

Attualità in terapia ormonale sostitutiva a basso dosaggio ed osteoporosi postmenopausale

M. GAMBACCIANI, B. CAPPAGLI, F. VACCA

RIASSUNTO: Attualità in terapia ormonale sostitutiva a basso dosaggio ed osteoporosi postmenopausale.

M. GAMBACCIANI, B. CAPPAGLI, F. VACCA

L'osteoporosi postmenopausale costituisce un serio problema di sanità pubblica. La carenza estrogenica è un fattore chiave nella patogenesi dell'osteoporosi indipendentemente dalla causa e dell'età del soggetto. La terapia ormonale sostitutiva (HRT) a vari dosaggi ed attraverso diverse vie di somministrazione è capace di prevenire le fratture nelle donne in postmenopausa. Il trattamento con HRT si associa con la riduzione statisticamente significativa, pari a circa un terzo, delle fratture. Questi risultati sono stati peraltro confermati dal recente Women's Health Initiative (WHI), il primo trial randomizzato a fornire dati definitivi a favore dell'efficacia della terapia ormonale sostitutiva nella prevenzione delle fratture femorali, vertebrali e altri distretti scheletrici, anche se non condotto nella tipica popolazione postmenopausale cui si prescrive l'HRT. La prevenzione delle fratture con HRT è stata ulteriormente confermata da un recente studio danese nel quale l'uso di HRT è stato associato ad una riduzione del 30% del rischio di frattura di femore. I dosaggi della terapia estrogenica normalmente prescritti in postmenopausa si sono notevolmente ridotti negli ultimi trent'anni. Vari studi hanno dimostrato per l'HRT a basse dosi un'efficacia equiparabile ai dosaggi standard nella prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale. Preparati HRT a basse dosi consentono un controllo adeguato della sintomatologia e della perdita di massa ossea. Il drospirenone (derivato dello spironolattone, con attività antimineralecorticoidi) combinato con bassi dosaggi di estradiolo contribuisce ad alleviare i disturbi più tipici della menopausa: vampate, insonnia, sbalzi d'umore e protegge contemporaneamente dall'osteoporosi. Studi clinici hanno dimostrato che il drospirenone può determinare una modesta riduzione della pressione arteriosa, effetto particolarmente importante nella donna dopo i 50 anni, in quanto considerato estremamente rilevante in termini di benefici cardiovascolari globali. Attualmente sono in studio altre formulazioni di HRT contenenti dosaggi inferiori (ad esempio, 0.5 mg/die di estradiolo).

SUMMARY: New trends in low dose hormone replacement therapy and postmenopausal osteoporosis.

M. GAMBACCIANI, B. CAPPAGLI, F. VACCA

The postmenopausal osteoporosis constitutes a serious problem of public health. The estrogen deficiency is a key factor in the pathogenesis of the osteoporosis. Hormonal Replacement Therapy (HRT) is able to prevent the fractures in postmenopausal women. HRT is associated with the statistically meaningful, equal reduction to approximately a third, of fractures. The Women's Health Initiative (WHI) (27) was the first large randomized trial planned to evaluate the risks and benefits of HRT in a population of postmenopausal women in the prevention of the femoral, vertebral and other districts fractures. This study confirmed the efficacy of HRT, but, at the same time, emphasized the associated risks even if it has been not conducted in the typical postmenopausal population. The prevention of the fractures with HRT has been further confirmed from a recent Danish study in which the HRT use has been associated to one reduction of 30% of the femur fracture risk. The HRT dosages normally prescribed have been reduced in the last 30 years. Different studies have demonstrated that low doses HRT has the same effectiveness of standard dosages in the prevention of postmenopausal osteoporosis. Low HRT doses lead to an adequate control of the symptoms and to the preservation of bone mass. The drospirenone (a spironolactone derivative with antimineralecorticoid effects) combined with low estradiol dosages has been demonstrated to reduce vasomotor and other postmenopausal symptoms along with and in the prevention of postmenopausal osteoporosis. Recent studies demonstrated that the drospirenone may also induce a slight reduction in blood pressure, and this effect is particularly important in women over 50 years, in which this reduction may be considered a quite important effect in term of cardiovascular protection. At present, different formulation and dosages (id 0.5 mg/day of micronized estradiol) are under evaluation.

KEY WORDS: Terapia ormonale sostitutiva - Osteoporosi postmenopausale.
Hormonal Replacement Therapy - Postmenopausal osteoporosis.

L'osteoporosi postmenopausale costituisce un serio problema di sanità pubblica (1-8). La carenza estrogenica è un fattore chiave nella patogenesi dell'osteopo-

rosi indipendentemente dalla causa e dall'età del soggetto (9-14). La terapia ormonale sostitutiva (*Hormone Replacement Therapy, HRT*) è capace di prevenire le fratture nelle donne in postmenopausa. Per la terapia orale, vari studi hanno dimostrato che 0.625 mg di estrogeni coniugati equini e 2 mg di 17 β -estradiolo per via orale o 50 mcg di 17 β -estradiolo somministra-

to per via transdermica, sotto forma di gel o cerotto, prevengono la perdita ossea altrettanto efficacemente della terapia orale (15-21). Il trattamento con HRT si associa con la riduzione statisticamente significativa, pari a circa un terzo, delle fratture (22-26). Questi risultati sono stati peraltro confermati dallo studio *Women's Health Initiative (WHI)* (27), il più grande trial randomizzato controllato disegnato per valutare i rischi e i benefici della terapia estroprogestinica nelle donne in postmenopausa. I soggetti assegnati al trattamento attivo (estrogeni coniugati equini, 0.625 mg/die, in associazione a medrossiprogesterone acetato, 2.5 mg/die) hanno mostrato una minore incidenza di fratture rispetto al gruppo placebo: 8.6% delle donne in HRT e 11.25% del gruppo placebo (HR, 0.76; 95% dell'intervallo di confidenza, da 0.69 a 0.83) (27). La BMD totale a livello femorale è risultata incrementata del 3.7% dopo tre anni di trattamento estroprogestinico contro lo 0.14% registrata nel gruppo placebo ($P < 0.01$). L'HRT si è associata ad una riduzione della frequenza di fratture vertebrali e femorali clinicamente manifeste di circa un terzo (HR 0.67) rispetto al placebo, in entrambi i casi statisticamente significativi. In modo equivalente, è risultata statisticamente significativa la riduzione delle fratture osteoporotiche in altri siti scheletrici (23%) e del totale delle fratture (24%). L'effetto dell'HRT non è sembrato variare in donne stratificate per BMI (*Body Mass Index*), età, anni trascorsi dalla menopausa (27). Il WHI è stato il primo trial randomizzato a fornire dati definitivi a favore dell'efficacia della terapia ormonale sostitutiva nella prevenzione delle fratture femorali, vertebrali e di altri distretti scheletrici. Tuttavia, va detto che il WHI non è stato condotto nella tipica popolazione postmenopausale cui si prescrive l'HRT per il trattamento della sindrome climaterica (28). L'età media delle donne reclutate risultava 63 anni e gli anni dalla menopausa circa 15. A ragione di ciò, tuttavia, il WHI dimostra ancora una volta che l'HRT, anche se iniziata in tarda età, può diminuire il rischio osteoporotico in differenti sedi ossee (28).

HRT e prevenzione delle fratture: dati del 2005

La prevenzione delle fratture con HRT è stata confermata da uno studio di coorte danese recentemente pubblicato (29). In questo studio prospettico di coorte sono state incluse 14.015 infermiere che nel 1993 avevano più di 50 anni. L'uso di HRT è stato associato ad una riduzione del 30% del rischio di frattura di femore (hazard ratio 0.69; 0.50-0.94). Nello stesso studio è stato evidenziato come alcuni fattori di rischio come le cattive condizioni di salute (hazard ratio 2.01; 1.30-3.11), vita sedentaria (hazard ratio

1.52; 1.05-2.21), basso indice di massa corporea (hazard ratio 1.65; 0.98-2.77), e non praticare sport a livello ricreativo (hazard ratio 1.88; 1.30-2.70) siano fattori di rischio della frattura di femore indipendenti dall'uso della HRT (29).

Osteoporosi e HRT a basse dosi: dati del 2005

I dosaggi della terapia estrogenica normalmente prescritti in postmenopausa si sono notevolmente ridotti negli ultimi trent'anni. Tra il 1950 e il 1960, la maggior parte delle donne assumeva 2.5-1.25 mg di estrogeni coniugati equini (CEE) o loro equivalenti. Negli ultimi 20 anni, si è sempre più diffusa l'adozione di 0.625 mg o loro equivalenti (2 mg estradiolo micronizzato o 0.050 mg estradiolo transdermico) considerati dosaggi standard, mentre 0.3 mg di CEE o 1 mg estradiolo micronizzato orale o 0.025 mg di 17 β -estradiolo transdermico, sono considerati bassi dosaggi. Vari studi hanno dimostrato per l'HRT a basse dosi un'efficacia equiparabile ai *dosaggi standard* nella prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale (30-39). Preparati HRT a basse dosi (ad esempio estradiolo orale 1 mg) consentono un controllo adeguato della sintomatologia e della perdita di massa ossea postmenopausale. Queste formulazioni sono efficaci e danno un buon controllo del sanguinamento e della stimolazione endometriale. Le differenze sostanziali in termini di effetti metabolici vengono determinate dal tipo di progestinici utilizzato.

Recentemente sono apparsi studi randomizzati e controllati con placebo che hanno chiaramente dimostrato che 1 mg di estradiolo micronizzato associato a diversi progestinici è in grado di prevenire il decremento della massa ossea che avviene in postmenopausa in donne trattate con il solo calcio (40-41). L'uso del drospironone (2 mg) in associazione a 1 mg di estradiolo, sembra poter offrire almeno in linea teorica dei vantaggi metabolici e clinici rispetto ad altri progestinici (42-46). Infatti, il drospironone, derivato dello spironolattone, possiede caratteristiche simili al progesterone naturale, compresa l'attività antimineralcorticoidica, contrastando l'azione dell'aldosterone e regolando l'equilibrio idrosalino. Il drospironone combinato con bassi dosaggi di estradiolo contribuisce ad alleviare i disturbi più tipici della menopausa: vampate, insonnia, sbalzi d'umore e protegge contemporaneamente dall'osteoporosi (41-46). Dagli studi clinici è emerso anche che il drospironone può determinare una modesta riduzione della pressione arteriosa, effetto particolarmente importante nella donna dopo i 50 anni quando spesso i livelli pressori tendono ad elevarsi. Sono attualmente in studio altre formulazioni di HRT contenenti drospironone. Negli

USA è stata studiata in donne con ipertensione borderline (sistolica, 140-159 e/o diastolica, 90-99 mm Hg) una associazione contenente 1 mg di estradiolo e 3 mg di drospirenone (47). In questa popolazione l'associazione estradiolo/drospirenone ha indotto una significativa riduzione della pressione rispetto al placebo (-8.5/-4.2 mm Hg versus -1.8/-1.6 mm Hg con il placebo; P=0.002/0.07). L'effetto sulla pressione ar-

teriosa può essere considerato estremamente rilevante in termini di benefici cardiovascolari globali.

Inoltre, sono attualmente in studio formulazioni con dosaggi minori di estradiolo (0,5 mg di estradiolo micronizzato per os) che sono capaci di esercitare un effetto protettivo sul metabolismo osseo e ridurre i disturbi da ipoestrogenismo postmenopausale (48).

Bibliografia

1. Consensus Development Conference. *Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis*. Am J Med, 94: 646-650, 1993.
2. HUI S.L., SLEMENDA C.W., JOHNSTON C.C. JR.: *Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study*. J Clin Invest, 81: 1804-1809, 1988.
3. GARDSELL P., JOHNELL O., NILSSON B.E.: *Predicting fractures in women by using forearm bone densitometry*. Calcif Tissue Int, 44: 235-242, 1989.
4. SEELEY D.G., BROWNER W.S., NEVITT M.C., GENANT H.K., SCOTT J.C., CUMMINGS S.R.: *Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women?* Ann Intern Med, 115: 837-842, 1991.
5. MELTON L.J.: *A Gompertian view of osteoporosis*. Calcif Tissue Int, 46: 285-286, 1990.
6. RIGGS B.L., MELTON L.J.: *Evidence for two distinct syndromes of involutinal osteoporosis*. Am J Med, 75:899-901, 1993.
7. CAULEY J.A.: *Risk of mortality following clinical fractures*. Osteoporosis Int, 11: 556-561, 2000.
8. KADO D.M., BROWNER W.S., PALMERO L., NEVITT M.C., GENANT H.K., CUMMINGS S.R.: *Vertebral fractures and mortality in older women. Study of Osteoporotic fractures Research Group*. Arch Intern Med 159: 1215-1220, 1999.
9. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., CAPPAGLI B., TAPONECO F., MAFFEI S., PIAGGESI L., FRUZZETTI L., FIORETTI P.: *Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a low dose oral contraceptive preparation: effects on bone mineral density and metabolism*. Maturitas. Aug; 19(2): 125-31, 1994.
10. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., TAPONECO F., CAPPAGLI B., PIAGGESI L., FIORETTI P.: *Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism*. Obstet Gynecol. Mar; 83(3): 392-6, 1994.
11. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., PIAGGESI L., CAPPAGLI B., TAPONECO F., MANETTI P., TETI G.C., LA COMMARE P., FACCHINI V.: *Ipriflavone prevents the bone mass reduction in premenopausal women treated with gonadotropin hormone-releasing hormone agonists*. Bone Miner. Jul; 26(1): 19-26, 1994.
12. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., DE SIMONE L., CAPPAGLI B., MAFFEI S., TAPONECO F., FIORETTI P.: *The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal vertebral osteopenia*. J Clin Endocrinol Metab. Nov; 77(5): 1148-51, 1993.
13. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., TAPONECO F., TAPONECO F., MANETTI P., PIAGGESI L., FIORETTI P.: *Bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study*. Maturitas. Mar; 18(3): 191-7, 1994.
14. CHRISTIANSEN C., CHRISTENSEN M.S., MCNAIR P., HAGEN C., STOCKLUND K.E., TRANSBOL I.: *Prevention of early postmenopausal bone loss. Controlled 2-year study in 315 normal females*. Eur J Clin Invest, 10: 273-279, 1980.
15. RIIS B.J., THOMSEN K., STROM V., CHRISTIANSEN C.: *The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss*. Am J Obstet Gynecol, 156: 61-65, 1987.
16. CHRISTIANSEN C., RILS B.J., NILAS L., RODBRO P., DEFTOS L.: *Uncoupling of bone formation and resorption by combined oestrogen and progestogen therapy in postmenopausal osteoporosis*. Lancet, 1: 1105-1108, 1987.
17. HORSMAN A., JONES M., FRANCIS R., NORDIN B.B.C.: *The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss*. N Engl J Med, 309: 1405-1407, 1983.
18. CHRISTENSEN M.S., HAGEN C., CHRISTIANSEN C., TRANSBOL I.: *Dose-response evaluation of cyclic estrogen/progestin in postmenopausal women. Placebo-controlled trial of its gynecologic and metabolic actions*. Am J Obstet Gynecol, 144: 873-879, 1984.
19. LINDSAY R., HART C.M., CLARK D.M.: *The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss*. Obstet Gynecol, 63: 759-763, 1984.
20. RIBOT C., TREMOLIERES F., POUILLES J.M.: *Cyclic Estraderm TTS 50 plus oral progestogen in the prevention of postmenopausal bone loss over 24 months*. In: Christiansen C, Overgaard K, eds. Osteoporosis 1990 vol 2. Copenhagen: Osteopress apS: 1979-1984, 1990.
21. The Writing Group for the PEPI Trial. *Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial*. J Am Med Assoc, 276: 1389-96, 1996.
22. CAULEY J.A., SEELEY D.G., ENSRUD K., ETTINGER B., BLACK D., CUMMINGS S.R.: *Estrogen replacement and fractures in older women: Study of Osteoporosis Fractures Research Group*. Ann Intern Med, 122: 9-16, 1995.
23. RECKER R.R., DAVIES K.M., HEANEY R.P.: *Bone saving effects of low dose continuous estrogen/progestin with calcium and vitamin D in elderly women: a randomized, controlled trial*. Ann Int Med, 130: 897-906, 1999.
24. TORGERSON D.J., BELL-SYER S.E.M.: *Hormone replacement therapy and prevention of non vertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials*. J Am Med Assoc, 285: 2891-7, 2001.
25. TORGERSON D.J., BELL-SYER S.E.M.: *Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials*. BMC Musculoskeletal Disord, 2: 7, 2001.

26. ROSSOUW J.E., ANDERSON G.L., PRENTICE R.L., et al.: *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial.* J Am Med Assoc, 288: 321-333, 2002.
27. GENAZZANI A.R., GAMBACCIANI M.: *A personal initiative for women's health: to challenge the Women's Health Initiative.* Gynecol Endocrinol 16: 255-7, 2002.
28. HUNDRUP Y.A., EKHMOLM O., HOIDRUP S. D.A., VILSEN M., OBEL EB.: *Risk factors for hip fracture and a possible effect modification by hormone replacement therapy. The danish nurse cohort study.* Eur J Epidemiol. 20(10): 871-7, 2005.
29. GENANT H.K., LUCAS J., WEISS S., et al.: *Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma, estradiol concentration, endometrium, and lipid levels.* Arch Intern Med. 157: 2609-2615, 1997.
30. RECKER R.R., DAVIES J.M., DOWN R.M., HEANEY R.P.: *The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women: a randomized, controlled trial.* Ann Intern Med. 130: 897-904, 1999.
31. GAMBACCIANI M., CIAPONI M., CAPPAGLI B., GENAZZANI A.R.: *Effects of low-dose continuous combined conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density, and metabolism in postmenopausal women.* Am J Obstet Gynecol, 185: 1180-1185, 2001.
32. PRESTWOOD K.M., THOMPSON D.L., KENNY A.M., SEIBEL M.J., PILBEAM C.C., RAISZ L.G.: *Low dose estrogen and calcium have an additive effect on bone resorption in older women.* J Clin Endocrinol Metab. 84: 179-183, 1999.
33. ETTINGER B., GENANT H.K., CANN C.E.: *Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium.* Ann Intern Med. 106: 40-45, 1987.
34. ETTINGER B., GENANT H.K., STEIGER P.M., MADVIG P.: *Low dosage micronized 17 β estradiol prevents bone loss in postmenopausal women.* Am J Obstet Gynecol: 166:479-488, 1992.
35. GAMBACCIANI M., CIAPONI M., CAPPAGLI B., MONTELEONE P., BENUSSI C., BEVILACQUA G., GENAZZANI A.R.: *Postmenopausal femur bone loss: effects of a low dose hormone replacement therapy.* Maturitas. Jul 25; 45(3): 175-83, 2003.
36. ETTINGER B.: *Personal perspective on low-dosage estrogen therapy for postmenopausal women.* Menopause, 6: 273-6, 1999.
37. GAMBACCIANI M., MONTELEONE P., GENAZZANI A.R.: *Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone.* Climacteric, Jun; 5(2): 135-9, 2002.
38. LINDSAY R., GALLAGHER C., KLEEREKOPER M., PICKAR J.: *Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women.* JAMA, 287: 2668-2676, 2002.
39. GREENWALD M.W., GLUCK O.S., LANG E., RAKOV V.: *Oral hormone therapy with 17 β -estradiol and 17 β -estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects.* Menopause, 12: 741-748, 2005.
40. WARMING L., RAVN P., NIELSEN T., CHRISTIANSEN C.: *Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17 β -estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis.* Climacteric, 7: 103-111, 2004.
41. ARCHER D.F., THORNEYCROFT I.H., FOEGH M., HANES V., GLANT M.D., BITTERMAN P., KEMPSON R.L.: *Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial.* Menopause, 12: 716-727.
42. FOIDART J.M.: *Added benefits of drospirenone for compliance.* Climacteric. Oct; 8 Suppl 3: 28-34, 2005.
43. OELKERS W.H.: *Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy.* Climacteric. Oct; 8 Suppl 3: 19-27, 2005.
44. SITRUK-WARE R.: *Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone.* Climacteric. Oct; 8 Suppl 3: 4-12, 2005.
45. WHITE W.B., PITT B., PRESTON R.A., HANES V.: *Antihypertensive effects of drospirenone with 17 β -estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension.* Circulation, 112: 1979-84, 2005.
46. GAMBACCIANI M., CAPPAGLI B., BEVILACQUA G., VACCA F., GENAZZANI A.R.: *Ultra Low Dose-Hormone Replacement Therapy: The way forward for bone protection.* Proceedings of the 12th Congress of Human Reproduction, Venice, March 10-13 CIC Edizioni Internazionali, 2005.
47. WHITE W.B., PITT B., PRESTON R.A., HANES V.: *Antihypertensive effects of drospirenone with 17 β -estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension.* Circulation; 112:1979-84, 2005.
48. GAMBACCIANI M., CAPPAGLI B., BEVILACQUA G., VACCA F., GENAZZANI A.R.: *Ultra low Dose-Hormone Replacement Therapy: The way forward for bone protection.* Proceeding of the 12th Congress of Human Reproduction, Venice, March 10-13 March 2005, CIC Edizioni Internazionali, in press.