

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

**Raloxifen: Gegenwart/Zukunft -
Sicherheit, Langzeitdaten und
Zusatznutzen**

Stute P

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2011; 18 (Sonderheft 2), 10-11

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: Gegenwart/Zukunft – Sicherheit, Langzeitdaten und Zusatznutzen

P. Stute

1. Einleitung

Die Suche nach der idealen Substanz für die Behandlung von östrogenmangelassoziierten Symptomen und Erkrankungen ist nicht neu. Bereits in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden die ersten selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) entwickelt, die die gewünschten Östrogeneffekte, aber nicht deren Nachteile besitzen. SERMs sind nicht alle gleich, sondern sind entsprechend ihrer chemischen Struktur in sieben Subgruppen zu unterteilen.

2. Raloxifen

Raloxifen (RLX) gehört zur Subgruppe der Benzothiopene. In der Schweiz steht es seit 1998 zur Behandlung der Osteopenie und Osteoporose zur Verfügung. In den USA wurde die Indikation 2007 auf die Prävention des Mammakarzinoms bei postmenopausaler Osteoporose und die Prävention des postmenopausalen Mammakarzinoms bei hohem Mammakarzinomrisiko erweitert. Zu den Zulassungsstudien für RLX zählen die Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE), Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE), Raloxifene Use for the Heart (RUTH) und Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) (Tabelle 1).

Wirksamkeit von Raloxifen

Raloxifen 60 mg/Tag ist in der Schweiz zur Behandlung der Osteopenie und Osteoporose zugelassen. Es reduziert signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen. Die Wirksamkeit bezüglich einer Risikoreduktion von non-vertebralen Frakturen erfolgte nur in post-hoc-Analysen, vor allem in der Subgruppe der Frauen mit prävalenten vertebrealen Frakturen (Tabelle 2).

Sicherheit von Raloxifen

Im Kontext der Sicherheitsaspekte von RLX wird im Folgenden auf die Bereiche akute Symptomatik bzw. Befinden, Gynäko-

logie, venöse Thromboembolien (VTE), kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD), Malignome und Mortalität fokussiert [1]. In der MORE- plus CORE-Studie traten allgemein mit einer Inzidenz von mehr als 2 % bzw. unter RLX signifikant häufiger als unter Placebo folgende Symptome auf: grippeähnliche Symptome, Wadenkrämpfe, Hitzewallungen (v.a. in den ersten 6 Monaten) und Pollakisurie. RLX erhöhte nicht das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom, postmenopausale Blutungsstörung, Ovarialkarzinom und vulvovaginale Beschwerden. Allerdings wurden in der MORE- plus CORE-Studie signifikant häufiger Endometriumpolypen diagnostiziert, die jedoch alle benigne und nicht im Zusammenhang mit vaginalen Blutungen auftraten.

Das VTE-Risiko wird durch RLX ähnlich wie durch eine konventionelle orale Hormontherapie oder Tamoxifen verdoppelt. Somit ist RLX bei bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen VTEs einschließlich Lungenembolien, tiefen Beinvenenthrombosen und Retina-Venenthrombosen kontraindiziert. Da vorausgegangene VTEs und längere Immobilisierungsphasen das Risiko für eine VTE erhöhen können, sollen SERMs abgesetzt werden, wenn entweder durch unvorhergesehene Krankheit oder durch eine andere Situation eine längere Phase der Immobilisierung eintritt. Dies sollte im Falle der Krankheit unmittelbar, ansonsten 3 Tage vor dem Eintreten der Immobilisierung erfolgen. Die Therapie sollte erst wieder begonnen werden, wenn die volle Mobilität der Patientin wiederhergestellt ist. RLX senkt Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin, ohne HDL-CH und Triglyzeride zu verändern. Die Herzinfarkt- und Apoplexininzidenz war in der MORE- plus CORE-Studie im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. Allerdings war in der RUTH-Studie an kardiovaskulär vorerkrankten Frauen das Risiko für tödliche Schlaganfälle signifikant erhöht. Somit sollte RLX bei Frauen mit erhöhtem Schlaganfallrisiko (z. B. Artherosklerose, Vorhofflimmern, St. n. TIA) möglichst nicht eingesetzt werden.

Tabelle 1: Charakteristika der wesentlichen Raloxifen-Studien.

Name	MORE '94–'99	CORE '99–'03	RUTH '98–'05	STAR '99–'04
Pat.zahl [n]	7705	4011	10 101	19 474
Patientencharakteristika	Postmenopause, Osteoporose (BMD / vertebrale Fraktur), mittleres Alter 67 Jahre	Kohorte MORE, mittleres Alter 65,8 Jahre	Postmenopause, KHK oder mehrere KHK Risikofaktoren, mittleres Alter 67,5 Jahre	Postmenopause, hohes Mammakarzinomrisiko oder LCIS, mittleres Alter 58,5 Jahre
Therapie	RLX 60 mg – RLX 120 mg – Placebo	RLX 60 mg – Placebo	RLX 60 mg – Placebo	TAM 20 mg – RLX 60 mg
Follow-up	< 4 Jahre	< 4 Jahre	< 7 Jahre	< 5 Jahre
Prim. Endpunkt	Knochendichte, vertebrale Frakturen	Invasive Mammakarzinome	Koronare Ereignisse, invasive Mammakarzinome	Invasive Mammakarzinome
Sek. Endpunkte	non-vertebrale Frakturen, Knochenstoffwechsel, Lipide, Kognition, kardiovaskuläres Risiko, Mammakarzinom, Endometriumkarzinom	non-vertebrale Frakturen, Knochendichte	Apoplex, kardiovaskuläre und allgemeine Mortalität, Frakturen, venöse Thromboembolien, alle Mammakarzinome, weitere kardiovaskuläre Parameter	nicht-invasive Mammakarzinome, karzinome, Endometriumkarzinom, Frakturen, kardiovaskuläre Erkrankungen, venöse Thromboembolien, Lebensqualität, Mortalität, Katarakt

RLX = Raloxifen, TAM = Tamoxifen, KHK = Koronare Herzerkrankung, LCIS = Lobuläres Carcinoma in situ der Brust, BMD = Bone mineral density (Knochendichte)

Zusatznutzen von Raloxifen

Die Gabe von RLX 120 mg/die reduzierte in der MORE-Studie das Risiko einer milden kognitiven Beeinträchtigung, aber nicht der Demenz [2]. In einer weiteren Studie an gesunden Frauen über 70 Jahren verbesserte RLX 60 mg/die signifikant das verbale Gedächtnis [3]. Die Datenlage zu RLX und Affekt (Angst, Depression) ist inkonsistent [3, 4].

Der Einfluss von RLX auf die weibliche Brust ist günstig. Es konnte eine signifikante Abnahme der mammographischen Dichte während einer 2jährigen RLX-Anwendung gezeigt werden [5]. Es kam ausserdem weder zu einer Zunahme von Mastodynie während 6- bis 12monatiger RLX-Anwendung [6] noch zu einer Veränderung der BIRADS-Klassifikation nach 1jähriger RLX-Anwendung [7]. Die Studien MORE, CORE und RUTH zeigten im Vergleich zu Placebo alle eine signifikante Reduktion des Mammakarzinomrisikos. In der STAR-Studie wurde RLX mit Tamoxifen im Hinblick auf die Protektion eines Mammakarzinoms verglichen [8]. Hierzu wurden Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko eingeschlossen. Nach 72 Behandlungsmonaten erwiesen sich Raloxifen und Tamoxifen als äquieffektiv hinsichtlich der Prävention invasiver Mammakarzinome. Etwa ein Jahr später, nach einem Follow-up von insgesamt 81 Monaten, ergab der weitere Head-to-Head-Vergleich, dass Raloxifen invasive Mammakarzinome nur mit einer 76 % Wirksamkeit von Tamoxifen reduzierte, aber gegenüber Tamoxifen andere Vorteile bot, wie eine signifikante 45 % Reduktion des invasiven Endometriumkarzinoms, 81 % Reduktion der Endometriumhyperplasie und 55 % Reduktion der Hysterektomie-Rate [9]. Werden schwerwiegende, positive Ereignisse gegen schwerwiegende, negative Ereignisse abgewogen, dann beträgt die Benefit-Risiko-Ratio für Tamoxifen 7:1 und für RLX 13:1.

In einer aktuellen Studie wurde die Mortalität unter einer RLX-Therapie im Vergleich mit Placebo anhand des Datensatzes aus MORE, CORE und RUTH untersucht [10]. Die Häufigkeit von Todesfällen war in der RUTH- im Vergleich zur MORE- plus CORE-Studie erhöht, da im Gegensatz zur MORE- plus CORE-Studie bei den Frauen in der RUTH-Studie eine KHK oder ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorliegen musste. Da sich die Ergebnisse der Sterblichkeitsanalyse innerhalb der einzelnen Studien gegenseitig nicht beeinflussten, wurden die Daten der Studien gepoolt. Eine Raloxifen-Therapie hatte keinen Einfluss

auf kardiovaskuläre Todesfälle. Allerdings reduzierte eine Raloxifen-Behandlung das Risiko für einen Tod nicht-kardiovaskulärer Ursache um 22 %. Das Risiko für einen Tod bedingt durch eine Krebserkrankung war nicht signifikant reduziert. Allerdings war das Risiko für einen Tod nicht-kardiovaskulärer und nicht-krebsbedingter Ursache signifikant vermindert. Dies lag überwiegend daran, dass Todesfälle, verursacht durch eine Infektion oder eine Sepsis, in der Raloxifen-Gruppe auffallend seltener beobachtet wurden. Es ist noch unklar, wie genau sich eine Raloxifen-Behandlung auf infektiöse Todesfälle auswirkt.

3. Fazit

RLX ist das einzige SERM, welches von der EMEA und Swissmedic für die Behandlung der Osteopenie und Osteoporose zugelassen ist. RLX erhöht das Risiko für das Auftreten von vasomotorischen Beschwerden, VTEs und tödlichen Schlaganfällen; Letzteres konnte bisher nur bei kardiovaskulären Vorerkrankungen gezeigt werden. RLX hat dagegen keinen Einfluss auf das allgemeine kardiovaskuläre Erkrankungs- und Apoplexrisiko. Das Endometrium wird durch RLX nicht beeinflusst. Im Sinne eines Zusatznutzen reduziert RLX das Risiko für invasive Mammakarzinome, die allgemeine Mortalität und evtl. altersbedingte kognitive Beeinträchtigungen und Affektstörungen.

Literatur:

- Martino S, Disch D, Dowsett SA, Keech CA, Mershon JL. Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1441–52.
- Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, Blackwell T, Henderson VW, Sarkar S, Ensrud K, Grady D. Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 683–90.
- Jacobsen DE, Samson MM, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ. Raloxifene improves verbal memory in late postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2010; 17: 309–14.
- Karsidag AY, Karsidag C, Buyukbayrak EE, Kars B, Pirimoglu M, Unal O, Turan MC. Raloxifene: is it really effective on mood changes in postmenopausal osteopenic women? *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2010; 31: 273–8.
- Freedman M, San Martin J, O'Gorman J, Eckert S, Lippman ME, Lo SC, Walls EL, Zeng J. Digitized mammography: a clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen, or placebo. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 51–6.
- 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.
- Jackson VP, San Martin JA, Secret RJ, McNabb M, Carranza-Lira S, Figueroa-Casas P, Fernandes CE, Romaguera J. 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.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER Jr, Wade JL 3rd, Robidoux A, Margoless 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.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER, Wade JL 3rd, Robidoux A, Margoless RG, James J, Runowicz CD, Ganz PA, Reis SE, McCaskill-Stevens W, Ford LG, Jordan VC, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 696–706.
- Grady D, Cauley JA, Stock JL, Cox DA, Mitlak BH, Song J, Cummings SR. Effect of Raloxifene on all-cause mortality. *Am J Med* 2010; 123: 469.e1–7.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Petra Stute

Stv. Leiterin der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Frauenklinik Inselspital

CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102

Email petra.stute@insel.ch

Tabelle 2: Wirksamkeit von Raloxifen

Raloxifen Anwendungsdauer	Risikoreduktion vertebraler Frakturen (%) (± prävalenten vertebralen Frakturen)
1 Jahr	68 % / 66 %
3 Jahre	55 % / 30 %
4 Jahre	49 % / 34 %
5 Jahre	–
Raloxifen Anwendungsdauer	Risikoreduktion non-vertebraler Frakturen (%)
3 Jahre	–
4 Jahre	34 % post hoc
5 Jahre	–
Knochendichte-Zunahme	2 % versus Placebo
Knochenstoffwechselmarker	Konstante Hemmung (Osteocalcin/β-Crosslaps)

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](#)