



## Raloxifen

Für die Therapie der Osteoporose bei Frauen in der Postmenopause bringt der selektive Östrogenrezeptormodulator (SERM) Raloxifen keine erkennbaren Vorteile gegenüber den kostengünstigeren und besser untersuchten oralen Bisphosphonaten, wenngleich ein direkter Vergleich zu den Bisphosphonaten fehlt. Eine Reduktion nicht vertebraler Frakturen ist für Raloxifen nicht belegt. Bei der Verordnung von Raloxifen ist zu beachten, dass es das Risiko venöser Thromboembolien deutlich erhöht.

### Indikation

Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Es wurde eine signifikante Verminderung in der Inzidenz von vertebralen Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen. Wenn bei einer postmenopausalen Frau eine Entscheidung zwischen Raloxifen und anderen Therapiemöglichkeiten, einschließlich einer Östrogenbehandlung, getroffen werden soll, sind im individuellen Fall klimakterische Symptome, Auswirkungen auf das Uterus- und Brustgewebe sowie kardiovaskuläre Risiken und Nutzen zu berücksichtigen.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–3)

- Bei der Behandlung der Osteoporose sollte eine spezifische medikamentöse Therapie (unter Berücksichtigung der Höhe des individuellen Osteoporoserisikos) erst dann eingeleitet werden, wenn Basismaßnahmen wie regelmäßige körperliche Aktivität, Änderung des Lebensstils sowie Vitamin-D- und Kalziumsupplementierung (wenn durch Ernährung nicht auszugleichen) zu keiner ausreichenden Osteoporose- und Frakturprophylaxe führen.
- Die Entscheidung zu einer spezifischen medikamentösen Therapie ist im Einzelfall zu fällen unter Berücksichtigung des aktuellen Frakturrisikos, der Begleitmedikation (z. B. Kortikosteroide in systemischer Anwendung) und von Geschlecht, Lebensalter, Menopausenalter, zusätzlichen Risikofaktoren und klinischem Stadium der Osteoporose.
- Im Allgemeinen wird eine spezifische medikamentöse Therapie unabhängig vom Lebensalter und vom Geschlecht dann empfohlen, wenn das auf der Grundlage epidemiologischer Daten geschätzte 10-Jahresrisiko für Wirbelkörper- und proximale Femurfrakturen > 30 % beträgt und die T-Werte einer DXA-Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule (LWS), am proximalen Gesamtfemur oder am Schenkelhals entsprechend erniedrigt sind.
- Zur Therapie bei Osteoporose sollten vorrangig die kostengünstigeren Generika der oralen Bisphosphonate (z. B. Alendronat oder Risedronat) eingesetzt werden. Auf eine ausreichende Basistherapie (Kalzium und Vitamin D) ist zu achten.
- Im Gegensatz zu anderen antiresorptiv wirkenden Therapien zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose (u. a. Bisphosphonate) führt Raloxi-

fen zu keiner relevanten Zunahme der Knochendichte in anderen Bereichen des Skeletts als der Wirbelsäule. Zudem ist für Raloxifen kein Nachweis für eine Reduktion nicht vertebraler Frakturen (z. B. Hüftfrakturen und Radiusfrakturen) erbracht.

- Die Behandlung mit Raloxifen erhöht das Thromboserisiko (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Netzhautvenenthrombose) bis zu dreimal häufiger als unter Placebo. Unter Raloxifen ist auch die Inzidenz tödlicher Schlaganfälle erhöht.
- Klimakterische Beschwerden werden durch Raloxifen nicht gebessert, Hitzewallungen treten sogar vermehrt auf. Wenn im individuellen Fall über die Gabe von Raloxifen zu entscheiden ist, sind auf der einen Seite die kardiovaskulären und thromboembolischen Risiken und die vorübergehende Auslösung von klimakterischen Symptomen zu

berücksichtigen, auf der anderen Seite aber auch die Wirkung auf das Brustgewebe bei Patientinnen mit Mammakarzinom.

- Raloxifen kann das Risiko für das Auftreten von östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomen senken.
- Ein stimulierender Effekt auf die postmenopausale Gebärmutterschleimhaut war in klinischen Studien nicht nachweisbar.
- Es liegt keine Evidenz für eine weitere Verbesserung des Frakturrisikos bei Osteoporose vor, wenn zu einem Bisphosphonat zusätzlich Raloxifen gegeben wird. Ebenso ist nicht belegt, dass Raloxifen nach einer Therapie mit Bisphosphonaten oder bei Auftreten von Frakturen unter einer Therapie mit Bisphosphonaten das Frakturrisiko günstig beeinflusst.

### Wirkungsweise (3–5)

Als ein selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM) zeigt Raloxifen selektive agonistische und antagonistische Wirkungen; es wirkt als ein Agonist auf den Knochen- und teilweise auf den Cholesterinstoffwechsel (Abnahme von Gesamt- und LDL-Cholesterin), dagegen als Antagonist auf den Hypothalamus und am Uterus- und Brustgewebe. Die biologischen Wirkungen von Raloxifen werden analog zu denen der Östrogene vermittelt, indem es mit hoher Affinität an Östrogenrezeptoren bindet und die

Genexpression reguliert; diese Bindung führt zu einer differenzierten Expression verschiedenartiger östrogenregulierter Gene in unterschiedlichen Geweben. Raloxifen wird nach oraler Gabe rasch resorbiert (ca. 60 % der applizierten Dosis), unterliegt aber einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus durch Bildung entsprechender Glucuronid-Konjugate in der Leber; die absolute Bioverfügbarkeit beträgt daher nur 2 %. Die Halbwertszeit liegt bei 11–28 Stunden.

### Wirksamkeit (3–6)

In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multinationalen Osteoporose-Behandlungsstudie wurde die Inzidenz vertebraler und nicht vertebraler Frakturen bei 6828 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose untersucht. Die Osteoporose war definiert durch entweder einen T-Score von  $\leq -2,5$  SD an der LWS oder an der Hüfte ohne Vorliegen von Wirbelbrüchen oder durch das Vorhandensein von einem oder mehreren Wirbelbrüchen zu Studien-

beginn. Nach 36-monatiger Behandlung reduzierten 60 mg Raloxifen täglich bzw. 120 mg Raloxifen täglich jeweils die Inzidenz vertebraler Frakturen (RR 0,7; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,5–0,8 bzw. RR 0,5; 95 % CI 0,4–0,7). Die Frakturinzidenz betrug unter 60 mg Raloxifen 6,6 %, unter 120 mg Raloxifen 5,4 % und unter Placebo 10,1 %. Das Neuauftreten von nicht vertebralem Frakturen (z. B. Schenkelhals, Radius) wurde durch Raloxifen nicht verbessert.

## Kosten

Antiosteoporotika				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3,4</sup>
SERM				
Raloxifen-hydrochlorid	Evista® 60 mg Filmtabletten	60 mg	1 x 60 mg p.o. / Tag	398,63
	Opruma® 60 mg Filmtabletten			458,29
Raloxifen-hydrochlorid	Generikum, 60 mg Filmtabletten	60 mg	1 x 60 mg p.o. / Tag	408,93
Bisphosphonate				
Alendronsäure	Fosamax® 10 mg Tabletten	10 mg <sup>5</sup>	1 x 10 mg p.o. / Tag	281,28
	Fosamax® einmal wöchentlich 70 mg Tabletten		1 x 70 mg p.o. / Woche	211,31
Alendronsäure	Generikum, 10 mg Tabletten	10 mg <sup>5</sup>	1 x 10 mg p.o. / Tag	202,93
	Generikum, 70 mg Tabletten		1 x 70 mg p.o. / Woche	145,61
Etidronat-dinatrium	Generikum, 200 mg Tabletten	400 mg <sup>6</sup>	1 x 400 mg p.o. / Tag für 14 Tage pro Behandlungszyklus <sup>7</sup>	126,62
Ibandronsäure	Bonviva® 150 mg Filmtabletten	5 mg <sup>5,8</sup>	1 x 150 mg p.o. / Monat	201,36
	Bonviva® 3 mg Injektionslösung, Fertigspritze	33 µg <sup>5,9</sup>	1 x 3 mg i.v. / alle 3 Monate	459,28
Ibandronsäure	Generikum, 150 mg Filmtabletten	5 mg <sup>4,8</sup>	1 x 150 mg p.o. / Monat	135,28
	Generikum, 3 mg Injektionslösung, Fertigspritze	33 µg <sup>5,9</sup>	1 x 3 mg i.v. / alle 3 Monate	325,80
Risedronat-natrium	Actonel® 5 mg Filmtabletten	5 mg <sup>10</sup>	1 x 5 mg p.o. / Tag	230,62
	Actonel® einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten		1 x 35 mg p.o. / Woche	249,72
	Actonel® 75 mg Filmtabletten		2 x 75 mg p.o. / Monat	302,52
Risedronat-natrium	Generikum, 35 mg Filmtabletten	5 mg <sup>10</sup>	1 x 35 mg p.o. / Woche	201,97
	Generikum, 75 mg Filmtabletten		2 x 75 mg p.o. / Monat	215,84
Zoledronsäure	Aclasta® 5 mg Infusionslösung	14 µg <sup>5</sup>	1 x 5 mg i.v. / Jahr	484,72 <sup>11</sup>
Monoklonaler Antikörper (Tumornekrosehemmstoff)				
Denosumab	Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	0,33 mg	1 x 60 mg s.c. / alle 6 Monate	556,76
Sonstige				
Strontiumranelat	Protelos® Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	2 g	1 x 2 g p.o. / Tag	555,76
Teriparatid	Forsteo® Injektionslösung in vorgefülltem Injektor	20 µg	1 x 20 µg s.c. / Tag	6629,44 <sup>12</sup>

Stand Lauertaxe: 15.08.2014

<sup>1</sup>Nach (7); <sup>2</sup>Dosierung für Erhaltungstherapie gemäß Fachinformation (FI); <sup>3</sup>Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>Kosten für evtl. zusätzliche Kalzium- und/oder Vitamin-D-Supplementierung sind nicht enthalten; <sup>5</sup>bezogen auf die Säure; <sup>6</sup>Dosis pro Behandlungszyklus bezogen auf das Salz der Etidronsäure; <sup>7</sup>Behandlungszyklus: Etidronat-Dinatrium 400 mg/Tag für 14 Tage gefolgt von 500 mg Kalzium für 76 Tage; <sup>8</sup>oral; <sup>9</sup>parenteral; <sup>10</sup>bezogen auf das Salz; <sup>11</sup>Kosten für Spritzen und Nadeln sind nicht enthalten; <sup>12</sup>Kosten für Nadeln sind nicht enthalten.

Weitere Angaben zu Dosierungen/Dosierungsschemata sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

### □ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber Raloxifen und andere Bestandteile des Fertigarzneimittels
- darf nicht von noch gebärfähigen Frauen eingenommen werden
- bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse thromboembolische Ereignisse, wie Thrombose tiefer Beinvenen, Lungenembolie und Thrombose in den Retinavenen
- eingeschränkte Leberfunktion einschließlich Cholestase
- schwere Nierenschädigung
- ungeklärte Uterusblutungen
- Raloxifen soll bei Patientinnen mit klinischen Zeichen oder Symptomen eines Endometriumkarzinoms nicht eingesetzt werden, da die sichere Anwendung in dieser Patientinnengruppe bislang nicht ausreichend untersucht wurde

### □ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Die Einnahme von Raloxifen ist mit einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse verbunden, vergleichbar mit dem Risiko unter einer üblichen Hormonersatztherapie. Eine Risiko-Nutzen-Analyse ist vor allem notwendig bei Patientinnen, bei denen ein Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse jedweder Ätiologie besteht. Raloxifen soll abgesetzt werden, wenn entweder durch eine Krankheit, ein Trauma oder durch eine andere Situation eine längere Phase der Immobilisierung eintritt. Dies sollte im Falle der Krankheit oder des Traumas unmittelbar, ansonsten drei Tage vor dem Eintreten der Immobilisierung erfolgen. Die Therapie sollte nicht wieder begonnen werden, bevor die Gründe für das Absetzen beseitigt sind und die volle Mobilität der Patientin wiederhergestellt ist.
- Es gibt keine Anzeichen für eine Proliferation des Endometriums unter Raloxifen. Jede Uterusblutung unter Raloxifen ist daher unerwartet und bedarf einer vollständigen Abklärung durch einen Facharzt.
- Einige klinische Daten weisen darauf hin, dass bei Patientinnen mit anamnestischer, durch orale Östrogengabe induzierter Hypertriglyceridämie ( $> 5,6$  mmol/l) eine Raloxifen-Behandlung mit einem deutlichen Anstieg der Serum-Triglyceride assoziiert sein kann. Die Triglycerid-Serumspiegel solcher Patientinnen sollten bei Raloxifen-Gabe kontrolliert werden.

- Raloxifen soll im gegebenen Fall zur Osteoporosebehandlung oder -prävention bei Patientinnen mit Mammakarzinom erst eingesetzt werden, wenn die Behandlung eines Brustkrebses einschließlich der adjuvanten Therapie abgeschlossen ist.
- Da nur begrenzte Informationen zur Sicherheit von Raloxifen bei gleichzeitiger Anwendung mit systemisch wirkenden Östrogenen vorliegen, wird dieser kombinierte Einsatz nicht empfohlen.
- Raloxifen ist nicht wirksam bei vasomotorischen Beschwerden (Hitzewallungen) oder anderen menopausalen Symptomen, die durch Östrogenmangel hervorgerufen werden.
- Das Fertigarzneimittel Raloxifen enthält Lactose. Patientinnen mit einer seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, einem Lapp-Lactase-Mangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### □ Wechselwirkungen

- Raloxifen führt zu einer mäßigen Konzentrationserhöhung hormonbindender Globuline, wie z. B. solcher, die steroidale Sexualhormone (SHBG), Thyroxin (TBG) und Kortikosteroide (CBG) binden.
- Raloxifen soll nicht zusammen mit Colestyramin oder anderen Anionenaustauscherharzen angewandt werden, da dieses die Resorption und den enterohepatischen Kreislauf von Raloxifen signifikant vermindert.
- Gleichzeitige Anwendung von Kalziumcarbonat oder aluminium- bzw. magnesiumhydroxidhaltigen Antacida beeinflusst die systemische Verfügbarkeit von Raloxifen nicht.
- Bei der gemeinsamen Anwendung von Raloxifen und Warfarin ergaben sich leichte Verkürzungen der Prothrombinzeit, weshalb die Prothrombinzeit (Quick-Wert, INR) überwacht werden sollte, wenn Raloxifen gleichzeitig mit Warfarin oder anderen Cumarinderivaten verabreicht wird.

## Nebenwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10)	Vasodilatation (Hitzewallungen), gastrointestinale Symptome (wie Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie), grippeähnliche Symptome, erhöhter Blutdruck
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Kopfschmerzen einschließlich Migräne, Hautausschlag, Wadenkrämpfe, leichte Brustbeschwerden wie Schmerzen, Vergrößerung und erhöhte Druckschmerzhaftigkeit, periphere Ödeme
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Thrombozytopenie, tödliche Schlaganfälle, venöse thromboembolische Ereignisse einschließlich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie, Retina-Venenthrombose, oberflächliche Thrombophlebitiden, arterielle thromboembolische Ereignisse

## Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten	Eine Dosisanpassung bei älteren Patientinnen ist nicht notwendig.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Männliche Patienten	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Anwendung bei Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Patientinnen mit mäßig und leicht eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht anwenden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Anwendung bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Nur zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen vorgesehen. Darf nicht von gebärfähigen Frauen eingenommen werden. Raloxifen kann zur Schädigung des Fetus führen, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird. Wenn dieses Arzneimittel dennoch irrtümlich während der Schwangerschaft eingenommen oder die Patientin während der Behandlung schwanger wird, ist sie über die Gefahr für den Fetus zu informieren. Es ist nicht bekannt, ob Raloxifen in die Muttermilch übergeht. Raloxifen kann die Entwicklung des Babys beeinträchtigen. Daher kann seine Anwendung während der Stillzeit nicht empfohlen werden.

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended): NICE technology appraisal guidance 160. Amended January 2011.
2. Dachverband der Osteologie e.V.: DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen (S3-Leitlinie Osteoporose). Osteologie 2009; 18: 304-328.
3. EMA: Optruma®. European Public Assessment Report (scientific discussion): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000185/WC500048390.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000185/WC500048390.pdf). Stand: 21. Oktober 2005. Zuletzt geprüft: 11. August 2014.
4. Daiichi Sankyo: Fachinformation "Optruma® 60 mg Filmtabletten". Stand: August 2012.
5. Fricke U, Klaus W: Neue Arzneimittel: Fakten und Bewertungen von 1998 bis 2001 zugelassenen Arzneimitteln. Band 13, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2003.
6. 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. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999; 282: 637-645.
7. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Berlin: DIMDI, 2014.