

# Plan postępowania po zakończeniu terapii hormonalnej u kobiet po menopauzie



Porada eksperta w sprawie utrzymania dobrego stanu kośćca po zakończeniu terapii hormonalnej.

**P**oniższe pytania i odpowiedzi stanowią podsumowanie przypadków omówionych w listopadowym numerze biuletynu *Menopause e-Consult*, wydawanego przez North American Menopause Society (NAMS).

## Kiedy należy rozważyć profilaktyczne stosowanie bisfosfonianów?

*Czy z uwagi na ryzyko szybkiej utraty masy kostnej po zakończeniu hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) powinniśmy zalecać kobietom po menopauzie profilaktyczne przyjmowanie bisfosfonianów po zakończeniu tej terapii?*<sup>1</sup>

Zakończenie hormonalnej terapii zastępczej to właściwy moment na ponowną ocenę ryzyka zachorowania pacjentki na osteoporozę. Decyzja o stosowaniu bisfosfonianów zależy od stanu kośćca danej pacjentki.

**Udokumentowane dane.** Korzystny wpływ HTZ na hamowanie utraty masy kostnej i zapobieganie osteoporotycznym złamaniom kości u kobiet po menopauzie został potwierdzony zarówno w randomizowanych badaniach klinicznych (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions i Women's Health Initiative), jak i w badaniach obserwacyjnych (National Osteoporosis Risk Assessment [NORA] i Million Women Study).<sup>2-5</sup>

W wielu pracach wykazano, że w pierwszym roku po zakończeniu terapii hormonalnej zanika jej działanie ochronne przed złamaniami oraz że w tym czasie kobiety mogą tracić 3-6% gęstości mineralnej kości (bone mineral density, BMD) – zjawisko spodziewanej utraty gęstości mineralnej kości.<sup>6-9</sup>

W wieloletnim badaniu kohortowym NORA obejmującym kobiety przyjmujące HTZ wykazano, że pacjentki, które zakończyły terapię hormonalną na więcej niż 5 lat przed badaniem, miały taką samą gęstość mineralną kości jak kobiety nigdy niestosujące terapii hormonalnej.<sup>10</sup> Kolejna analiza w ramach badania NORA wykazała 40% obniżenie odsetka złamań bliższego odcinka kości udowej u kobiet przyjmujących HTZ, jednak nie wykazano tego działania ochronnego u kobiet, które stosowały terapię hormonalną w przeszłości.<sup>11</sup>

Co istotne, u kobiet, które zaprzestały przyjmowania HTZ na 5 lat przed badaniem, notowano o 70% więcej złamań bliższego odcinka kości udowej niż u kobiet przyjmujących HTZ w tym samym czasie. Ten fakt świadczy, że przyspieszona utrata masy kostnej po zakończeniu HTZ zwiększa ryzyko wystąpienia złamania u tych kobiet. Odstawienie estrogenu wydaje się stymulować uwalnianie cytokin resorbujących tkankę kostną, takich jak czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor, TNF) i interleukina 1 (IL-1).<sup>12</sup>

W przeglądzie 11 badań randomizowanych oceniono skutki zakończenia HTZ na stan kośćca. Wśród analizowanych publikacji znalazły się

zarówno badania oceniające BMD podczas, jak i po zakończeniu HTZ oraz 5 prac poświęconych markerom obrotu kostnego.<sup>13</sup> W pierwszym roku po odstawieniu HTZ średnia BMD kręgosłupa obniżyła się o 2,3-6,2%, a markery obrotu kostnego gwałtownie wzrosły. Stopień utraty masy kostnej nie był zależny od wieku, wskazań, z jakich stosowano HTZ (profilaktyka czy leczenie osteoporozy) czy czasu trwania terapii hormonalnej (1-5 lat).

**Badania i schematy terapii hormonalnej.** Skuteczność zapobiegania utracie masy kostnej oceniono w dwóch badaniach randomizowanych. Większe z nich objęło 144 kobiety po menopauzie z małą masą kostną po 3 miesiącach od odstawienia HTZ, które losowo przydzielono do grupy przyjmującej 10 miligramów alendronianu i grupy placebo.<sup>12</sup> W grupie alendronianu stwierdzono 5,5% wzrost gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, wyższą BMD w odcinku bliższym kości udowej i pozostałych kości oraz znacząco niższe wartości markerów obrotu kostnego w porównaniu z pacjentkami z grupy placebo. W drugim, mniejszym 3-letnim badaniu obserwowano 23 kobiety chore na raka piersi, które zaprzestały przyjmowania HTZ i przebyły standardowe leczenie chirurgiczne. Uczestniczkom podawano selektywne modulatory receptora estrogenowego (selective estrogen receptor modulator, SERM) – toremifen lub tamoksyfen z klodronianem lub SERM z placebo.<sup>14</sup> W grupie przyjmującej SERM i placebo odnotowano znaczącą utratę masy kostnej w odcinku

Risa Kagan, MD, FACOG, CCD, NCMP, Clinical Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco; East Bay Physicians Medical Group, Berkeley, Ca. Jest członkiem rady powierniczej NAMS.

krzyżowym kręgosłupa, podczas gdy masa kostna tego odcinka kręgosłupa pozostała stabilna w grupie przyjmującej SERM i klodronian.

**Ocena chorych po zakończeniu HTZ.** Po zakończeniu HTZ należy wykonać badanie densytometryczne i ponownie ocenić kliniczne czynniki ryzyka zachorowania na osteoporozę. WHO opublikowała rekomendacje postępowania z pacjentkami, u których nie stosowano HTZ oraz opracowała metodę FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) szacujące 10-letnie ryzyko złamania.<sup>15,16</sup>

Które pacjentki powinny przyjmować bisfosfoniany? Zgodnie z wytycznymi National Osteoporosis Foundation z 2008 roku pacjentki podzielono na trzy grupy.<sup>17</sup>

- Kobiety, u których stosowano HTZ w celu leczenia osteoporozy i łagodzenia objawów menopauzalnych, powinny przyjmować bisfosfoniany lub stosować inną terapię osteoporozy zatwierdzoną przez FDA.
- Kobiety z małą masą kostną (T-score szyjki kości udowej, bliższego odcinka kości udowej ogółem lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa w zakresie od -1 do -2,5), u których 10-letnie ryzyko złamania oszacowane metodą FRAX wynosi powyżej 3% dla bliższego odcinka kości udowej lub powyżej 20% dla dużych złamań osteoporotycznych, powinny przyjmować bisfosfoniany lub inny lek obniżający ryzyko złamania zatwierdzony przez FDA. Wobec niejednoznacznych danych dotyczących optymalnego czasu leczenia oraz obaw co do bezpieczeństwa długotrwałej terapii należy indywidualizować zalecenia, analizując z uwagą bilans korzyści i ryzyka.<sup>18</sup>

- Kobiety z prawidłową masą kostną bez czynników ryzyka powinny uzyskać poradę w zakresie postępowania profilaktycznego dotyczącego stylu życia i interwencji niefarmakologicznych (takich jak właściwe odżywianie, podaż wapnia, witaminy D i aktywność fizyczna). Profil ryzyko/korzyści bisfosfonianów nie wskazuje na zasadność leczenia kobiet po menopauzie obciążonych minimalnym ryzykiem złamania i z prawidłową lub nieznacznie obniżoną gęstością mineralną kości, chociaż w dwóch ostatnich przeglądach wykazano korzyści z terapii bisfosfonianami w pierwotnej i wtórnej prewencji złamań.<sup>19,20</sup>

Dr Kagan zgłosiła swoją pracę w charakterze konsultantki/doradcy w radach firm Aventis, Depomed, Eli Lilly, FORE-American Bone Health, Medtronic, Procter & Gamble, Wyeth; otrzymanie grantów/wsparcia badań od Boeinger Ingelheim, Depomed, Eli Lilly, Novartis, Procter & Gamble; prace w biurze rzecznika firm Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novartis, Novogyne.

(Uwaga: Opinie wyrażane w biuletynie i streszczone w czasopiśmie Contemporary OB/GYN są opiniami autorów i nie muszą być zgodne z oficjalnym stanowiskiem NAMS).

Contemporary OB/GYN, Vol. 54, No. 11, November 2009, p. 22. Charting a course for postmenopausal women after hormone therapy.

#### PIŚMIENICTWO

1. North American Menopause Society. Menopause e-Consult. July 2009;5:1-3.
2. Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. JAMA. 1996;276:1389-1396.
3. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA. 2003; 290:1729-1738.

4. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA. 2001;286:2815-2822.
5. Banks E, Beral V, Reeves G, et al; the Million Women Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. JAMA. 2004;291:2212-2220.
6. Wasnich RD, Bagger YZ, Hosking D, et al. Changes in bone density and turnover after alendronate or estrogen withdrawal. Menopause. 2004;11:622-630.
7. Greendale GA, Espeland MA, Slone S, et al; the PEPI Safety Follow-Up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-Up Study. Arch Intern Med. 2002; 162:665-672.
8. Tremolieres FA, Pouilles J-M, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral one loss in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2001;12:385-390.
9. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 2002;137:875-883.
10. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. Menopause. 2003; 10:412-419.
11. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, et al. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. Obstet Gynecol. 2004;103:440-446.
12. Ascott-Evans BH, Guanabens N, Kivinen S, et al. Alendronate prevents loss of bone density associated with discontinuation of hormone replacement therapy: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2003;163:789-794.
13. Simon JA, Wehren LE, Ascott-Evans BH, et al. Skeletal consequences of hormone therapy discontinuance: a systematic review. Obstet Gynecol Surv. 2006;61:115-124.
14. Saarto T, Vehmanen L, Elomaa I, et al. The effect of clodronate and antiestrogens on bone loss associated with oestrogen withdrawal in postmenopausal women with breast cancer. Br J Cancer. 2001;84:1047-1051.
15. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. FRAX: WHO Risk Assessment Tool. www.shef.ac.uk/FRAX. Accessed June 30, 2009.
16. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX Facts. J Bone Miner Res. 2009;24:975-979.
17. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2008.
18. Miller PD. How long should postmenopausal women continue to take bisphosphonate therapy for osteoporosis? Menopause e-Consult. October 2008;4:1-4.
19. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008; CD001155.
20. Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008; DOC04523.