

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Aktuelles: Raloxifen - eine (oft
unterschätzte) Substanz mit breitem
Wirkspektrum**

Muschitz Ch

Journal für Mineralstoffwechsel

2009; 16 (1), 47-51

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens und
Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische Gesellschaft
für Rheumatologie



Homepage:

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

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

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel

Aktuelles: Raloxifen – eine (oft unterschätzte) Substanz mit breitem Wirkspektrum

Ch. Muschitz

■ Einleitung

Raloxifen zeichnet sich durch das Wirkprinzip eines selektiven Östrogenrezeptor-Modulators aus. Die Effizienz der Therapie in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose ist die hauptsächlichste Indikation für die Verabreichung dieser Substanz. Aber gerade durch die chemischen Eigenschaften ergeben sich eine Reihe weiterer Indikationen außerhalb des Knochenstoffwechsels, von der die individuelle Patientin profitieren kann.

Der folgende Artikel beschäftigt sich neben der Osteoporosetherapie und den damit verbundenen aktuellen Fragestellungen (Frakturreduktion, Mineralisierung, Knochendichte, Knochenstoffwechselmarker) auch mit der Möglichkeit der effizienten Reduktion des Risikos für ein Mammakarzinom und Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel sowie auf das kardiovaskuläre System.

■ Östrogen – Antiöstrogen – SERM

Östrogene gehören zu einer Familie verwandter Moleküle, deren Aufgabe die Entwicklung und Aufrechterhaltung der weiblichen Charakteristik und der Sexualreproduktion ist. Die im weiblichen Körper natürlich synthetisierten Östrogene (u. a. das Östradiol) wirken als Signalmoleküle, die über das Gefäßsystem an ihr Ziel gelangen und dort mit den Zielzellen über Östrogenrezeptoren interagieren. Die wichtigsten Gewebe in dieser Kaskade sind die weibliche Brust und der Uterus (Proliferation der intraduktalen Milchgangszellen und der endometrialen Lining Cells). Darüber hinaus gibt es Wirkungen am Knochen, im Gehirn, in der Leber (Erhöhung des HDL, Reduktion des LDL) und am Herz.

Östrogene *per se* sind nicht für Mutationen im Rahmen einer malignen Entartung verantwortlich, aber durch die Stimulierung der Zellproliferation im Zielgewebe können sie die Häufigkeit von DNA-Mutationen triggern und somit die Gesamtzahl der bereits existierenden mutierten Zellen erhöhen. Dadurch erhöht sich das Risiko, dass sich eine bereits vorgeschädigte Zelle zu einer kanzerogenen Zelle entwickelt. Diese Erkenntnis wurde zum ersten Mal im Jahr 1896 im Lancet beschrieben [1].

In diesem Zusammenhang erscheint es logisch, dass eine anti-östrogene Therapie die Entwicklung eines Mamma- oder Endometriumkarzinoms verhindern kann. Antiöstrogene blockieren durch Bindung an die Östrogenrezeptoren (ER-Rezeptor) in Zielgeweben die Wirkung des Östrogens durch Besetzung des Rezeptors und verhindern so Aktivierung von Genen, die für spezifische Wachstums-fördernde Proteine kodieren [2].

Im Rahmen der Entwicklung von Antiöstrogenen wurde entdeckt, dass chemische Substanzen, die einerseits die östrogene Wirkung in gewissen Zielgeweben inhibieren, andererseits in

gewissen Geweben die Wirkung von Östrogen nachahmen. Diese Selektivität erklärt sich durch verschiedene chemische Strukturen der Östrogenrezeptoren, die von Gewebe zu Gewebe variieren können. Derartige Substanzen werden unter der Bezeichnung selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) zusammengefasst. Ein SERM hat keine Steroidstruktur, allerdings kann er über eine tertiäre Struktur an den ER α und/oder ER β binden. Die Selektivität der Wirkung erklärt sich über drei Mechanismen: verschiedene ER α - oder ER β -Expression, verschiedene ER-Konfirmation durch Bindung des Liganden und zuletzt verschiedene Expression und Bindung an den ER von Co-Regulator-Proteinen (Co-Aktivatoren oder Co-Suppressoren) [3].

Idealerweise weist ein SERM positive Effekte am Knochen, am Herz, an den Gefäßen (Vasodilatation) und im Lipidstoffwechsel auf und vermittelt keine negativen Effekte an Mamma- und Uterusgewebe.

■ Tamoxifen & Raloxifen beim Mammakarzinom

Der erste SERM, der eingehend auf seine antikanzerogene Wirkung untersucht wurde, war das Tamoxifen. Diese Substanz bindet an den ER-Rezeptor und verhindert, dass Östrogen bindet und dass es zu einer Konformationsänderung des Rezeptors kommt, damit Co-Aktivatoren binden können. Schon seit den 1970er Jahren wurde das Tamoxifen erfolgreich in der adjuvanten Behandlung des Mamma-Karzinoms eingesetzt. Die Risikoreduktion für das Auftreten eines Mammakarzinoms liegt bei etwa 30–40 %, allerdings wird das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms als erhöht angesehen. Als weitere „serious adverse events“ sind ein vermehrtes Auftreten von thromboembolischen Ereignissen und Katarakte zu erwähnen [4].

Raloxifen ist ein SERM der zweiten Generation mit der oben erwähnten Selektivität für gewisse Gewebe. Bei Versuchen *in vitro*, im Tiermodell sowie in klinischen Studien konnte eindeutig der positive östrogene Effekte am Knochenstoffwechsel und im kardiovaskulären System (Serumlipide, Lipoproteine, Fibrinogen) gezeigt werden [5].

Im Gegensatz zu einer sehr umfangreichen Daten- und Studienlage beim Tamoxifen in Bezug auf Effizienz in der adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom ist die Datenlage bei Raloxifen nicht so eindeutig. Es existieren derzeit nur zwei klinische Studien mit insgesamt 35 Frauen, die Raloxifen als Monotherapie in der Behandlung ihrer fortgeschrittenen Krebserkrankung erhalten haben. Die therapeutischen Effekte werden in Bezug auf teilweise Remission oder Stabilisierung der Erkrankung mit einem Benefit von 33 % (95 % CI 13–53) angegeben [6]. In frühen Stadien (I–II) wirkt Raloxifen auf ER-positive Tumorzellen antiproliferativ, wobei dieser Effekt dosisabhängig ist (60 bis 600 mg/d) [7].

Während beim Tamoxifen in der ATAC-Studie die Kombination mit einem Aromatase-Hemmer (Anastrozol) bei frühen Stadien des Mammakarzinoms kein Vorteil zu sein scheint [8], dürfte Raloxifen gemeinsam mit Exemestan durch die Kombination einer antiöstrogenen Substanz mit einer Östrogenrezeptorblockade ein neuer therapeutischer Ansatz sein, der allerdings noch in prospektiven Studien bewiesen werden muss [9].

Der wirklich interessante Aspekt von Raloxifen in Bezug auf die Prävention von Brustkrebs zeigte sich in der MORE-Studie (Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation), bei der neben der Frakturvermeidung und dem Gewinn an Knochendichte (BMD) bei 7705 postmenopausalen Frauen die Inzidenz von Brustkrebs immerhin ein sekundärer Endpunkt war. Über einen Zeitraum von vier Jahren war die Inzidenz von Brustkrebs um 62 % geringer gegenüber der Placebogruppe (RR 0,38; 95 % CI 0,24–0,58). Sowohl eine tägliche Dosierung von 60 mg als auch 120 mg erwies sich als effektiv. Die Subanalyse der histologisch invasiven Karzinome konnte zeigen, dass bei dieser Tumorentität die Reduktion mit 72 % noch deutlicher war (RR 0,28; 95 % CI 0,17–0,46) und dass dieser Effekt bereits ab dem zweiten Behandlungsjahr eintritt. Anders ausgedrückt kann bei 93 osteoporotischen Frauen, die mit Raloxifen behandelt werden, ein Mammakarzinom verhindert werden. Unterteilt man die Frauen aufgrund der oben beschriebenen Effekte auf den Östrogenrezeptor nochmals in eine Gruppe mit ER-positiven Tumoren, so steigt die Reduktion auf 84 % (RR 0,16; 95 % CI 0,09–0,30). Dem gegenüber gibt es daher keine signifikanten Effekte beim nicht-invasiven und beim ER-negativen Mammakarzinom [10]. Die Wirksamkeit der Reduktion von ER-positiven Mammakarzinomen bei postmenopausalen Frauen war unabhängig von der vorbestehenden Östrogenbelastung, allerdings war die Risikoreduktion umso größer, je höher die Östrogenspiegel waren und je länger die Patienten kumulativ dem endogenen Östrogen ausgesetzt waren. Frauen mit einer positiven Familienanamnese und einer höheren BMD hatten unter Raloxifen eine signifikant größere Reduktion ihres Brustkrebsrisikos [11].

Aufgrund dieser sehr erfreulichen Ergebnisse nach vier Jahren wurde die MORE-Studie als CORE-Studie (Continuing Outcomes Relevant to Evista) fortgesetzt, an der nach Aus-

schluss der Gruppe mit einer täglichen Dosierung von 120 mg 4011 Frauen mit einer täglichen Dosierung von 60 mg Raloxifen weiter untersucht wurden. Der Trend, der sich bereits in den Vier-Jahres-Ergebnissen eindrucksvoll manifestierte, setzte sich weiter fort. Während einer achtjährigen Behandlungsdauer reduzierte sich die Inzidenz von invasiven Mammakarzinomen und von ER-positiven Mammakarzinomen um 66 % (RR 0,34; 95 % CI 0,22–0,50) bzw. um 76 % (RR 0,24; 95 % CI 0,15–0,40). Die signifikante Reduktion der Inzidenz über diese lange Behandlungsdauer war unabhängig vom Risikoprofil der Patientin [12, 13].

Kritiker mögen an dieser Stelle anmerken, dass die erwähnten Studien nicht primär als Mammakarzinom-Studien designt waren und dass ein direkter Vergleich mit Tamoxifen in Bezug auf diese Fragestellungen durchaus angebracht ist. 1999 wurde die STAR-Studie (Study of Tamoxifen and Raloxifen) mit fast 20.000 postmenopausalen Frauen mit einem definierten Risikoprofil initiiert [14]. Das statistische Risiko, ein Mammakarzinom zu bekommen, betrug in dieser Population 1,66 % ($4,03 \pm 2,17$ %). Die Behandlungsdauer mit Tamoxifen 20 mg/d und Raloxifen 60 mg/d war fünf Jahre, der Nachbeobachtungszeitraum war über sieben Jahre. Es fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Inzidenz von invasiven Mammakarzinomen (163 vs. 168 Fälle; [RR 1,02; 95 % CI 0,82–1,28]). Bei nicht-invasiven Mammakarzinomen gab es zwar absolut einen Vorteil für Tamoxifen (57 vs. 80 Fälle), aber dieser Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz (RR 1,40; 95 % CI 0,98–2,00). Das Nebenwirkungsprofil war bei beiden Substanzen vergleichbar [15].

Tabelle 1 fasst die randomisierten Studien, welche die Chemoprävention von Raloxifen bei Brustkrebs untersucht haben, zusammen [16].

■ Raloxifen und Brustdichte

Eine hohe Gewebedichte in der Mammographie ist neben einer positiven Familienanamnese und dem Alter mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko vergesellschaftet und gilt als starker Vorhersagewert. Das Risiko ist aufgrund dieser direkten Korrelation etwa um das Vier- bis Sechsfache erhöht (95 % CI 2,4–9,0) [17]. Östrogene im Sinne einer postmenopausalen Hormoner-

Tabelle 1: Übersicht über die randomisierten Studien, die sich mit der Chemoprävention von Raloxifen beim Mammakarzinom beschäftigt haben. Die rund 4000 Patientinnen aus der CORE-Studie wurden bereits in der MORE-Studie (primärer Endpunkt Reduktion von vertebrealen Frakturen) eingeschlossen (nach [16])

Trial	Population	Study design	Duration of treatment	Primary end point	Secondary end point
MORE	7705 postmenopausal women with osteoporosis	Double-blind, placebo-controlled (raloxifene 60 and 120 mg)	4 years	Bone density, fractures	Breast cancer, venous thromboembolism, endometrial cancer
CORE	3990 postmenopausal women with osteoporosis	Placebo-controlled (raloxifene 60 mg)	8 years	Invasive breast cancer	Adverse events
RUTH	10,101 postmenopausal women at high risk for coronary events	Double-blind, placebo-controlled (raloxifene 60 mg)	5 years	Coronary death, myocardial infarction, invasive breast cancer	Venous thromboembolism, fractures, all-cause hospitalization and mortality
STAR	19,747 postmenopausal women at high risk for breast cancer	Double-blind, comparative (raloxifene 60 mg versus tamoxifen 20 mg)	5 years	Invasive breast cancer	Endometrial cancer, <i>in situ</i> breast cancer, cardiovascular disease, thromboembolic events, fractures, cataracts, mortality

satztherapie können die Brustdichte bei bis zu 25 % der Frauen erhöhen und gelten somit als ein starker Risikofaktor für die Entstehung des Karzinoms [18]. Aufgrund dieser Tatsache und den vorher erwähnten Studiendaten erscheint eine Untersuchung der Veränderung der Brustdichte unter einer Therapie mit einem SERM sinnvoll.

Freedman et al. haben einer 5-jährigen Placebo-kontrollierten Osteoporose-Präventionsstudie diesen Umstand näher untersucht. Gesunde Frauen nach Hysterektomie (mittleres Alter 52 Jahre, median 6 Jahre postmenopausal) erhielten je nach Studienarm neben Placebo 60 mg bzw. 150 mg Raloxifen oder Östrogen-Monotherapie für einen Zeitraum von zwei Jahren. In diesem relativ kurzen Zeitraum kam es bei den Probandinnen zu einer signifikanten Abnahme der Dichte im kraniokaudalen Strahlengang im Placebo- sowie im normalen als auch im Hochdosis-Raloxifen-Arm. Im Östrogen-Arm zeigte sich eine – statistisch nicht signifikante – Zunahme der Brustdichte [19].

Vergleicht man allerdings Raloxifen und eine Hormonersatztherapie (HRT) mit Östrogen und Progesteron, so finden sich bereits nach 12 Monaten Behandlung signifikante Unterschiede in Bezug auf mammografische Brustdichte und Spannungsgefühle in der Brust. Jackson et al. zeigten bei Frauen mit einem medianen Alter von 60 Jahren, dass unter Raloxifen in Standarddosierung nur 0,9 % der Patientinnen gegenüber 27,4 % der Patientinnen in der HRT-Gruppe eine Zunahme der Dichte hatten ($P < 0,001$). Unangenehme Spannungsgefühle traten bei immerhin 77 % in der HRT-Gruppe auf gegenüber 22 % in der Raloxifen-Gruppe [20].

Aufgrund der sehr positiven Studienergebnisse hat die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im September 2007 zehn Jahre nach der Zulassung für Osteoporose die Indikation für Raloxifen erweitert. Die Substanz ist in den USA bei postmenopausalen Frauen mit hohem Risikoprofil zur Prävention von invasiven Mammakarzinomen zugelassen.

■ Raloxifen bei prämenopausalen Frauen

Die Datenlage bei prämenopausalen Frauen ist nicht so konklusiv wie bei postmenopausalen Frauen. Eine rezente Studie verweist darauf, dass sich bei jungen Patientinnen mit einem hohen Risiko für Brustkrebs unter einer Raloxifentherapie zwar in der Mammografie die Brustdichte nicht signifikant nach einem bzw. zwei Jahren ändert. Allerdings kommt es in der MRT-Untersuchung sehr wohl zu einer signifikanten Abnahme des Brustvolumens, was die Studienautoren als Surrogat-Biomarker bei prämenopausalen Frauen interpretieren [21].

In einer kleinen Studie mit 30 ovulatorischen Frauen mit Fibroadenom (Alter 18–40 Jahre) zeigt sich unter einer 22-tägigen Einnahme von Raloxifen gegenüber Placebo eine Abnahme der proliferativen Aktivität des Brustgewebes. Der Proliferationsmarker Ki-67 war um etwa 25 % signifikant vermindert [22].

Die Effekte von Raloxifen auf die Ovarien, den Uterus und die Serum-Hormonspiegel bei prämenopausalen Frauen scheinen keine negativen Auswirkungen auf Zyklus oder Zielorgane zu haben. In einer Untersuchung an 30 Frauen (Alter 35–47 Jahre) mit dem gleichen Risikoprofil wie oben erwähnt konnte kein negativer Effekt während einer zweijährigen Behandlungs-

dauer gezeigt werden. Die hormonelle Funktion der Ovarien sowie die Zykluslänge wurden nicht beeinträchtigt und die Dicke des Endometriums veränderte sich nicht. Obwohl die Probandinnen neben der Raloxifentherapie eine adäquate Substitution mit Kalzium (1200 mg/d) bekommen haben, gibt es in dieser Studie keine Aussage über BMD oder Frakturrisiko [23].

■ Direkte Wirkungen am Knochen

Der Knochen als lebendiges Gewebe unterliegt einem kontinuierlichen Remodelling, welches durch Osteoblasten und Osteoklasten vermittelt wird. Östrogen stimuliert die Synthese und Freisetzung von TGF- β 3 in Osteoblasten. Ähnlich der Wirkung des Osteoprotegerins (OPG) im RANKL-System wird über diesen physiologischen Weg die Aktivität und das Überleben der Osteoklasten vermindert und durch Interleukin-6 die Differenzierung dieser Zellen supprimiert. Daneben gilt eine vermehrte Apoptose von Osteozyten aufgrund postmenopausalen Östrogenmangels als einer der möglichen Gründe für die rapide Verminderung der BMD in den postmenopausalen Lebensabschnitten und des somit erhöhten Frakturrisikos.

In transiliakalen Knochenbiopsien wurde gezeigt, dass unter einer Behandlung mit 60 mg Raloxifen täglich über zwei Jahre die Anzahl der Lakunen ohne aktive Osteocyten in der Placebo-Gruppe signifikant geringer ist als in der Behandlungsgruppe. Ein wichtiger Aspekt ist die initiale Aktivität der Osteozyten in den Lakunen. Obwohl der Haupteffekt über eine antiresorptive Schiene läuft, hat eine Therapie mit einem SERM keine negativen Effekte auf die Osteoblastenreihe [24].

In der Praxis ist es oft schwierig, einen raschen Surrogat-Parameter zur Messung des Therapieerfolges zu finden. Die Knochendichtemessung mittels DXA gilt nach wie vor als der Goldstandard, allerdings ist diese Methode mit einigen Limitierungen behaftet. Degenerative Veränderungen können Messergebnisse verfälschen bzw. signifikante Änderungen der BMD sind oft erst nach einem Jahr oder länger nachweisbar.

Rezente Untersuchungen zeigen, dass sich Serummarker des Knochenstoffwechsels unter Raloxifen sehr rasch ändern und so ein Hinweis auf ein Ansprechen auf Therapie ist. Fernandez-Garcia et al. zeigten bei unbehandelten postmenopausalen Frauen (Alter 63 ± 7 Jahre) mit osteoporotischen BMD-Werten die Verminderung der OPG-Spiegel für die ersten sechs Monate sowie eine dauerhafte Verminderung der RANKL-Spiegel und des RANKL-/OPG-Verhältnisses als Ausdruck der antiresorptiven Modulation von Raloxifen in Bezug auf Osteoklasten. In der Routine kann dieser Effekt auch mittels Bestimmung der alkalischen bzw. der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase bestimmt werden; gleiches gilt für Serum-Crosslaps oder P1-Prokollagen (P1NP) [25].

Neben diesem zellulären und serologischen Aspekt ist der Grad der Mineralisierung des Knochengewebes eine wichtige Determinante für Knochenstärke und Knochenmineraldichte [26]. Bereits eine adäquate orale Supplementation mit Kalzium und Vitamin D kann einen positiven Einfluss auf diese Parameter haben, allerdings werden diese Effekte mittels zusätzlicher antiresorptiver Therapie potenziert. Wichtig ist, dass derartige Effekte nicht nur im trabekulären Netzwerk, sondern

auch in den kortikalen Strukturen stattfinden, um so die Biomechanik des Knochens zu verbessern.

In einer Knochenbiopsie-Substudie der MORE-Studie wurden 65 gepaarte transiliakale Knochenbiopsien zu Beginn und nach 24 Monaten Behandlung mit Raloxifen in Bezug auf die Mineralisierung untersucht. Der mittlere Grad der Mineralisierung nahm signifikant um 7 % zu und die Verteilung der Mineralisierung ändert sich auf ein bis zu 29 % höheres Niveau unter Therapie, wobei die Zunahme in der Kortikalis ausgeprägter war als in den Trabekeln [27]. Dieser Effekt erklärt sich aus dem antiresorptiven Therapieansatz. Durch die Verminderung der Resorption verlängert sich die Dauer der sekundären Mineralisierung in den Struktureinheiten des Knochens (Osteone). Dadurch hat der neu gebildete Knochen Zeit für einen höheren Grad und auch zu einer vermehrter Heterogenität an Mineralisierung, was die Biomechanik verbessert (vermehrte Festigkeit und Steifigkeit) und so zur Reduktion des Frakturrisikos führt [28]. In den Abbildungen 1 und 2 sind die Effekte von Raloxifen auf die Mineralisierung und die Histologie dargestellt.

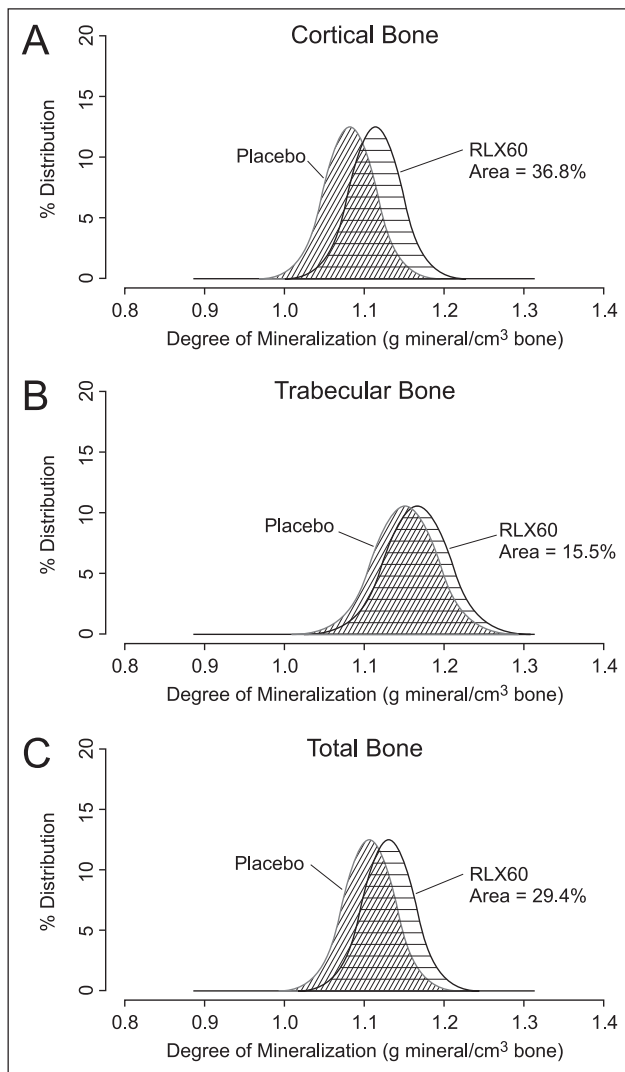


Abbildung 1: Grafische Darstellung der Verteilung des Grades an Mineralisierung unter einer Therapie mit 60 mg Raloxifen. Die Verteilung wird im Vergleich zu Placebo auf ein höheres Niveau gehoben: (A) kortikal 36,6%; (B) trabekulär 15,5 %; (C) gesamter Knochen 29,4 %, Reprint with permission from [27].

■ Frakturreduktion in der Primärtherapie

Raloxifen ist neben den Bisphosphonaten (BPH) durch die antiresorptive und mineralisierende Wirkung eine First-line-Therapie in der Behandlung der Osteoporose. Die Zulassungsstudie für Raloxifen war die bereits erwähnte 4-jährige MORE-Studie an über 7.700 postmenopausalen Frauen mit einem medianen Alter von 66 Jahren. Dass der ER-Rezeptor auch im höheren Alter noch therapeutisch angesprochen werden kann, konnte insofern demonstriert werden, da auch Frauen mit 80 Jahren in diese Studie randomisiert wurden. Klinische vertebrale Frakturen können bereits im ersten Behandlungsjahr um 68 % reduziert werden, dieser Effekt hält auch in den nächsten Behandlungsjahren an. Bei extravertebralen Frakturen findet sich mit einer Frakturreduktion von 47 % ein ähnlich schneller und anhaltender Schutz der osteoporotischen Patientin [29, 30]. Die MORE-Studie wurde als CORE Studie mit über 4011 Patientinnen aus der MORE-Studie weitergeführt und konnte die prolongierte Wirkung über diesen Zeitraum hinaus demonstrieren [31].

■ Raloxifen nach einer Parathormontherapie

Die Therapie mit rekombinantem Parathormon ist zurzeit die einzige Therapie, die aufgrund des Wirkprinzips direkt auf Osteoblasten wirkt und so rascher eine Verbesserung der BMD und konsekutiv eine Reduktion von osteoporotischen Frakturen herbeiführen kann. Die beiden am Markt erhältlichen Präparate Teriparatid (hPTH 1-34) und hPTH 1-84 sind auf eine Behand-

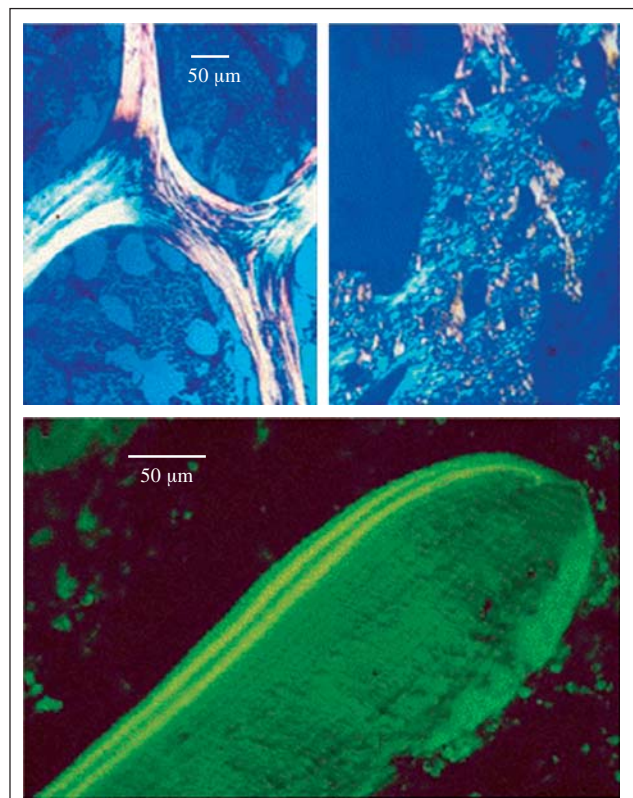


Abbildung 2: Biopsisch nachgewiesene Effekte am Knochen: Keine Mineralisationsdefekte, normale Histologie – dem physiologischen Knochen entsprechend, keine Knochenmarkfibrosen (nach [33–35]). Reprint with permission from [33].

lungsdauer von 18 bzw. 24 Monaten in Österreich begrenzt. Die derzeitige Empfehlung vieler osteologischer Fachgesellschaften sieht vor, an eine osteoinduktive Therapie rasch eine antiresorptive Therapie anzuschließen. Die Mehrzahl der Patienten wird daher auf eine Bisphosphonat-Therapie eingestellt.

Da Raloxifen aber auch in diese Substanzgruppe zu zählen ist, erscheint es nur logisch, Patientinnen nach PTH mit diesem Medikament weiter zu behandeln. 2007 wurde dieser Effekt in einer DXA-Studie an 172 Frauen gegenüber Placebo ($n = 157$) publiziert. Nach einer einjährigen Teriparatid-Therapie erhielten die Patientinnen entweder Raloxifen oder Placebo für ein weiteres Jahr, im dritten Jahr erhielten alle offen Raloxifen. Die Anschlusstherapie mit Raloxifen kann den schnellen Verlust an BMD an der Lendenwirbelsäule, der unweigerlich nach Beendigung der PTH-Therapie eintritt, verhindern und steigert die BMD am Schenkelhals, unabhängig davon, ob Raloxifen direkt konsekutiv oder nach einem einjährigen Abstand verabreicht wird [32].

Ob es sinnvoll ist, Raloxifen in Kombination mit Teriparatid zu verabreichen und so einen antiresorptiven und einen induktiven Effekt zugleich zu erzielen, wird derzeit im Rahmen einer prospektiven Studie an der II. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Schwestern in Wien untersucht.

Zusammenfassung

Aus heutiger Sicht ist die Verwendung von Raloxifen in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose eine der Säulen in der Primärtherapie oder in der Anschlusstherapie bzw. eine Option bei Unverträglichkeit eines anderen Präparates. Daneben hat diese Substanz noch ein sehr breites Wirkspektrum außerhalb des Knochenstoffwechsels in der Prävention von Mammakarzinomen, im Lipidstoffwechsel oder im kardiovaskulären System.

Literatur:

- Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104–7.
- NCI Web site: <http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>.
- Riggs L, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators: mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 618–29.
- Ganz PR, Land SA. Risks, benefits, and effects on quality of life of selective estrogen-receptor modulator therapy in postmenopausal women at increased risk of breast cancer. *Menopause* 2008; 15 (Suppl): 797–803.
- Sato M, Glasebrook AL, Bryant HU. Raloxifene: a selective estrogen receptor modulator. *J Bone Miner Metab* 1994; 12 (Suppl 2): S9–S20.
- Gradishar W, Glusman J, Lu Y, et al. Effects of high dose raloxifene in selected patients with advanced breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2047–53.
- Dowsett M, Bundred NJ, Decensi A, et al. Effect of raloxifene on breast cancer cell Ki67 and apoptosis: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial in postmenopausal patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 961–6.
- Baum M, Budzar AU, Czuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131–9.
- Traina TA, Poggessi I, Robson M, et al. Pharmacokinetics and tolerability of exemestane in combination with raloxifene in postmenopausal women with a history of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 377–88.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5242–7.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. 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. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 51–60.
- Genari L, Merlotti D, De Paolova V, et al. Raloxifen in breast cancer prevention. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 259–70.
- Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976; 37: 2486–92.
- Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O, et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262–9.
- Freedman M, San Martin J, O'Gormann J, et al. Digitized Mammography: a Clinical Trial of Postmenopausal Women Randomly Assigned to Receive Raloxifene, Estrogen, or Placebo. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 51–6.
- Jackson V, SanMartin J, Secrest R, 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.
- Eng-Wong J, Orzano-Birgani J, Chow CK, et al. Effect of raloxifene on mammographic density and breast magnetic resonance imaging in premenopausal women at increased risk for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1696–701.
- da Silva BB, Lopes IM, Gebrim LH. Effects of raloxifene on normal breast tissue from premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95: 99–103.
- Premkumar A, Venzon D, Avila N, et al. Gynecologic and hormonal effects of raloxifene in premenopausal women. *Fertil Steril* 2007; 88: 1637–44.
- van Essen HW, Holzmann PJ, Blankenstein MA, et al. Effect of raloxifene treatment on osteocyte apoptosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2007; 81: 183–90.
- Fernandez-Garcia D, Munoz-Torres M, Mezquita-Raya P, et al. Effects of raloxifene therapy on circulating osteoprotegerin and RANK ligand levels in postmenopausal osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 416–21.
- Boivin G, Meunier PJ. Changes in bone remodeling rate influence the degree of mineralization of bone which is a determinant of bone strength: therapeutic implications. *Adv Exp Med Biol* 2001; 496: 123–7.
- Boivin G, Lips P, Ott M, et al. Contribution of Raloxifene and Calcium and Vitamin D3 Supplementation to the Increase of the Degree of Mineralization of Bone in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4199–205.
- Meunier PJ, Boivin G. Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: therapeutic implications. *Bone* 1997; 21: 373–7.
- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. 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: 3606–17.
- Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, et al. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 313–6.
- Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1514–24.
- Adami S, San Martin J, Muñoz-Torres M, et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH(1-34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 87–94.
- Weinstein RS, et al. Effects of raloxifene, hormone replacement therapy, and placebo on bone turnover in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (Suppl 1): S279.
- Prestwood KM, et al. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2197–220.
- Ott SM, et al. Bone histomorphometric and biochemical marker results of a 2-year placebo-controlled trial of raloxifene in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 341–8.

Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Muschitz

II. Medizinische Abteilung mit Osteologie, Gastroenterologie und Rheumatologie

Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien

A-1060 Wien, Stumpergasse 13

E-mail: christian.muschitz@bhs.at

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2009)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
