

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus



Osteoporose Raloxifen

Experten-Statement

Experten-Meeting, 20. September 2001, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Adolf Beck, Prim. Dr. Hans Concin, Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher, Univ.-Prof. Dr. Rudolf Gasser,
Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber, Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus
Klaushofer, O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, Univ.-Prof. Dr. Georg Leb,
Univ.-Prof. Dr. Helmut W. Minne, Univ.-Prof. Dr. Christian Nanoff, OA Dr. Peter Peichl,
O. Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik, Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch,
O. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz, OA Dr. Susanne Sieghart,
O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager

Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll

Vorwort



Prim. Univ.-Prof.

Dr. Hans Bröll

Kaiser-Franz-Josef-Spital,
Rheumatologie/
Osteologie, Wien

Seit dem 1999 unter der Patronanz der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochen- und Mineralstoffwechsels (ÖGEKM) erschienenen Konsensus-Statement zur Prävention und Therapie der Osteoporose steht mit der Einführung des Selektiven Östrogen-Rezeptor Modulators (SERM) „Raloxifen“ eine zusätzliche Therapieoption zur Verfügung.

Auf Basis der vorhandenen Literatur hat ein interdisziplinäres Experten-Komitee das nun vorliegende konsensuelle Statement erarbeitet.

Besonderes Augenmerk wurde den klinischen Daten zum Wirkungsprofil von Raloxifen unter gynäkologisch-onkologischen Aspekten gelegt. Darüber hinaus wurde für den osteologisch-tätigen Arzt eine Richtlinie zur Differentialindikation erstellt.

Dieses Experten-Statement fügt sich nahtlos ergänzend in die seit 1994 bestehende Initiative zur Erarbeitung von Richtlinien zur Diagnose und Therapie der Osteoporose ein.

In diesem Sinne zeichnen

Impressum:

Verleger: Manstein Medizin MediengmbH
DVR Nr.: 0753211 **Verlags- und Redaktions-**
adresse: Wiedner Hauptstraße 61, 1040 Wien,
Tel.: 01/503 71 66-0, Fax: DW 252, E-Mail: me-
dizin@manstein-medizin.at **Herausgeber:**
Hans-Jürgen Manstein **Geschäftsführung:**
Thomas Zembacher DW 210 **Für den Inhalt**
verantwortlich: Prim. Univ.-Prof. Dr. Adolf
Beck, Prim. Dr. Hans Concin, Univ.-Prof. Dr.
Harald Dobnig, Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig
Erlacher, Univ.-Prof. Dr. Rudolf Gasser, Univ.-
Prof. DDr. Johannes Huber, Univ.-Prof. Dr.
Kurt Huber, Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaus-
hofer, O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, Univ.-
Prof. Dr. Georg Leeb, Univ.-Prof. Dr. Helmut
W. Minne, Univ.-Prof. Dr. Christian Nanoff,
OA Dr. Peter Peichl, O. Univ.-Prof. DDr. Mein-
rad Peterlik, Univ.-Prof. Dr. Peter Pietsch-
mann, Prim. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisin-
ger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch, O.
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz, OA Dr. Su-
sanne Sieghart, O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard
Windhager **Vorsitz:** Prim. Univ.-Prof. Dr.
Hans Bröll **Titelbild:** Die drei Lebensalter, Gu-
stav Klimt, Galleria Nazionale d'Arte Moder-
na, Roma **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art**
Direktion: Karl J. Kuba **Layout und DTP:**
Judit Mihályi **Litho:** smartart **Druck:** Drucke-
rei Bauer, 1100 Wien **Auflage:** 13.500 Nach-
druck, auch auszugsweise, nur mit aus-
drücklicher, schriftlicher Genehmigung von
Manstein Medizin MediengmbH.

**Mit freundlicher Unterstützung der
Firma Eli Lilly**

Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll

Mag. Andrea Budin, Manstein Akademie

Karl E. Buresch, Manstein Akademie

Osteoporose - Raloxifen

Einleitung

Unter Osteoporose versteht man nach allgemeiner Auffassung ein Krankheitsbild, das dadurch entsteht, dass die Involution des Skelettsystems mit fortschreitendem Lebensalter zu einem derartigen Schwund an Knochenmasse führt, dass daraus – und aus dem gleichzeitigen Verlust der Mikroarchitektur des Knochens – eine deutlich erhöhte Frakturhäufigkeit resultiert. Daher stellt die Messung der Knochendichte (bone mineral density = BMD) ein wichtiges Hilfsmittel für die klinische Beurteilung des Krankheitsrisikos dar: Ein sehr deutlicher Hinweis auf Osteoporose besteht nach den Richtlinien der WHO bei einer Knochenmineraldichte, deren Wert mehr als 2,5 Standardabweichungen (SD) unterhalb des Mittelwertes einer Vergleichspopulation junger erwachsener Personen (T-Score) liegt. Aus der Wahl des Referenzwertes ist es allerdings nicht gerechtfertigt, den Schluss zu ziehen, dass es sich bei der Osteoporose gleichsam nur um eine „Alterserscheinung“ handelt, vielmehr ist die Osteoporose als altersassoziierte Erkrankung anzusehen, die sowohl bei Frauen als auch bei Männern in großer – allerdings unterschiedlicher – Häufigkeit auftritt.

Das Osteoporoseproblem gewinnt mit zunehmendem Lebensalter an Wertigkeit. Die Häufigkeit und der Schweregrad der Symptomatik, bei der Wirbelkörperbrüche und hüftgelenksnahe Frakturen im Vordergrund stehen, sowie die daraus entstehenden Spätkomplikationen rechtfertigen die Suche nach neuen effizienten Behandlungsmöglichkeiten, die eine weitgehende Anpassung der Therapie an die individuelle Situation des Patienten möglich machen, was wegen des multifaktoriellen Charakters der Erkrankung unbedingt notwendig ist.

Wenn auch nach neueren Erkenntnissen über die Pathophysiologie der Erkrankung das Konzept der Abgrenzung einer postmenopausalen Osteoporose (früher: Typ-I-Osteoporose) von einer senilen Osteoporose (früher Typ-II-Osteoporose) nicht aufrechterhalten werden kann, bleibt doch unbestritten, dass unter den vielen Faktoren, die zum Entstehen des Krankheitsbildes beitragen, ein Absinken der Östrogenproduktion bzw. der Bioverfügbarkeit des Hormons eine wichtige Rolle spielt. Daher können Substanzen, die eine östrogenartige Wirkung selektiv auf den Knochen haben, bei der Behandlung der Erkrankung von Bedeutung sein.

Raloxifen

1. Pharmakologie

Pharmakodynamische Eigenschaften:

Der Östrogenrezeptor (ER) stellt den Angriffspunkt für Raloxifen dar. Die Substanz bindet mit hoher Affinität ($\leq 1 \text{ nmol/l}$) an beide Rezeptorsubtypen (α , β) und kann als Agonist oder als Antagonist wirken. Beim Tier erzeugt die Gabe von Raloxifen an prämenopausale Weibchen eine Hormonmangel-Symptomatik, bei der postmenopausalen Frau kann es Wechselbeschwerden verstärken.

In Abwesenheit von Östrogenen vermag Raloxifen den ER zu aktivieren, wenn auch nur schwach (etwa 10% der Maximalaktivierung durch Östradiol). Diese Wirkung äußert sich aber nur in einer limitierten Zahl von Geweben. Diese Möglichkeit der dualen Modifizierung der Östrogenrezeptor-Aktivität führte zur Klassifizierung von Raloxifen als SERM (Selektiver Östrogenrezeptor-Modulator). Die Aktivierung der Östrogenrezeptoren im Bereich des Knochens begründet den Einsatz von Raloxifen zur Therapie der Osteoporose.

Resorption, Verteilung und Metabolismus:

Raloxifen wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert (zu ca. 60%), die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 2%. Die Blutspiegel von Raloxifen bleiben durch den enterohepatischen Kreislauf erhalten, was zu einer Plasmahalbwertszeit von 27,7 Stunden führt. Das apparente Verteilungsvolumen ist sehr groß (1000 l/kg), was bedeutet, dass in manchen Geweben die Substanz angereichert wird und in wesentlich höheren Konzentrationen vorkommt als im Plasma (Plasmaspiegel $\sim 1 \text{ nM}$). In welchen Geweben Raloxifen gespeichert wird, ist nicht bekannt. Hohe Konzentrationen blockieren den Östrogeneffekt vollständig bzw. führen zur Aktivierung alternativer Signalwege, z.B. zur Aktivierung typischerweise Östrogen-unempfindlicher Gene.

Die Ausscheidung von Raloxifen erfolgt relativ rasch. Es erfolgt eine ausgeprägte präsystemische Glucuronidierung zu unwirksamen Metaboliten. Die hohe Clearance der Substanz ist auf eine extrem effiziente Konjugation des Raloxifenmoleküls in der Leber zurückzuführen. Andere Metaboliten (z.B. durch CYP450-abhängige Oxygenasen) dürften wenig bedeutend sein. Insbesondere vermitteln die Metaboliten keine der Raloxifen-abhängigen Effekte, das heißt, phar-

makologisch wirksame Abbau- oder Umbauprodukte sind bisher nicht bekannt.

2. Wirkmechanismus

Östrogene und östrogenähnliche Substanzen lösen ebenso wie die SERMs über zwei Isoformen des Östrogen-Rezeptors (α , β) in den verschiedenen Geweben unterschiedliche Wirkungen aus. Wenn der Rezeptor einen agonistischen Liganden, z.B. das Hormon 17β -Östradiol, bindet, erfolgt die Signalweiterleitung durch Rezeptor-Dimerisierung, Transfer des Rezeptors in den Zellkern und Transaktivierung von Zielgenen (im Knochen zum Beispiel TGF- β). Die Aufteilung der Rollen in vielen Geweben (u.a. Knochen) ist nicht vollständig geklärt. Gesichert ist, dass der α -Subtyp die wachstumsfördernde uterotrope und mammatrope Wirkung von Östradiol vermittelt.

Die molekularen Koordinaten der Rezeptorbindung sind untersucht. Die Röntgenkristallstruktur des Rezeptors zeigt, dass sich die Raloxifen- und



Prim. Univ.-Prof. Dr. Adolf Beck
Gynäkolog. u. Geburtshilfliche Abt., Hanusch KH, Wien



Prim. Dr. Hans Concini
Abt. für Frauenheilkunde, LKH Bregenz



Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Endokrinologie, Medizinische Universitätsklinik, Graz

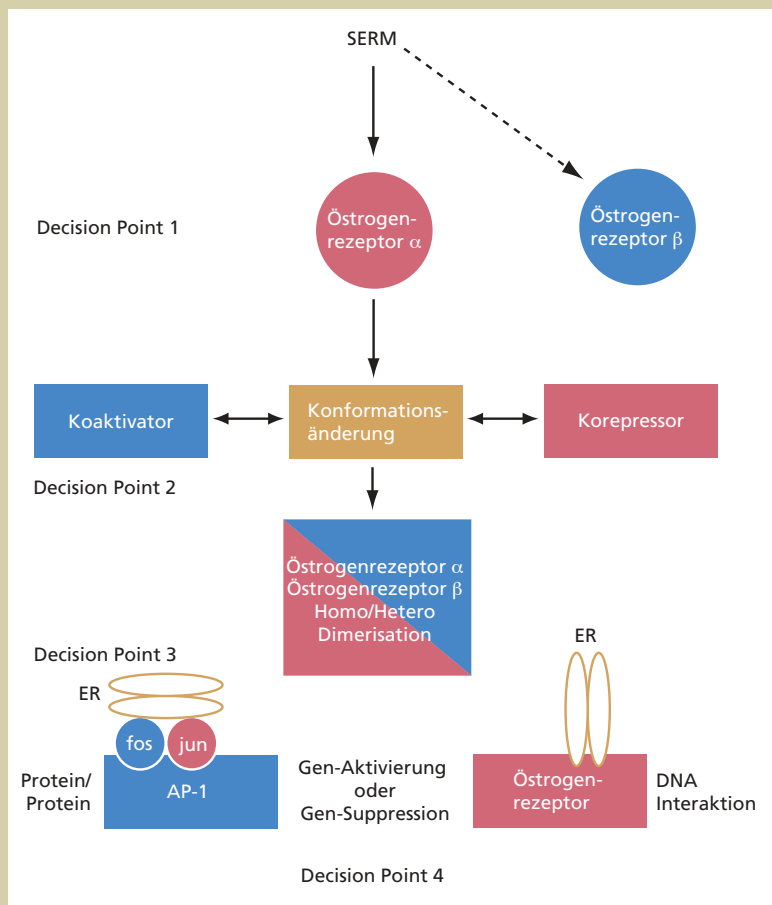


Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher
Interne Abt./Rheumaambulanz, KH der Elisabethinen, Klagenfurt

die Östradiol-induzierte Konformation voneinander unterscheidet. Darüber hinaus ist der Raloxifen-gebundene Rezeptor strukturell verschieden von dem inaktiven, nicht ligandierten Rezeptorprotein. Dieser Befund steht im Einklang mit der partiell agonistischen Wirkungsweise von Raloxifen. Die individuellen Konformationen des Rezeptorproteins in Abhängigkeit von dem gebundenen Liganden entscheiden aber nicht nur über die Funktionalität der Transaktivierungsdomäne, sondern auch über die Fähigkeit zu dimerisieren und mit Kofaktoren (Koaktivatoren wie SRC, Korepressoren wie SMRT) Komplexe einzugehen (siehe Abbildung 1).

Wirkmechanismen am Knochen: Raloxifen beeinflusst den Knochenumbau und den Kalziumstoffwechsel, indem es zu einer Verminderung der Knochenresorption und einer positiven Verschiebung der Kalziumbilanz führt. Histomorphometrisch ist der Knochen nach Raloxifen-Behandlung normal, es liegen keine Hinweise auf Mineralisationsdefekte vor.

Abbildung 1: Modulation östrogenähnlicher Wirkungen durch Raloxifen



Die Verminderung der Knochenresorption kann durch die Veränderung in den Knochenstoffwechselmarkern im Serum und Urin sowie durch die Zunahme der Knochendichte und Senkung der Frakturinzidenz gezeigt werden. Sowohl Osteokalzin als auch die CTX-Ausscheidung im Harn vermindern sich bereits nach drei Monaten Therapie. Generell wird der Knochenumbau durch die Behandlung mit Raloxifen in wünschenswerter Weise herabgesetzt.

3. Klinische Daten zur Wirkung am Knochen

Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, doppelblind durchgeführten, placebo-kontrollierten klinischen Studie (Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation, MORE-Studie) wurde die Wirkung einer Raloxifentherapie auf das vertebrale und nichtvertebrale Frakturrisiko untersucht [1].

Insgesamt wurden 7.705 Frauen (Durchschnittsalter 67 Jahre) eingeschlossen und zwei Studiengruppen zugeteilt. In die Studiengruppe I wurden die Frauen eingeschlossen, deren Knochendichtewerte im Bereich des Schenkelhalses oder der Lendenwirbelsäule unter einem T-Wert von -2,5 SD lagen. Die Studiengruppe II umfasste Frauen mit niedriger Knochendichte und

einer oder mehrerer Wirbelfrakturen. Alle Patientinnen waren mindestens zwei Jahre postmenopausal und hatten gemäß den WHO-Kriterien eine Osteoporose. Sie wurden randomisiert mit 60mg bzw. 120mg Raloxifen/Tag oder Placebo behandelt. Alle Frauen erhielten 500mg Kalzium und 400 IU bis 600 IU Vitamin D₃ pro Tag.

Primäre Endpunkte der Studie waren die radiologische Erfassung der vertebraalen Frakturen und die Erfassung der Kochendichte durch DXA-Messung.

Wirbelkörperfrakturen:

Eine Raloxifen-Behandlung von 60mg/d bzw. 120mg/d über 36 Monate führt zu einer signifikanten Verminderung der Anzahl neuer Wirbelkörperfrakturen (WK-Frakturen) im Vergleich zu Placebo, und zwar unabhängig davon, ob bei Studienbeginn bereits WK-Frakturen vorlagen oder nicht (siehe Abbildung 2).

Bei Frauen ohne prävalente WK-Frakturen wurde durch eine Behandlung mit 60mg/d die Anzahl neuer WK-Frakturen um 55% und bei den Frauen mit prävalenten WK-Frakturen um 30% gesenkt.

Bemerkenswert ist das Anhalten der positiven Antifrakturwirkung von Raloxifen im vierten Therapiejahr. Nach vier Jahren Therapie [2] beträgt die Reduktion der Zahl der neuen WK-Frakturen im Vergleich zu Placebo 49% (Frauen ohne prävalente WK-Frakturen) bzw. 34% (Frauen mit prävalenten WK-Frakturen).



Univ.-Prof. Dr. Rudolf Gasser
Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck



Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber
Abt. für Endokr. und Stoffw., Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Wien



Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
Klin. Abt. für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Med. II, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Klaushofer
Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie, Wien



O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz
Universitätsklinik für Orthopädie, Wien

Nicht vertebraale Frakturen:

Nach drei Jahren Behandlung konnte in den Raloxifen-Gruppen keine signifikante Reduktion der Zahl von nicht vertebraalen Frakturen (insbesondere Hüftfrakturen) im Vergleich zur Placebogruppe beobachtet werden.

4. Raloxifen versus Sexualsterioide

4.1 Gynäkologisch/onkologisches Wirkungsspektrum

Wirkungen am Uterus

In Zellversuchen mit Myomzellen, aber auch mit Endometrium-Karzinomzellen, konnte gezeigt werden, dass Raloxifen das Wachstum der Myom- und Karzinomzellen im Vergleich zu Östradiol hemmt. Myome nehmen in ihrer Größe unter Raloxifen-Therapie deutlich ab [7]. Diese Abnahme ist auch bei postmenopausalen Frauen mit niedrigem Östrogenspiegel (im Mittel 10pg/ml) zu beobachten.

Östrogen führt zu einer deutlichen Proliferation des Endometriums. Raloxifen hingegen verursacht keine Zunahme der Endometriumdicke [9, 10]. Das Risiko für die Entwicklung eines

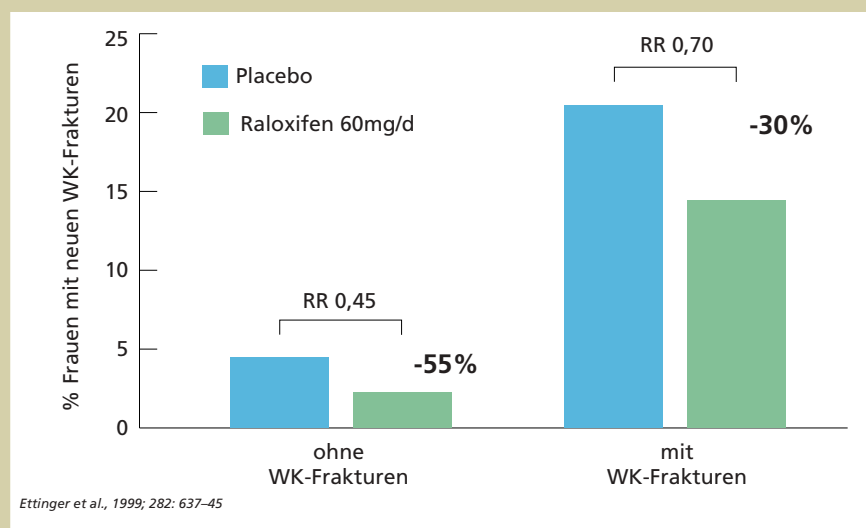
Endometrium-Karzinoms unter Raloxifen-Therapie wurde von Cummings et al. [11] untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass Raloxifen das Risiko eines Endometrium-Karzinoms nicht steigert (RR = 0,8 vs. Placebo). Diese Ergebnisse werden auch in der Vier-Jahres-Auswertung von Cauley et al. bestätigt [4].

Raloxifen induziert auch keine vaginalen Blutungen, während bei den hormonsubstituierten Frauen zumindest in den ersten Monaten bei durchschnittlich 30% der Frauen Blutungsstörungen beobachtet werden [8].

Wirkungen an den Mammae

Brustschmerzen:
Raloxifen induziert keine Brustschmerzen, im Vergleich zu Placebo ist kein Unterschied erkennbar. Brustschmerzen stellen jedoch eine bekannte Nebenwirkung der Hormonsubstitution dar (siehe Abbildung 3), in Vergleichsuntersuchungen hat sich Raloxi-

Abbildung 2:
Raloxifen reduziert die Zahl neuer WK-Frakturen
MORE-Studie, 3 Jahre



fen als signifikant überlegen herausgestellt [4, 10].

Mammakarzinomprävention:

Aus der MORE-Studie [4] ist ersichtlich, dass die Raloxifen-Patientinnen im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein statistisch signifikant niedrigeres Mammakarzinom-Risiko haben (siehe Abbildung 4). Die Inzidenz in vier Jahren reduziert sich von 5,3 pro 1000 Patientenbehandlungs-Jahre auf 1,9 pro 1000 Patientenbehandlungs-Jahre.

Bei Differenzierung nach dem Rezeptorstatus zeigt sich, dass bei ER-negativen Karzinomen kein Unterschied zu Placebo besteht, die positive Wirkung



Univ.-Prof. Dr. Georg Leb
Endokrinologie,
Medizinische
Universitätsklinik,
Graz



Univ.-Prof. Dr. Helmut W. Minne
Klinik der
Fürstenhof,
Bad Pyrmont,
Deutschland



Univ.-Prof. Dr. Christian Nanoff
Pharmakologisches
Institut,
Universität Wien

von Raloxifen ist daher ausschließlich auf die Frauen mit ER-positiven Karzinomen zurückzuführen (relatives Risiko RR = 0,16). Da bei postmenopausalen Frauen das Mammakarzinom in etwa 85% der Fälle Rezeptor-positiv ist, kommt diesem Befund besondere Bedeutung zu.

Therapie bei bestehendem Mammakarzinom:

In einer kürzlich publizierten Studie [3] konnte gezeigt werden, dass 60mg Raloxifen/Tag bei ER-positiven Brustkrebspatientinnen einen signifikanten antiproliferativen Effekt hat. Gezeigt wurde dies durch einen Abfall der Ki67-Zellen. Bei ER-negativen Frauen war dieser Effekt nicht zu beobachten. Es kann angenommen werden, dass Raloxifen einen protektiven Effekt bezüglich des Auftretens von Mammakarzinomen bei postmenopausalen Frauen hat.

Die Überlebenskurven von Mammakarzinom-Patientinnen getrennt nach Rezeptorstatus zeigen, dass sich die Kurven nach etwa zehn Jahren wieder treffen, das heißt, dass kein Unterschied in den Überlebenskurven von ER-positiven und ER-negativen Patientinnen mehr besteht.

Compliance

Zur Frage der Compliance konnten Kayser et al. [12] in einer kürzlich erschienen Arbeit zeigen, dass eine Hormonersatztherapie von mehr als zwei Drittel der Patientinnen innerhalb von zwei Jahren abgebrochen wird. Der Anteil der Raloxifen-Patientinnen, die in diesem Zeitraum die Therapie abbrachen, war um 25% geringer.

4.2 Kardiovaskuläres Wirkungsspektrum

Ein wesentlicher Punkt im Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ist die Entwicklung eines aktiven, instabilen Plaques. Die Entwicklung beginnt mit einer endothelialen Dysfunktion, es kommt zu einer vermehrten Einschleusung von Fett in den subendothelialen Raum und einem vermehrten Auftreten von Entzündungszellen im Plaque. Diese Entzündungszellen können eine Reihe von Substanzen produzieren, welche den Mechanismus der Aktivierung des Plaques aufrechterhalten. Pla-

Abbildung 3: Raloxifen verursacht keine Brustschmerzen

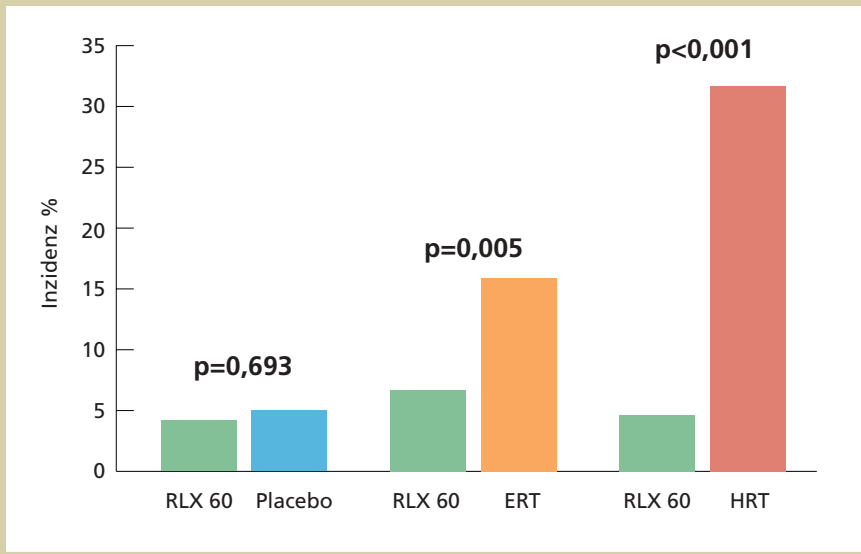
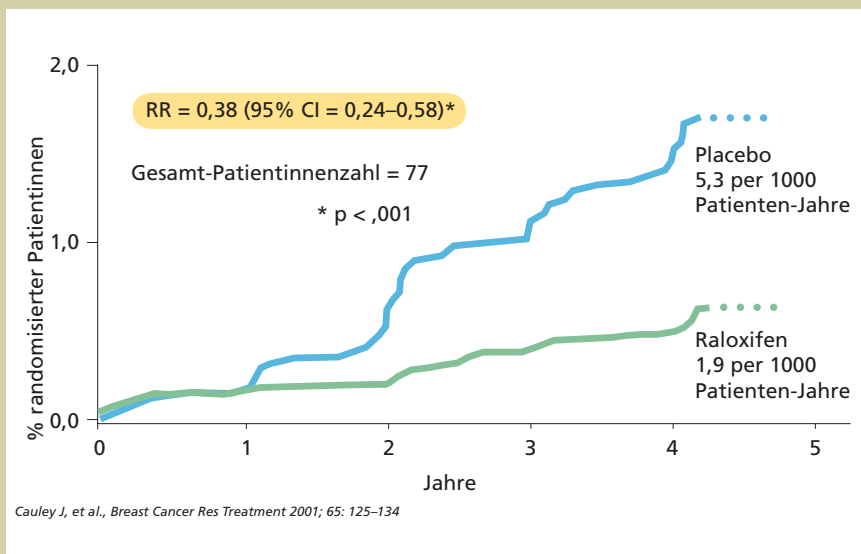


Abbildung 4: Gesamte Brustkrebs-Inzidenz, MORE-Studie, 48 Monate



Cauley J, et al., Breast Cancer Res Treatment 2001; 65: 125-134

ques sind immer dann gefährlich, wenn sie entzündlich verändert sind und daher leicht rupturieren können. Das C-reaktive Protein (CRP), und hier insbesondere das High Sensitive CRP, wird zunehmend als Marker einer Atherosklerose und als Prädiktor ihrer Folgeerscheinungen gesehen. CRP wird in der Leber unter dem Einfluss inflammatorischer Substanzen, z.B. von Zytokinen, produziert. Diese Zytokine werden auch von aktiven Plaques freigesetzt. In einem gewissen Maß werden sie immer freigesetzt, wenn jedoch Plaques rupturieren, werden sie kurzfristig vermehrt freigesetzt, was zu einem messbaren, deutlichen Anstieg des CRP führt. Patienten mit einem erhöhten Basisspiegel von CRP haben auch ein höheres Risiko für ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis, wie z.B. einen Herzinfarkt. Unter Raloxifen kommt es zu einer geringen, statistisch nicht signifikanten Reduktion des CRP, unter einer Hormonersatztherapie hingegen kommt es zu einer deutlichen Erhöhung dieses Risikomarkers um 84%. Die Kombination von hohen Blutfetten und Entzündungsparametern erhöht bei postmenopausalen Frauen das Risiko, kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden. Eine Senkung der Lipidspiegel und des CRP sind daher als prognostisch günstige Faktoren anzusehen. Wie jedoch aus der Abbildung 5 zu ersehen ist, kommt es sowohl unter Hormonersatztherapie als auch unter



OA Dr. Peter Peichl
Rheumatologie/
Osteologie,
Kaiser-Franz-
Josef-Spital,
Wien



O. Univ.-Prof. DDR. Meinrad Peterlik
Institut für Patho-
physiologie,
Universität Wien



Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann
Institut für Patho-
physiologie,
Universität Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger
Institut für
Physik. Medizin &
Rehabilitation,
KH Lainz, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch
II. Med. Abteilung,
KH d. Barmherzi-
gen Schwestern,
Wien

Raloxifen zu einer geringfügigen Verbesserung des Gesamtcholesterinspiegels. Diese Änderung reicht jedoch wahrscheinlich nicht aus, um einen gefäßprotektiven Effekt herbeizuführen.

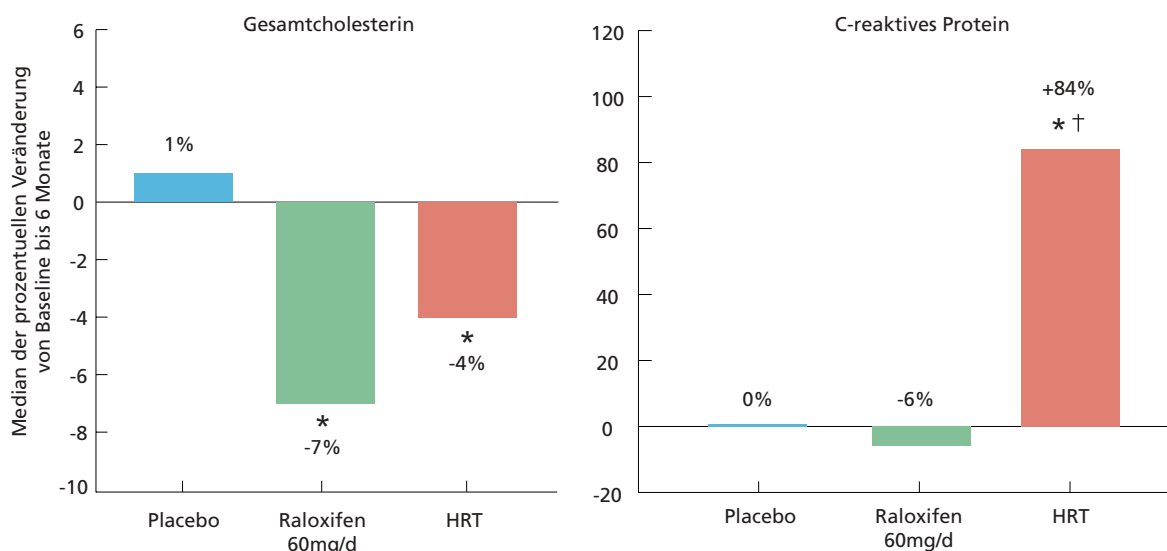
Lipidstoffwechsel

Die Beeinflussung der kardiovaskulären Risikofaktoren durch Raloxifen im Rahmen einer sechsmonatigen Therapie ist in der Abbildung 6 dargestellt. Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin nehmen unter Raloxifen-Therapie ab, die Abnahme ist jedoch im Hinblick auf eine gefäßprotektive Wirkung als zu gering anzusehen. Das HDL-Cholesterin wird nicht beeinflusst, die Triglyceride und das Fibrinogen als prothrombotischer Marker nehmen marginal ab [5].

Insgesamt gesehen sind die Wirkungen von Raloxifen auf die Atherosklerose gering. Ob Raloxifen die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse beeinflusst, ist auf Grund fehlender Langzeitdaten noch nicht beurteilbar. Demgegenüber ist wie bei der Hormonersatztherapie gesichert, dass Raloxifen gegenüber Placebo das Risiko von thromboembolischen Ereignissen im venösen Bereich signifikant erhöht.

Der Einsatz von Raloxifen sollte bei Patienten, die ein hohes Risiko für die Atherosklerose oder thromboembolische Ereignisse aufweisen, nicht unkritisch erfolgen.

Abbildung 5:
Wirkung von HRT und Raloxifen auf Gesamtcholesterin und C-reaktives Protein



Walsh et al., 1998; 279: 1445-1451
Walsh et al., J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 214-218; 1998; 279: 1445-1451

*p<0,05 vs. Placebo
†p<0,005 vs. Raloxifen

5. Differenzialindikationen

Im Rahmen der medikamentösen Differenzialtherapie der Osteoporose kann der Stellenwert von Raloxifen wie folgt charakterisiert werden:

Raloxifen sollte bevorzugt bei jüngeren, behandlungsbedürftigen Patientinnen eingesetzt werden. Dies vor allem deshalb, weil die Verhinderung von nicht vertebralem Frakturen durch Raloxifen bisher nicht nachgewiesen werden konnte und bei diesen Patientinnen ein Frakturrisiko für kortikale Frakturen meist noch nicht im Vordergrund steht.

Raloxifen scheint darüber hinaus, was die Verhinderung vertebraler Frakturen betrifft, bei jüngeren Patientinnen besser zu wirken als bei älteren.

Raloxifen ist daher bei Frauen mit Osteoporose, die keine prävalenten Wirbelkörperfrakturen aufweisen eine gute Therapieoption etwa bis zum 65. bis 68. Lebensjahr. Sind Wirbelkörperfrakturen vorhanden, entscheiden Rahmenbedingungen, ob primär Bisphosphonate oder Raloxifen eingesetzt werden sollten. Hier muss der klinisch-orientierte Arzt entscheiden zwischen den etwas günstigeren Daten zur Prävention neuerlicher Frakturen mit Bisphosphonaten (basierend auf den bisherigen Drei-Jahres-Ergebnissen) und sie mit potenziell günstigen Langzeiteffekten einer Therapie mit Raloxifen (Reduktion Mammakarzinome, Lipidsenkung) abwägen. Zudem würde eine niedrige Knochendichte im Bereich des Schenkelhalses eher für eine Bisphosphonat-, eine bessere Knochendichte hingegen für eine Raloxifen-Therapie sprechen.



Univ.-Prof. Dr. Michael Sator
Abt. für Endokr. und Stoffw., Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Wien



O. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schütz
Pharmakologisches Institut, Universität Wien



OA Dr. Susanne Sieghart
2. Med. Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien



Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Singer
Sonderkrankenanstalt Laab im Walde



O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager
Univ.-Klinik für Orthopädie, Graz

Eine Kombination einer Hormonersatztherapie mit Raloxifen ist auf Grund des thromboembolischen Risikos nicht zu empfehlen.

Als Basistherapie der „unkomplizierten“ Osteoporose (ohne Frakturen) ist eine kalziumreiche Diät und ab etwa dem 65. Lebensjahr eine Kalzium- und Vitamin-D₃-Supplementierung zu empfehlen.

Bei Frauen mit osteoporotischen Frakturen sollte hingegen immer eine zusätzliche Therapie mit Kalzium und Vitamin D₃ erfolgen. ■

Literatur

- [1] 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. *JAMA* 1999; 282: 637–645
- [2] Eastell R, Adachi J, Harper K et al.: The Effects of Raloxifene on Incident Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: 4-Year Results from the MORE Trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (suppl 1): 229
- [3] 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 (9): 961–966
- [4] 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. *Breast Cancer Res Treatment* 2001, 65: 125–134
- [5] Walsh BW, Kuller LH, Wild RA et al.: Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279(18): 1445–1451
- [6] Walsh BW, Paul S, Wild RA et al.: The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomised, controlled trial. *J Clin Endocrinol, Metab* 2000; 85(1): 214–218
- [7] Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C et al.: Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2001; 76(1): 38–43
- [8] Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L, Jr., Lakshmanan M. et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol*. 1999; 93(4):558–565.
- [9] Boss S.M. Huster WJ. Neild JA. Glant MD. Eisenhut CC. Draper MW. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1997; 177: 1458–1464
- [10] Davies GC, Huster WJ, Shen W et al.: Endometrial Response to Raloxifene Compared with Oplacebo, Cyclical Hormone Replacement Therapy, and Unopposed Estrogen in Postmenopausal Women. *Menopause* 1999; 6: 188–195
- [11] Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al.: The Effect of Raloxifene on Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. Results from the MORE randomised trial. *JAMA* 1999; 281: 2189–2197
- [12] Kayser J, Ettinger B, Pressman A.: postmenopausal hormonal support: discontinuation of raloxifene versus estrogen. *Menopause* 2001; 8: 328–332

Abbildung 6:
Einfluss von Raloxifen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren

