

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Aktuelles: Osteoporosetherapie -
aktueller Datenüberblick zu**

Raloxifen

Kreilhuber A

Journal für Mineralstoffwechsel

2008; 15 (4), 220-222

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

Osteoporosetherapie – aktueller Datenüberblick zu Raloxifen

A. Kreilhuber

■ Einleitung

Laut einer Schätzung der „International Osteoporosis Foundation“ leidet weltweit jede dritte Frau zwischen 60 und 70 Jahren an Osteoporose. In Österreich sind rund 700.000 Menschen von dieser folgenschweren Erkrankung betroffen. Obwohl effektive Therapien zur Verfügung stehen, sind viele PatientInnen unbehandelt. Es besteht generell großer Handlungsbedarf und auch Bedarf an gut verträglichen Medikamenten, die regelmäßig und langfristig über mindestens drei bis fünf Jahre eingenommen werden. Der selektive Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) Raloxifen* verfügt über robuste Daten zur Frakturprävention und ist zudem sehr gut verträglich. In der MORE-Studie mit über 7.700 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose führte Raloxifen sehr rasch zu einer signifikanten Reduktion der Frakturinzidenz [1]. Die Reduktion klinischer Wirbelkörperfrakturen betrug 68 % im Gesamtkollektiv und 66 % im Kollektiv der Frauen mit prävalenten Frakturen. Die diesbezüglichen Ergebnisse nach vier Jahren betragen 49 beziehungsweise 34 % [2]. Die Analyse der verschiedenen Altersgruppen – in die MORE-Studie waren Frauen bis 80 Jahre eingeschlossen – zeigte keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit von Raloxifen auf die Senkung des Frakturrisikos. Da der Östrogenrezeptor des Knochengewebes in jedem Alter ansprechbar bleibt, profitierten auch ältere Patientinnen in vollem Ausmaß von der Therapie. In Bezug auf nicht vertebrale Ereignisse zeigten die Ergebnisse der MORE-Studie eine Abnahme peripherer Frakturen (Schlüsselbein, Oberarmknochen, Handgelenk, Becken, Hüfte, Oberschenkel) im Hochrisikokollektiv von Frauen mit schweren Wirbelbrüchen (Höhenabnahme über 40 %).

■ Wirksamkeit im Vergleich

Neue Erkenntnisse über die Wirksamkeit von Raloxifen liefert nun eine rezente Kohortenstudie [3]. Darin wurden verschiedene Therapien hinsichtlich der Prävention von nicht vertebrale Frakturen miteinander verglichen. In die Analyse eingeschlossen waren 43.135 Patienten über 65 Jahre, die neu auf eine spezifische, osteoprotektive Therapie eingestellt wurden. Diese bestand entweder aus einem oralen Bisphosphonat (Alendronat einmal täglich 10 mg oder einmal wöchentlich 70 mg bzw. Risedronat einmal täglich 5 mg oder einmal wöchentlich 35 mg), aus nasal appliziertem Calcitonin oder einmal täglich oral eingenommenem Raloxifen. Der primäre Studienendpunkt war das Auftreten von nicht vertebrale Frakturen (Hüfte, Oberarm, Elle oder Radius) innerhalb von 12 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren die Frakturrate nach 6 bzw. 24 Monaten sowie die Frakturrate ausschließlich im Bereich der Hüfte. Als Referenzsubstanz diente Alendronat.

* Evista®

Während des Beobachtungszeitraums traten 1.051 nicht vertebrale Frakturen auf, entsprechend 2,62 Frakturen pro 100 Personenjahre. Im Gesamtkollektiv zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Frakturrisikos zwischen Risedronat (HR 1,01 [95 % CI 0,85–1,21]) oder Raloxifen (HR 1,18 [95 % CI 0,69–1,46]) und Alendronat (Abb. 1). Patienten, die mit Calcitonin behandelt wurden, hatten ein um 40 % höheres Frakturrisiko (HR 1,40 [95 % CI 1,20–1,63]). Bezüglich der sekundären Endpunkte wurden vergleichbare Resultate erzielt. Mit allen Einschränkungen einer Beobachtungsstudie steht damit erstmals ein Vergleich der Wirksamkeit von Raloxifen, Bisphosphonaten und Calcitonin zur Verfügung.

■ Sicherheit und Wirksamkeit bei Niereninsuffizienz

Klinische relevante Informationen zu Raloxifen liefert auch eine erst kürzlich im renommierten „Journal of the American Society of Nephrology“ publizierte Studie [4]. Dabei handelt es sich um eine retrospektive Auswertung der Knochendichteveränderungen und der Frakturrate in Abhängigkeit von der Kreatinin-clearance im Patientenkollektiv der MORE-Studie. Bei 7.316 der 7.705 Frauen lagen die erforderlichen Daten zur Berechnung der Kreatinin-clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel vor. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Therapie mit Raloxifen auch bei chronisch eingeschränkter Nierenfunktion absolut sicher und wirksam ist. Weder die Knochendichte noch die vertebrale und nicht vertebrale Frakturrate wurden von einer reduzierten Nierenfunktion negativ beeinflusst – im Gegenteil: Im Bereich des Schenkelhalses war bei Frauen mit eingeschränkter Kreatinin-clearance ein signifikant stärkerer

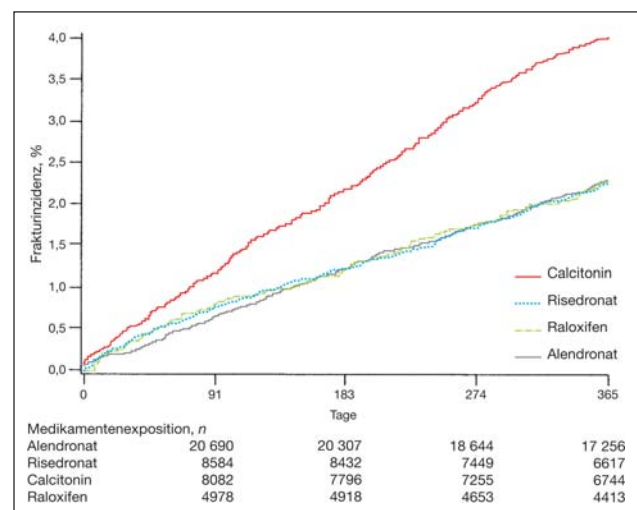


Abbildung 1: Kumulative Inzidenz von nicht vertebrale Frakturen 12 Monate nach Therapiebeginn (Reproduced with permission of the American College of Physicians, from [3], © 2008; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc. Disclaimer: The American College of Physicians is not responsible for the accuracy of the translation.)

Knochendichtezuwachs zu beobachten als bei Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Daten dieser Studie sind insofern relevant, als eine eingeschränkte Nierenfunktion mit metabolischen Veränderungen (chronische Azidose, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Hypogonadismus) einhergeht, die den Knochenabbau beschleunigen. Dennoch wurden in bisherigen randomisierten Studien Frauen mit Serumkreatininwerten über 2,0 mg/dl ausgeschlossen. Deswegen war bis heute unklar, inwieweit Nutzen und Sicherheit von Osteoporosemedikamenten auch auf Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz übertragen werden können.

■ Wirkmechanismus von Raloxifen

Raloxifen ist zugelassen zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Ohne selbst Hormon zu sein, bindet es an den Östrogenrezeptor und entfaltet in Abhängigkeit vom Gewebe des Zielorgans agonistische oder antagonistische Effekte. Im Knochengewebe wird nach Bindung an den Östrogenrezeptor die Synthese und Freisetzung des Wachstumsfaktors TGF-beta (Transforming Growth Factor) in den Osteoblasten induziert. Dieser Faktor hemmt die Aktivität der Osteoklasten, verkürzt ihre Lebensdauer und vermindert die Osteoklastenneubildung. Außerdem hemmt Raloxifen die Expression von Interleukin 6, einem Zytokin, das die Osteoklastendifferenzierung und damit den Knochenabbau fördert. Dieser komplexe, physiologisch angepasste Eingriff in den Modelling-Remodelling-Prozess führt zu einem Absinken der Resorptionsmarker (CTx und NTx) auf ein prämenopausales Niveau, das während der gesamten Therapie in diesem Bereich bleibt [5]. Gleichzeitig bewegen sich die Marker für den Knochenaufbau (z. B. PINP) – anders als beispielsweise unter einer Therapie mit Alendronat – auf einem physiologischen Niveau wie vor den Wechseljahren. Unter dem Einfluss von Raloxifen kommt es nicht nur zu einem quantitativen Effekt im Sinne einer Zunahme der Knochenmineraldichte, sondern auch zu qualitativen Veränderungen entsprechend einer Steigerung der Knochenfestigkeit. Die physiologische Regeneration des Knochengewebes wird gefördert, der Knochen bleibt lebendig und fest, das Frakturrisiko wird reduziert.

■ Wirkung auf Stoffwechsel und Gefäße

Zudem hat Raloxifen auch günstige kardiovaskuläre und metabolische Effekte [2]. Ähnlich wie eine Hormonersatztherapie bewirkt es eine Reduktion des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins. Anders als perimenopausal substituierte Geschlechtshormone beeinflusst Raloxifen das kardiovaskuläre Risiko jedoch nicht negativ – im Gegenteil: Die Auswertung akuter kardiovaskulärer Ereignisse, die während der MORE-Studie auftraten, ergab, dass sich unter der Raloxifenbehandlung die kardiovaskuläre Situation besonders für Patientinnen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko verbesserte. Bei Frauen mit mehreren Risikofaktoren konnte die Inzidenz koronarer oder zerebrovaskulärer Ereignisse nach vierjähriger Therapie um 40 % reduziert werden. Die Gefahr, einen Schlaganfall zu erleiden, sank in dieser Gruppe um 62 %. Auch in der prospektiven RUTH-Studie, die 10.101 postmenopausale Frauen mit KHK oder mehreren KHK-Risikofaktoren einschloss, ging

Raloxifen mit keiner Erhöhung der koronaren Ereignisse einher [6]. Was sich zeigte, war ein geringfügig erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse sowie tödliche Schlaganfälle, allerdings ohne Einfluss auf die Gesamtmortalität und ohne Einfluss auf die Gesamtrate der Schlaganfälle.

■ Wirkung auf die Brustdrüse

Im Unterschied zum Knochengewebe und zum Herzkreislaufsystem entfaltet Raloxifen im Brustdrüsengewebe östrogenantagonistische Effekte. Dementsprechend lagen Häufigkeit und Schwere von Brustbeschwerden unter Raloxifen in allen placebokontrollierten Studien nicht über Placeboniveau – mehr noch: Die MORE-Studie zeigte, dass bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose die Therapie mit Raloxifen sogar mit einem positiven Einfluss auf die Inzidenz von Mammakarzinomen assoziiert war [2]. Nach vierjähriger Therapie war die Zahl der invasiven Mammakarzinome im Vergleich zu Placebo um 71 % geringer. Die Zahl der Östrogenrezeptor- (ER-) positiven invasiven Mammakarzinome war sogar um 79 % geringer (Abb. 2). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen RUTH und CORE, wie eine aktuelle Übersichtsarbeit von Gennari und Mitarbeitern zeigte [7]. Darin wird auch auf die vom National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) initiierte STAR-P2-Studie hingewiesen. In diesem Vergleich zwischen Tamoxifen und Raloxifen schnitten beide Substanzen hinsichtlich der Prävention von invasivem Brustkrebs gleich gut ab. Allerdings war Raloxifen deutlich besser verträglich [8]. Aufgrund der positiven Datenlage wurde Raloxifen in den USA zur Prävention von invasivem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Risiko im Vorjahr zugelassen.

■ Einfache Einnahme und gute Verträglichkeit

Raloxifen wird einmal täglich als Tablette eingenommen. Im Gegensatz zur Therapie mit oralen Bisphosphonaten müssen keine besonderen Einnahmeverfahren beachtet werden. Raloxifen wird zu 60 % resorbiert und führt nicht zu Schleimhautreizungen in Speiseröhre oder Magen. Die gleichzeitige Einnahme von Calcium und Vitamin D3 ist unproblematisch. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 60 mg. Raloxifen erwies sich in klinischen Studien als gut verträglich. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen und Wadenkrämpfe.

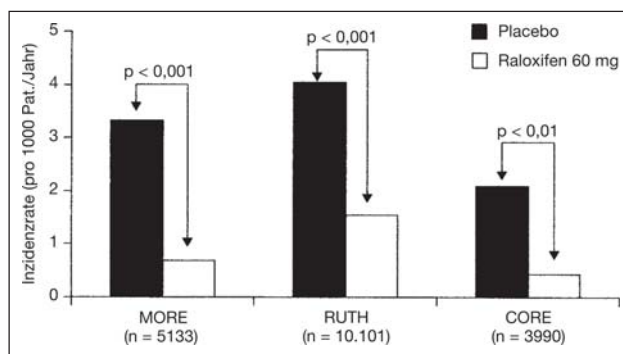


Abbildung 2: Inzidenz ER-positiver invasiver Mammakarzinome in placebokontrollierten Studien mit Raloxifen (Nachdruck aus [7] mit Genehmigung von Expert Opinion Series)

■ Conclusio

Nach den Richtlinien der evidenzbasierten Medizin gehört Raloxifen zu den Therapien der ersten Wahl bei postmenopausaler Osteoporose. In den diesbezüglichen Leitlinien des Dachverbandes Osteologie (DVO) wurde die Substanz hinsichtlich der Prävention von vertebralem Frakturen mit dem höchsten Empfehlungsgrad (A) eingestuft. Sie hat Wirksamkeit bei postmenopausalen Frauen aller Altersgruppen bewiesen und kommt aufgrund der einfachen Anwendung und guten Verträglichkeit auch für den Einsatz bei Patientinnen höheren Lebensalters in Betracht. Raloxifen verfügt neben seinen knochenspezifischen Effekten auch in anderen Geweben über erwünschte Wirkung. So etwa konnte in allen drei großen randomisierten Studien zur Frakturprävention eine Reduktion der Brustkrebsinzidenz beobachtet werden. Rezente Ergebnisse einer retrospektiven Studie belegen, dass Raloxifen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ebenso sicher und wirksam ist wie bei Patienten mit normaler renaler Funktion. In einer aktuellen Kohortenstudie schnitt Raloxifen hinsichtlich der Prävention von nicht vertebralem Frakturen vergleichbar gut ab wie Risedronat und Aldenronat.

Korrespondenzadresse:

Dr. Anita Kreilhuber

A-1130 Wien, Hietzinger Hauptstraße 136/3

E-Mail: anita.kreilhuber@chello.at

Literatur:

1. Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1140–3.
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. Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, Stürmer T, Stedman MR, Solomon DH. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fracture. *Ann Intern Med* 2008; 148: 637–46.
4. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE; MORE Investigators. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1430–8.
5. Stepan JJ, Michalska D, Zikan V, Vokrouhlicka J. Biochemical markers of type I collagen synthesis and degradation in monitoring osteoporosis treatment with raloxifene and alendronate. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl 1): S233.
6. 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.
7. Gennari L, Merlotti D, Paola VD, Nuti R. Raloxifen in breast cancer prevention. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 259–70.
8. 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. Erratum in: *JAMA* 2006; 296: 2926 and *JAMA* 2007; 298: 973.

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
