

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Aktuelles: Raloxifen: Gegenwart/Zukunft - Sicherheit

Langzeitdaten und Zusatznutzen

Stute P

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 22-26

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

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

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

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · 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 Mammakarzinom 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 Apoplexinzidenz 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. Atherosklerose, 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 Hysterektomieerate [9]. Werden schwerwiegende, positive Ereignisse gegen schwerwiegende, negative Ereignisse aufgewogen, 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 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, 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.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER, Wade JL 3rd, Robidoux A, Margolese 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

E-Mail: 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)

Le raloxifène aujourd'hui et à l'avenir: sécurité, données à long terme et avantages supplémentaires

P. Stute

1. Introduction

La recherche de la substance idéale pour le traitement des symptômes et affections associés à un déficit en œstrogène n'est pas nouvelle. Les premiers modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (SERM, selective estrogen receptor modulators) avaient déjà été développés dans les années trente du siècle dernier. Ils offraient les effets œstrogéniques souhaités sans les inconvénients correspondants. Les SERM ne sont pas tous paires; ils peuvent être classés en sept sous-groupes selon leur structure chimique.

2. Raloxifène

Le raloxifène (RLS) appartient au sous-groupe des benzothio-phènes. Il est disponible en Suisse depuis 1998 pour le traitement de l'ostéopénie/ostéoporose. Aux États-Unis, le spectre des indications a été étendu en 2007 à la prévention du cancer du sein lors d'ostéoporose chez la femme ménopausée et à la prévention du cancer du sein postménopausique en présence d'un risque élevé de cancer du sein. Les études d'homologation du RLX englobent les études MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista), RUTH (Raloxifene Use for the Heart) et STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) (Tableau 1).

Efficacité du raloxifène

Le raloxifène 60 mg par jour est indiqué en Suisse pour traiter l'ostéopénie et l'ostéoporose. Il réduit significativement le risque de fractures vertébrales. L'efficacité concernant une réduction du risque de fractures non-vertébrales n'a été examinée que dans

des analyses post-hoc, surtout dans le sous-groupe des femmes ayant des antécédents de fractures vertébrales (Tableau 2).

Sécurité du raloxifène

Dans le contexte des aspects de sécurité du RLX, nous nous concentrons ci-dessous sur les domaines «perceptions et symptômes aigus», «gynécologie», «thromboembolies veineuses» (TEV), «maladies cardiovasculaires» (MCV), «cancers» et «mortalité» [1]. Dans les études MORE et CORE ensemble, on a enregistré pour les symptômes suivants une incidence globalement supérieure à 2 % ou supérieure à celle sous placebo: symptômes pseudo-grippaux, crampes des mollets, bouffées de chaleur (surtout dans les 6 premiers mois) et pollakiurie. Le RLX n'a pas augmenté le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre, de troubles postménopausiques de la coagulation, de cancer ovarien ou de symptômes vulvo-vaginaux. Toutefois, les études MORE et CORE réunies ont enregistré une incidence significativement supérieure de polypes endométriaux, qui étaient cependant tous bénins et sans rapport avec des saignements vaginaux.

De façon similaire au tamoxifène ou aux traitements hormonaux oraux conventionnels, le RLX est associé lui aussi à un doublement du risque de TEV. Le RLX est donc contre-indiqué chez les personnes souffrant ou ayant souffert par le passé d'une TEV, d'embolies pulmonaires, de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs ou de thromboses veineuses rétinienne. Étant donné que les antécédents de TEV et les phases prolongées d'immobilisation peuvent accroître le risque de TEV, l'administration de SERM doit être arrêtée lors d'une phase prolongée d'immobilisation due à la survenue d'une autre maladie imprévue ou à une autre situation. L'arrêt doit être

Tableau 1: Caractéristiques des grandes études sur le raloxifène.

Nom	MORE '94-'99	CORE '99-'03	RUTH '98-'05	STAR '99-'04
Nombre de patientes [n]	7705	4011	10 101	19 474
Caractéristiques des patientes	Postménopause, ostéoporose (DMI / fracture vertébrale), âge moyen de 67 ans	Cohorte de MORE, âge moyen de 65,8 ans	Postménopause, cardiopathie coronarienne ou plusieurs facteurs de risque coronariens, âge moyen de 67,5 ans	Postménopause, risque élevé de cancer du sein ou de LCIS, âge moyen de 58,5 ans
Traitement	RLX 60 mg – RLX 120 mg – placebo	RLX 60 mg – placebo	RLX 60 mg – placebo	TAM 20 mg – RLX 60 mg
Suivip	< 4 ans	< 4 ans	< 7 ans	< 5 ans
Critère primaire	DMO, fractures vertébrales	Cancers invasifs du sein	Événements coronariens, cancers invasifs du sein	Cancers invasifs du sein
Critères secondaires	Fractures non vertébrales, métabolisme osseux, lipides, cognition, risque cardio-vasculaire, cancer du sein, cancer de l'endomètre	Fractures non vertébrales, DMO	AVC, mortalité cardio-vasculaire et mortalité globale, thromboembolies veineuses, tous les cancers du sein, autres paramètres cardio-vasculaires	Cancers non invasifs du sein, cancers de l'endomètre, fractures, maladies cardio-vasculaires, thromboembolies veineuses, qualité de vie, mortalité, cataractes

RLX = raloxifène, TAM = tamoxifène, LCIS = lobular cancer in situ = carcinome lobulaire in situ, DMO = densité minérale osseuse, AVC = accident vasculaire cérébral

immédiat dans le cas d'une maladie, et sinon 3 jours avant le début de l'immobilisation. Le traitement ne doit être repris qu'après le rétablissement complet de la mobilité chez la patiente. Le RLX fait baisser les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol sans modifier les taux de HDL-cholestérol et de triglycérides. Les incidences d'infarctus et d'AVC n'étaient pas accrues versus placebo dans les études MORE et CORE. Toutefois, l'étude RUTH a constaté une augmentation significative du risque d'AVC mortels chez les femmes souffrant de maladies cardio-vasculaires préexistantes. Par conséquent, il faut éviter dans la mesure du possible une utilisation de RLX chez les femmes présentant un risque accru d'AVC (par exemple athérosclérose, fibrillation auriculaire, état après un AIT).

Avantages supplémentaires du raloxifène

Dans l'étude MORE, l'administration de RLX 120 mg par jour a réduit le risque d'altérations cognitives légères, mais non le risque de démence [2]. Dans une autre étude auprès de femmes saines âgées de plus de 70 ans, le RLX 60 mg par jour a significativement amélioré la mémoire verbale [3]. Les données concernant le RLX et l'affect (anxiété, dépression) sont inhomogènes [3, 4].

Le RLX exerce une influence favorable sur les seins chez la femme. On a pu démontrer une réduction significative de la densité mammographique au cours d'une utilisation de 2 ans de RLX [5]. On n'a observé par ailleurs aucune augmentation de l'incidence de mastodynie au cours du traitement de 6 à 12 mois par RLX [6] et aucune modification selon la classification BI-RADS au bout d'un an de traitement par RLX [7]. Les études MORE, CORE et RUTH révèlent une réduction significative du risque de cancer du sein versus placebo. Dans l'étude STAR, les effets protecteurs du RLX contre le cancer du sein ont été examinés en comparaison avec le tamoxifène [8]. Cette étude a inclus à cet effet des femmes présentant un risque accru de cancer du sein. Au bout de 72 mois de traitement, le raloxifène et le tamoxifène présentaient une efficacité équivalente pour la prévention des cancers du sein invasifs. Environ un an plus tard, au bout d'un suivi de 81 mois au total, une nouvelle comparaison directe a montré que le raloxifène ne réduisait le risque de cancer du sein qu'avec 76 % de l'efficacité du tamoxifène, mais présentait par rapport à celui-ci d'autres avantages

tels qu'une réduction significative de 45 % du risque de cancer invasif de l'endomètre, une réduction de 81 % du risque d'hyperplasie de l'endomètre et une réduction de 55 % du taux d'hystérectomie [9]. En comparant les effets positifs importants et les effets négatifs sérieux, le rapport bénéfice-risques est de 7:1 pour le tamoxifène et de 13:1 pour le RLX.

Une étude actuelle a examiné la mortalité sous un traitement au RLX versus placebo sur la base des données des études MORE, CORE et RUTH [10]. Le taux de mortalité était plus élevé dans l'étude RUTH que dans les études MORE et CORE, étant donné que les participantes à l'étude RUTH devaient présenter une cardiopathie coronarienne ou un risque cardio-vasculaire accru pour être incluses, ce qui n'était pas le cas pour les études MORE et CORE. Étant donné que les résultats de l'analyse de mortalité au sein des études individuelles ne s'influençaient pas mutuellement, les données des études ont été cumulées. Le traitement au raloxifène n'a pas influencé la mortalité cardio-vasculaire. Par contre, le raloxifène a réduit de 22 % le risque de décès d'origine non cardio-vasculaire. Le risque de décès dû à un cancer n'a pas été réduit de façon significative, mais le risque de décès d'origine non cardio-vasculaire et non cancéreuse a été significativement réduit. Ce résultat est dû essentiellement au fait que les décès dus à une infection ou à une septicémie ont été nettement plus rares dans les groupes traités au raloxifène. On ignore encore comment un traitement au raloxifène influence exactement la mortalité d'origine infectieuse.

3. Conclusion

Le RLX est le seul SERM homologué par l'EMEA et par Swissmedic pour le traitement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose. Le RLX accroît le risque de symptômes vasomoteurs, de TEV et d'AVC à issue fatale. Ce dernier point n'a cependant été démontré à ce jour que dans le cas de maladies cardio-vasculaires préexistantes. Le RLX n'a par contre aucune influence sur le risque général de maladies cardio-vasculaires et d'AVC. L'endomètre n'est pas influencé par le RLX. Dans le sens d'avantages supplémentaires, le RLX réduit le risque de cancer invasif du sein, la mortalité globale et éventuellement les troubles de l'affect et les altérations cognitives liées à l'âge.

Tableau 2: Efficacité du raloxifène

Durée d'utilisation du raloxifène	Réduction du risque de fractures vertébrales (%) (± antécédents de fractures vertébrale)
1 an	68 % / 66 %
3 ans	55 % / 30 %
4 ans	49 % / 34 %
5 ans	–
Durée d'utilisation du raloxifène	Réduction du risque de fractures non vertébrales (%)
3 ans	–
4 ans	34 % post hoc
5 ans	–
Augmentation de la densité minérale osseuse	2 % versus placebo
Marqueurs du métabolisme osseux	Inhibition constante (ostéocalcine/ β -CrossLaps)

Références:

- 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, Secrest 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, 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.

9. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER, Wade JL 3rd,

Robidoux A, Margolese 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.

10. 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.

Correspondance:

PD Dr Petra Stute

Médecin chef adjoint du service d'endocrinologie gynécologique et de médecine de la reproduction

Clinique gynécologique, Inselspital

CH-3010 Berne,

Effingerstrasse 102

E-Mail: petra.stute@insel.ch

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](#)