

Raloksifenin Postmenopozal Hastalarda Ürogenital Semptomlar ve Cinsel Fonksiyon Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

EVALUATION OF THE EFFECTS OF RALOXIFENE ON UROGENITAL SYMPTOMS AND SEXUAL FUNCTION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Dr. Devrim ERTUNÇ,^a Dr. Ekrem TOK,^b Dr. Cüneyt EVRÜKE,^c Dr. Saffet DİLEK,^b Dr. Oktay KADAYIFÇI^c

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, HATAY

^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, MERSİN

^cKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ADANA

Özet

Amaç: Herhangi bir topikal östrojen tedavi almayan hastalarda, raloksifenin ürogenital semptomlar ve cinsel fonksiyon üzerine etkisini araştırmak

Gereç ve Yöntemler: En az üç yıl süreli amenoreesi olan ve hormon replasman tedavisi kullanmak istemeyen 44 hastaya altı ay boyunca raloksifen verilirken kontrol grubu olarak raloksifen kullanmayan 46 hasta seçildi. Cinsel istek, ilişki sıklığı, cinsel tatmin, vajinal kuruluk ve dispareni ile ilgili bilgileri değerlendirilerek bir cinsel fonksiyon skoru belirlendi. Vajinal rugaların durumu, mukoza rengi, peteşi varlığı ve elastisiteye göre vajinal atrofi skoru belirlendi. Urge ve stres inkontinans, inkontinans sıklığı ve şiddeti esasen hikaye, pelvik muayene ve öksürük stres testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 6 aylık tedavi sonrası değerleri bazal değerlerle karşılaştırıldığında cinsel fonksiyon skorunun bazal değerlerden anlamlı ölçüde düştüğü gözlemlendi ($P = 0.002$) ancak 6 aylık tedavi sonrası azalma miktarı gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ($P > 0.05$). Vajinal atrofi skorunda bir artış saptansa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ve gruplar arasında da bir fark saptanamadı ($P > 0.05$). İnkontinans tipleri, sıklıkları ve şiddeti açısından da bazal değerlerden ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P > 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada, raloksifenin cinsel fonksiyon, vajinal mukoza ve pelvik taban yapısı üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı gözlemlendi. Ancak diğer çalışmalardaki farklı yaklaşımlar ve tartışılmalı sonuçlar nedeniyle, tek başına raloksifenin genitouriner sistem üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla daha geniş katılımlı, daha uzun izlem süreli ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Raloksifen, cinsel disfonksiyon, genitouriner sistem

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2004, 14:305-310

Abstract

Objective: To evaluate the effect of raloxifene on urogenital symptoms and sexual function in women who had never taken any topical estrogen treatment.

Material and Methods: Raloxifene was given to 44 patients who had at least three-year amenorrhoea and who did not want to use hormone replacement therapy, and 46 patients were selected as a control group. Sexual function score was determined according to the sexual desire, coitus frequency, sexual satisfaction, vaginal dryness and dyspareunia. The vaginal atrophy score was determined according to the state of vaginal rugae, mucosal color, the presence of petechia and elasticity. Urge and stress incontinence, the frequency and severity of incontinence were primarily evaluated according to history, pelvic examination and cough stress test.

Results: The sexual function score was diminished after six months therapy compared with the basal values ($P = 0.002$), but this diminution was not different between the groups after six-months therapy ($P > 0.05$). Although there was an increase in vaginal atrophy score, this increase was not statistically significant and there was no difference between the groups ($P > 0.05$). There were also no differences according to the types of incontinence, the frequency and severity of incontinence compared with the basal values and within the groups ($P > 0.05$).

Conclusion: In this study, raloxifene has negative effects on sexual dysfunction, but no effect on vaginal mucosa and the structure of pelvic floor. However, because of different interventions and conflicting results large, long-lasting and placebo-controlled studies are required to determine the effects of raloxifene on genitourinary system.

Key Words: Raloxifene, sexual dysfunction, genitourinary system

Geliş Tarihi/Received: 03.06.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 12.10.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Devrim ERTUNÇ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, MERSİN
devrimertunc@hotmail.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2004, 14

Postmenopozal dönemde birçok kadında östrojen eksikliğine bağlı ürogenital semptomlarda artma ve cinsel disfonksiyon gözlenmektedir.¹ Hormon replasman tedavisi ve topikal östrojen uygulamaları ile bu semptomlar kısmen geri

döndürülebilmektedir.^{1,2} Ancak hastaların meme kanseri ile ilgili endişeleri ve hormonal terapi altındayken vajinal kanama olması, bu ilaç grubuna karşı kompliyansı azaltmaktadır.³ Bu nedenle, hastalara osteoporoz tedavisi için genellikle raloksifen, bifosfonatlar ve kalsitonin gibi ilaçlar reçete edilmektedir.

Raloksifen (RLX), osteoporoz ve meme kanserini önlediği gösterilen ve uterusu östrojen antagonist etkisi olan tek selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM).⁴ SERM'lerin doku spesifik etkilerinin mekanizması bilinmemektedir ancak dokularda östrojen reseptör (ER) subtiplerinin dağılımıyla bir ilgisi olabilir. ER-alfa daha çok ön hipofiz, uterus, vajina, karaciğer ve böbrekte bulunurken, ER-beta tiroid, over, mesane, deri, kıkırdak ve kemikte dağılır. RLX her iki reseptöre de yüksek afinite gösterir ancak ER-alfaya dört kat daha kuvvetli bağlanır.⁴

Teorik olarak, RLX'in, uterusu olduğu gibi vajende de antagonist etki göstermesi mümkündür. Nitekim tamoksifenin aksine, RLX'in vajinal epitel ve uterin endometriumu uyarıcı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.⁵ RLX'in ürogenital semptomlar ve cinsel fonksiyon üzerine etkisi ile ilgili literatürde birkaç çalışma olsa da, bu çalışmalarda hastaların aynı zamanda topikal östrojen kremleri veya lubrikanlar kullandığı görülmektedir.⁶⁻⁸ Bu çalışmanın amacı ise herhangi bir topikal tedavi almayan hastalarda, RLX'in ürogenital semptomlar ve cinsel fonksiyon üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Hastalar

Çalışma kapsamına, en az üç yıl süreli amenoresi olan ve belirgin vazomotor semptomu olmayan, daha önce herhangi bir pelvik cerrahi geçirmemiş ve HRT kullanmak istemeyen toplam 100 sağlıklı postmenopozal hasta dahil edildi. Bu hastalar daha önce RLX ve risedronat monoterapilerinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisini araştıran bir çalışma grubunun hastalarıydı. Hastaların yarısına altı ay boyunca RLX 60 mg/gün (Evista®, Lilly) uygulandı. Kontrol grubu olarak da 6 ay boyunca risedronat 5 mg/gün tedavisi uygulanan diğer 50 hasta kullanıldı. Çalışma grubun-

dan altı, kontrol grubundan dört hastanın eşleri olmadığından, çalışma grubu 44, kontrol grubu 46 hastadan oluştu. Bütün kadınların tıbbi öyküleri alındı, tam fizik ve pelvik muayeneleri yapıldı, serum biyokimyası (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipitler ve açlık kan şekeri dahil) değerlendirildi. Tam idrar tetkiki ve idrar kültürü ile idrar yolu enfeksiyonu ekarte edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram cinsinden ağırlıklarının, santimetre cinsinden boylarının karesine bölünmesiyle elde edildi.

Ürogenital semptomatoloji ve cinsel fonksiyonun değerlendirilmesi

Hastaların ilk vizitleri ve 6 ay sonraki kontrollerinde cinsel fonksiyonları ile ilgili bir form⁸ doldurmaları istendi. Bu formda cinsel istek, ilişki sıklığı, cinsel tatmin, vajinal kuruluk ve disparoni ile ilgili bilgileri kaydedildi. Her parametreye 1 ila 3 arasında puan verildi (Tablo 1). Bu puanlar toplanarak bir cinsel fonksiyon skoru belirlendi. İlk ve altı ay sonraki kontrollerinde pelvik muayene sırasında vajinal mukoza değerlendirilerek Tablo 2'de görüldüğü üzere vajinal rugaların durumu, mukoza rengi, peteşi varlığı ve elastisiteye göre vajinal atrofi puanları belirlendi.⁷ Bu puanlar toplanarak vajinal atrofi skoru belirlendi. Urge ve stres inkontinans esasen hikaye, pelvik muayene ve öksürük stres testi ile değerlendirildi. Tablo 3'de gözlendiği gibi inkontinans sıklığı ve stres inkontinans şiddetine 1 ila 4 arasında skor verildi.⁹

İstatistik analiz

İstatistiksel analiz, SPSS v10.0 (SPSS Inc, IL) kullanılarak yapıldı. Grupların bazal özelliklerinin karşılaştırılmasında X², Fischer exact test ve

Tablo 1. Cinsel fonksiyon skorlaması

	1	Puan 2	3
Cinsel istek	Yok	Bazen	Normal
İlişki sıklığı	< 1 / hafta	1-2 / hafta	> 2 / hafta
Cinsel tatmin	Yok	Orta	İyi
Vajinal kuruluk	Yok	Minimal – Orta	Belirgin
Disparoni	Yok	Minimal – Orta	Belirgin

Kessel ve ark.dan modifiye edilmiştir (ref.8)

Tablo 2. Vajinal atrofi skorlaması

Atrofi bulgusu	Puan			
	1	2	3	4
Ruga	Normal sayı ve derinlikte	Azalmış ruga	Nadir ruga	Düz vajen
Renk	Normal pembe	Hafif pembe	Soluk	Beyaz
Peteşi	Yok	Bariz	Kazımayla kanama	Dokunmakla kanama
Elastisite	Normal	Azalmış	Yok	Stenoz

Tablo 3. İnkontinans sıklığı ve stres inkontinans şiddetinin değerlendirilmesi

	Puan			
	1	2	3	4
Sıklık	Kontinant	Ayda birkaç kez	Haftada birkaç kez	Günde birkaç kez
Şiddet *	Kontinant	Öksürme, hapsirme, ağır fiziksel aktivite ile	Yürüme, ayağa kalkma gibi hafif eforlar ile	Hemen her hareket ile

* Stress inkontinans için

Tablo 4. Hastaların bazal özelliklerinin karşılaştırılması

	Raloksifen (n = 44) Ort ± SD* veya n(%)	Kontrol (n = 46) Ort ± SD veya n(%)	P değeri
Yaş (yıl)	53.46 ± 2.29	54.18 ± 3.14	0.219
Parite	3.12 ± 1.09	2.94 ± 1.46	0.509
VKİ (kg/m ²)	28.04 ± 2.87	28.93 ± 3.93	0.223
Sigara	5 (11.36)	7 (15.22)	0.759
Menopoz yaşı (yıl)	5.13 ± 2.96	4.91 ± 3.08	0.731
Cinsel fonksiyon skoru	8.72 ± 6.11	9.16 ± 7.20	0.756
Vajinal atrofi skoru	7.65 ± 2.18	6.87 ± 3.32	0.497
İnkontinans			
Stres inkontinans	9 (20.45)	11 (23.91)	0.801
Urge inkontinans	2 (4.55)	2 (4.35)	1.000
Mikst tip inkontinans	5 (11.36)	6 (13.04)	0.999
İnkontinans sıklığı	2.34 ± 1.32	2.73 ± 0.95	0.113
Stres inkontinans şiddeti	1.38 ± 1.14	1.72 ± 0.79	0.106

Ortalama ± standart deviasyon

Student's t testi kullanıldı. Grup-içi bazal ve ay sonraki değişikliklerin değerlendirilmesinde eşleştirilmiş t testi, X2 ve Fischer exact test kullanıldı. Gruplar-arası tedavi sonrası değişiklikler ise McNemar ve ANCOVA ile değerlendirildi. P değerinin 0.05 ve altında olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşları RLX grubunda 53.46 ± 2.29 (aralık = 50 – 59), kontrol grubunda ise 54.18 ± 3.14 (aralık = 49 – 61) idi (P = 0.219). Gruplar arasında sigara kullanımı, parite, VKİ ve menopoz yaşları açısından da fark saptanmadı (P > 0.05, Tablo 4). Benzer şekilde, gruplar cinsel fonk-

Tablo 5. Hastaların bazal özelliklerine göre 6 ay sonraki ortalama değişiklikleri

	Raloksifen (n = 44) Ort \pm SD* veya n(%)	Kontrol (n = 46) Ort \pm SD veya n(%)	Gruplararası P değeri
Cinsel fonksiyon skoru	- 2.13 \pm 0.94 [†]	- 2.04 \pm 0.86 [†]	0.462
Vajinal atrofi skoru	+ 0.24 \pm 0.71	+ 0.10 \pm 0.62	0.301
İnkontinans			
Stres inkontinans	10 (20.45)	12 (23.91)	0.765
Urge inkontinans	1 (4.55)	2 (4.35)	0.882
Mikst tip inkontinans	4 (11.36)	6 (13.04)	0.671
İnkontinans sıklığı	- 0.12 \pm 0.71	+ 0.10 \pm 0.38	0.074
Stres inkontinans şiddeti	- 0.07 \pm 0.83	0.10 \pm 0.60	0.111

* Ortalama değişiklik \pm standart deviasyon[†] Bazalden farklı (P < 0.05)[‡] NS, istatistiksel anlamlı fark bulunamadı

siyon skoru, vajinal atrofi skoru, inkontinans tipleri ve sıklıkları, inkontinans sıklığı ve stres inkontinans şiddeti açısından da benzer dağılım göstermekteydi (P > 0.05, Tablo 4).

Hastaların 6 aylık tedavi sonrası değerleri bazal değerlerle karşılaştırıldığında cinsel fonksiyon skorunun bazal değerlerden anlamlı ölçüde düştüğü gözlemlendi (P = 0.002). Ancak azalma miktarı gruplar arasında farklılık göstermemekteydi (P > 0.05, Tablo 5). Vajinal atrofi skorunda da altı ay sonrasında bir artış saptansa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ve gruplar arasında da bir fark saptanamadı.

Altı ay sonrasında kontrol grubunda urge ve mikst inkontinans sayısında bir değişme olmazken sadece yeni bir stres inkontinans vakası daha saptandı, ancak bazalden anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. RLX grubunda ise bir hastada urge inkontinans şikayeti kaybolurken, mikst inkontinanslı bir hastanın urge komponenti düzelmesine rağmen stres inkontinans şikayeti devam etti. Bu yüzden stres inkontinanslı hasta sayısında bir artış oldu. Ancak bu değişiklikler bazal değerlerden istatistiksel olarak farklı değildi (P > 0.05). Ayrıca gruplar arasında stres inkontinans tipleri ve sıklıkları tedavi sonrasında da farklılık göstermemekteydi (Tablo 5). Stres inkontinans sıklıkları ve şiddeti açısından da bazal değerlerden ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (P > 0.05).

Tartışma

Menopozla ortaya çıkan vajinal atrofik değişiklikler kuruluk, irritasyon ve ağrıya neden olabirler ve bu değişiklikler özellikle erken postmenopozal dönemden itibaren ortaya çıkarlar.¹ Menopoz yaşının artmasıyla vajinal kuruluk ve disparoni şikayetinde giderek bir artış olur.¹⁰ Bu semptomlar postmenopozal dönemde gözlenen cinsel disfonksiyonun ana nedenleridir.

Diğer bir SERM olan tamoksifenle ilgili çalışmalarında, tamoksifenin vajinal semptomlarda anlamlı bir artışa neden olduğu¹¹ ve bunun cinsel hayatı olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir.¹² Bunun aksine, raloksifen tedavisinin vajinal mukozayı olumlu veya olumsuz yönde etkilemediğini iddia eden çalışmalar mevcuttur.^{5,13} Pinkerton ve ark.,⁶ 17-beta-östradiol krem kullanan kadınlarda RLX ve plasebonun vajinal etkilerini karşılaştırmışlar ve altı aylık tedavi sonrasında, RLX'in östrodiolün genitoüriner semptomları rahatlatıcı etkisini azaltmadığını gözlemişlerdir. Vajinal östrojenli krem kullanan kadınlarda RLX'in etkisini araştıran bir çalışmada Kessel ve ark.⁸ altı aylık RLX tedavisinin vajinal östrojenin yararlı etkilerini azaltmadığı gösterilmiştir. Benzer bir çalışmada, hastalar sadece üç ay izlenmesine rağmen, vajinal östrojen kullanan kadınlarda vajinal atrofi skorlarında anlamlı bir düzelmeye olduğu ve RLX'in herhangi bir olumsuz etkisi olmadığı iddia edilmiştir.⁷

Bizim çalışmamızda, RLX kullanan kadınlarda bazalden azalma söz konusu olsa da vajinal atrofi skorunda anlamlı bir değişiklik olmadığı ve kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda olana benzer bir cinsel fonksiyon skorlama sistemi kullanan Kessel ve ark.,⁸ vajinal östrojenli krem ve RLX kullanan kadınlarda vajinal kuruluk ve dispareni şikayetlerinde bir azalma saptamalarına rağmen cinsel fonksiyon skorunda herhangi bir değişiklik gözlememişlerdir. Bunun aksine, çalışmamızda, vajinal atrofi skorunda bir değişiklik olmamasına rağmen kadınların cinsel fonksiyon skorunda bazalden belirgin bir azalma olduğu, ancak gruplar arasında tedavi sonrası azalma miktarında bir fark olmadığı belirlendi ($P > 0.05$).

Çalışmamızda ilginç olarak RLX kullanan grupta bir hastada urge inkontinans ve mikst inkontinans şikayeti olan bir hastada urge komponentinin düzeldiği gözlemlendi. Ancak stres inkontinans sıklığında bir değişiklik olmadı. Vardy ve ark.,¹⁴ RLX, tamoksifen ve konjuge östrojen kullanan hastalarda prolaps ve pelvik relaksasyon ile bu tedavilerin Q-tip test üzerine etkilerini değerlendirmişler ve konjuge östrojenle karşılaştırıldıklarında prolaps ve sistorektoseli artırdığını iddia etmişlerdir. Bu bulgunun aksine, 6926 postmenopozal kadının izlendiği bir çalışmada ise 3 yıl boyunca RLX kullanan kadınlarda pelvik taban relaksasyonu için cerrahi riskinin %50 azaldığı ve bu etkinin esasen geç postmenopozal hastalarda belirgin olduğu ileri sürülmüştür.¹⁵ Yazarlar, bu olumlu etkinin ancak 9 ay kullanımdan sonra ortaya çıktığını saptamışlardır. Waetjen ve ark.¹⁶ da 3 yıllık tedavi sonunda postmenopozal kadınların üriner inkontinans sıklığına bir etkisi olmadığını gözlemişlerdir.

Raloksifenin, genitoüriner sistem üzerine etkisiyle ilgili çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak çoğu çalışmada raloksifenin etkilerinin olumsuz olmadığı, hatta daha yararlı olduğu iddia edilmiştir. Diğer SERM'lerden olan idoksifen ve levormeloksifenin ise tamoksifen gibi genitoüriner sistemde olumsuz etkileri saptanmıştır. Tamoksifene yapısal olarak benzeyen

idoksifen, osteoporoz tedavisi amaçlı kullanılmış ve tedavinin birinci yılında pelvik organ prolapsında bir artış olduğu gözlemlenmiştir.¹⁷ Levormeloksifenin de pelvik organ prolapsı ve üriner inkontinansı artırdığı ileri sürülmüştür. Bu etkiler çok belirgin olduğundan bu iki ajanın osteoporoz amaçlı kullanımı günümüzde tavsiye edilmemektedir. Toremifen ise pelvik organ prolapsına neden olmamakta ve klinikte kullanılabilir. ¹⁸

Teorik olarak RLX'in, endometrium üzerindeki antagonist etkisinden dolayı, genitoüriner sistem mukozası üzerinde de antagonist bir etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Bu teorinin aksine, çalışmamızda, RLX'in cinsel fonksiyon, vajinal mukozaya ve pelvik taban yapısı üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı gözlemlendi. Ancak diğer çalışmalardaki farklı yaklaşımlar ve tartışmalı sonuçlar nedeniyle, tek başına RLX'in genitoüriner sistem üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla daha geniş katılımlı, daha uzun izlem süreli ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Nachtigall LE. Sexual function in menopause and postmenopause. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997;6:632-6.
2. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17 β -Estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000;7:156-61.
3. Karakoc B, Erenus M. Compliance considerations with hormone replacement therapy. *Menopause* 1998;5:102-6.
4. Goldstein SR, Siddhanti S, Ciaccia AV, Plouffe L Jr. A pharmacological review of selective oestrogen receptor modulators. *Hum Reprod Update* 2000;6:212-24.
5. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L Jr, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999;93:558-65.
6. Pinkerton JV, Shifren JL, La Valleur J, Rosen A, Roesinger M, Siddhanti S. Influence of raloxifene on the efficacy of an estradiol-releasing ring for treating vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2003;10:45-52.
7. Parsons A, Merritt D, Rosen A, Heath H 3rd, Siddhanti S, Plouffe L Jr. Study groups on the effects of raloxifene HCl with low-dose premarin vaginal cream. Effect of raloxifene on the response to conjugated estrogen vaginal cream or nonhormonal moisturizers in postmenopausal vaginal atrophy. *Obstet Gynecol* 2003;101:346-52.

8. Kessel B, Nachtigall L, Plouffe L, Siddhanti S, Rosen A, Parsons A. Effect of raloxifene on sexual function in postmenopausal women. *Climacteric* 2003;6:248-56.
9. Harvey MA, Versi E. Predictive value of clinical evaluation of stress urinary incontinence: a summary of the published literature. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001;12:31-7.
10. van Geelen JM, van de Weijer PHM, Arnolds HT. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50-75 years. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000;11:9-14.
11. Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham DL, Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2659-69.
12. Day R. Quality of life and tamoxifen in a breast cancer prevention trial: a summary of findings from the NSABP P-1 study. *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Ann NY Acad Sci* 2001;949:143-50.
13. Plouffe L Jr. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) in clinical practice. *J Soc Gynecol Invest* 2000;7(Suppl):S38-46.
14. Vardy MD, Lindsay R, Scotti RJ, Mikhail M, Richart RM, Nieves J, Zion M, Cosman F. Short-term urogenital effects of raloxifene, tamoxifen, and estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:81-8.
15. Goldstein SR, Neven P, Zhou L, Taylor YL, Ciaccia AV, Plouffe L. Raloxifene effect on frequency of surgery for pelvic floor relaxation. *Obstet Gynecol* 2001;98:91-6.
16. Waetjen LE, Brown JS, Modelska K, Blackwell T, Vittinghoff E, Cummings SR, for the MORE Study Group. Effect of raloxifene on urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2004;103:261-6.
17. Silfen SL, Ciaccia AV, Bryant HU. Selective estrogen receptor modulators: Tissue specificity and differential uterine effects. *Climacteric* 1999;2:268-83.
18. Maenpaa JU, Ala-Fossi SL. Toremifene in postmenopausal breast cancer. Efficacy, safety and cost. *Drugs Aging* 1997;11:261-70.