

Gynäkologische Endokrinologie 2015 ·
13:126–134
DOI 10.1007/s10304-015-0003-9
Online publiziert: 29. April 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Redaktion

M. Birkhäuser, Basel
A.O. Mueck, Tübingen
O. Ortman, Regensburg

Petra Stute¹ · Martin Birkhäuser²

¹ Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern, Bern, Schweiz

² Basel, Schweiz

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM)

Die Suche nach der idealen Substanz für die Behandlung von Östrogen- bzw. Östrogenmangel-assoziierten Symptomen und Erkrankungen ist nicht neu. Bereits in den 1930er-Jahren wurden die ersten selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) entwickelt, die die gewünschten Östrogeneffekte, aber nicht deren Nachteile besitzen. Damit sind sowohl Östrogen- als auch Antiöstrogeneffekte der SERM gemeint. Die potenziellen Indikationsgebiete schienen und scheinen dabei riesig zu sein und reichen von der Therapie des Mammakarzinoms und der Osteoporose über die Kontrazeption bis zur Kinderwunschtherapie.

Wirkmechanismus

Östrogene üben ihre biologische Funktion rezeptorvermittelt über die Östrogenrezeptoren α (ERa) und β (ERb) aus. ER binden entweder als Homodimere (ERa/ERa bzw. ERb/ERb) oder Heterodimere (ERa/ERb) an spezifische DNA-Abschnitte, welche „estrogen response elements“ (ERE) enthalten. Alternativ binden sie als Monomere (ERa, ERb) an von AP1-Elementen kontrollierte Genabschnitte und aktivieren deren Transkription. Dem klassischen ER-vermittelten steht der nichtgenomische Regulationsmechanismus gegenüber: Hierbei wird indirekt die Transkription bestimmter Genabschnitte aktiviert, ohne dass eine DNA-Bindung der ER erfolgt [1].

➔ SERM sind nichtsteroidale Substanzen mit kompetitiver Bindung am Östrogenrezeptor.

Sie üben gewebeabhängig einen Antiöstrogen- oder Östrogeneffekt aus [2]. Der

genaue Mechanismus ist nicht abschließend geklärt. Vermutlich werden durch Bindung des SERM an den ER variable Kofaktoren aktiviert, die als Koaktivator oder als Korepressor zu unterschiedlichen Genaktivierungen und -deaktivierungen im Zielgewebe führen. Alternative Erklärungsansätze beinhalten eine unterschiedliche Affinität zu bzw. Aktivierung von ERa und ERb [3].

Übersicht

SERM haben keine einheitliche Struktur, sondern sind entsprechend ihres chemischen Aufbaus in Subgruppen zu unterteilen (Abb. 1):

- Chlorethylene (z. B. Clomifen)
- Triphenylethylene (z. B. Tamoxifen, Toremfifen, Ospemifen)
- Benzothiophene (z. B. Raloxifen)
- Benzopyrane (z. B. Ormeloxifen)
- Indole (z. B. Bazedoxifen)
- Naphtalene (z. B. Lasofoxifen)

In den USA wurde 1998 Raloxifen, der erste moderne SERM, zur Prävention und Behandlung der Osteoporose zugelassen. 2009 folgte Lasofoxifen, 2011 Bazedoxifen (BZA) mit den gleichen Indikationen und 2013 Ospemifen zur Behandlung der vaginalen Atrophie und der Dyspareunie. Im Gegensatz zu den am Endometrium antagonistischen SERM Raloxifen und BZA besitzt Lasofoxifen endometrial eine minimale agonistische Wirkung [4]. Obschon SERM keine Steroidhormone wie Östradiol sind (Abb. 1), wirken sie am Skelett agonistisch, an der Brust jedoch antagonistisch zu den steroidalen Östrogenen [4]. In der EU und in der Schweiz sind nur Raloxifen und BZA zur klinischen systemischen Verabreichung zugelassen. Ospemifen ist in der EU zur vaginal-lokalen Gabe zugelassen.

Tab. 1 Einteilung der SERM entsprechend ihrer chemischen Zugehörigkeit

Substanzgruppe	Substanz	Indikationsgebiet
Chlorethylene	Clomifen	Ovarielle Dysfunktion
Triphenylethylene	Tamoxifen und Toremfifen	Mammakarzinom
	Ospemifen	Osteoporose, vulvovaginale Atrophie
	Druloxifen	Keine Weiterentwicklung
	Idoxifen	Keine Weiterentwicklung
Benzothiophene	Raloxifen	Osteopenie, Osteoporose (z. T. Mammakarzinomprävention)
	Arzoxifen	Keine Weiterentwicklung
Benzopyrane	Ormeloxifen	Kontrazeption (Indien)
	Levormeloxifen	Keine Weiterentwicklung
	EM-800	Keine Weiterentwicklung
Indole	Pipendoxifen	In Entwicklung (Mammakarzinom)
	Bazedoxifen	Osteopenie, Osteoporose
Naphtalene	Lasofoxifen	Osteoporose

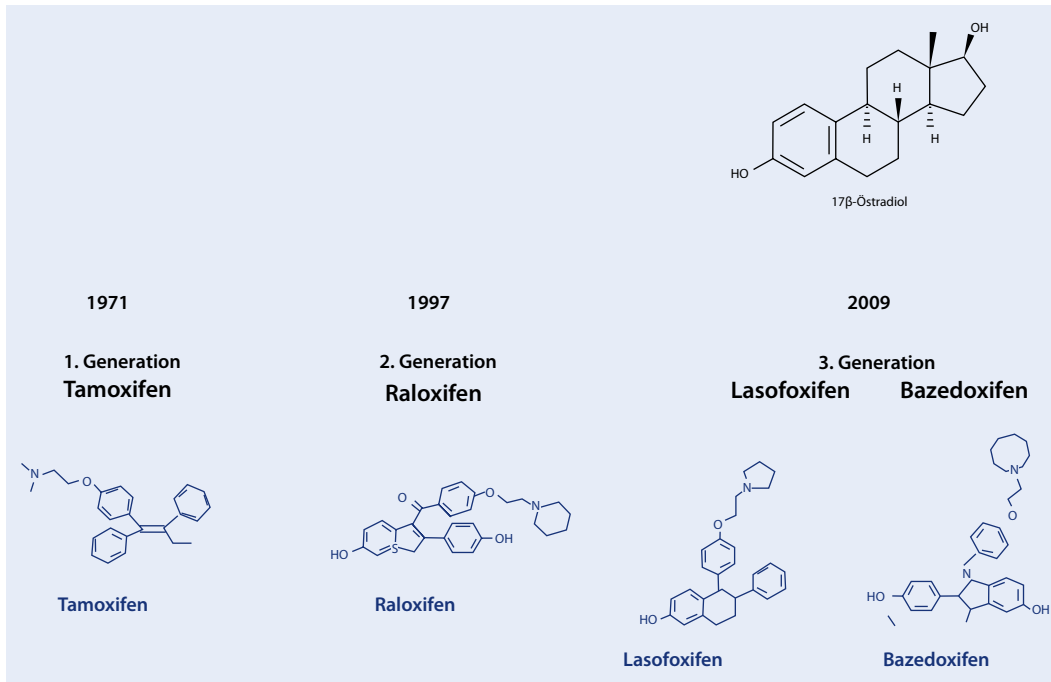


Abb. 1 ◀ Strukturen systemisch verwendeter selektiver Östrogenrezeptormodulatoren (Tamoxifen, moderne SERM) im Vergleich zu 17β-Östradiol. (Adaptiert nach [4])

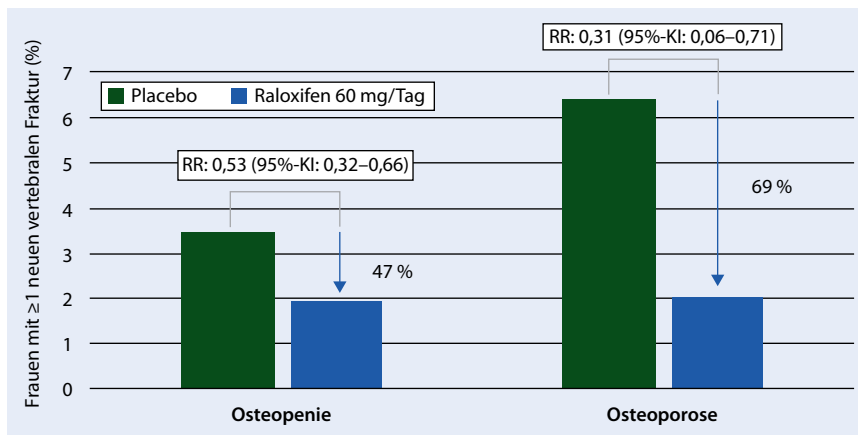


Abb. 2 ▲ Senkung der Inzidenz von vertebraalen Frakturen durch Raloxifen bei postmenopausalen Frauen mit Osteopenie und Osteoporose (MORE-Studie, Dauer: 4 Jahre; $n = 3240$). KI Konfidenzintervall; RR relatives Risiko. (Adaptiert nach [12], mit freundl. Genehmigung)

SERM zur systemischen Verabreichung

Raloxifen

Die klinische Wirkung von Raloxifen wurde in vier großen multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Studien (RCT) untersucht: in der Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE; [5, 6]), der Continuing-Outcomes-Relevant-to-Evista (CORE)-Studie [7, 8], der Raloxifene-Use-for-the-Heart (RUTH)-Studie [9] und der Study of Tamoxifene and Raloxifene (STAR; [10]).

➤ Für die vier großen klinischen Studien zu Raloxifen wurden insgesamt 37.000 postmenopausale Frauen rekrutiert.

Als Einschlusskriterium wurde in MORE [5, 6] und CORE [7, 8] das Vorliegen einer Osteoporose verlangt. In MORE [5, 6] wurden in 25 Ländern 7705 Frauen im Alter von 31 bis 80 Jahren aufgenommen – abhängig vom Studienarm waren sie im Mittel 65–69 Jahre alt. Alle Studienteilnehmerinnen waren seit mindestens 2 Jahren postmenopausal und erfüllten

die Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für eine Osteoporose.

Wirkung auf die Knochendichte

In CORE [7, 8] führten die bisher in MORE mit Placebo behandelten Frauen ihre Placeboeinnahme weiter ($n = 1286$), wohingegen die beiden früheren Raloxifen-Gruppen (60 oder 120 mg/Tag) nun beide 60 mg Raloxifen/Tag erhielten ($n = 2725$). In der CORE-Studie [7, 8] wurde die Wirkung von Raloxifen auf den Knochen 7 Jahre nach der Rekrutierung für MORE untersucht.

Im Vergleich zu Placebo erhöhte Raloxifen die Knochenmineraldichte („bone mineral density“, (BMD)) an der Lendenwirbelsäule (LWS) um 2,6% (60 mg/Tag) bzw. 2,7% (120 mg/Tag) und am Schenkelhals um 2,1% (60 mg Raloxifen/Tag) bzw. 2,4% (120 mg/Tag; $p < 0,001$ für alle Vergleiche). Im Vergleich zu den Ausgangswerten in MORE erhöhte Raloxifen in CORE nach insgesamt 7 Jahren die BMD an der LWS signifikant um 4,3% gegenüber dem Ausgangswert und um 2,2% gegenüber Placebo, am Schenkelhals signifikant um 1,9% gegenüber dem Ausgangswert und um 3,0% gegenüber Placebo. Der mittlere Unterschied der BMD zwischen Raloxifen und Placebo betrug an der LWS 2,4% ($p = 0,045$) und am Schenkelhals 1,7% ($p = 0,30$; [7, 8]).

P. Stute · M. Birkhäuser

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM)**Zusammenfassung**

Hintergrund. Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) bilden eine heterogene Klasse nichtsteroidaler Substanzen, die nicht nur wie Östrogene, sondern auch als Antiöstrogene wirken.

Indikationen. Die Indikationsgebiete reichen substanzspezifisch von der Therapie des Mammakarzinoms (Tamoxifen) oder der Osteoporose (Raloxifen, Bazedoxifen) bis hin zur Therapie des unerfüllten Kinderwunschs (Clomifen). Daneben sind Tamoxifen und Raloxifen im Ausland z. T. für die Prävention des Mammakarzinoms bei Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko zugelassen. Bei Frauen mit vasomotorischen Symptomen

und gleichzeitig erhöhtem Osteoporose- und Mammakarzinomrisiko wird die vor der Einführung stehende Kombination aus Bazedoxifen und konjugierten Östrogenen eine interessante zusätzliche therapeutische Möglichkeit bieten. Vielversprechend ist der 2013 von der U.S. Food and Drug Administration zugelassene SERM Ospemifen zur Therapie der Dyspareunie bei vulvovaginaler Atrophie in der Postmenopause.

Schlüsselwörter

Raloxifen · Ospemifen · Bazedoxifen · Konjugierte Östrogene · Mammakarzinom

Selective estrogen receptor modulators (SERM)**Abstract**

Background. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) belong to a heterogeneous, nonsteroidal drug class that have estrogenic or anti-estrogenic properties, respectively.

Indications. Drug-specific indications are breast cancer treatment (tamoxifen), osteoporosis prevention and therapy (raloxifene, bazedoxifene), and infertility treatment (clomiphene). Furthermore, in some countries, tamoxifen and raloxifene are approved for breast cancer prevention in high-risk women. The newly approved combination of baze-

doxifene and conjugated estrogens is an interesting possibility for the treatment of postmenopausal women suffering from vasomotor symptoms and presenting simultaneously an increased osteoporosis and breast cancer risk. A promising SERM is ospemifene which was approved by the U.S. Food and Drug Administration in 2013 for dyspareunia due to postmenopausal vaginal atrophy.

Keywords

Raloxifene · Ospemifene · Bazedoxifene · Estrogens, conjugated · Breast cancer

Wirkung auf das Frakturrisiko

Unter beiden Dosierungen wurde das Risiko vertebraler Frakturen signifikant gesenkt. Das relative Risiko (RR) betrug unter 60 mg/Tag Raloxifen 0,7 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,5–0,8] und unter 120 mg/Tag 0,5 (95 %-KI: 0,4–0,7). Die Inzidenz vertebraler Frakturen wurde sowohl bei Frauen mit als auch bei Frauen ohne prävalente Frakturen gesenkt.

In einer Metaanalyse von sieben klinischen Studien [11] verminderte Raloxifen (60 mg/Tag) das Risiko vertebraler Frakturen im Mittel signifikant um 40 % (RR: 0,60; 95 %-KI: 0,49–0,74), sowohl bei Vorliegen einer Osteoporose als auch bei einer Osteopenie (Abb. 2, [12]). Eine neuere Metaanalyse wies nach, dass der Effekt auf das nach FRAX® berechnete Risiko vertebraler Frakturen bei jüngeren Frauen stärker ist als bei älteren [13]. In Bezug auf vertebrale Frakturen war eine Risikosenkung bereits 3 Monate nach Therapiebeginn festzustellen [14, 15]. Die präventive Wirkung von Raloxifen an der Wirbelsäule hält auch 8 Jahre nach Behandlungsbeginn weiter an.

» Die präventive Wirkung von Raloxifen an der Wirbelsäule hält über Jahre an

Im Gegensatz zur signifikanten Reduktion der Frakturinzidenz an der Wirbelsäule durch Raloxifen gibt es keine direkten Belege dafür, dass die Substanz das Frakturrisiko am Schenkelhals senkt. Trotz der signifikanten Zunahme der BMD reduzierte sich unter Raloxifen das RR für nichtvertebrale Frakturen auch bei kombinierter Auswertung beider Dosisierungsarme nicht (RR: 0,9; 95 %-KI: 0,8–1,1). Auch das Risiko für mindestens eine neue nichtvertebrale Fraktur war unter Raloxifen (22,8 %) und unter Placebo (22,9 %) vergleichbar [Hazard Ratio (HR): 1,00; Bonferroni-korrigiertes KI: 0,82–1,21]. Dasselbe Ergebnis fand sich für die summierte Inzidenz der sechs wesentlichsten nichtvertebralen Frakturen (Schlüsselbein, Humerus, Vorderarm, Pelvis, Schenkelhals, Unterschenkel). Das Risiko betrug mit und ohne Raloxifen je 17,5 %.

Eine Verminderung des Risikos für nichtvertebrale und Schenkelhalsfrakturen wurde nur in Post-hoc-Analysen an Frauen mit prävalenten Knochenbrüchen aufgezeigt [11–14]. Die Post-hoc-Analyse nach Poisson, die multiple Ereignisse berücksichtigte, ergab zwar insgesamt keine Wirkung auf das globale Risiko nichtvertebraler Frakturen, doch zeigte sich für die Untergruppe mit vorbestehenden vertebralen Frakturen ein signifikant vermindertes Risiko nichtvertebraler Frakturen an den obigen sechs Lokalisationen (HR: 0,78; 95 %-KI: 0,63–0,96).

Wirkung auf die Brust

Die RUTH-Studie zeigte, dass Raloxifen gegenüber Placebo das Risiko einer invasiven Brustkrebserkrankung signifikant reduzierte (40 vs. 70 Ereignisse; HR: 0,56;

95 %-KI: 0,38–0,83). Die absolute Risikosenkung betrug 1,2 Fälle eines invasiven Mammakarzinoms pro 1000 für ein Jahr behandelte Frauen [9]. Primär ist dies die Folge einer Abnahme des Risikos, an ER-positivem Brustkrebs zu erkranken.

In der CORE-Studie [8] wurde die Wirkung von Raloxifen auf das Mammakarzinom über 4 Jahre zusätzlich zu den 4 Jahren der Osteoporosebehandlung in MORE untersucht; das mittlere Alter betrug bei Studienbeginn 66,5 Jahre. Die 4-Jahres-Inzidenz invasiver Mammakarzinome und ER-positiver invasiver Mammakarzinome wurde unter Raloxifen gegenüber Placebo um 59 % (HR: 0,41; 95 %-KI: 0,24–0,71) bzw. um 66 % (HR: 0,34; 95 %-KI: 0,18–0,66) gesenkt. Dagegen fand sich in CORE kein Abfall der Inzidenz ER-negativer invasiver Brust-

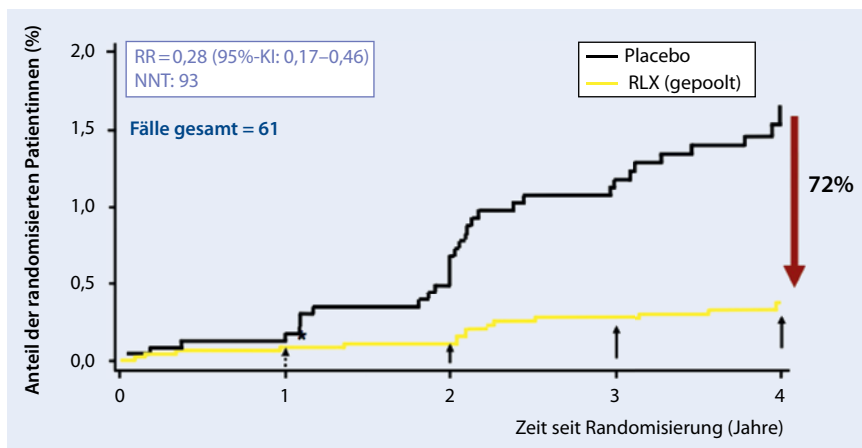


Abb. 3 ▲ Wirkung von Raloxifen auf die Inzidenz des Östrogenrezeptor-positiven invasiven Mammakarzinoms (MORE-Studie, Dauer: 4 Jahre). Schwarze Pfeile jährliche Mammographien (Jahr 1 freiwillig). KI Konfidenzintervall; NNT „number needed to treat“; RLX Raloxifen; RR relatives Risiko. (Adaptiert nach [16])

krebserkrankungen ($p=0,86$). Über die insgesamt 8 Jahre von MORE und CORE wurde die Inzidenz invasiver Brustkrebs-erkrankungen und ER-positiver invasiver Mammakarzinome unter Raloxifen im Vergleich zu Placebo signifikant um 66% (HR: 0,34; 95%-KI: 0,22–0,50) bzw. 76% (HR: 0,24; 95%-KI: 0,15–0,40) gesenkt (Abb. 3). Danach müssten 93 osteoporotische Frauen über 4 Jahre mit Raloxifen behandelt werden, um einen Fall von invasivem Brustkrebs zu verhindern [16]. In den USA, nicht aber in Europa, ist Raloxifen zur Prävention von invasivem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und hohem Risiko eines invasiven Mammakarzinoms zugelassen.

Wirkung auf das kardiovaskuläre System, auf zerebrovaskuläre Insulte und auf venöse thromboembolische Ereignisse

Raloxifen beeinflusste das Risiko primärer koronarer Ereignisse nicht (533 unter Raloxifen vs. 553 unter Placebo; HR: 0,95; 95%-KI: 0,84–1,07; [9]). Das Risiko tödlicher zerebrovaskulärer Insulte (CVI) stieg unter Raloxifen nur bei Frauen mit erhöhtem Risiko an, nicht aber bei Frauen mit niedrigem CVI-Risiko gemäß Framingham-Score [17].

➔ **Das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) ist unter Raloxifen erhöht.**

In CORE betrug das RR in der Raloxifen-Gruppe im Vergleich zu Placebo 2,17 (95%-KI: 0,83–5,70; [8]). Somit war es demjenigen einer oralen Östrogeneinnahme vergleichbar.

Allgemeine Nebenwirkungen

Unter Raloxifen wurden mehr Hitzewallungen und mehr Beinkrämpfe beobachtet als unter Placebo. Insgesamt war die Verträglichkeit gut [5, 6, 8, 9].

Resümee

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Raloxifen in der üblichen Dosierung von 60 mg/Tag bei postmenopausalen osteoporotischen Frauen mit einem verminderten Risiko vertebraler Frakturen und ER-positiver Mammakarzinome assoziiert ist und dass es einen adäquaten Endometriumschutz garantiert. Allerdings besteht ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE), das im Bereich des Risikos einer oralen menopausalen Hormontherapie (MHT) liegt.

Bazedoxifen

Wirkung auf das Skelett

Die BZA-Studien zur Wirkung auf den Knochen wurden bei Frauen mit einer Osteoporose durchgeführt, die durch eine niedrige BMD oder eine radiologisch gesicherte vertebrale Fraktur definiert war. Alle untersuchten BZA-Dosierungen verhinderten wie die Vergleichssubstanz Raloxifen einen Knochenver-

lust, wogegen in der Placebogruppe ein signifikanter Knochendichteabfall an allen Messstellen beobachtet wurde. BZA erhöhte in einer placebo- und aktiv kontrollierten RCT bei postmenopausalen Frauen im Alter von $57,28 \pm 6,62$ Jahren (BZA 10 mg, $n=292$); $57,82 \pm 6,69$ Jahren (BZA 20 mg, $n=288$); $57,33 \pm 6,13$ Jahren (BZA 40 mg, $n=290$); $57,86 \pm 6,29$ Jahren (Raloxifen 60 mg, $n=280$) und $57,70 \pm 6,69$ Jahren (Placebo, $n=284$) über 2 Jahre die BMD signifikant und senkte den Knochenumsatz im Vergleich zu Placebo ($p < 0,05$; [18]). Die mittleren Unterschiede in den prozentualen Veränderungen der LWS-BMD betrugen zwischen dem Ausgangswert und dem Wert 24 Monate nach Beginn im Vergleich zu Placebo $1,08 \pm 0,28\%$, $1,41 \pm 0,28\%$, $1,49 \pm 0,28\%$ und $1,49 \pm 0,28\%$ für 10, 20 und 40 mg BZA bzw. 60 mg Raloxifen ($p < 0,001$ bei allen Vergleichen).

In einer zweiten placebo- und aktiv kontrollierten RCT über 3 Jahre [19] wurden gesunde postmenopausale Frauen mit Osteoporose im Alter von 55–85 Jahren mit BZA 20 oder 40 mg/Tag, Raloxifen 60 mg/Tag oder mit Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt war die Inzidenz von neuen vertebralen Frakturen nach 36 Monaten. Die sekundären Endpunkte schlossen nichtvertebrale Frakturen, die BMD und Marker des Knochenumsatzes ein. In der Intention-to-treat-Population von 6847 Frauen war die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen unter BZA 20 mg mit 2,3%, unter BZA 40 mg mit 2,5% und unter Raloxifen 60 mg mit 2,3% signifikant geringer ($p < 0,05$) als unter Placebo (4,1%). Die entsprechende Reduktion des RR betrug 42, 37 und 42%. Der Behandlungserfolg war bei Frauen mit oder ohne vorbestehende Frakturen vergleichbar ($p=0,89$ zugunsten einer Behandlung, entsprechend dem Frakturstatus bei Studienbeginn).

➤➤ **BZA reduzierte bei Patientinnen mit erhöhtem Frakturrisiko signifikant die vertebralen Frakturen**

In der Post-hoc-Analyse wurde eine Untergruppe mit erhöhtem Frakturrisiko untersucht. Die Patientinnen hatten

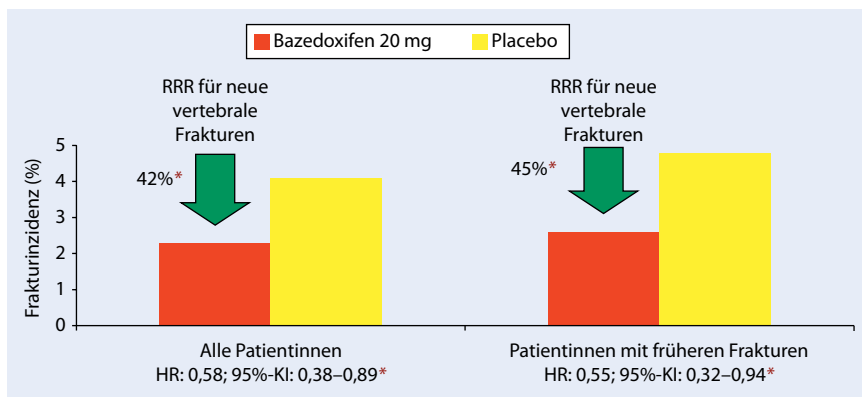


Abb. 4 ▲ Wirkung von Bazedoxifen auf neue vertebrale Frakturen (3-Jahres-Daten; aus [19]). * $p < 0,05$ vs. Placebo. Die Reduktion vertebraler Frakturen durch Bazedoxifen blieb nach 5 Jahren unter Bazedoxifen 20 mg/Tag (RRR: 35%; $p < 0,014$ vs. Placebo; Daten aus [21]) und nach 7 Jahren unter Bazedoxifen 20 mg/Tag erhalten (RRR: 30%; $p < 0,05$ vs. Placebo; Daten aus [25]). KI Konfidenzintervall; HR Hazard Ratio; RRR relative Risikoreduktion

einen T-Score am Schenkelhals $\leq -3,0$ und/oder mindestens eine mäßige bis schwere vertebrale Fraktur oder multiple leichte vertebrale Frakturen ($n = 1772$). Hier führte BZA in einer Dosierung von 20 mg/Tag bzw. 40 mg/Tag zu einer Reduktion des nichtvertebralen Frakturrisikos um 50 und 44% im Vergleich zu Placebo ($p = 0,02$) bzw. Raloxifen 60 mg/Tag ($p = 0,05$). Wurden die BZA-Gruppen mit 20 und 40 mg/Tag kombiniert, sank das Risiko aller klinischen und morphometrischen vertebralen Frakturen signifikant bei Frauen, die an oder über der FRAX®-basierten Wahrscheinlichkeitsschwelle für Frakturen standen [20]. Insgesamt bewirkte BZA eine signifikante Senkung morphometrischer vertebraler Frakturen um 39% (HR: 0,61; 95%-KI: 0,43–0,86; $p = 0,005$). Die Inzidenz nichtvertebraler Frakturen war in allen Hauptgruppen gleich. Es fand sich einzig ein nichtsignifikanter Abfall aller klinischen Frakturen zusammengenommen um 16% gegenüber Placebo (HR: 0,84; 95%-KI: 0,67–1,06; $p = 0,14$; [20]).

In einer 2-jährigen Verlängerung der obigen 3-Jahres-Studie [21] zeigte BZA in der Untergruppe von postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und höherem Frakturrisiko (Definition s. oben) eine anhaltende präventive Wirkung auf neue vertebrale und nichtvertebrale Frakturen. Nach 5 Jahren war die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen in der Intention-to-treat-Population unter BZA 20 mg/Tag mit 4,5% und unter 40/20 mg/Tag mit 3,9% signifikant niedriger als unter Place-

bo (6,8%; $p < 0,05$; ■ **Abb. 4**). Die Verminderung des Risikos nichtvertebraler Frakturen gegenüber Placebo war nicht signifikant (37%; $p = 0,06$), der Unterschied wurde bei der kombinierten Auswertung aller Daten unter BZA (20 und 40/20 mg/Tag) signifikant (Risikoreduktion: 34%; $p < 0,05$; [21]).

Wirkung auf Endometrium und Brust

Es gibt keine Evidenz für eine Stimulation des Endometriums durch BZA, auch die mammographische Dichte steigt nicht an [22–25]. Mastodynien wurden unter BZA und unter Placebo gleich häufig angegeben [23]. Die Inzidenz von Mammkarzinomen und Mammazysten war in den einzelnen Behandlungsgruppen statistisch nicht verschieden, obwohl die Anzahl der beobachteten Fälle unter BZA (20 und 40 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo oder Raloxifen (60 mg/Tag) etwas niedriger war. Die Inzidenz fibrozystischer Brusterkrankungen war unter BZA (20 und 40 mg/Tag) im Vergleich zu Raloxifen (60 mg/Tag) oder Placebo geringer, gegenüber Raloxifen signifikant ($p = 0,050$), gegenüber Placebo nicht signifikant ($p = 0,011$; [23]).

Verträglichkeit

BZA erwies sich als sicher und gut verträglich [22–25]. Auch unter BZA stieg die Rate an VTE pro 1000 Frauenjahre gegenüber Placebo an. Sie betrug 2,8 mit BZA 20 mg/Tag, 2,9 mit BZA 40 mg/Tag und 1,7 mit Placebo [23]. Bei Abschluss

der Extensionsstudie lag die globale 5-Jahres-Inzidenz von Nebenwirkungen, von schweren Nebenwirkungen und von Therapieabbrüchen als Folge von Nebenwirkungen in allen Gruppen im gleichen Bereich. Die Inzidenz von Wallungen und Beinkrämpfen war unter Bazedoxifen höher als unter Placebo [24].

Kombination von Bazedoxifen mit konjugierten Östrogenen – Ausblick

Zahlreiche Frauen leiden während einer Therapie mit SERM an vasomotorischen Symptomen. Andererseits kann es unter einer MHT zu Nebenwirkungen und Sicherheitsbedenken kommen, die teilweise der Gestagenkomponente zuzuschreiben sind. Deshalb wurde mit der Kombination konjugierter Östrogene (CE) mit dem SERM BZA anstelle des Gestagens eine neuartige menopausale Therapie entwickelt, die als sog. gewebespezifischer selektiver Östrogenkomplex („tissue selective estrogen complex“) bezeichnet wird.

Wirkung auf klimakterische Beschwerden und auf die Knochendichte

In präklinischen Studien an Ratten- und Mausmodellen antagonisierte BZA/CE die Stimulation von Brust- und Endometriumgewebe. Es reduzierte die vasomotorische Instabilität und konnte die Knochenmasse erhalten [26].

Die klinischen Phase-III-Studien mit BZA/CE wurden an postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus durchgeführt (SMART-Studien [26–30]). In ihnen wurde eine signifikante Besserung von Hitzewallungen und von vulvären sowie vaginalen Symptomen erreicht, zudem verbesserte sich die BMD [27, 28, 31–33]. BZA/CE erhöhte in der SMART-1-Studie im Vergleich zu Placebo nach 2 Jahren signifikant die BMD an der LWS und am Schenkelhals ($p < 0,001$ für LWS im Gesamtkollektiv; $p < 0,01$ am Schenkelhals bei Frauen 1–5 Jahre nach der Menopause; $p < 0,001$ am Schenkelhals bei Frauen > 5 Jahre seit der Menopause; [26–31]). Frakturdaten liegen noch nicht vor.

Tab. 2 Einfluss von Ospemifen auf objektive Kriterien der vulvovaginalen Atrophie. (Modifiziert nach [35])

Phase-III-Studie	Parabasalzellen (%)			Superficialzellen (%)			Vaginaler pH		
	PL	OSP 30 mg	OSP 60 mg	PL	OSP 30 mg	OSP 60 mg	PL	OSP 30 mg	OSP 60 mg
Zulassungsstudie [46]									
Stichprobenumfang	268	280	276	268	280	276	268	280	276
Veränderung im Vergleich zur Baseline	4,0	-21,9*	-30,1*	2,2	7,8*	10,8*	-0,1	-0,67*	-1,01*
Zweite Zulassungsstudie (Dyspareunie; [47])									
Stichprobenumfang	302		303	302		303	302		303
Veränderung im Vergleich zur Baseline	0		-40,2*	1,7		12,3*	-0,07		-0,94*
Zweite Zulassungsstudie (Scheidentrockenheit; [48])									
Stichprobenumfang	154		160	154		160	154		160
Veränderung im Vergleich zur Baseline	-3,9		-31,7*	0		7,0*	-0,25		-0,95*
Langzeitsicherheitsstudie [49]									
Stichprobenumfang	63		363	63		363	63		363
Veränderung im Vergleich zur Baseline	0		-40*	0		5*	-0,16		-1,21*

* $p < 0,001$ im Vergleich zu Placebo.
OSP Ospemifen; PL Placebo.

Verträglichkeit

Beide BZA/CE-Dosierungen (0,45 bzw. 0,625 mg CE) wiesen ein gutes Verträglichkeitsprofil auf. BZA/CE hatte eine günstige Wirkung auf verschiedene metabolische Parameter und auf die Lebensqualität, allerdings muss mit einem VTE-Risiko im Bereich der klassischen oralen MHT gerechnet werden [26, 28, 33, 34]. Unter Kombinationen von BZA 20 mg mit CE 0,45 mg bzw. 0,625 mg lag die Inzidenz endometrialer Hyperplasien bei $< 1\%$ und war damit mit Placebo vergleichbar [29]. Unter BZA/CE fand sich keine Zunahme von uterinen Blutungen oder von Mastodynien [28, 34]. Die Einnahme von BZA 20 mg und CE 0,45 mg bzw. 0,625 mg war mit einer niedrigen Inzidenz senologischer Nebenwirkungen assoziiert. In einer RCT über ein Jahr erhöhte BZA/CE weder die mammographische Dichte noch die Druckschmerzhaftigkeit der Brüste, altersbezogen ergaben sich für die mammographische Dichte keine von Placebo abweichenden Veränderungen [28, 34]. Das senologische Sicherheitsprofil blieb somit günstig [34].

Beurteilung

BZA/CE ist eine vielversprechende neue therapeutische Option, insbesondere für Frauen mit vasomotorischen Beschwerden und gleichzeitig erhöhtem Risiko von

Fragilitätsfrakturen und Mammakarzinomen. In den USA ist BZA/CE seit 2013 zur Behandlung von Wallungen und zur Prävention der Osteoporose zugelassen. Die European Medicines Agency (EMA) hat 2014 die Zulassung für die Therapie von Hitzewallungen bei Frauen mit intaktem Uterus erteilt, soweit eine Östrogengabe in Kombination mit einer Gestagenkomponente nicht indiziert ist. Die EMA hält fest, dass die Erfahrung bei Frauen im Alter von über 65 Jahren klein ist. Mangels Frakturdaten wurde keine Zulassung zur Prävention von osteoporotischen Frakturen gewährt (EMA/CHMP/654571/2014 vom 23. Oktober 2014). Das Datum der Markteinführung ist noch offen.

Ospemifen – ein SERM zur lokal-vaginalen Anwendung

Im Februar 2013 wurde der SERM Ospemifen (60 mg/Tag oral) für die Therapie der moderaten bis schweren Dyspareunie, bedingt durch eine postmenopausale vulvovaginale Atrophie (VVA), von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Im Folgenden soll die mehr als 20-jährige Entwicklungsgeschichte bis zur Zulassung skizziert werden [35].

Phase-I-Studien

Die Phase-I-Studien zur Untersuchung der Sicherheit, Tolerabilität, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik [36, 37] zeigten, dass

- der maximale Wirkstoffspiegel 1–3 h nach der oralen Applikation erreicht wird,
- ein Fließgleichgewicht nach etwa 6 Wochen täglicher Gabe erzielt wird und
- die terminale Halbwertszeit nach Erreichen eines Fließgleichgewichts etwa 29 h beträgt.

Die Resorption ist bei Einnahme mit dem Essen am besten [38]. Im Plasma ist Ospemifen zum größten Teil an Eiweiß gebunden [39]. Sein Hauptmetabolit ist 4-Hydroxy-Ospemifen, enzymatisch gebildet durch die Cytochrom-P₄₅₀-Isoform 3A4 [40]. Ospemifen wird vorwiegend über den Stuhl ausgeschieden.

Phase-II-Studien

Das Ziel der Phase-II-Studien war es, die Wirksamkeit verschiedener Ospemifen-Dosierungen bezüglich eines möglichst breiten Indikationsspektrums zu untersuchen. Die erste randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-II-Studie an 160 ge-

Tab. 3 Einfluss von Ospemifen auf subjektive Kriterien der vulvovaginalen Atrophie. (Modifiziert nach [35])

Das am meisten störende Symptom	Behandlungsgruppe		
	Placebo	Ospemifen 30 mg	Ospemifen 60 mg
Dyspareunie			
Erste Zulassungsstudie [46]			
Stichprobenumfang	124	136	120
Veränderung im Vergleich zur Baseline	-0,89	-1,02	-1,19*
Zweite Zulassungsstudie (Dyspareunie; [47])			
Stichprobenumfang	302		303
Veränderung im Vergleich zur Baseline	-1,2		-1,5**
Scheidentrockenheit			
Erste Zulassungsstudie [46]			
Stichprobenumfang	104	102	118
Veränderung im Vergleich zur Baseline	-0,84	-1,22*	-1,26*
Zweite Zulassungsstudie (Scheidentrockenheit; [48])			
Stichprobenumfang	154		160
Veränderung im Vergleich zur Baseline (ITT)	-1,1		-1,3 ^a
Veränderung im Vergleich zur Baseline (PP)	-1,1		-1,4*

*p < 0,05 im Vergleich zu Placebo; **p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo.
^ap = 0,08.
 ITT „Intention to treat“; PP „per protocol“.

sunden, postmenopausalen Frauen untersuchte über 12 Wochen den Einfluss von 30, 60 und 90 mg Ospemifen im Hinblick auf [41–43]

- Serumlipide und vaskuläre Marker (mögliches Indikationsgebiet: Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen),
- Knochenstoffwechselformparameter (mögliches Indikationsgebiet: Prävention und Therapie der Osteoporose),
- den vaginalen Maturationsindex (mögliches Indikationsgebiet: VVA) und
- den Kupperman-Index (mögliches Indikationsgebiet: klimakterisches Syndrom).

Die zweite 12-wöchige, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie an 118 gesunden, postmenopausalen Frauen ähnelte der ersten, nur wurde Placebo durch einen aktiven Vergleichsarm mit Raloxifen 60 mg/Tag ersetzt [44, 45]. Die Ergebnisse der Phase-II-Studien legten nahe, zukünftig den Fokus auf die Behandlung der VVA zu legen.

Phase-III-Studien

Entsprechend den Auflagen der FDA für die Zulassung eines Medikaments zur Therapie der postmenopausalen VVA wurden zwei 12-wöchige, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studien aufgelegt. Deren vier koprimäre Endpunkte waren die signifikante Reduktion der vaginalen Parabasalzellen und des vaginalen pH-Werts, die signifikante Zunahme der vaginalen Superficialzellen und die signifikante Linderung des am meisten störenden Symptoms – zur Auswahl standen hier vaginale Trockenheit, Dysurie, Juckreiz, Blutungen und Dyspareunie. Außerdem galt es, die Endometriumsicherheit von Ospemifen während einer 52-wöchigen Behandlung zu beweisen, wobei die Inzidenz einer Endometriumhyperplasie bei 100–200 behandelten Frauen < 1 % liegen musste.

■ **Tab. 2** zeigt den Einfluss von Ospemifen auf objektive Kriterien der VVA, ■ **Tab. 3** den Einfluss auf subjektive Kriterien der VVA. In den Zulassungsstudien verbesserten sich die objektiven und subjektiven Kriterien der VVA unter Ospemifen signifikant. Vergleichsstudien mit einer vaginalen Östrogentherapie wurden bisher nicht publiziert.

Sicherheit

Insgesamt wurden in den Phase-II- und Phase-III-Studien 1892 postmenopausale Frauen mit Ospemifen behandelt. Die durchschnittliche Behandlungszeit betrug 182 Tage. Mehr als 400 Frauen wurden mehr als ein Jahr lang therapiert. Das Durchschnittsalter betrug 59 Jahre [35].

Während der Behandlung mit Ospemifen wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Serumchemie beobachtet. Hitzewallungen zählten mit 7,5 % zu den häufigsten Nebenwirkungen von Ospemifen. Weitere unerwünschte Ereignisse waren vaginaler Fluor (3,8 %), Muskelkrämpfe (3,2 %) und Kopfschmerzen (2,4 %). Harnwegsinfekte traten unter Ospemifen gleich häufig wie unter Placebo auf; die 1-Jahres-Prävalenz betrug etwa 8 % [50]. Sechs Frauen im Ospemifen-Arm (0,3 %) und eine Frau im Placeboarm (0,1 %) unterbrachen die Studie aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses. Im Einzelnen handelte es sich um 2 tiefe Beinvenenthrombose, 3 zerebrovaskuläre Ereignisse und einen Herzinfarkt [48, 49, 51].

Die doppelte Endometriumdicke nahm während einer 12-monatigen Therapie mit 60 mg Ospemifen um weniger als 1 mm zu [49]. Der Anteil der Frauen mit einer doppelten Endometriumdicke von > 8 mm nach 1-jähriger Therapie war im Ospemifen-Arm mit 1 % etwas größer als im Placeboarm (0 %). Eine vaginale Blutung oder Spotting trat unter Ospemifen bei 1,4 % der Frauen mit intaktem Uterus auf [52]. Im Rahmen der Endometriumbiopsien wurde bei 0,3 % der mit Ospemifen Behandelten ein Polyp diagnostiziert [49]. Nach 12-monatiger Behandlung mit Ospemifen wurde histologisch weder eine Endometriumhyperplasie noch ein Endometriumkarzinom gefunden [52]. In etwa 300 Anwenderjahren unter Placebo wurden 2 Mammakarzinome diagnostiziert, aber keines in 805 Anwenderjahren unter Ospemifen [49, 51, 52]. Der Knochenstoffwechsel wird positiv beeinflusst [45], aber Daten zu Frakturen fehlen noch.

Fazit für die Praxis

- SERM sind eine interessante, chemisch heterogene Gruppe von Medikamenten für unterschiedliche Indikationsgebiete.
- Raloxifen und Bazedoxifen besitzen eine nachgewiesene osteoprotektive Wirkung. Allerdings wurden alle Studien zu SERM an osteoporotischen Frauen durchgeführt. Dies steht im Gegensatz zur Studie der Women's Health Initiative, in der unter konjugierten Östrogenen die signifikante Frakturprävention bei postmenopausalen Frauen ohne erhöhtes Osteoporoserisiko gesichert wurde [53–55].
- Der SERM Ospemifen wurde von der FDA 2013 für die Behandlung der Dyspareunie aufgrund einer postmenopausalen vulvovaginalen Atrophie zugelassen.
- Voraussichtlich wird Ospemifen bald auch eine Zulassung von der EMA erhalten.

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. P. Stute
Abteilung für Gynäkologische
Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für
Frauenheilkunde
Inselspital Bern
Effingerstr. 102, 3010 Bern
petra.stute@insel.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Stute und M. Birkhäuser waren als Berater und/oder Referenten zum Thema SERM für die Firmen Daiichi Sankyo und Pfizer Inc. tätig.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Rollerova E, Urbancikova M (2000) Intracellular estrogen receptors, their characterization and function (Review). *Endocr Regul* 34(4):203–218
2. McDonnell DP (2005) The molecular pharmacology of estrogen receptor modulators: implications for the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res* 11(2 Pt 2):871s–877s
3. McInerney EM, Weis KE, Sun J, Mosselman S, Katzenellenbogen BS (1998) Transcription activation by the human estrogen receptor subtype beta (ER beta) studied with ER beta and ER alpha receptor chimeras. *Endocrinology* 139(11):4513–4522

4. Birkhäuser M (2012) Selektive Oestrogen-Rezeptormodulatoren (SERMs) zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose. *Ther Umsch* 69(1):63–172
5. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR (1999) 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* 282(7):637–645
6. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD (2003) Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 33(4):522–532
7. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, Stock JL, Song J, Qu Y, Kulkarni PM, Siddhanti SR, Wong M, Cummings SR, Continuing Outcomes Relevant to Evista I (2005) Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 20(9):1514–1524. DOI 10.1359/JBMR.050509
8. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR, Investigators C (2004) Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 96(23):1751–1761. DOI 10.1093/jnci/djh319
9. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK, Raloxifene Use for The Heart Trial I (2006) Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 355(2):125–137. DOI 10.1056/NEJMoa062462
10. 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) (2006) 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* 295(23):2727–2741. DOI 10.1001/jama.295.23.joc60074
11. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD (2006) Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 17(2):313–316. DOI 10.1007/s00198-005-2030-1
12. Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW Jr, Sarkar S, Fuerst T, Secrest RJ, Pavo I (2003) Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 33(3):293–300
13. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV (2010) A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. *Bone* 47(4):729–735. DOI 10.1016/j.bone.2010.06.009
14. Qu Y, Wong M, Thiebaud D, Stock JL (2005) The effect of raloxifene therapy on the risk of new clinical vertebral fractures at three and six months: a secondary analysis of the MORE trial. *Curr Med Res Opin* 21(12):1955–1959. DOI 10.1185/030079905X75032
15. Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD (2002) Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 162(10):1140–1143
16. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, Farrerons J, Karasik A, Mellstrom D, Ng KW, Stepan JJ, Powles TJ, Morrow M, Costa A, Silfen SL, Walls EL, Schmitt H, Muchmore DB, Jordan VC, Ste-Marie LG (2001) 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* 65(2):125–134
17. Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, Mitlak B, Mosca L, Grady D (2009) Raloxifene and risk for stroke based on the framingham stroke risk score. *Am J Med* 122(8):754–761. DOI 10.1016/j.amjmed.2009.01.033
18. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoec HC, Kendler DL, Lewiecki EM, Woodson G, Levine AB, Constantine G, Delmas PD (2008) Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-year results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res* 23(4):525–535. DOI 10.1359/jbmr.071206
19. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA (2008) Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 23(12):1923–1934. DOI 10.1359/jbmr.080710
20. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV (2009) Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 44(6):1049–1054. DOI 10.1016/j.bone.2009.02.014
21. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, Teglbyjaerg CS, Felsenberg D, Mairon N, Constantine GD, Adachi JD, Bazedoxifene Study G (2012) Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 23(1):351–363. DOI 10.1007/s00198-011-1691-1
22. Chines AA, Komm BS (2009) Bazedoxifene acetate: a novel selective estrogen receptor modulator for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Today* 45(7):507–520. DOI 10.1358/dot.2009.45.7.1395293
23. Christiansen C, Chesnut CH 3rd, Adachi JD, Brown JP, Fernandes CE, Kung AW, Palacios S, Levine AB, Chines AA, Constantine GD (2010) Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord* 11:130. DOI 10.1186/1471-2474-11-130
24. de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, Lips P, Sawicki AZ, Levine AB, Codreanu C, Kelepouris N, Brown JP (2011) Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 22(2):567–576. DOI 10.1007/s00198-010-1302-6
25. Komm BS, Chines AA (2012) An update on selective estrogen receptor modulators for the prevention and treatment of osteoporosis. *Maturitas* 71(3):221–226. DOI 10.1016/j.maturitas.2011.11.018

26. Komm BS, Mirkin S (2012) Incorporating bazedoxifene/conjugated estrogens into the current paradigm of menopausal therapy. *Int J Womens Health* 4:129–140. DOI 10.2147/IJWH.S29346
27. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G (2009) Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 92(3):1045–1052. DOI 10.1016/j.fertnstert.2009.02.093
28. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, Dorin MH, Ronkin S, Pickar JH, Constantine G (2009) Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 92(3):1025–1038. DOI 10.1016/j.fertnstert.2009.03.113
29. Mirkin S, Komm BS, Pan K, Chines AA (2013) Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric* 16(3):338–346. DOI 10.3109/13697137.2012.717994
30. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L (2009) Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 92(3):1018–1024. DOI 10.1016/j.fertnstert.2009.05.094
31. Pinkerton JV, Pickar JH, Rackett J, Mirkin S (2012) Bazedoxifene/conjugated estrogens for menopausal symptom treatment and osteoporosis prevention. *Climacteric* 15(5):411–418. DOI 10.3109/13697137.2012.696289
32. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH (2009) Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 16(6):1116–1124. DOI 10.1097/gme.0b013e3181a7df0d
33. Utian W, Yu H, Bobula J, Mirkin S, Olivier S, Pickar JH (2009) Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 63(4):329–335. DOI 10.1016/j.maturitas.2009.06.006
34. Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K, Thompson JR, Ryan KA, Chines AA, Mirkin S (2013) Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 121(5):959–968. DOI 10.1097/AOG.0b013e31828c5974
35. DeGregorio MW, Zerbe RL, Wurz GT (2014) Ospemifene: a first-in-class, non-hormonal selective estrogen receptor modulator approved for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy. *Steroids*. DOI 10.1016/j.steroids.2014.07.012
36. Voipio SK, Komi J, Kangas L, Halonen K, DeGregorio MW, Erkkola RU (2002) Effects of ospemifene (FC-1271a) on uterine endometrium, vaginal maturation index, and hormonal status in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 43(3):207–214
37. DeGregorio MW, Wurz GT, Taras TL, Erkkola RU, Halonen KH, Huupponen RK (2000) Pharmacokinetics of (deaminohydroxy)toremifene in humans: a new, selective estrogen-receptor modulator. *Eur J Clin Pharmacol* 56(6–7):469–475
38. Koskimies P, Katila K, Lammintausta R, Aaltonen AM, Vuorinen J, Saarni O, Scheinin M (2013) Oral bioavailability of ospemifene improves with food intake. *Int J Clin Pharmacol Ther* 51(10):787–794. DOI 10.5414/CP201873
39. Koskimies P, Turunen J, Lammintausta R, Scheinin M (2013) Single-dose and steady-state pharmacokinetics of ospemifene, a selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. *Int J Clin Pharmacol Ther* 51(11):861–867. DOI 10.5414/CP201925
40. Tolonen A, Koskimies P, Turpeinen M, Uusitalo J, Lammintausta R, Pelkonen O (2013) Ospemifene metabolism in humans in vitro and in vivo: metabolite identification, quantitation, and CYP assignment of major hydroxylations. *Drug Metabol Drug Interact* 28(3):153–161. DOI 10.1515/dmdi-2013-0016
41. Ylikorkala O, Cacciato B, Halonen K, Lassila R, Lammintausta R, Rutanen EM, Heikkinen J, Komi J (2003) Effects of ospemifene, a novel SERM, on vascular markers and function in healthy, postmenopausal women. *Menopause* 10(5):440–447. DOI 10.1097/01.GME.0000063566.84134.98
42. Komi J, Heikkinen J, Rutanen EM, Halonen K, Lammintausta R, Ylikorkala O (2004) Effects of ospemifene, a novel SERM, on biochemical markers of bone turnover in healthy postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 18(3):152–158
43. Rutanen EM, Heikkinen J, Halonen K, Komi J, Lammintausta R, Ylikorkala O (2003) Effects of ospemifene, a novel SERM, on hormones, genital tract, climacteric symptoms, and quality of life in postmenopausal women: a double-blind, randomized trial. *Menopause* 10(5):433–439. DOI 10.1097/01.GME.0000063609.62485.27
44. Komi J, Lankinen KS, Harkonen P, DeGregorio MW, Voipio S, Kivinen S, Tuimala R, Vihtamäki T, Viikko K, Ylikorkala O, Erkkola R (2005) Effects of ospemifene and raloxifene on hormonal status, lipids, genital tract, and tolerability in postmenopausal women. *Menopause* 12(2):202–209
45. Komi J, Lankinen KS, DeGregorio M, Heikkinen J, Saarikoski S, Tuppurainen M, Halonen K, Lammintausta R, Vaananen J, Ylikorkala O, Erkkola R (2006) Effects of ospemifene and raloxifene on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 24(4):314–318. DOI 10.1007/s00774-006-0689-9
46. Bachmann GA, Komi JO, Ospemifene Study Group (2010) Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 17(3):480–486. DOI 10.1097/gme.0b013e3181c1ac01
47. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA, Ospemifene Study Group (2013) Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 20(6):623–630. DOI 10.1097/gme.0b013e318279ba64
48. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO (2014) Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas* 78(2):91–98. DOI 10.1016/j.maturitas.2014.02.015
49. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O, Ospemifene Study Group (2014) Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 17(2):173–182. DOI 10.3109/13697137.2013.834493
50. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA, Ospemifene Study Group (2012) One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause*. DOI 10.1097/gme.0b013e31826d36ba
51. Simon J, Portman D, Mabey RG Jr, Ospemifene Study Group (2014) Long-term safety of ospemifene (52-week extension) in the treatment of vulvar and vaginal atrophy in hysterectomized postmenopausal women. *Maturitas* 77(3):274–281. DOI 10.1016/j.maturitas.2013.12.005
52. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA, Ospemifene Study Group (2013) One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause* 20(4):418–427. DOI 10.1097/gme.0b013e31826d36ba
53. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Bryzski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S, Women's Health Initiative Steering Committee (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291(14):1701–1712. DOI 10.1001/jama.291.14.1701
54. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, Robbins JA, Lewis CE, Beresford SA, Ko MG, Naughton MJ, Satterfield S, Bassford T, Women's Health Initiative Investigators (2006) Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 21(6):817–828. DOI 10.1359/jbmr.060312
55. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB, Women's Health Initiative Investigators (2003) Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290(13):1729–1738. DOI 10.1001/jama.290.13.1729