen HRT und Raloxifen zeigt sich jedoch in der Beeinflussung des Mammakarzinomrisikos – hier haben Patientinnen, welche mit Raloxifen behandelt wurden, nach 4 bzw. 8 Jahren ein um 62 bzw. 68 % niedrigeres Risiko, an einem invasiven Mammakarzinom zu erkranken, als Patientinnen in der Kontrollgruppe. Diese positiven Daten konnten kürzlich auch in einer Population postmenopausaler Frauen (ca. 20.000) mit erhöhtem Mamma-

karzinomrisiko bestätigt werden. Als klinisch relevante Nebenwirkung ist ein erhöhtes thromboembolisches Risiko zu werten. Dieses ist mit dem Risiko unter der üblichen Hormonersatztherapie vergleichbar. Bei bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen venösen thromboembolischen Ereignissen, einschließlich tiefer Venenthrombose, Lungenembolien und Retina-Venenthrombosen, ist Raloxifen nicht angezeigt. Bei sonst ausgezeichnete Verträglichkeit, dem einfachen Einnahmemodus, raschem Wirkungseintritt bei gesicherter Langzeiteffektivität zählt Raloxifen zu den Therapien erster Wahl in der Behandlung der primären postmenopausalen Osteoporose.

EINLEITUNG

Im Jahr 2007 stehen uns für die Behandlung der primären postmenopausalen Osteoporose glücklicherweise eine Vielzahl von Substanzen zur Verfügung. Neben den knochenspezifischen Präparaten, also jenen, welche ihre Wirkung ausschließlich auf den Knochenstoffwechsel beschränken (Bisphosphonate, rekombi-

1. PHARMAKOLOGIE

1.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Der Östrogenrezeptor (ER) stellt den Angriffspunkt für Raloxifen dar. Die Substanz bindet mit hoher Affinität (≤ 1 nmol/l) an beide Rezeptorsubtypen (α , β) und wirkt in erster Linie als Antagonist, das heißt, die endogenen Östrogenwirkungen werden blockiert. Im Tierversuch erzeugt die Gabe von Raloxifen eine Hormonmangel-Symptomatik, und bei postmenopausalen Frauen kann es Wechselbeschwerden verstärken.

Darüber hinaus wirkt Raloxifen aber auch als partieller Agonist. In Abwesenheit von Östrogenen vermag Raloxifen den ER zu aktivieren, wenn auch nur schwach (etwa 10 % der Maximalaktivierung durch Östradiol).

Diese Wirkung äußert sich aber nur in einigen Geweben. Diese Möglichkeit der dualen Modifizierung der Östrogenrezeptoraktivität führte zur Klassifizierung von Raloxifen als SERM (Selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator).

1.2. Resorption und Metabolismus

Raloxifen wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert. Durch eine ausgeprägte präsystemische Glukuronidierung beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 2 %. Die hohe Clearance der Substanz ist auf eine extrem effiziente Konjugation des Raloxifenmoleküls in der Leber zurückzuführen. Andere Metaboliten (z. B. durch CYP450-abhängige Oxygenasen) dürften wenig bedeutend sein. Insbesondere vermitteln die Metaboliten keine Raloxifen-abhängigen Effekte, das heißt pharmakologisch wirksame Abbau- oder Umbauprodukte sind bislang nicht bekannt.

1.3. Wirkmechanismus

SERMs lösen ebenso wie die Östrogene und östrogenähnlichen Substanzen über die zwei Isoformen des Östrogen-Rezeptors (α , β) in den verschiedenen Geweben unterschiedliche Wirkungen aus. Wenn der Rezeptor einen agonistischen Liganden, z. B. das Hormon 17β -Östradiol, bindet, erfolgt die Signalweiterleitung durch Rezeptor-Dimerisierung, Transfer des Rezeptors in den Zellkern und Transaktivierung von Zielgenen. Die Aufteilung der Rollen im Stoffwechsel und den weiblichen Genitalorganen ist nicht vollständig geklärt. Gesichert ist, daß der α -Subtyp die wachstumsfördernde uterotrope und mammatrope sowie die osteotrope Wirkung von Östradiol vermittelt.

Die molekularen Analysen der Rezeptorbindung sind untersucht. Die Röntgenkristallstruktur des Rezeptors zeigt, daß sich die Raloxifen- und die Östradiol-induzierte Konformation voneinander unterscheidet. Darüber hinaus ist der Raloxifen-gebundene

Rezeptor strukturell verschieden von dem inaktiven, nicht-ligandierten Rezeptorprotein. Dieser Befund steht im Einklang mit der partiell agonistischen Wirkungsweise von Raloxifen. Die individuellen Konformationen des Rezeptorproteins in Abhängigkeit von dem gebundenen Liganden entscheiden aber nicht nur über die Funktionalität der Transaktivierungsdomäne, sondern auch über die Fähigkeit zu dimerisieren und mit Kofaktoren Komplexe einzugehen.

2. WIRKUNGEN AUF DEN KNOCHEN

Raloxifen beeinflusst den Knochenumbau und den Kalziumstoffwechsel, indem es zu einer Verminderung der Knochenresorption und einer positiven Verschiebung der Kalziumbilanz führt. Histomorphometrisch ist der Knochen nach Raloxifen-Behandlung normal, es liegen keine Hinweise auf Mineralisationsdefekte vor.

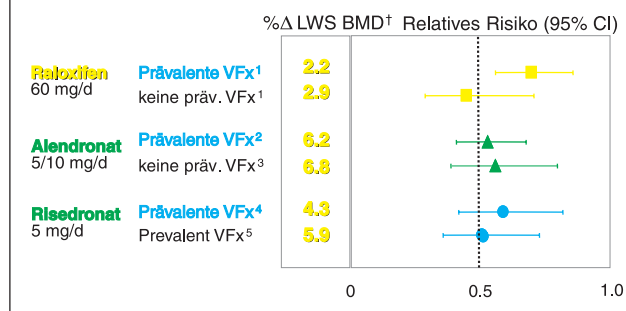
Die Verminderung der Knochenresorption kann durch die Veränderung der Knochenstoffwechselmarker im Serum und Urin, sowie durch die Zunahme der Knochendichte und Senkung der Frakturinzidenz gezeigt werden. Sowohl Osteokalzin als auch die CTX-Ausscheidung im Harn normalisieren sich bereits nach drei Monaten Therapie. Generell wird der Knochenumbau durch die Behandlung mit Raloxifen in wünschenswerter Weise herabgesetzt. Da die Knochendichte im Vergleich zur Bis-

phosphonattherapie in einem geringeren Ausmaß zunimmt, wurde lange Zeit darüber diskutiert, ob die Behandlung gleich effektiv ist.

Hier ist es notwendig, sich den Sinn einer Osteoporosebehandlung vor Augen zu führen, nämlich die Frakturprävention und Risikoreduktion für das Auftreten neuer Frakturen, welche unter Raloxifen trotz etwas geringerer Zunahme der Knochendichte sicherlich gegeben ist (Abb. 1).

Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, doppelblind durchgeführten, placebokontrollierten, klinischen Studie (Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation, MORE-Studie) wurde die Wirkung einer Raloxifen-therapie auf das vertebrale und nicht-vertebrale Frakturrisiko untersucht [1]. Insgesamt wurden 7.705 Frauen im Alter zwischen 31 und 80 Jahren (mittleres Alter 67 Jahre) eingeschlossen und zwei Studiengruppen zugeteilt. In die Studiengruppe 1 wurden die Frauen eingeschlossen, deren Knochendichtewerte im Bereich des Schenkelhalses oder der Lendenwirbelsäule unter einem T-Wert von $-2,5$ SD lag. Die Studiengruppe 2 umfaßte Frauen mit niedriger Knochendichte,

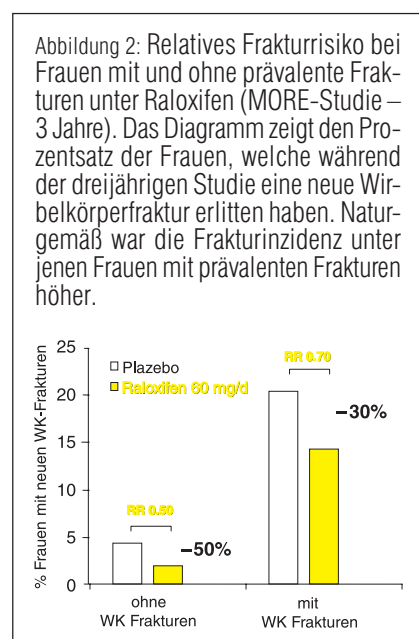
Abbildung 1: Knochendichtezunahme versus Frakturrisiko. In dieser Grafik wird für Raloxifen, Risedronat und Alendronat die prozentuale Knochendichtezunahme unter Therapie (gelb, 1. Spalte) in Relation zur relativen Risikoreduktion gestellt. Ein relatives Risiko von „0“ würde keine Risikoreduktion im Vergleich zur Placebogruppe bedeuten, oder anders ausgedrückt: Je weiter der Balken nach links wandert, desto effektiver die Therapie und umso niedriger die Frakturhäufigkeit in der Behandlungsgruppe.



welche zumindest eine mittelgradige oder schwere Wirbelfraktur bzw. mindestens zwei geringgradige Wirbelfrakturen aufwiesen. Frauen mit mindestens zwei mittelgradigen bzw. schweren Frakturen konnten unabhängig von der Knochendichte in die Studie aufgenommen werden. Alle Patientinnen waren mindestens zwei Jahre postmenopausal und wurden randomisiert mit 60 mg bzw. 120 mg Raloxifen/Tag oder Placebo behandelt. Zusätzlich erhielten alle 500 mg Kalzium und 400 IU bis 600 IU Vitamin D3 pro Tag.

2.1. Wirbelkörperfrakturen

Eine Raloxifen-Behandlung mit 60 mg/d über 36 Monate führt zu einer signifikanten Verminderung der Anzahl neuer Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zu Placebo und zwar unabhängig davon, ob bei Studienbeginn bereits Wirbelfrakturen vorlagen oder nicht (Abb. 2). Bei Frauen ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen wurde durch eine Behandlung mit 60 mg/d die Anzahl neuer Wirbelkörperfrakturen um 55 % und bei Frauen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen um 30 % gesenkt.



Bemerkenswert ist das Anhalten der positiven Antifrakturwirkung von Raloxifen im vierten Therapiejahr (Abb. 3). Nach 4 Jahren Therapie [2] beträgt die Reduktion der Zahl der neuen Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zu Placebo 49 % (Frauen ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen) bzw. 34 % (Frauen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen).

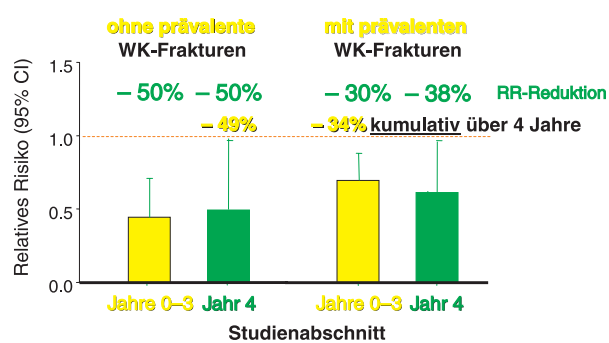
Nachdem neben einem langfristigen Therapieeffekt gleichzeitig aber auch eine ehestmögliche Frakturrisikoreduktion wünschenswert ist, wurde in der Gruppe der Frauen mit prävalenten Frakturen bereits nach einem Jahr die Anzahl neuer klinischer Wirbelkörperfrakturen analysiert – hier zeigt sich unter Raloxifen bereits nach 12 Monaten eine hochsignifikante Reduktion des Wirbelkörperfrakturrisikos (Abb. 4).

2.2. Nicht-vertebrale Frakturen

Ein sehr häufig diskutierter Punkt ist die Wirkung von Raloxifen auf den kortikalen Knochen bzw. die Reduktion peripherer Frakturen. Betrachtet man das Gesamtkollektiv der MORE-Studie, geht klar hervor, daß kein Unterschied bzgl. des Auftretens peripherer Frakturen zwischen der Therapie- bzw. Placebogruppe vorliegt.

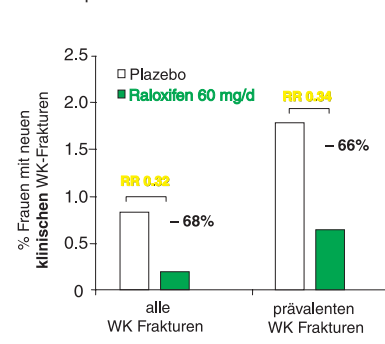
Eine Subanalyse der MORE-Population in Abhängigkeit der prävalenten Frakturen zeigte recht interessante Aspekte [3]. Der Schweregrad der prävalenten Frakturen (leicht, mittelgradig, schwer) ergab einen prädiktiven Wert für das Auftreten neuer vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen (Schlüsselbein, Oberarm, Handgelenk, Becken, Hüfte, Bein).

Abbildung 3: Persistierender Effekt über 4 Jahre. Auch im vierten Jahr zeigten beide Studienarme unter Raloxifen ein signifikant geringeres Frakturrisiko mit einer kumulativen Risikoreduktion von 49 bzw. 34 % über die gesamten vier Jahre.



Nur 4,3 bzw. 5,5 % jener Frauen ohne Frakturen zum Zeitpunkt der Randomisierung zeigten neue vertebrale bzw. periphere Frakturen. In der Gruppe jener Frauen, welche zumindest eine schwere prävalente Wirbelkörperfraktur zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie aufgewiesen haben (5 %; n = 393) und welche demgemäß mit einem sehr hohen Risiko einer Folgefraktur behaftet sind, war die Frakturhäufigkeit am höchsten.

Abbildung 4: Reduktion klinischer Wirbelkörperfrakturen (MORE-Studie – 1 Jahr). Raloxifen-behandelte Patientinnen zeigten signifikant weniger klinische Wirbelkörperfrakturen. Dieser Unterschied war bereits nach einem Jahr für die Gesamtpopulation und die Gruppe jener Frauen mit prävalenten Frakturen zu sehen.



(38,1 % Wirbelkörperfrakturen, 13,8 % nicht-vertebrale Frakturen). Prädiktoren für das Auftreten neuer Wirbelkörperfrakturen waren auch die Anzahl der Frakturen und die Knochendichte zum Zeitpunkt der Randomisierung, während für das Auftreten der peripheren Frakturen lediglich der Schweregrad der prävalenten Wirbelkörperfrakturen eine prädiktive Aussage hatte.

Patientinnen mit zumindest einer schweren Wirbelkörperfraktur zum Zeitpunkt der Randomisierung hatten über den Studienzeitraum von 3 Jahren unter der Therapie mit Raloxifen ein um 47 % niedrigeres Risiko, eine periphere Fraktur zu erleiden, als Patientinnen der Placebogruppe (RH 0,53 [95 % CI 0,29, 0,99]; $p = 0,046$) (NNT 10 bzw. 18 für vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen) (Abb. 5). Anders ausgedrückt: Gerade Frauen mit einem hohen Frakturrisiko profitieren am meisten von der Therapie [3]. Die Gesamtzahl der aufgetretenen Frakturen war aber zu niedrig, um eine Auswertung der einzelnen Lokalisationen zu erlauben.

3. NEBENWIRKUNGEN UND SICHERHEIT

Die Substanzgruppe der SERM ist eigentlich in der Onkologie beheimatet und als adjuvante und palliative Therapie des rezeptorpositiven Mammakarzinoms etabliert. Andererseits ist durch den Ansatzpunkt am Östrogenrezeptor die Verwandtschaft zu den Hormonen nicht zu leugnen, wodurch sich potentielle Nebenwirkungen und Sicherheitsprofile aufdrängen. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen unter Raloxifen sind Hitzewallungen, welche umso häufiger auftreten, je jünger die Population ist (MORE-Studie: 9,7 % in der Verum- versus 6,4 % in der Placebogruppe). Signifikant häufiger unter Raloxifen treten auch (nächtliche) Wadenkrämpfe auf – hier wird eine vermehrte renale Magnesium-

ausscheidung als Auslöser diskutiert. Als einzig wirklich klinisch relevante Nebenwirkung ist eine Verdoppelung des thromboembolischen Risikos zu werten, welche ähnlich wie unter einer Hormonersatztherapie vor allem während der ersten 6–12 Monate auftritt.

Neben den Daten aus der MORE-Studie liegen mittlerweile auch Daten der CORE-Studie vor, hier wurden rund 4.000 Patientinnen der MORE-Studie für weitere 4 Jahre behandelt, um die Langzeiteffekte und Verträglichkeit von Raloxifen zu dokumentieren [4]. Betrachtet man isoliert die 4 Jahre in der CORE-Studie, sind Hitzewallungen und Wadenkrämpfe in der Therapiegruppe nicht höher als in der Placebogruppe – ein klarer Hinweis darauf, daß diese Beschwerden lediglich zu Beginn der Therapie auftreten. Das thromboembolische Risiko bleibt erhöht, steigt jedoch nicht weiter an – ein ähnliches Muster wie unter Hormonersatztherapie (z. B. WHI Studie [5]), wo die Unterschiede zwischen Therapie- und Kontrollgruppe sehr früh sichtbar werden, während des gesamten Beobachtungszeitraumes persistieren, es jedoch zu keiner weiteren Risikozunahme mit fortdauernder Behandlung kommt.

4. WIRKUNGEN AM UTERUS

In Zellversuchen mit Myomzellen, aber auch mit Endometrium-Karzinomzellen konnte gezeigt werden, daß Raloxifen das Wachstum der Myom- und Karzinomzellen im Vergleich zu Östradiol hemmt. Myome nehmen in ihrer Größe unter Raloxifentherapie deutlich ab. Diese Abnahme ist auch bei postmenopausalen Frauen trotz niedriger Östrogenspiegel (im Mittel 10 pg/ml) zu beobachten.

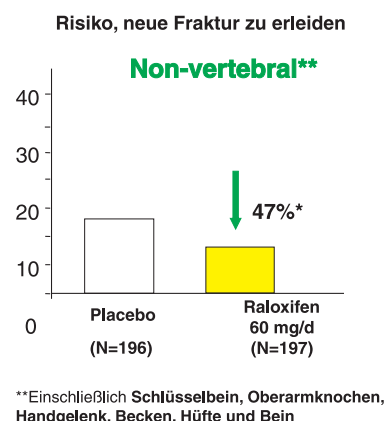
Östrogen führt zu einer deutlichen Proliferation des Endometriums. Raloxifen hingegen verursacht bei der Frau keine Zunahme der Endometri-

umdicke. Raloxifen induziert auch keine vaginalen Blutungen, während bei den hormonsubstituierten Frauen zumindest in den ersten Monaten bei durchschnittlich 30 % der Frauen Blutungsstörungen beobachtet werden.

5. WIRKUNGEN AM GEFÄßSYSTEM

Der wohl am komplexeste und meist diskutierte Aspekt der SERM-Therapie ist die mögliche Wirkung am Gefäßsystem. Während in der „Prä-WHI“-Ära für die Hormonersatztherapie ein gefäßprotektiver Effekt angenommen wurde, wurde seitens der Pharmaindustrie ein „östrogenagonistischer“ Effekt am Gefäß propagiert. Nach Veröffentlichung der negativen kardiovaskulären und zerebrovaskulären Auswirkungen der Hormonersatztherapie geriet natürlich auch Raloxifen ins Kreuzfeuer der Kritik. Tatsache ist,

Abbildung 5: Frakturrisiko bei Frauen mit prävalenter hochgradiger Wirbelkörperfraktur. Patientinnen mit zumindest einer schweren Wirbelkörperfraktur zum Zeitpunkt der Randomisierung hatten über den Studienzeitraum von 3 Jahren unter der Therapie mit Raloxifen ein um 47 % niedrigeres Risiko, eine periphere Fraktur zu erleiden als Patientinnen der Placebogruppe.



daß ein wesentlicher Punkt im Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse die Entwicklung einer aktiven, instabilen Plaque ist. Dieser Prozeß beginnt mit einer endothelialen Dysfunktion, es kommt zu einer vermehrten Einschleusung von Fett in den subendothelialen Raum und einem vermehrten Auftreten von Entzündungszellen in der Plaque. Diese Entzündungszellen können eine Reihe von Substanzen produzieren, welche den Mechanismus der Aktivierung der Plaque aufrechterhalten. Plaques sind immer dann gefährlich, wenn sie entzündlich verändert sind und daher leicht rupturieren können.

Das C-reaktive Protein (CRP) und hier insbesondere das „high sensitive“-CRP wird zunehmend als Marker einer Atherosklerose und als Prädiktor ihrer Folgeerscheinungen gesehen. CRP wird in der Leber unter dem Einfluß inflammatorischer Substanzen, z. B. von Zytokinen, produziert. Patienten mit einem erhöhten Basis-spiegel von CRP haben auch ein höheres Risiko für ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis wie z. B. einen Herzinfarkt. Die Kombination von hohen Blutfetten und Entzündungsparametern erhöht bei postmenopausalen Frauen das Risiko, kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden. Eine Senkung der Lipidspiegel und des CRP sind daher als prognostisch günstige Faktoren anzusehen. Unter einer Behandlung mit SERMs kann es einerseits wie auch bei der Hormonersatztherapie zu einer Verbesserung des Gesamtcholesterinspiegels kommen, aber andererseits kommt es gegensätzlich zur Hormonersatztherapie zu einer Senkung des CRP [4, 5]. Ein gesicherter kardioprotektiver Effekt ist daraus jedoch noch nicht zwingend abzuleiten.

Nach Erscheinen der WHI-Studie mit den darin beschriebenen negativen Effekten der kombinierten Hormonersatztherapie auf das kardiovaskuläre Risiko der Patientinnen wurden die Effekte von Raloxifen auf das kardiovaskuläre Risiko genau durchleuchtet.

Eine retrospektive Analyse der Hochrisikopatientinnen der MORE-Studie sollte einen negativen Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko ausschließen. Überraschenderweise zeigten Patientinnen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ($n = 1035$) unter Therapie mit Raloxifen signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse als jene der Placebogruppe (RR: 0,60; $p < 0,01$) [6].

Naturgemäß wurde für die Substanz ein potentiell kardioprotektiver Effekt postuliert – es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß es sich bei der MORE-Population um ein Osteoporose-Kollektiv, jedoch nicht um Patientinnen mit Gefäßerkrankungen handelt. Die zitierte Publikation ist darüber hinaus eine retrospektive Analyse. Da die Datenlage jedoch so vielversprechend war, wurde eine prospektive Studie in einem Kollektiv von postmenopausalen Patientinnen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil initiiert. Primäre Studienendpunkte waren das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (akuter Herztod, Herzinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer Angina pectoris) sowie die Inzidenz invasiver Mammakarzinome [7]. Anhand dieser Studie konnte klar gezeigt werden, daß es unter Raloxifen im Gegensatz zur kombinierten Hormonersatztherapie auch in einem kardiovaskulären Hochrisikokollektiv zu keiner Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse kommt. Die Anzahl der invasiven Mammakarzinome wurde durch Raloxifen signifikant verringert (40 vs. 70; HR 0,56). In beiden Gruppen traten vergleichbar häufig Schlaganfälle auf, wobei die Mortalität nach dem Ereignis in der Therapiegruppe

signifikant höher war (59 vs. 39 tödliche Insulte; HR: 1,49). Ebenfalls höher war erwartungsgemäß das Auftreten venöser thrombotischer Ereignisse (103 vs. 71; HR: 1,44) unter Raloxifen, wobei gleichzeitig das Auftreten klinischer Wirbelkörperfrakturen reduziert war (64 vs. 97; HR: 0,65). Interessanterweise war die Mortalität aus nicht-kardiovaskulären Gründen in der Therapiegruppe signifikant niedriger (188 vs. 231; $p = 0,03$).

6. WIRKUNGEN AN DER MAMMA

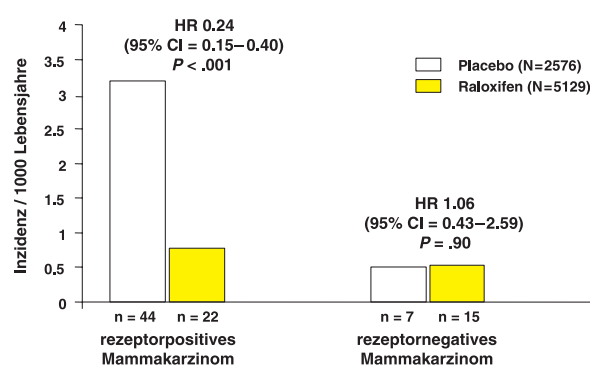
Mastodynie

Raloxifen induziert keine Brustschmerzen, im Vergleich zu Placebo ist kein Unterschied erkennbar.

Brustkrebs

Da Raloxifen zur Substanzgruppe der Selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren gehört, war die Mammakarzinominzidenz ein logischer Studienendpunkt der MORE- und CORE-Studie. In der MORE-Studie zeigte sich eine signifikant niedrigere Mammakarzinominzidenz (–62 %) über den vierjährigen Beobachtungs-

Abbildung 6: Invasives Mammakarzinom – Rezeptorstatus. Erwartungsgemäß kein Unterschied zeigte sich in Hinblick auf das Auftreten rezeptornegativer Mammakarzinome, während eine isolierte Analyse der rezeptorpositiven Karzinome den protektiven Effekt von Raloxifen noch deutlicher hervorhebt.



zeitraum [8] in der Gruppe der mit Raloxifen behandelten Patientinnen im Vergleich zur Placebogruppe. Die Inzidenz in vier Jahren reduziert sich von 5,3 pro 1000 Jahre auf 1,9 pro 1000 Jahre. Dieser beeindruckende Unterschied persistiert über 8 Jahre (-66% ; $p < 0,001$) [9]. Betrachtet man die rezeptorpositiven Karzinome isoliert, ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen noch deutlicher (Abb. 6). Raloxifen-behandelte Patientinnen hatten ein 76 % selteneres Auftreten rezeptorpositiver Mammakarzinome im Vergleich zur Kontrollgruppe (HR 0,24; 95 % CI = 0,15–0,40; $p < 0,001$).

Die ebenfalls kürzlich publizierte STAR-Studie untersuchte die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Raloxifen im Vergleich zu Tamoxifen in der Prävention eines invasiven Mammakarzinoms in einem Kollektiv von knapp 20.000 Patientinnen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko [10]. Ähnliche Ergebnisse zeigten beide Substanzen in Hinblick auf die Inzidenz invasiver Mammakarzinome, Schlaganfälle, kardiovaskulärer Ereignisse, Gesamtmortalität, Lebensqualität und Frakturhäufigkeit. Nicht-signifikant besser schnitt Tamoxifen lediglich in bezug auf die Prävention nicht-invasiver Mammakarzinome ab, während es unter Raloxifen seltener zum Auftreten von Katarakten, Thrombosen, Hysterektomien, Uterushyperplasien und Uteruskarzinomen kam.

Literatur:

1. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637–45.
2. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, Reginster JY, Pols HA, Recker RR, Harris ST, Wu W, Genant HK, Black DM, Eastell R; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609–17.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hoszowski K, Rautaharju P, Harper KD. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: 4-year results from the more (multiple outcomes of raloxifene evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847–57.
7. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125–37.
8. 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. *Breast Cancer Res Treatment* 2001; 65: 125–34.
9. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–61.
10. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER Jr, Wade JL 3rd, Robidoux A, Margolese RG, James J, Lippman SM, Runowicz CD, Ganz PA, Reis SE, McCaskill-Stevens W, Ford LG, Jordan VC, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727–41.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr.
Astrid Fahrleitner-Pammer
Medizinische Universitätsklinik Graz
Klinische Abteilung für Endokrinologie
und Nuklearmedizin
A-8036 Graz,
Auenbruggerplatz 15
E-mail:
astrid.fahrleitner@meduni-graz.at

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](#)