

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

**Aktuelles: Raloxifen im
gynäkologisch-onkologischen Umfeld**

Kubista E

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2007; 14 (2), 78-79

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



E. Kubista

AKTUELLES

RALOXIFEN IM GYNÄKOLOGISCH-ONKOLOGISCHEN UMFELD

Summary

The effect of raloxifene on bone density is well documented. A great amount of data shows that raloxifene is also effective in the reduction of breast cancer risk in

postmenopausal women. Therefore raloxifene is an ideal compound for the treatment of bone mineral density and reduction of breast cancer in postmenopausal women and also in breast cancer survivors.

ZUSAMMENFASSUNG

Raloxifen ist eine bewährte Substanz zur Verbesserung der Knochendichte. Da immer mehr Patientinnen ihr Mammakarzinom überleben, sind sie in der Menopause hinsichtlich Knochendichte gefährdet. Andererseits ist Raloxifen auch in der Lage, das Auftreten von Mammakarzinomen zu verringern. Die höchste Karzinomhäufigkeit für Mammakarzinome findet sich bei der postmenopausalen Frau. Raloxifen stellt daher für Patientinnen in der Menopause eine ideale Kombination zur Verringerung der Brustkrebshäufigkeit, aber auch zur Verbesserung der Knochendichte dar. Auch bei Patientinnen nach Mammakarzinom kann Raloxifen zum Einsatz kommen.

EINLEITUNG

Osteoporose ist für Brustkrebspatientinnen ein besonderes Problem. Die Zahl von Brustkrebspatientinnen mit Knochenproblemen nimmt ständig zu. Dies einerseits durch die Tatsache, daß mehr und mehr Patientinnen auf Grund der Früherkennung ihre Krankheit überleben und andererseits dadurch, daß die Mehrzahl der Patientinnen mit Brustkrebs in die Altersklasse der postmenopausalen Patientinnen fällt.

Auf der anderen Seite nimmt die anti-hormonelle Brustkrebstherapie bei dieser Patientinnengruppe einen immer höheren Stellenwert ein, und zwar in Form von Aromatasehemmern, welche die neueste Entwicklung der antihormonellen Therapie sind. Aromatasehemmer führen zu einer Verringerung

der Knochendichte bei Langzeitanwendung [1]. Es gibt trotzdem auch eine Reihe von Patientinnen, die nach Absetzen der antihormonellen Therapie im Zustand der Osteopenie oder Osteoporose verbleiben.

Raloxifen aus der Gruppe der SERMS (Selective Estrogen Receptor Modulators) wird seit vielen Jahren als etablierte Osteoporosetherapie zur Verbesserung der Knochendichte und Verringerung der Frakturhäufigkeit, vor allem im Wirbelsäulenbereich, eingesetzt [2, 3].

EINSATZ VON RALOXIFEN

Der Einsatz von Raloxifen führt zu einer deutlichen Reduktion der Östrogenbelastung innerhalb der Brust, so daß hier eine positive Wirkung zur Verringerung von Brustkrebskrankungen zu erwarten ist. Raloxifen gehört zusammen mit Tamoxifen in die Medikamentengruppe der SERMs, und von ersterem ist die Wirkung bezüglich Prävention und Behandlung von Brustkrebskrankungen seit Jahrzehnten bekannt [4]. Ursprünglich wurde Raloxifen ebenfalls zur Behandlung von Brustkrebskrankungen entwickelt, hat jedoch aufgrund der günstigen Effekte auf den Knochen und das Frakturrisiko primär die Zulassung in der Indikation primäre postmenopausale Osteoporose erhalten.

WIRKUNG VON RALOXIFEN

Im sogenannten STAR-Trial wurde die präventive Wirkung von Raloxifen gegenüber Tamoxifen untersucht, und

es zeigte sich, daß Raloxifen in Prävention von Brustkrebskrankungen ebenso wirksam ist wie Tamoxifen, allerdings mit wesentlich weniger Nebenwirkungen vor allem im Bereich des Endometriums, hinsichtlich Blut-anomalien, Endometriumhyperplasien und Endometriumkarzinomen [5].

Die osteoprotektive Wirkung wurde in klinischen Studien bewiesen. Erste Ergebnisse brachte diesbezüglich die MORE-Studie (Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation) [2]. Es war dies eine weltweite randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie an 7705 postmenopausalen Patientinnen, bei denen eine Osteoporose diagnostiziert worden war. Die Patientinnen erhielten entweder Raloxifen 60 mg oder 120 mg oder Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war die Inzidenz von Wirbelfrakturen und der Einfluß auf die Knochendichte. Als sekundärer Endpunkt wurden sowohl die Inzidenz von Mammakarzinomen als auch die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse und die Wirkung auf den Uterus erhoben. Die publizierten 4-Jahresdaten [3] der MORE-Studie konnten eine hochsignifikante relative Risikoverminderung des invasiven Mammakarzinoms von 72 % ($p=0,001$) zeigen. Das Risiko eines östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinoms konnte sogar um 84 % gesenkt werden.

In einer anderen Analyse [6] wurde das Risiko eines Mammakarzinoms unter Raloxifen in Abhängigkeit vom Estradiolspiegel untersucht. Die Frauen in der Gruppe mit höchstem Östradiolspiegel zeigten auch die größte Reduktion des Mammakarzinomrisikos unter Raloxifen (76%).

Auf Grund dieser Ergebnisse erfolgte europaweit und auch in Österreich die Änderung der Fachinformationen dahingehend, daß das Mammakarzinom seither keine Kontraindikation für die Therapie mit Raloxifen mehr ist.

Auch in der weiterführenden CORE-Studie (Continuous Observation of Raloxifen Evaluation) wurde als primärer Endpunkt die Inzidenz von in-

vasiven Mammakarzinomen evaluiert, und es konnte mit Raloxifen eine signifikante Verringerung des Auftretens von invasiven Karzinomen beobachtet werden [3].

Die Kombination von MORE- und CORE-Studie überblickt einen Zeitraum von mehr als 8 Jahren und zeigt neben der erwarteten Antifrakturwirkung eine 76%ige Verringerung von invasivem Brustkrebs bei Patientinnen unter Raloxifentherapie [7].

Es erhebt sich nun die Frage, welchen Stellenwert die Gabe von Raloxifen im Bereich der gynäkologischen Onkologie besonders im Bereich des Mammakarzinoms hat.

Raloxifen ist derzeit noch nicht zugelassen und kann nicht zur Behandlung des Mammakarzinoms eingesetzt werden; es ist auch nicht zur Prävention des Mammakarzinoms zugelassen.

Bei Patientinnen, bei denen auf Grund ihres Alters und der Vorgeschichte eines Mammakarzinoms eine Reduktion der Knochendichte eingetreten ist, stellt Raloxifen in Verbindung mit Substitution von Kalzium und Vitamin D3 eine wichtige Alternative dar. Wie oben ausgeführt, ist Raloxifen eine wichtige Substanz, welche imstande ist, das Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms bei schon stattgehabter Erkrankung zu verhindern [3, 6, 7]. Ebenso ist die Substanz imstande, das Auftreten von Mammakarzinomen insgesamt zu verringern. Hier ist also ein

präventiver Ansatz, der als Nebeneffekt zur Therapie der Osteopenie und Osteoporose eingesetzt werden kann, durchaus denkbar [3, 6, 7]. Auch für Patientinnen, die nach Mammakarzinom eine Bisphosphonattherapie auf Grund von Unverträglichkeiten nicht durchführen können, stellt Raloxifen eine mögliche Therapieoption dar. Dies gilt auch für Patientinnen ohne Mammakarzinom.

RESÜMEE

Mit der Substanz Raloxifen kann man gleichsam zwei Fliegen auf einen Schlag erledigen, nämlich die kontinuierliche Verbesserung der Knochendichte bei postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinomanamnese sowie die Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit. Darüber hinaus führt Raloxifen auch zu einer Verringerung der Brustdichte. Eine Verringerung der Brustdichte bedeutet, daß bösartige Veränderungen in der Brust in einem früheren Stadium mit besseren Heilungsaussichten erkannt werden können. Außerdem führt die Verringerung der östrogenen Aktivitäten in der Brust zu einer Verminderung des Brustkrebsrisikos an sich. Dokumentiert wird die Verringerung des Risikoprofils durch eine Verringerung der Brustdichte nach den BIRAD-Kriterien durch Raloxifen [8].

Martino et al. [7] haben die Wirkung von Raloxifen auf andere gynäkolo-

gische Karzinome untersucht und konnten keine Steigerung sowohl bei Endometriumkarzinomen als auch bei Eierstockkrebs feststellen (Tab. 1). Die Verabreichung von Raloxifen führt also nicht nur zur Verringerung des Brustkrebsrisikos an sich, sondern durch die Verringerung der Brustdichte zu einer besseren und früheren Erkennbarkeit von neu auftretenden Tumoren in der Brust.

Literatur:

1. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–2.
2. 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. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637–45.
3. Cauley JA, Norton L, Lippman ME et al. 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.
4. Lippman ME, Krueger KA, Eckert S et al. Indicators of lifetime estrogen exposure: effect on breast cancer incidence and interaction with raloxifene therapy in the multiple outcomes of raloxifene evaluation study participants. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3111–6.
5. Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. *JAMA* 2006; 295: 2724–41.
6. Cummings SR, Duong T, Kenyon E et al. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA* 2002; 287: 216–20.
7. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E et al. 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.
8. Jackson VP, San Martin JA, Secrest RJ et al. Comparison of the effect of raloxifene and continuous-combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 389–94.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Ernst Kubista,
Klinische Abteilung für Spezielle
Gynäkologie, Brustzentrum, Frauen-
klinik der Medizinischen Universität
Wien,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20,
E-Mail:
ernst.kubista@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Übersicht von gynäkologischen Nebenwirkungen aus der 8-Jahre-MORE-/CORE-Auswertung (n = 4,011) (aus: Martino S, Disch D, Dowsett SA et al. Safety assessment of raloxifene over eight year in a clinical trial setting. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1441–52).

Prozentsatz von Studienteilnehmern, die eine Nebenwirkung zeigten (n)			
	Placebo (N = 1286)	Raloxifen (N = 2725)	P-Wert
Gebärmutterkrebs	0,039 (4)	0,32 (7)	0,75
Endometriumhyperplasie	0,29 (3)	0,37 (8)	> 0,99
Eierstockkrebs	0,16 (2)	0,11 (3)	0,66
Postmenopausenblutung	5,4 (55)	5,5 (120)	0,87
Uterine Polypen	1,9 (19)	3,2 (70)	0,028

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](#)