



Associazione Medici Endocrinologi

Per la qualità clinica in endocrinologia

www.associazionemediciendocrinologi.it

AME NEWS n. 3 Luglio 2003

Edizione on-line a cura di Franco Grimaldi

Cari amici,

prosegue la Rubrica "NOVITA' AME"- "AME NEWS" con il contributo di Alessandro Piovesan sul problema HRT nella Post-menopausa. Rispetto i precedenti articoli Alessandro ha innovato il documento con links direttamente inseriti come collegamento ipertestuale alle fonti primarie. Per coloro che hanno poca dimestichezza nell'utilizzare le tecnologie informatiche oltre un livello-base al fine di accedere ai documenti originali si consiglia di rimanere collegati in Internet, successivamente basta cliccare due volte con il mouse sinistro in corrispondenza dei simboli evidenziati in colore blu che troverete nel testo.

Con questo numero la Rubrica viene implementata con la **SEZIONE NEWS ABSTRACT** che riporta Abstract selezionati dal capo redattore riguardanti prevalentemente Trial Clinici di recente pubblicazione completati da un commento editoriale

HRT nella Post-menopausa:

Posizione dell'AME dopo 12 mesi dall'articolo su Women's Health Initiative (JAMA 2002; 288: 321-333) e dopo gli studi del WHI riguardanti Apprendimento e Demenza (JAMA 28-05-2003) e riguardanti il rischio di neoplasia mammaria (JAMA 25-06-2003).

Alessandro Piovesan

[alessandro.piovesan](mailto:alessandro.piovesan@molinetto.piemonte.it) [apiovesan@molinetto.piemonte.it]

Az. Ospedaliera S.Giovanni Battista di Torino

C.so Bramante, 88/90 - 10126 TORINO

Contenuti

- *Introduzione*
- *Posizione dell'AME sullo studio WOMEN'S HEALTH INITIATIVE*
- *Dati relativi allo studio, al rischio assoluto e ai benefici*
- *Posizione dell'AME sulla HRT in Menopausa*
- *Suggerimenti per la gestione clinica*

Introduzione

Dopo i risultati dello studio HERS 2 ([a](#), [b](#)), e l'interruzione dello studio [WHI](#) (Women's health Initiative), in seguito all'"interim analysis" del braccio in trattamento estro/progestinico, nel luglio 2002, molte società scientifiche hanno redatto documenti di ripensamento critico sulle indicazioni alla terapia sostitutiva ormonale della menopausa.

L'impatto di tali dati sull'opinione pubblica è stato sicuramente maggiore nel mondo anglo-sassone probabilmente perché il numero di donne in trattamento sostitutivo (25-38 % delle donne in menopausa, [c](#)) è certamente maggiore che in Italia (3-8 %, [d](#)). Il ministero della Salute ha tuttavia rilasciato, nel luglio 2002, un documento di commento sui dati del WHI ([d](#)). Più di recente, nel maggio scorso, la comparsa dei dati di tre subanalisi su demenza, memoria e incidenza di stroke nel WHI su JAMA ([e](#), [f](#), [g](#)) e sulla qualità di vita su [NEJM](#) (quest'ultima seguita da un [editoriale](#) di commento) hanno indotto alcune società a rilasciare ulteriori comunicati di precisazione. Ancora più recente è l'osservazione, sempre derivata dal WHI ([h](#)), che il l'incremento del rischio di neoplasia mammaria nel gruppo trattato con estro-progestinici (RR= 1,24) era da attribuire a forme maggiormente invasive (di dimensioni maggiori e di stadio più avanzato alla diagnosi). Il trattamento sembra inoltre correlato ad un maggior numero di alterazioni mammografiche che possono contribuire a ritardare la diagnosi precoce.

Com'è sua tradizione, l'AACE ha tempestivamente reso disponibili gratuitamente, "on line", documenti di esposizione delle proprie posizioni. Riteniamo di estrema utilità riportare entrambi i documenti, tradotti in italiano in modo da potere **stimolare** il confronto scientifico e clinico con i colleghi, coinvolti in prima istanza nelle decisioni terapeutiche relative alla terapia sostitutiva estro-progestinica.

Posizione dell'AACE sullo Studio WOMEN'S HEALTH INITIATIVE

Background

Lo studio Women's health initiative (WHI) è un trial clinico randomizzato controllato (RCT) di prevenzione primaria della durata prevista di circa 8.5 anni ([1](#)). Nel periodo 1993-1998, sono state reclutate 16608 donne in età postmenopausale, di età tra 50 e 79 anni, non sottoposte a isterectomia, per essere inserite nel braccio dello studio che valutava gli effetti della terapia ormonale combinata per la menopausa. Le donne con sintomi vasomotori sono state escluse dal reclutamento. Le partecipanti, assegnate in maniera randomizzata ad un braccio o ad un altro, ricevevano una compressa contenente estrogeni equini coniugati (CEE) 0.665 mg più medrossi-progesterone acetato (MAP) oppure placebo.

Il primo obiettivo era valutare l'effetto sulla malattia coronaria cardiaca (CHD) definita come infarto miocardio non fatale oppure morte da CHD. Il cancro mammario invasivo è stato considerato come evento primario avverso. Lo studio ha valutato anche obiettivi secondari quali stroke, tromboflebiti delle vene profonde, embolie polmonari, fratture, neoplasie del colon e dell'endometrio. Inoltre 10739 donne, precedentemente sottoposte ad isterectomia, sono state assegnate in maniera randomizzata a ricevere rispettivamente CEE 0.625 mg/die o placebo.

Il 31 maggio 2002, dopo un follow-up medio di circa 5,2 anni, il comitato di controllo su dati e sicurezza dello studio (data and safety monitoring board –DSMB) ha consigliato l'interruzione dello studio nel braccio in terapia con CEE/MAP, poiché era stato superato il limite prestabilito di rischio per il tumore mammario ed anche per il rapporto rischio/beneficio. Il braccio in trattamento solo con CEE non ha raggiunto i limiti prestabiliti e lo studio sta proseguendo, pertanto i dati resi noti sono relativi solo al braccio CEE/MPA. Per i pazienti in terapia con altre preparazioni di estrogeni, dosi di CEE diverse, altri progestinici o altre modalità di somministrazione o con soli estrogeni, i dati non sono sufficienti per generalizzare i risultati del gruppo CEE/MPA.

I dati relativi allo studio, al rischio assoluto e ai benefici (**Tab 1, 2, 3**) vengono allegati di seguito:

Tabella 1: Riassunto di Hazard ratios (HR) e Intervalli di confidenza

	CEE/MPA	Placebo	HR	IC 95 % nominale	IC 95 % corretto
Numero totale donne	8506	8102			
Tumore al seno invasivo	166	124	1.26	1,00-1,59	0,83-1,92
Tumore al seno non invasivo	40	33	1.13 (NS)		
CHD	164	122	1.29	1,02-1,63	0,85-1,97
Morte da CHD	33	26	1.18	0,70-1,90	0,47-2,98
IMA non fatale	131	96	1.32	1,02-1,72	0,82-2,13
Stroke	127	85	1.41	1,07-1,85	0,86-2,31
Stroke fatale	16	13	1.20	0,58-2,50	0,32-4,49
Stroke non fatale	94	59	1.50	1,08-2,08	0,83-2,70
Embolia polmonare	70	31	2.13	1,39-3,25	0,99-4,56
Trombosi venosa profonda	115	52	2.07	1,49-2,87	1,14-3,74

Tabella 2: Tassi assoluti
(Eventi per 10000 donne per anno)

	Terapia E/P	Placebo	Differenza
IMA	37	30	+ 7
Tumore al seno	38	30	+ 8
Strokes	29	21	+ 8
TVP/EP	34	16	+ 18

Tabella 3: Risultati su Eventi favorevoli

	Terapia E/P	Placebo	Hazard ratio (CI nominale)
Numero totale donne	8506	8102	0,66 (0,45-0,98)
Frattura di femore	44	62	0,66 (0,44-0,98)
Frattura vertebrale	41	60	
Altre fratture	579	701	0,77 (0,69-0,86)
Neoplasia endometriale	22	25	0,83 (0,47-1,47)
Neoplasia colon retto	45	67	0,63 (0,43-0,92)

Posizione dell'AACE sulla HRT in Menopausa

Linea di condotta: L'AACE ritiene che le indicazioni alla terapia ormonale della menopausa debbano essere individualizzate, valutando attentamente benefici, rischi e possibili alternative. E' necessario che una donna che voglia prendere in considerazione la possibilità di una terapia ormonale della menopausa, discuta insieme al suo curante questi argomenti.

Limitazioni: L'AACE riconosce le limitazioni del WHI riguardo al particolare tipo di trattamento impiegato (CEE/MPA), al tipo di popolazione studiata che è di età più avanzata, con una maggior probabilità di malattia cardiovascolare e con una sintomatologia da deprivazione estrogenica meno marcata di quella della donna che tipicamente viene considerata una candidata alla terapia ormonale della menopausa.

Indicazioni: In assenza di controindicazioni, la terapia ormonale della menopausa può considerarsi appropriata per donne con sintomi vasomotori moderati-severi correlati alla deprivazione estrogenica, peggioramento della qualità di vita correlato alla deprivazione estrogenica o importanti sintomi da atrofia dell'epitelio vaginale. Sebbene la terapia ormonale della menopausa sia stata approvata dall'FDA per la prevenzione dell'osteoporosi post-menopausale e si sia dimostrata efficace nel ridurre le fratture nel braccio CEE/MPI del WHI, l'AACE raccomanda vivamente di prendere in considerazione opzioni farmacologiche alternative per la prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post-menopausale in pazienti non eligibili alla terapia ormonale della menopausa (per altri motivi). Viene inoltre consigliata una valutazione periodica densitometrica per determinare se e quando una terapia farmacologica sia indicata (2).

L'AACE sostiene la posizione che la terapia ormonale della menopausa non debba essere indicata con il solo obiettivo della prevenzione primaria o secondaria delle patologie cardiovascolari.

Impiego: La terapia ormonale della menopausa deve essere prescritta al dosaggio minimo indispensabile per migliorare i sintomi e proseguita solo fintanto che i sintomi, valutati periodicamente dopo la sospensione del farmaco, si mantengano significativamente manifesti. E' altresì indispensabile fornire a tutti i pazienti adeguata informazione su rischi e benefici della terapia. Il tipo di terapia, la dose e le modalità di somministrazione devono essere individualizzate sulla base della valutazione clinica.

Documento dell'AACE Sugli studi del WHI riguardanti apprendimento e demenza pubblicati il 28-05 su JAMA ((e, f, g)

(AACE Rapid Response Team: Micheal Kleerkoper MD, FACE, Rhoda H Cobin, MD FACE, Steven M. Petak, JD FACE)

L'AACE è a conoscenza che la vasta eco suscitata nei media dalla pubblicazione di questi nuovi studi su JAMA potrebbe ingenerare paura e preoccupazione ingiustificate tra le donne in menopausa. In due subanalisi del WHI, riguardanti memoria e demenza, pubblicate nel numero del 28 maggio 2003 del JAMA, infatti, sono riportati effetti negativi della combinazione CEE (0,625 mg)+ MAP (2,5 mg). In studi precedenti non si era documentato alcun effetto negativo degli estrogeni su apprendimento, memoria e demenza. Va comunque tenuto presente che questi due ultimi studi riguardavano donne con più di 65 anni e che il follow-up era limitato ad un periodo medio di soli 4 anni.

L'AACE riconosce la fondamentale importanza del WHI e dei suoi risultati. Tuttavia, il WHI è uno studio condotto su donne in menopausa più anziane, che potrebbero aver già sviluppato una forma iniziale di demenza, ancora non clinicamente evidente. Tra i partecipanti allo studio, solo 1 su 6 era stata arruolata nel WHI entro i cinque anni dalla menopausa, un'età in cui il manifestarsi della demenza è meno probabile. Nella pratica clinica comune, gli estrogeni (con o senza progestinico) sono prescritti quasi esclusivamente alle donne nei primi anni della menopausa.

Ai fini della gestione clinica l'AACE ritiene che:

- le donne da poco in menopausa che abbiano manifestazioni sintomatiche riconducibili alla menopausa, non debbano essere indotte a preoccuparsi da queste nuove acquisizioni. Non devono metterle in relazione alle ragioni che le hanno indotte alla terapia ormonale sostitutiva. Ciascun trial clinico che ha valutato i vantaggi della terapia estrogenica (con o senza progestinici) nelle donne con menopausa di recente insorgenza ha dimostrato che tutte le formulazioni di estrogeni approvate dall'FDA sono superiori al placebo e ad altri tipi di terapia (compresi i cosiddetti rimedi naturali) nel controllare i fastidiosi sintomi della menopausa.

- nello studio WHI è stata impiegata una dose fissa di una unica preparazione di estro-progestinici. E' noto come la risposta terapeutica sia estremamente variabile da soggetto a soggetto. I medici che propongono trattamenti per la menopausa, a conoscenza di questa variabilità, impiegano preparazioni ormonali in dosi e combinazioni mirate alle particolari necessità della donna cui prescrivono il trattamento.

- non vi sono elementi, nelle recenti conclusioni del WHI che possano interferire nella consolidata relazione medico/paziente alla base del corretto approccio clinico nella menopausa.

- la menopausa è una fase di transizione della vita e non deve essere considerata una malattia, anche quando si associa a sintomi fastidiosi. Gli endocrinologi sono sufficientemente esperti nel valutare la rilevanza di tali sintomi e proporre un trattamento individualizzato per ridurre ai minimi termini il disagio associato alla menopausa.

- ogni donna deve discutere in maniera diretta la propria situazione con il medico curante. La precedente posizione dell'AACE sui dati del WHI non è stata modificata da queste nuove acquisizioni.

Ai fini della gestione clinica l'AME, concordando con la posizione dell'AACE, ribadisce inoltre quanto segue:

- La scelta di intraprendere o meno l'HRT deve basarsi, per ogni donna, su un'attenta valutazione individuale dei rischi e benefici e comporta, da parte del curante, una chiara esposizione di tali rischi e benefici alla paziente con l'obiettivo di condividere le decisioni terapeutiche.
- La prevenzione primaria cardiovascolare non costituisce una indicazione all'HRT.
- La terapia HRT è indicata solo nel trattamento della sintomatologia climaterica di grado severo e va proseguita per il minor tempo possibile.
- Non vi sono evidenze di elevato livello (RCT o metanalisi - vedi Endocrine Review 23:529-539, 2002) che documentino una reale efficacia della terapia estrogenica sulle fratture osteoporotiche.

Seguono Tabelle inerenti ai preparati progestinici, estrogeni ed estroprogestinici

DERIVAZIONE DEI PROGESTINICI

Dal P	Medrogestone, Trimegestone
Dal retroP	Didrogesterone
Dal 17a OH-P	MPA, MA, CMA. CPA
Dal 19nor-P	<ul style="list-style-type: none"> • Demegestone • Promegestone
Dal 17OH-19nor-P	Nomegestrolo acetato
Dal 19nor-testosterone	<ul style="list-style-type: none"> • NET, NETA • Linsteronolo • LNG, GSD, DSG • Norgestimate, Dienogest
Dallo spironolattone	Drospirenone

PREPARATI ESTROPROGESTINICI

Nome commerciale	Estrogeno (microgrammi)	Progestinico (milligrammi)
Yasmin	Etinilestradiolo (30)	Drospirenone
Arianna/Minesse	Etinilestradiolo (15)	Gestodene (0.075)
Mercilon/Planum	Etinilestradiolo (20)	Desogestrel (0.150)
Practil 21/Segurgin	Etinilestradiolo (30)	Desogestrel (0.150)
Gracial/Dueva	Etinilestradiolo (40)	Desogestrel (25)
Fedra/Harmonet	Etinilestradiolo (20)	Gestodene (0.075)
Milvane/Triminulet	Etinilestradiolo (30-40-30)	Gestodene (0.05-0.07-0.1)
Minulet/ Ginoden	Etinilestradiolo (30)	Gestodene (0.075)
Evanord D/Novogyn	Etinilestradiolo (50)	Levonorgestrel (0.250)
Microgynon	Etinilestradiolo (50)	Levonorgestrel (0.125)
Ovranet	Etinilestradiolo (30)	Levonorgestrel (0.150)
Trigynon/Trinordiol	Etinilestradiolo (30-40-30)	Levonorgestrel (0.05-0.075-0.125)
Eugynon	Etinilestradiolo (50)	Norgestrel (0.500)
Diane	Etinilestradiolo (35)	Ciproterone acetato (2)

PREPARATI TRANSDERMICI A BASE DI ESTRADIOLO

ARMONIL	SEPTEM CEROTTI TRANSDERMICI da 2.5 e 5 MG
CLIMARA	"50" SISTEMI TRANSDERMICI
DERMESTRIL	SEPTEM CEROTTI TRANSDERMICI 2,5 MG / 5 mg
DERMESTRIL	"50 e 25 ug CEROTTI TRANSDERMICI"
EPHELIA	CEROTTI TRANSDERMICI 25 ug/24H,37.5 ug/24 h/ 50 ug/24 h
EPIESTROL	"25 ug/DIE E 50 ug/DIE CEROTTI TRANSDERMICI" DA 2 MG E 4 MG
ESTRADERM MX	"50" E "25" CEROTTI TRANSDERMICI 50 ug E 25 ug
ESTRADERM TTS	"25" E "50" CEROTTI TRANSDERMICI 2 mg E 4 mg
ESTRADIOLO	"6 MG CEROTTI TRANSDERMICI"
ESCLIMA	SISTEMI TRANSDERMICI 25, 37.5, 50 ug/24 h
ESTROCLIM	"50 CEROTTI TRANSDERMICI" DA 25 E 50 ug
ESTROCLIM	"MX 25 E MX 50 CEROTTI TRANSDERMICI
ESTRODOSE	"0,75 MG GEL"
FEMSEVEN	"50" CEROTTI TRANSDERMICI (50 ug/die)
MENOREST	CEROTTI 37,5 ug/DIE
SYSTEM	"25 ug/DIE CEROTTI TRANSDERMICI
SYSTEM	8 SISTEMI TRANSDERMICI 3,2 MG
SYSTEM	SISTEMI TRANSDERMICI 50 MCG/DIE
VAGIFEM	15 SISTEMI MONODOSE 25 MG
ZERELLA	"50" 4 SISTEMI TRANSDERMICI

Preparati transdermici a base di ESTRADIOLO e PROGESTINICO

Nome commerciale	Estrogeno	Progestinico
Combiseven cerotto transdermico	Estradiolo	Levonorgestrel
Estalis Sequi/Estracomb TTS	Estradiolo	Noretisterone

GEL TRANSDERMICI A BASE DI ESTRADIOLO

GELESTRA	"1,5 MG GEL" DA 2,5 G DI GEL
SANDRENA	BUSTINE MONODOSE GEL 0,1 % 1 G

CREME E OVULI VAGINALI

Estriolo	COLPOGYN	CREMA VAGINALE 30 G
Estriolo	COLPOGYN	OVULI 1 MG
Estriolo	ORTHO GYNEST	"DEPOT" OVULI VAGINALI 3,50 MG
Promestriene	COLPOTROPHINE	"30 G CREMA VAGINALE"

ESTROPROGESTINICI UTILIZZATI NELLA HRT

Nome commerciale	Estrogeno	Progestinico
Totelle	Etinilestradiolo	Trimegestone
Climen/Pausene	Estradiolo	Ciproterone acetato
Femostom L 1/10 -1/5-2/10	Estradiolo	Didrogesterone
Premelle C/Premelle S	Estrogeni coniugati	Medrossiprogesterone
Premelle Sequenziale	Estrogeni coniugati	Medrossiprogesterone
Prempax	Estrogeni coniugati	Medrogestone
Trisequens/Activelle/Kliogest	Estradiolo	Noretisterone
Nuvelle	Estradiolo valerato	Levonorgestrel
Filena	Estradiolo valerato	Medrossiprogesterone

STEAR: SELECTIVE TISSUE ESTROGENIC ACTIVITY REGULATOR

Nome commerciale	Molecola
Livial	Tibolone

SEZIONE NEWS ABSTRACT

Combination Therapy With Hormone Replacement and Alendronate for Prevention of Bone Loss in Elderly Women

A Randomized Controlled Trial

Susan L. Greenspan, MD; Neil M. Resnick, MD; Robert A. Parker, ScD

JAMA May 21, 2003; 289 (19):2525-2533.

ABSTRACT

Context Therapy with individual antiresorptive agents has been shown to be effective for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis, but whether combination antiresorptive therapy with hormones and bisphosphonates is safe or efficacious or how these agents compare in elderly women is unknown.

Objective To determine whether hormone replacement and the bisphosphonate alendronate sodium in combination are efficacious and safe, and how they compare with monotherapy in community-dwelling elderly women.

Design Randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial.

Setting and Participants Five hundred seventy-three community-dwelling women age 65 years or older were screened: 485 completed screening and 373 (aged 65 to 90 years) were randomized following a 3-month, open-label, run-in phase with hormone replacement and alendronate placebo. The trial was conducted at a single academic US medical center from January 1996 to May 2001.

Interventions Participants were randomly assigned in a 2 x 2 factorial design to receive hormone replacement (conjugated equine estrogen, 0.625 mg/d, with or without medroxyprogesterone, 2.5 mg/d) and alendronate, 10 mg daily, both agents, or neither. All participants received calcium and vitamin D supplements.

Main Outcome Measures Annualized change in bone mineral density of the hip and spine and occurrence of adverse events.

Results Bone mineral density at 3 years was significantly greater at all femoral and vertebral sites in women treated with combination therapy than with monotherapy, with mean (SD) increases of 5.9% (3.8) at the total hip, 10.4% (5.4) at the posteroanterior lumbar spine, and 11.8% (6.8) at the lateral lumbar spine. Mean (SD) increases in bone mass at the hip in women treated with alendronate alone were significantly greater than in those treated with hormone replacement therapy alone (4.2% [3.8] vs 3.0% [4.9]; $P < .05$, respectively), and alendronate resulted in more responders to therapy. All therapies were well tolerated and participant retention was 90% at 3 years.

Conclusions Combination therapy with hormone replacement and alendronate was efficacious and well tolerated in this cohort. Alendronate was superior to hormone replacement, and combination therapy was superior to either therapy alone. Combination therapy may represent an option for women with more severe disease or for those who have failed to achieve an adequate response to monotherapy.

COMMENTO Editoriale

Susan Greenspan, direttore dell'Osteoporosis Prevention and Treatment Center di Pittsburgh, negli Stati Uniti, ha studiato 373 donne con età compresa fra i 65 e i 90 anni già affette da osteopenia o, nel 34% dei casi, da osteoporosi. Alle partecipanti è stata somministrata una terapia ormonale sostitutiva associata ad alendronato, soltanto la terapia ormonale, solo l'alendronato o un placebo; tutte hanno ricevuto un supplemento giornaliero di calcio e vitamina D. Dopo tre anni, le donne sono state sottoposte a densitometria per valutarne la massa ossea. Questo studio rappresenta il primo RCT (Trial Clinico Randomizzato) di lunga durata che compara l'efficacia della terapia con alendronato, HRT e "terapia combinata" con entrambi le molecole vs placebo in un gruppo di donne anziane (> 65 anni) affette da osteoporosi post menopausale. I risultati evidenziano che dopo 3 anni di terapia vi è stato un incremento maggiore del BMD in tutti i siti con la terapia combinata rispetto al trattamento con le singole molecole e che tale associazione era ben tollerata, infine è stato evidenziato che la monoterapia con alendronato è superiore in termini di > della BMD vs la HRT. Gli stessi autori segnalano che lo studio presenta una severa limitazione: l'end point principale (valutazione della BMD) è considerato "surrogato" minore cioè rispetto all'end point che considera la riduzione del numero di nuove fratture. Il numero delle pazienti studiate e la durata dello studio erano comunque troppo brevi per documentare differenze per un evento così raro come le fratture.

Abbiamo segnalato tale Abstract in quanto è noto che vari farmaci anti riassorbitivi (bifosfonati, raloxifene) sono estremamente efficaci in monoterapia (seppur con potenza diversa) nel determinare un incremento della BMD e nella riduzione del numero di fratture in donne con osteoporosi post menopausale. Anche gli estrogeni inducono un incremento della BMD, ma la loro efficacia sulle fratture osteoporotiche è scarsa in quanto non vi sono evidenze di elevato livello (RCT o metanalisi - vedi *Endocrine Review* 23:529-539, 2002) che documentino una loro reale efficacia su tale end point.

Vari studi pubblicati recentemente hanno dimostrato che il trattamento combinato con farmaci anti riassorbitivi quali alendronato/risedronato + estrogeni o raloxifene sono in grado di indurre un incremento della BMD superiore alla monoterapia con i singoli agenti. Harris et al. somministrando estrogeni coniugati + /- risedronato in 524 donne in post-menopausa dopo 1 anno non aveva trovato differenze significative dell'incremento della BMD tra i due gruppi a livello della colonna, mentre a livello femorale aveva notato un incremento significativo con la terapia combinata vs estrogeni.

Non vi sono comunque dati conclusivi sulla riduzione delle fratture con la terapia combinata (vedi anche la recente revisione di Compston su *Clinical Endocrinology*). E' da valutare inoltre l'effetto che possono avere due potenti agenti anti riassorbitivi (estrogeni e bifosfonati) somministrati contemporaneamente sul turnover osseo e sul rimodellamento osseo ed eventuali effetti negativi legati ad una eventuale over soppressione del turnover osseo. Infine altro elemento da considerare è il costo della terapia combinata oltre che la maggior difficoltà alla compliance da parte delle pazienti (in questo studio era prevista l'assunzione di calcio e vitamina D da parte di tutti i sottogruppi, vedi sempre la revisione di Compston e le sue considerazioni).

In alternativa a tali terapie segnalate il trattamento combinato con farmaci anti riassorbitivi e stimolanti la neoformazione, quale il PTH (o in prospettiva ancora più futuribile i sali di stronzio), è attrattivo.

In conclusione:

- Riteniamo che un "trattamento combinato" di routine con i seguenti farmaci anti riassorbitivi (estrogeni/bifosfonati) non sia giustificato.
- Raloxifene e bifosfonati potrebbero essere un'attrattiva combinazione se l'uso del raloxifene sarà approvato per la prevenzione del ca. mammario ("STAR study: Study on Tamoxifen and Raloxifene", studio iniziato nel 1999 da parte della NHI che sta valutando l'efficacia del tamoxifene vs raloxifene nella prevenzione del ca mammario) sebbene i costi di tale combinazione terapeutica possano essere estremamente rilevanti.
- Potrebbe infine essere motivato, in un futuro, un trattamento combinato tra farmaci anti riassorbitivi (difosfonati/raloxifene) e PTH in pazienti con grave osteoporosi con presenza di fratture, eventualmente scarsamente responsivi ai soli bifosfonati (dati presentati recentemente a Roma i primi di maggio 2003 in occasione del 30° European Symposium on Calcified Tissues).

Franco Grimaldi

Bibliografia:

- Bone H et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 85,720-6, 2000
- Harris ST et al. Effective of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 1889-90, 2001
- Johnell O et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 985-92, 2002
- Palomba S et al. Effect of Estrogen Replacement Plus Low-Dose Alendronate Treatment on Bone Density in Surgically Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 1502-1508, 2002
- Ritmaster RS et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *Clin Endocrinol Metab* 85, 2129-34, 2000
- Compston JE et al. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinology* 56, 565-9, 2002
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis a national clinical guideline June 2003

