

# Ορμονική θεραπεία στην εμμηνόπαυση: Νεώτερα δεδομένα



**Ειρήνη Λαμπρινουδάκη**

**Ενδοκρινολόγος**

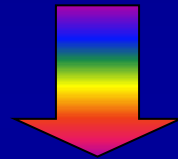
**Επίκουρη Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών**

**Τμήμα Κλιμακτηρίου - Εμμηνόπαυσης**

**Β΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου  
Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο**

# Εμμηνόπαυση

Η οριστική διακοπή της εμμήνου ρύσεως  
που οφείλεται στην εξάντληση των  
ωοθυλακίων των ωοθηκών



- Τέλος αναπαραγωγικής ικανότητας
- ★ • Έλλειψη οιστρογόνων

## Κλινικές φάσεις μετάβασης από την αναπαραγωγική ηλικία στην εμμηνόπαυση

- Τακτικοί ωοθυλακιορρηκτικοί κύκλοι
- Βράχυνση του κύκλου ή μείωση της ποσότητας της αιμόρροιας – όχι συμπτώματα
- Αραιομηνόρροια – έναρξη εμφάνισης συμπτωματολογίας
- Εμμηνόπαυση - αμηνόρροια

# Εργαστηριακή εικόνα των κλινικών φάσεων μετάβασης στην εμμηνόπαυση

## 1. Βράχυνση των κύκλων

2-3<sup>η</sup> ημέρα κύκλου

**FSH:** οριακά υψηλή

**E2:** υψηλή για την πρόιμη παραγωγική φάση

π.χ. **FSH 14 mIU/ml E2 82pg/ml**

## Εργαστηριακή εικόνα των κλινικών φάσεων μετάβασης στην εμμηνόπαυση

### 2. Απρόβλεπτοι κύκλοι - αραιομηνόρροια

**FSH:** υψηλή

**E2:** ευρεία διακύμανση

#### παραδείγματα

**FSH 38 mIU/ml    E2 130 pg/ml (ασυμπτωματική)**

**FSH 46 mIU/ml    E2 14 pg/ml (εξάψεις)**

**FSH 15 mIU/ml    E2 380 pg/ml (υπερπλασία  
ενδομητρίου)**

# Εργαστηριακή εικόνα των κλινικών φάσεων μετάβασης στην εμμηνόπαυση

## 3. Εμμηνόπαυση

**FSH: υψηλή (>25mIU/ml)**

**E2: χαμηλή (<30pg/ml)**

**Σε παχύσαρκες γυναίκες η E2 μπορεί να είναι >30pg/ml λόγω αρωματοποίησης των ανδρογόνων στο λιπώδη ιστό**

# Εμμηνόπαυση → έλλειψη οιστρογόνων

- Άμεσες επιπτώσεις → • Κλιμακτηριακό σύνδρομο
- Μεσοπρόθεσμες επιπτώσεις → • Ατροφία δέρματος  
• Ατροφία ουρογεννητικού συστήματος  
• Αύξηση βάρους
- Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις → • Οστεοπόρωση  
• Καρδιαγγειακή νόσος  
• Άνοια

# Συμπτώματα κλιμακτηριακού συνδρόμου

• Αγγειοκινητικά



- Εξάψεις
- εφιδρώσεις

• Ψυχικά



- Διαταραχές ύπνου
- Χρόνια κόπωση
- Εναλλαγές συναισθήματος
- Απώλεια ενδιαφέροντος
- Χρόνιες κεφαλαλγίες / αρθραλγίες

• Σεξουαλικά /  
ουρογεννητικά



- Ξηρότητα κόλπου
- Δυσπαρέυνια
- Μείωση σεξουαλικής διάθεσης
- υποτροπιάζουσες κυστίτιδες /  
κολπίτιδες



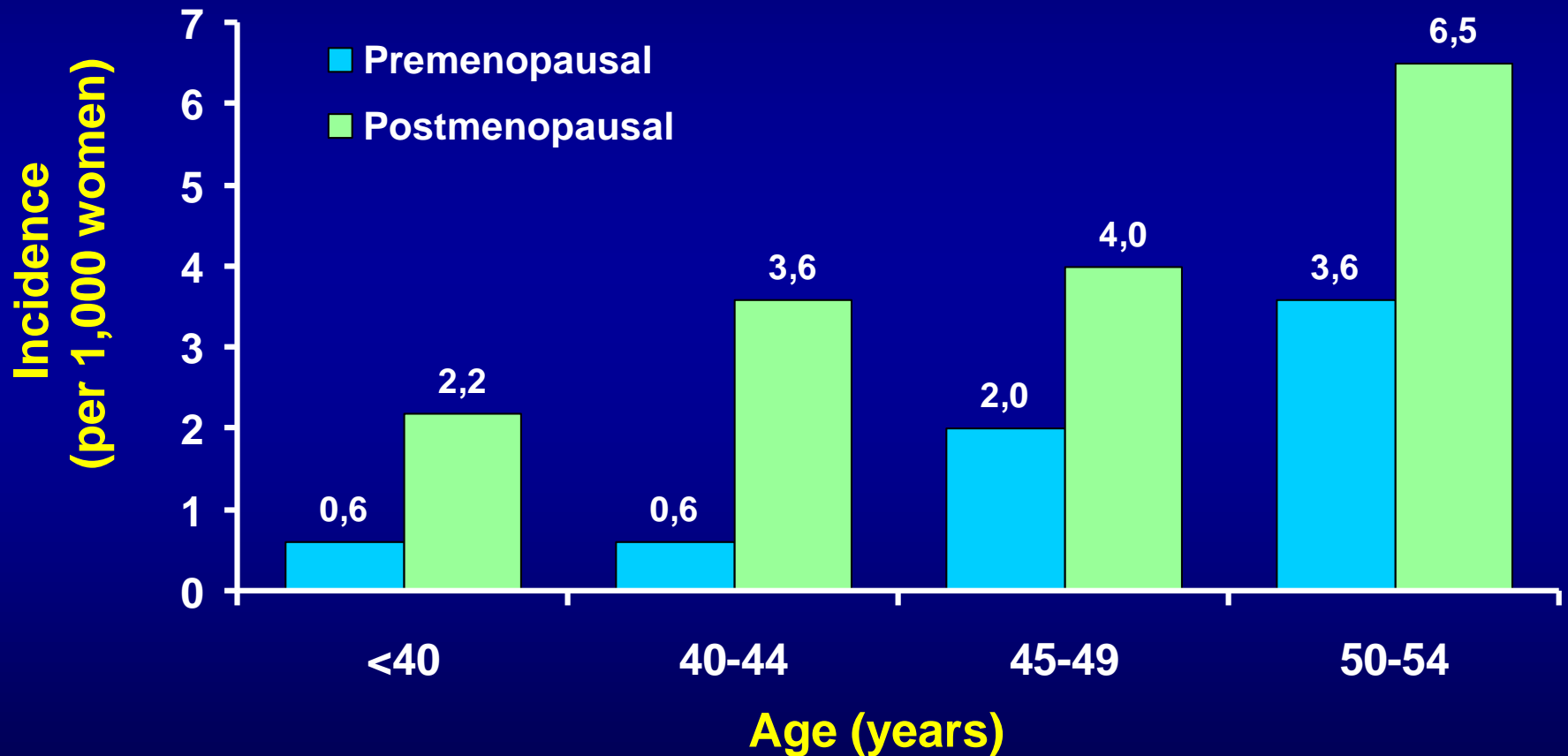
# Εμμηνόπαυση :

## Επιπτώσεις σε καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου

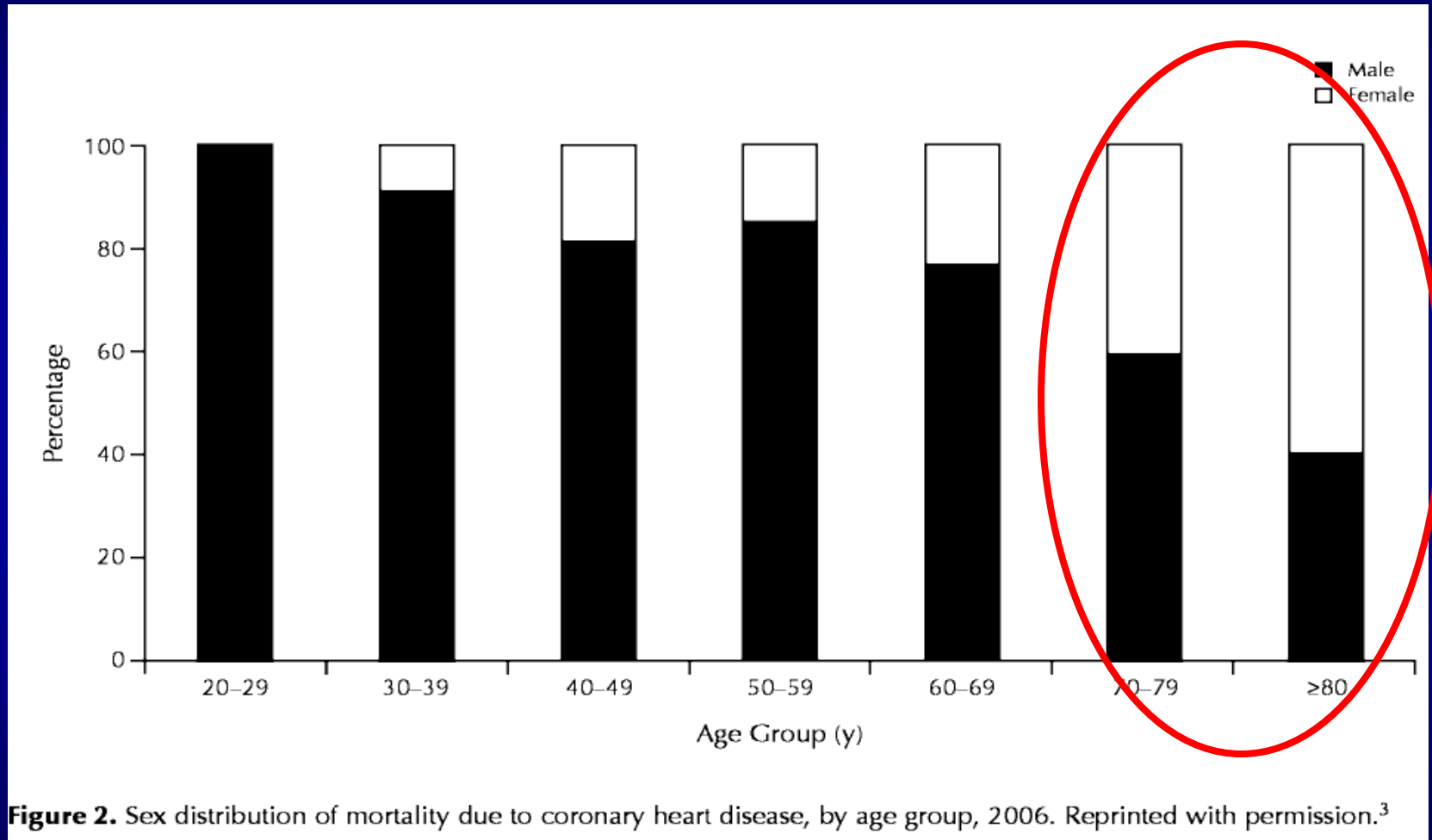
- Αύξηση ολικής και LDL-χοληστερόλης
- Αύξηση ινσουλινοαντοχής / ΣΔ2
- Αύξηση BMI – WHR
- Αύξηση Αρτηριακής Πίεσης

Cignarella A et al. Emerging role of estrogen in the control of cardiometabolic disease. Trends Pharmacol Sci. 2010 Apr;31(4):183-9.

# Μελέτη Framingham: Η εμμηνόπαυση αυξάνει την επίπτωση στεφανιαίας νόσου



# Η στεφανιαία νόσος στις έχει μεγαλύτερη θνητότητα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες



# Ορμονική Θεραπεία

(ΟΘ ΗΤ)

# Ορισμός

- Ορμονική θεραπεία είναι η μερική υποκατάσταση των ωοθηκικών ορμονών με στεροειδή ίδια ή παρεμφερή με τα ενδογενή, τα οποία χορηγούνται στην μικρότερη δραστική δόση
- **Συνδυασμός οιστρογόνου – προγεσταγόνου για γυναίκες με ακέραια μήτρα**
- **Μονοθεραπεία με οιστρογόνα σε γυναίκες με υστερεκτομία**

# Ενδείξεις Ορμονικής Θεραπείας

**A**

- Αγγειοκινητικά συμπτώματα
- Διαταραχές ύπνου
- Αρθραλγίες
- Καταθλιπτική συμπτωματολογία
- Ουρογεννητική ατροφία
- Σεξουαλική δυσλειτουργία

**B**

- Πρόληψη οστεοπόρωσης
- Πρόληψη ατροφιών (μυών, δέρματος)

Πρωτεύων στόχος  Ποιότητα ζωής

**Estrogen and progestogen use in postmenopausal women:  
2010 position statement of The North American Menopause Society.  
Menopause. 2010 Mar;17(2):242-55.**

## Ενδείξεις ΟΘ

# Εξατομίκευση της ορμονικής Θεραπείας

Επιλογή της ασθενούς, του χρόνου έναρξης (**timing**), της δόσης, του σχήματος, της οδού χορήγησης ανάλογα με το ιστορικό της κάθε γυναίκας

- **Μεγιστοποίηση αποτελεσματικότητας**

Ποιότητα ζωής

Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Πρόληψη οστεοπόρωσης

- **Ελαχιστοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών**

Καρκίνος μαστού

Καρδιαγγειακά συμβάματα (ΑΕΕ, VTE)

# ΟΘ χαμηλής δόσης: θεραπευτικά σχήματα

## Δραστικές ουσίες

οιστρογόνα



- CEE
- 17β-estradiol

προγεσταγόνα



- Progesterone
- Dydrogesterone
- Medroxyprogesterone acetate
- Norethisterone acetate
- Trimegestone
- Drospirenone
- Dienogest
- Chlormadinone acetate

↻ διαδερμικά



## Ορμονική θεραπεία – δοσολογία οιστρογόνου

Δόση	Ένδειξη	p.o. 17β estradiol	διαδερμική 17β estradiol
Τυποποιημένη δόση Standard dose	<ul style="list-style-type: none"><li>• Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια,</li><li>• κλιμακτήριος</li><li>• Εμμηνόπαυση: μη ανταπόκριση στη χαμηλή δόση</li></ul>	2mg	50-100μg
Χαμηλή δόση Low dose	<ul style="list-style-type: none"><li>• Πρώτη επιλογή σε νέες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες</li></ul>	1mg	25-37μg
Πολύ χαμηλή δόση Ultra low dose	<ul style="list-style-type: none"><li>• Μεγάλη ηλικία</li><li>• Μακροχρόνια λήψη χαμηλής δόσης και επιμένοντα συμπτώματα μετά τη διακοπή</li></ul>	0.25-0.5mg	3-14μg

# ΟΘ χαμηλής δόσης: θεραπευτικά σχήματα

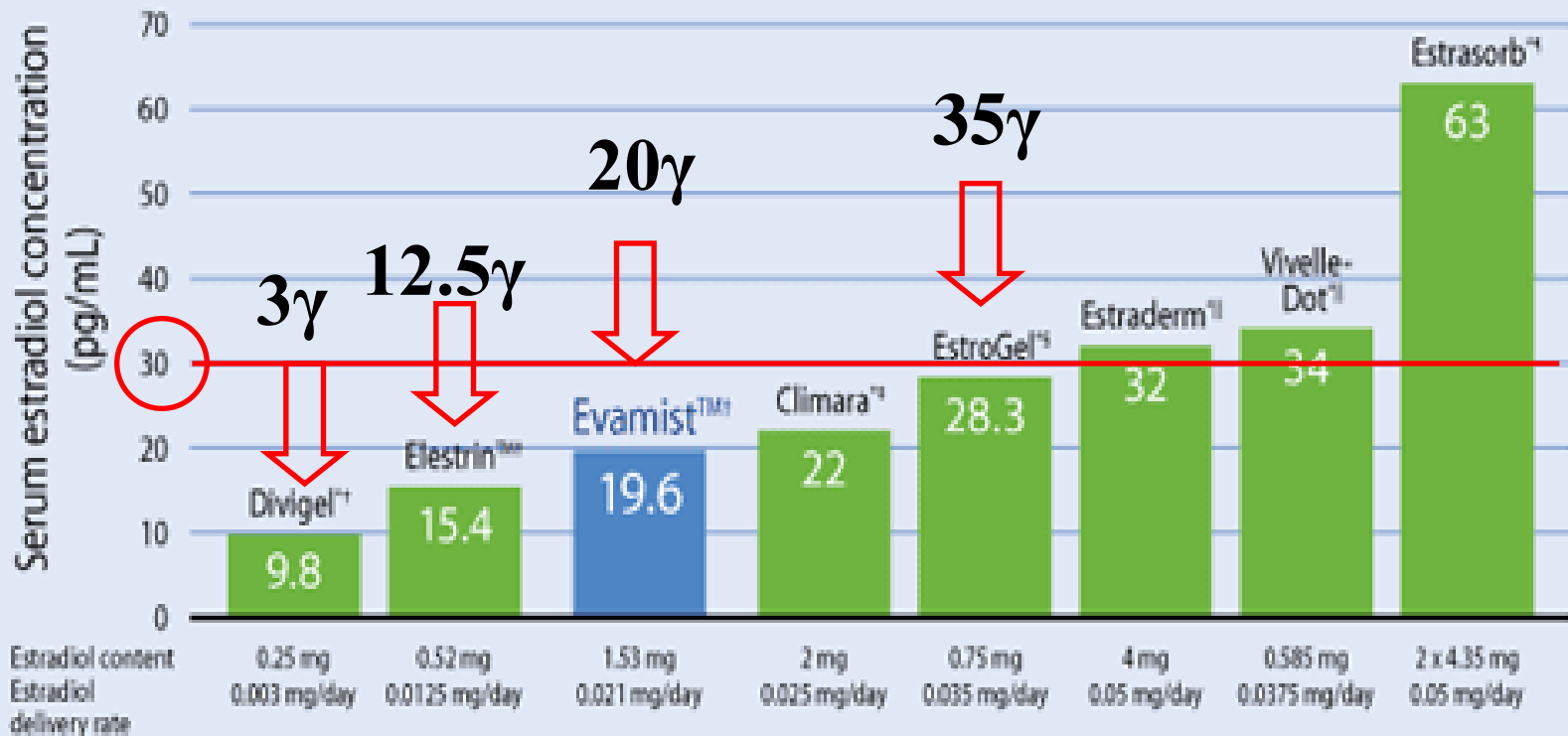
## Οδοί χορήγησης

- Από του στόματος (ένα χάπι ημερησίως)
- Διαδερμικά αυτοκόλλητα (δύο φορές / εβδομάδα)
- Διαδερμικό gel (1-3 ψεκασμοί, ανάλογα με τη δόση)
- Κολπικά υπόθετα

## Τρόποι χορήγησης

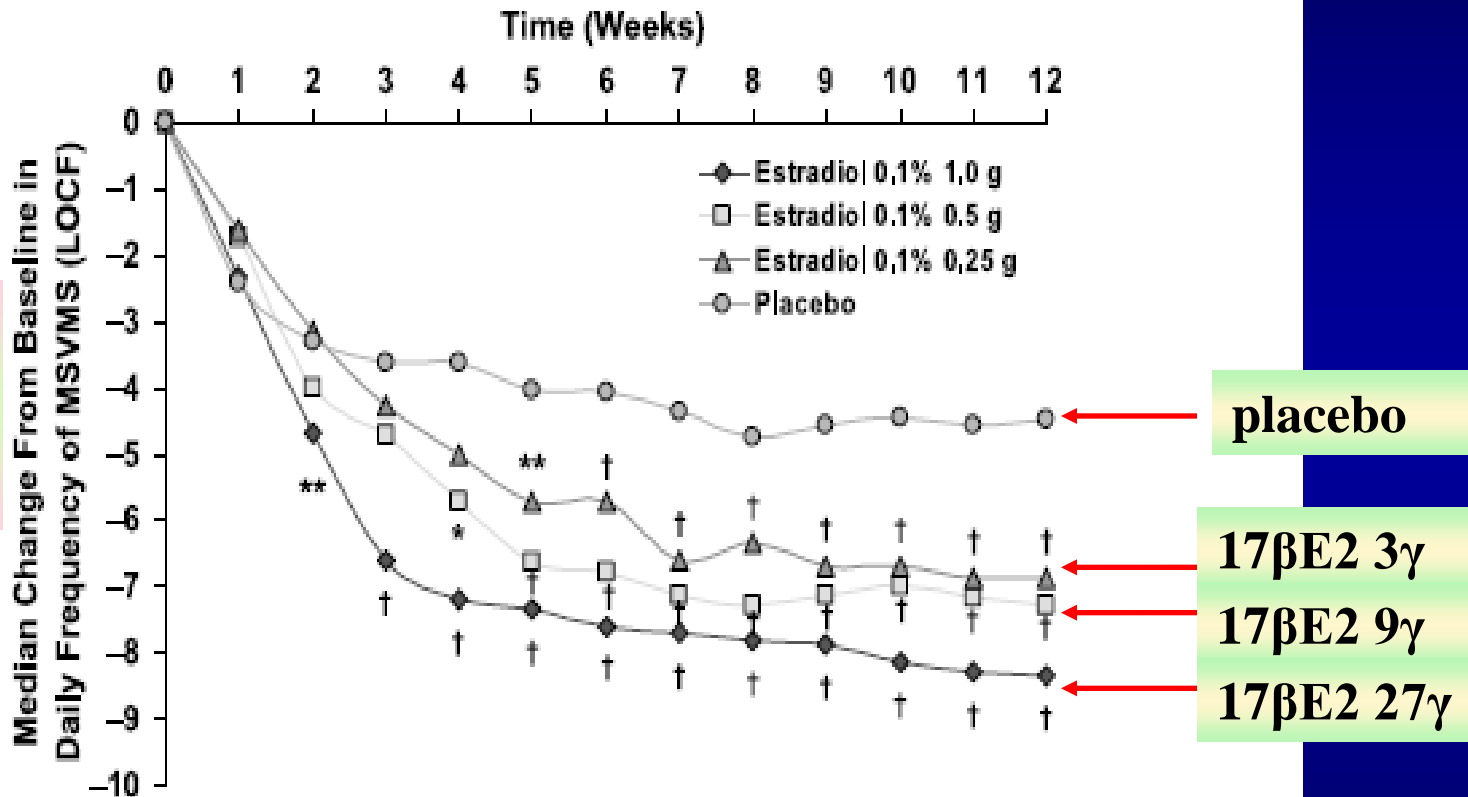
- Κυκλική HT  • Περίοδος κάθε μήνα
- Συνεχής συνδυασμένη HT  • Χωρίς περίοδο
- Μονοθεραπεία με 17βΕ2  • Υστερεκτομία

# Minimum average serum estradiol concentrations observed in studies of Evamist with 1 spray/day and other commonly prescribed transdermal estradiol therapies<sup>\*2-11</sup>



ΟΘ και ποιότητα ζωής

# Ορμονική θεραπεία χαμηλής δόσης και κλιμακτηριακά συμπτώματα - 1

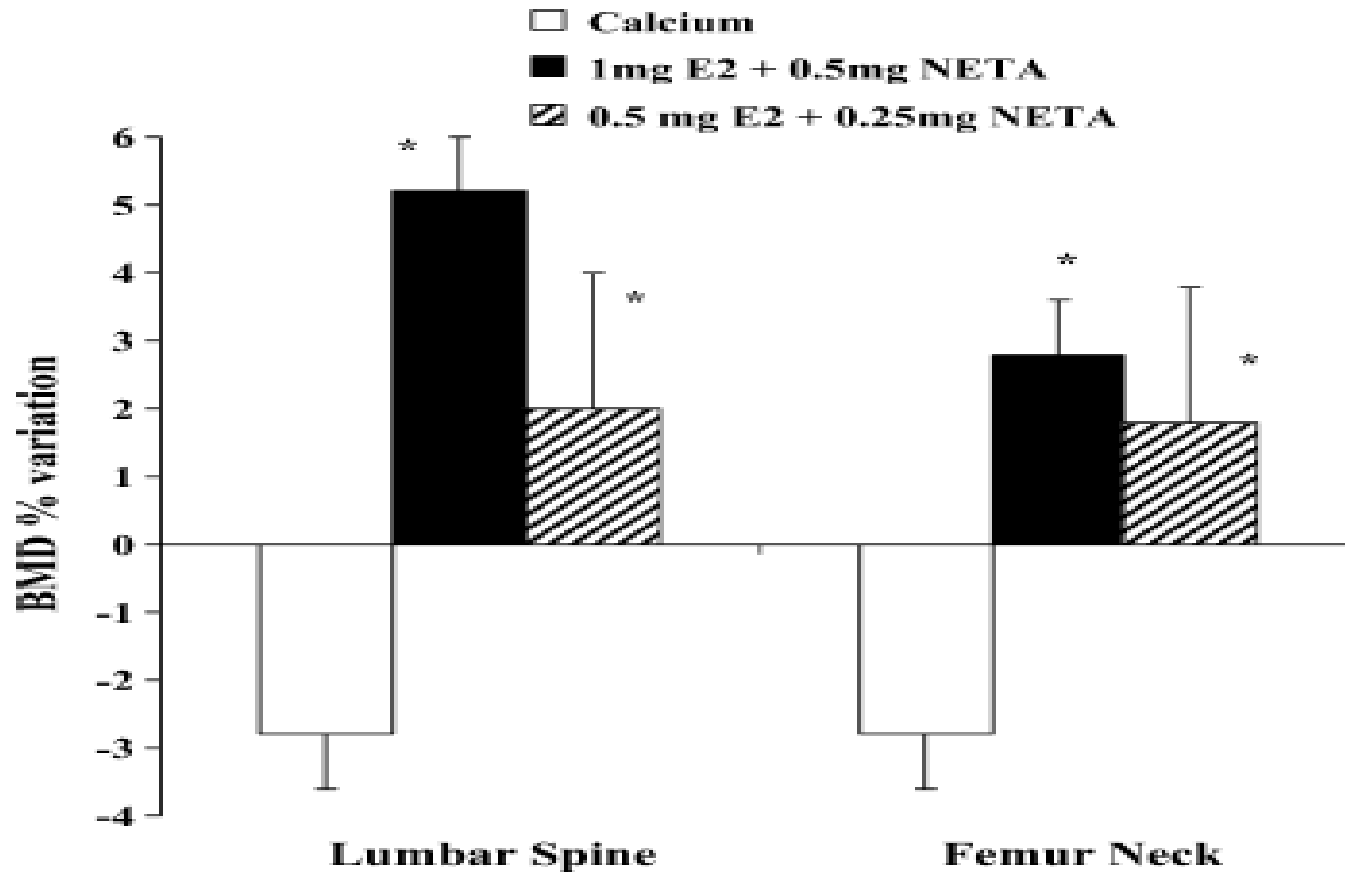


Αριθμός  
εξάψεων  
ημερησίως

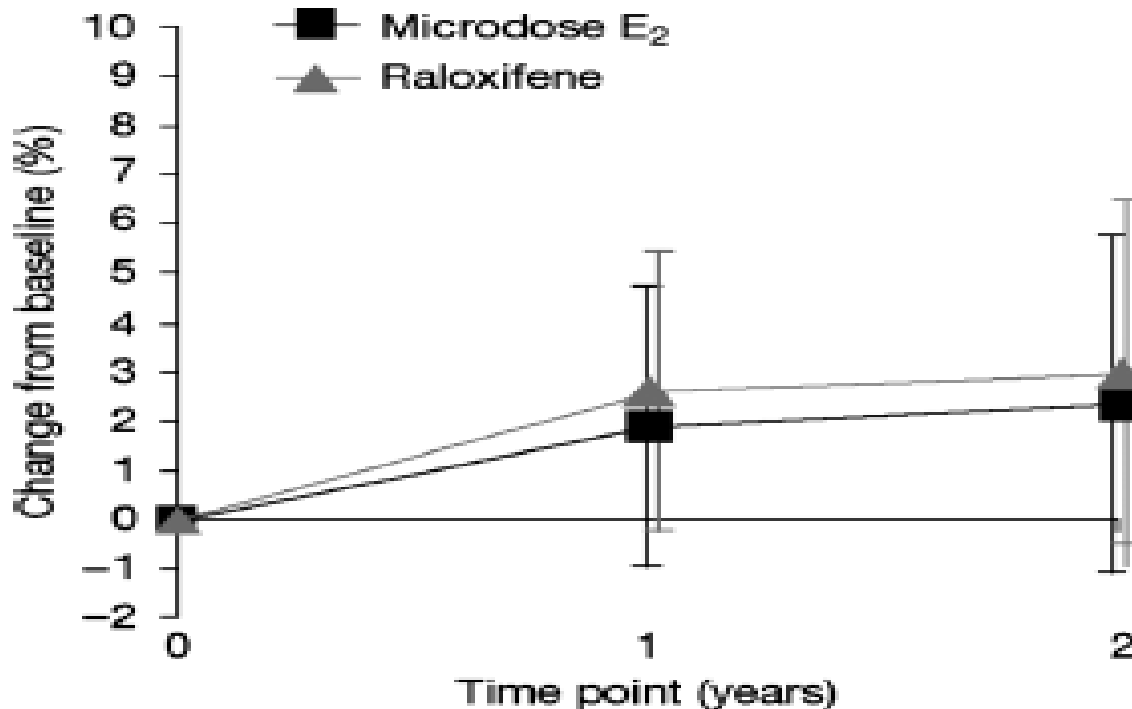
ΟΘ και μετεμμηνοπαυσιακή

οστεοπόρωση

**Η πολύ μικρή δόση ορμονικής θεραπείας (1/4 τυποποιημένης, ultra-low dose) αυξάνει την οστική πυκνότητα και στερείται των ανεπιθύμητων ενεργειών της κλασικής δόσης**



Η ορμονική θεραπεία πολύ χαμηλής δόσης (E2 14γ διαδερμικά) έχει ισότιμη δράση με τη ραλοξιφαίνη στην οστική πυκνότητα σε νέες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες



**FIG. 2.** Relative percent change (mean  $\pm$  SD) from baseline in bone mineral density at the lumbar spine, per protocol set, in postmenopausal women receiving treatment with either microdose E<sub>2</sub> 0.014 mg/day or raloxifene 60 mg/day. E<sub>2</sub>, 17 $\beta$ -estradiol.



# ΟΘ και καρδιαγγειακή νόσος

# Ευεργετικές δράσεις των οιστρογόνων στο καρδιαγγειακό

## Τοπική δράση στο αγγειακό τοίχωμα

- ↓ φλεγμονή
- ↑ αγγειοδιαστολή

## Συστηματική δράση

### Πήξη

- ↓ ινωδογόνο / PAI-1
- ↑ πλασμινογόνο
- ↓ συγκόλληση αιμοπεταλίων

### Καρδιομεταβολικοί παράγοντες

- ↓ LDL, ↑ HDL, ↓ ομοκυστεΐνη
- ↓ WHR, ↑ ινσουλινοευαισθησία

# Δυσμενείς δράσεις των οιστρογόνων στο καρδιαγγειακό

## Τοπική δράση στο αγγειακό τοίχωμα

- Αποσταθεροποίηση ώριμης αθηρωματικής πλάκας ( MMP 2 and 9, VEGF)

## Συστηματική δράση

Πήξη

Καρδιομεταβολικοί παράγοντες

- ↑ παράγοντα VII, V
- ↓ ΑΤΙΙΙ, ΡΙΣ

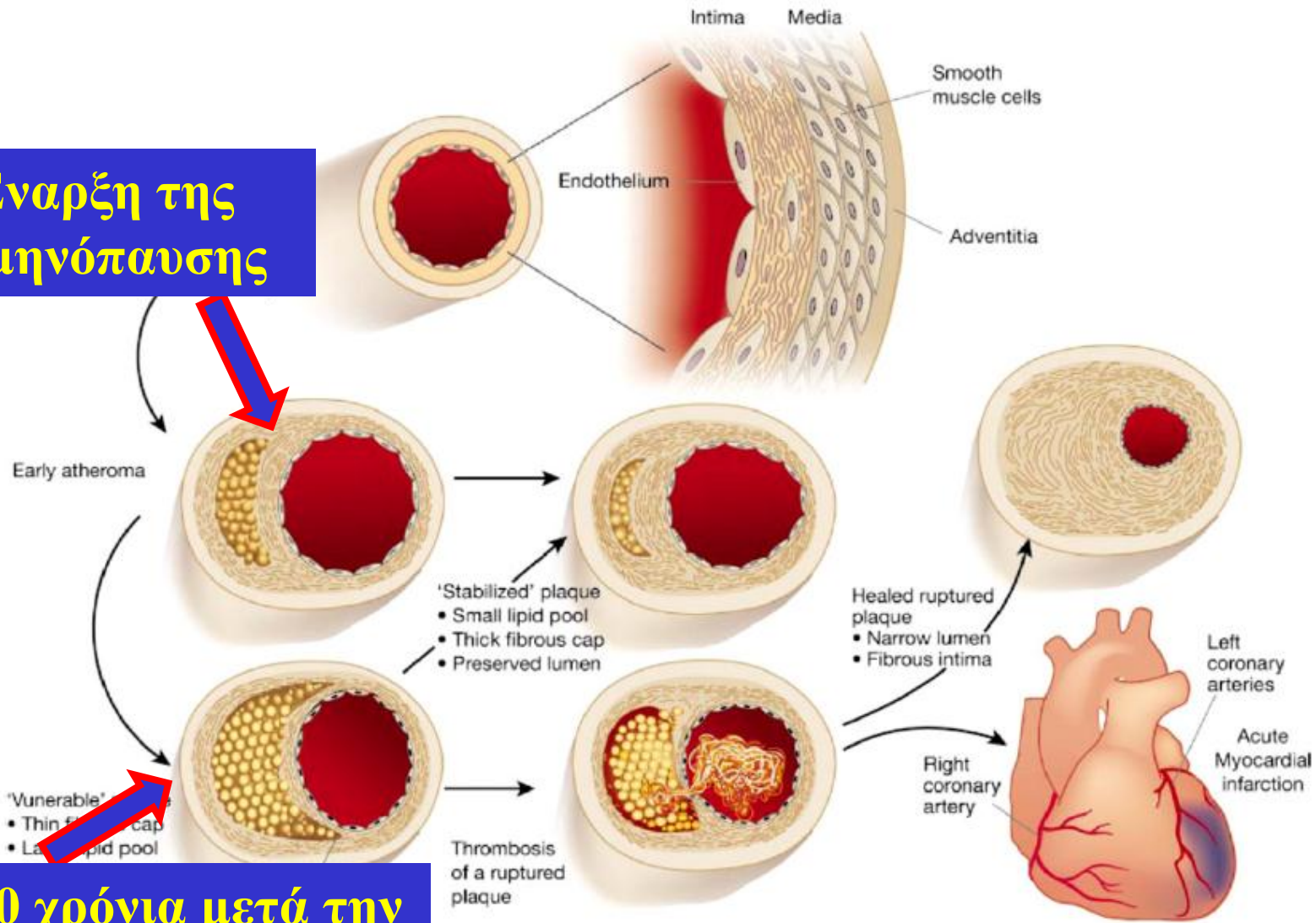
- ↑ τριγλυκερίδια

δισκία

# **The Timing Hypothesis**

**Έγκαιρη χορήγηση ορμονικής θεραπείας**

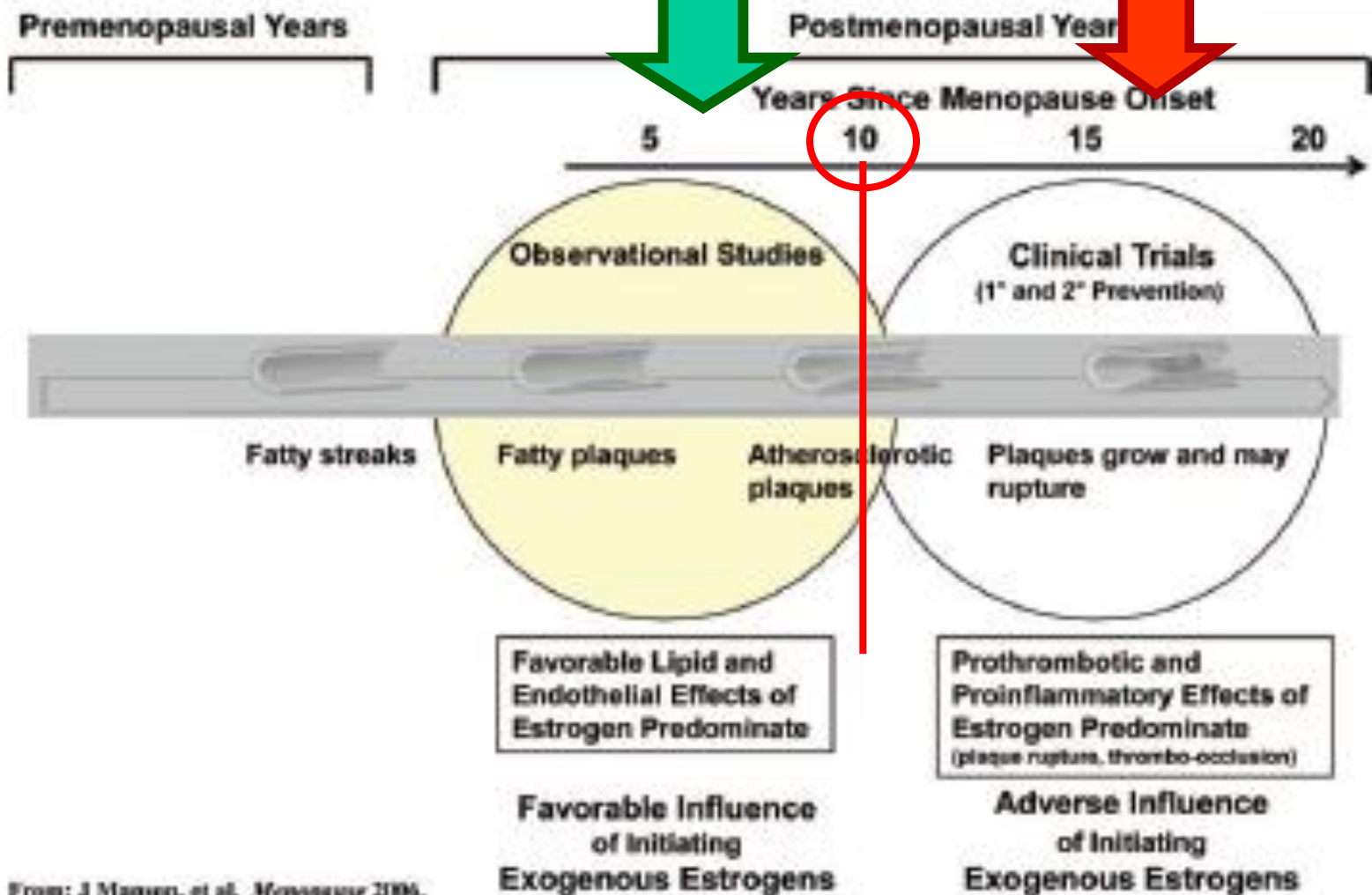
# Έναρξη της εμμηνόπαυσης



>10 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση

όφελος

ζημία



From: J Manson, et al. *Menopause* 2006.

Manson J, J Clin Endocrinol Metab Dec 2008;93:4567

Ορμονική θεραπεία (ΗΤ)

**Καρκίνος μαστού**

# Ορμονική θεραπεία και καρκίνος του μαστού

<b>Μελέτη</b>		<b>RR</b>
<b>Meta-analysis (51 studies)</b>		<b>1.35 <sup>1</sup></b>
<b>NHS</b>	<b>EPT</b>	<b>1.32 <sup>2</sup></b>
<b>WHI</b>	<b>EPT</b>	<b>1.26 <sup>3</sup></b>
<b>WHI</b>	<b>EPT</b>	<b>1.24 <sup>4</sup></b>
<b>MWS</b>	<b>EPT/ET</b>	<b>1.66 <sup>5</sup></b>
<b>WHI</b>	<b>ET</b>	<b>0.77 <sup>6</sup></b>

1 . Lancet 1997;350:1047

2 . Chen WY et al, Ann Intern Med  
2002;137:798

3. Writing Group for WHI, JAMA  
2002;288:321

4. Chlebowski et al, JAMA  
2003;289:3243

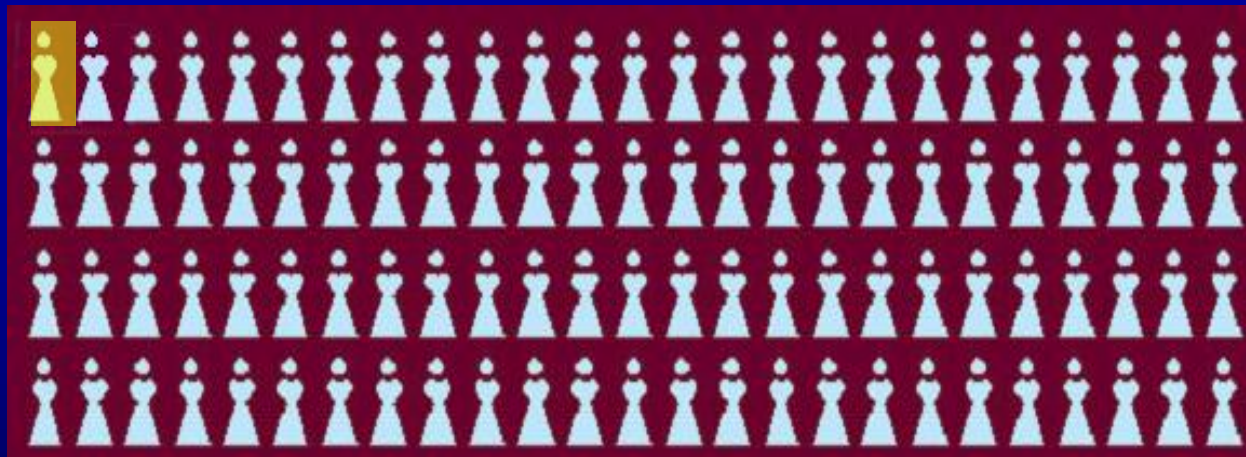
5. Beral V, Lancet 2003;362:419-27

6 . Writing Group for WHI, JAMA  
2004;291:1702



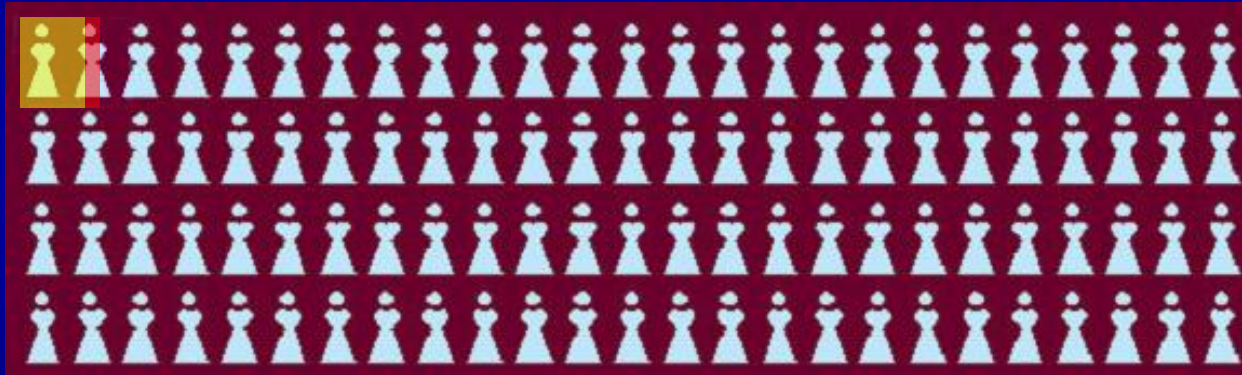
## 8. Ορμονική θεραπεία και απόλυτος κίνδυνος καρκίνου του μαστού

Από τις **1000** γυναίκες ηλικίας 50 ετών που δεν λαμβάνουν ΟΘ, οι **11** θα παρουσιάσουν καρκίνο του μαστού μέχρι την ηλικία των 55 ετών



## 8. Ορμονική θεραπεία και απόλυτος κίνδυνος καρκίνου του μαστού

Από τις **1000** γυναίκες ηλικίας 50 ετών που λαμβάνουν ΟΘ (CEE/MPA) για 5 χρόνια, οι **14** θα παρουσιάσουν καρκίνο του μαστού μέχρι την ηλικία των 55 ετών



**5ετής κίνδυνος οφειλόμενος στην ΟΘ:**

**3 γυναίκες στις 1000**

- Βασικός απόλυτος 5ετής κίνδυνος: 1.113%
- Σχετικός κίνδυνος με ΟΘ: 1.24 (WHI)

# Παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού

## Παράγοντες κινδύνου

RR

- BMI (>29,7 Kg/m<sup>2</sup>) 1.26-2.52
- Αλκοόλ (20g /day x 5 χρόνια) 1.28
- Ορμονική θεραπεία x 5 χρόνια (EPT / WHI) 1.26
- 1<sup>ος</sup> τοκετός > 30 έτη 1.5
- Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού 1.5
- Καλοήθης πάθηση μαστού που χρειάστηκε βιοψία 1.6-2.8
- Αυξημένη μαστογραφική πυκνότητα 2.0-4.0

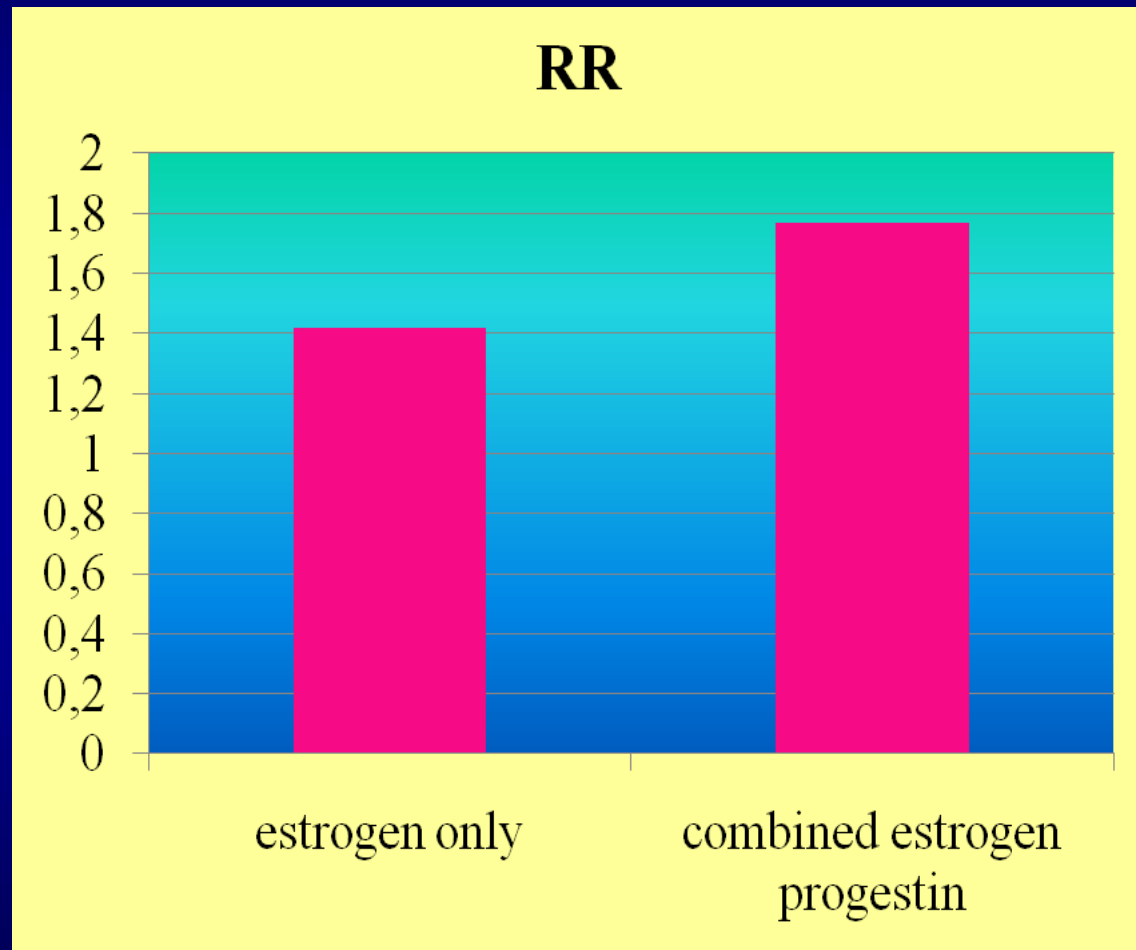
Shah NR, Exp Opin Pharmacotherapy 2006;7(18):2455-63

Pichard C et al, Maturitas 2008;60:19-30

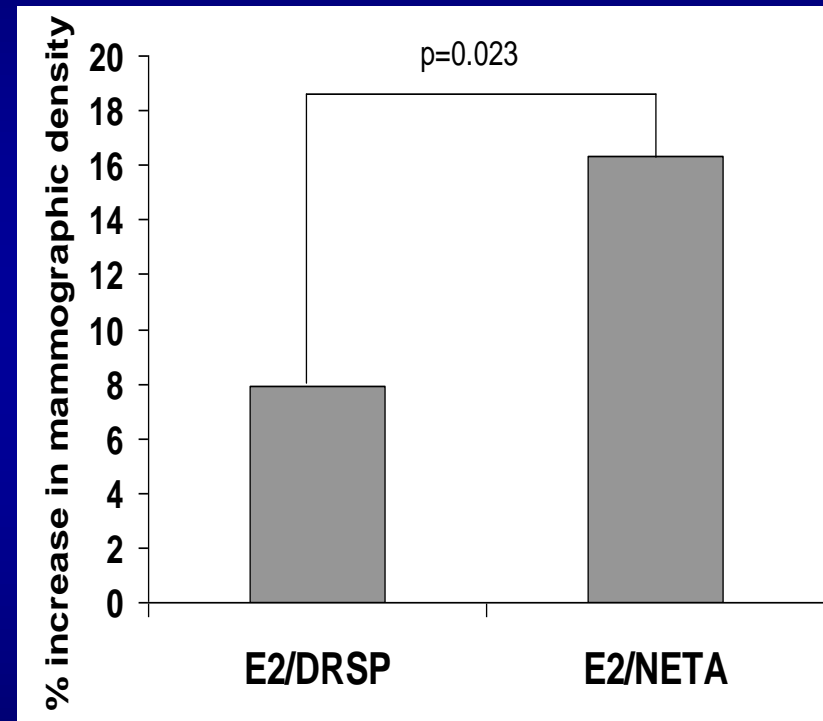
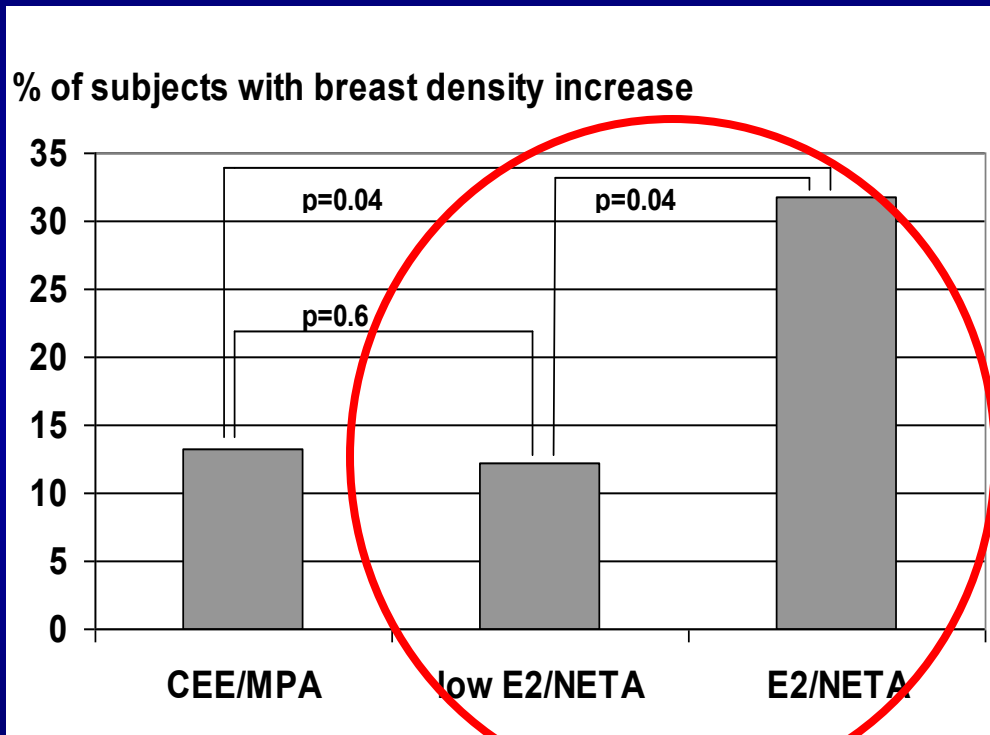
# Εξατομίκευση της ΟΘ σε σχέση με το μαστό

- Μελέτη EPIC 134.000 σε 10 ευρωπαϊκές χώρες
- Παρακολούθηση 8.6 έτη

1. Ο κίνδυνος από την μονοθεραπεία με οιστρογόνα είναι μικρότερος σε σχέση με την συνδυασμένη θεραπεία οιστρογόνου / προγεσταγόνου



## 2. Δόση του οιστρογόνου



Panoulis C, Lambrinoudaki I, Vourtsi A et al, Climacteric 2009;12:240

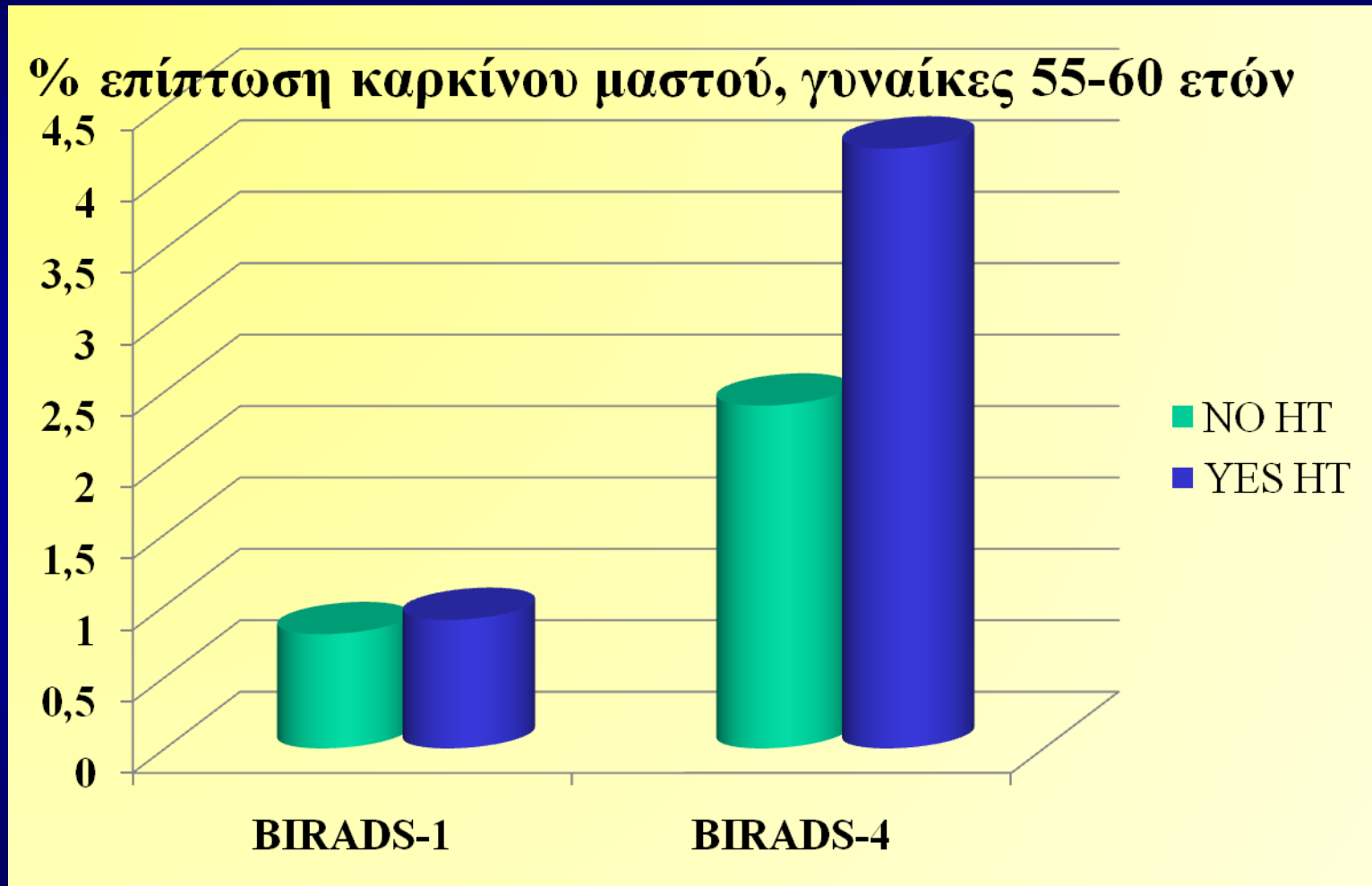
Christodoulakos G, Lambrinoudaki I, Vourtsi A et al, Maturitas 2006;54:78

### 3. Τύπος προγεσταγόνου και καρκίνος του μαστού

- **E3N Study (Γαλλικός πληθυσμός EPIC)**
- **80,391 μετεμμηνοπαυσιακές Γαλλίδες δασκάλες**
- **follow-up: 8.1 χρόνια**

Type of HT	Ductal (n = 1,560)			Lobular (n = 448)		
	No. of Cases	Relative Risk*	95% CI	No. of Cases	Relative Risk*	95% CI
Any HT	998	1.3	1.1 to 1.4	317	1.5	1.2 to 1.9
Estrogen alone	52	1.3	0.9 to 1.7	12	1.2	0.7 to 2.3
Estrogen+progesterone	87	1.0	0.8 to 1.3	24	1.1	0.7 to 1.7
Estrogen+dydrogesterone	70	1.1	0.9 to 1.4	28	1.7	1.1 to 2.6
Estrogen+other progestagens	334	1.6	1.3 to 1.8	113	2.0	1.5 to 2.7
Others/unknown‡	101	1.2	0.9 to 1.5	25	1.1	0.7 to 1.8
Mixed use§	354	1.2	1.0 to 1.4	115	1.5	1.1 to 2.0
P		<.001			.02	

## 4. Ορμονική θεραπεία και μαστογραφική πυκνότητα



Kerlikowske K et al, J Clin Oncol. 2010 Aug 20;28(24):3830-7



# Ορμονική θεραπεία και μαστός - σύνοψη

- Ο απόλυτος κίνδυνος από την ΟΘ στις περισσότερες περιπτώσεις είναι κλινικά μη σημαντικός
  - Σωστή αξιολόγηση της γυναίκας
  - Μονοθεραπεία με E όπου αυτό είναι εφικτό
  - Χαμηλότερη δυνατή δόση
  - Χρήση φυσικής προγεστερόνης
  - Ετήσια αξιολόγηση και επαναπροσδιορισμός ενδείξεων και δοσολογίας

# Ορμονική θεραπεία (ΗΤ)

**Φλεβική θρομβοεμβολή (VTE)**

## Ορμονική θεραπεία και φλεβική θρόμβωση (VTE)

- Ο απόλυτος κίνδυνος στις μικρές ηλικίες είναι κλινικά ασήμαντος
- Σχετικός κίνδυνος VTE από ΟΘ από του στόματος: 2.06 (WHI)
- Ο κίνδυνος αυξάνεται με την ηλικία, το BMI και το κάπνισμα
- Μετάλλαξη Leiden παράγοντα V: 7 φορές αύξηση κινδύνου για VTE

# Μελέτη E3N: η οδός χορήγησης του οιστρογόνου και το είδος του προγεσταγόνου επηρεάζουν τον κίνδυνο VTE

**Table 2. Hazard Ratios of Idiopathic Venous Thromboembolism in Relation to Both Estrogenes by Route of Administration and Concomitant Progestogens**

Treatment	Cases n=549	Person-Years 811 643	Hazard Ratios (95% Confidence Intervals)	
			Age-Adjusted	Multivariable Adjusted*
Never use	181	291399	1 [reference]	1 [reference]
Past use	66	100943	1.0 (0.7–1.3)	1.1 (0.8–1.5)
Current use of oral estrogenes	81	93211	1.5 (0.9–2.3)	1.7 (1.1–2.8)
Current use of transdermal estrogenes	174	268481	1.1 (0.7–1.6)	1.1 (0.8–1.8)
No progestogens use	26	46163	...	...
Current use of micronized progesterone	47	87959	0.9 (0.6–1.4)	0.9 (0.6–1.5)
Current use of pregnane derivatives	91	125804	1.3 (0.8–1.9)	1.3 (0.9–2.0)
Current use of norpregnane derivatives	69	78855	1.7 (1.1–2.6)	1.8 (1.2–2.7)
Current use of nortestosterone derivatives	22	22911	1.4 (0.8–2.5)	1.4 (0.7–2.4)

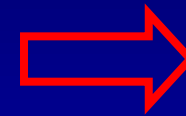
# Η διαδερμική ορμονική θεραπεία δεν αυξάνει τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής

Current use of hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism

	Cases* n=23505	Controls* n=231562	Crude rate ratio	Adjusted rate ratio (95% CI)**
No use†	19849 (84.4)	201985 (87.2)	1.00	1.00 (Reference)
Tibolone	148 (0.6)	1651 (0.7)	0.94	0.92 (0.77 - 1.10)
Oestrogen	1004 (4.3)	7851 (3.4)	1.37	1.32 (1.23 - 1.42)
Oral	729 (3.1)	5105 (2.2)	1.53	1.49 (1.37 - 1.63)
Patch	273 (1.2)	2721 (1.2)	1.07	1.01 (0.89 - 1.16)
Oestrogen- Progestogen	1375 (5.8)	10420 (4.5)	1.43	1.48 (1.39 - 1.58)
Oral	1277 (5.4)	9342 (4.0)	1.48	1.54 (1.44 - 1.65)
Patch	92 (0.4)	1043 (0.5)	0.95	0.96 (0.77 - 1.20)

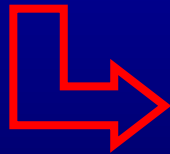
## Ορμονική θεραπεία και φλεβική θρόμβωση (VTE)

- Μη καπνίστρια
- Φυσιολογικό σωματικό βάρος
- Αρνητικό ατομικό ή οικ. ιστορικό VTE



**Κίνδυνος  
κλινικά  
ασήμαντος**

**Σε γυναίκες αυξημένου κινδύνου**



- Διαδερμική Ε
- Φυσική προγεστερόνη

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η ορμονική θεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων και την αναβάθμιση της ποιότητας της ζωής των συμπτωματικών εμμηνοπαυσιακών γυναικών
- Η ορμονική θεραπεία προλαμβάνει την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και μειώνει τον κίνδυνο κατάγματος
- Εάν δοθεί εντός των πρώτων 10 ετών μετά την εμμηνόπαυση η ΟΘ έχει ευεργετική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - 2

- Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού ελαχιστοποιείται με τη χρήση χαμηλών δόσεων οιστρογόνων και φυσικής προγεστερόνης
- Ο κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης ελαχιστοποιείται με τη χρήση διαδερμικών οιστρογόνων
- Για τις περισσότερες γυναίκες τα προσδοκώμενα οφέλη είναι πολλαπλά και οι κίνδυνοι μη ουσιαστικοί σε κλινικό επίπεδο. Έτσι η ορμονική θεραπεία μπορεί να δοθεί με ασφάλεια



# Αθήνα 2012:

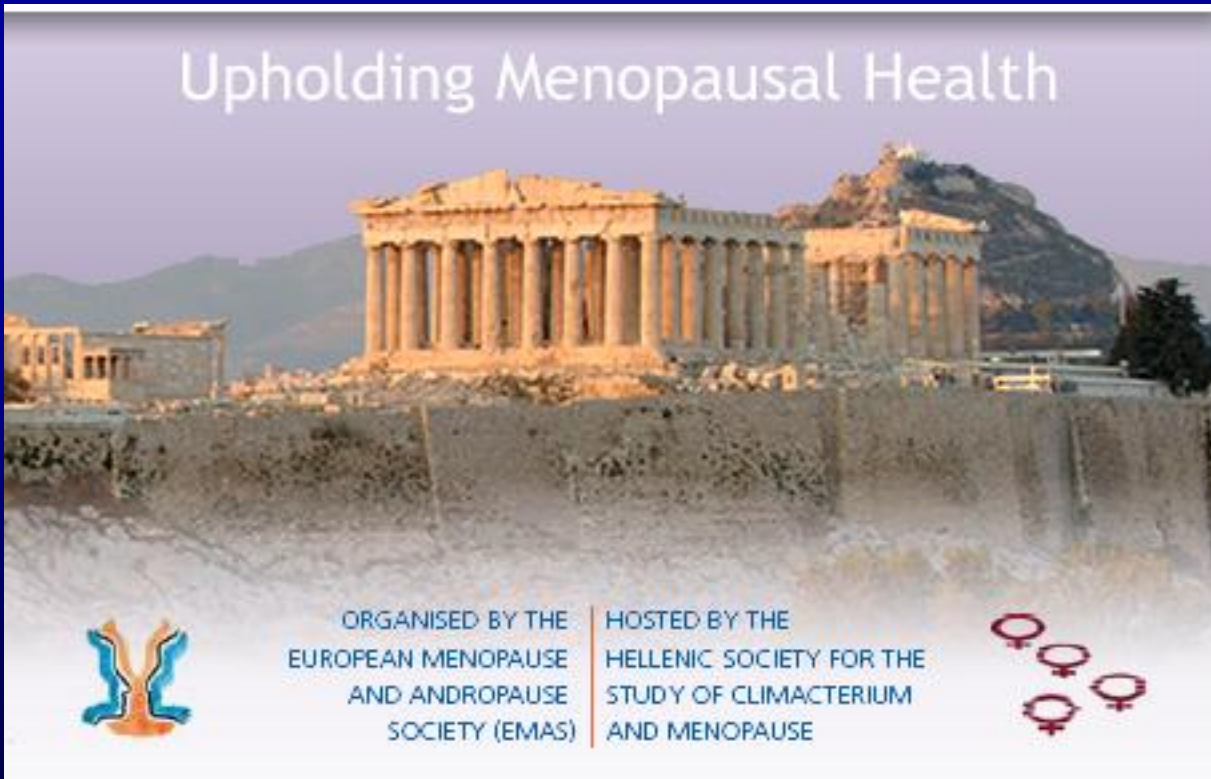
## 9<sup>ο</sup> Ευρωπαϊκό Συνέδριο Εμμηνόπαυσης



9TH EUROPEAN CONGRESS ON  
**MENOPAUSE AND ANDROPAUSE**  
ATHENS, GREECE, 28-31 MARCH, 2012



Upholding Menopausal Health



ORGANISED BY THE  
EUROPEAN MENOPAUSE  
AND ANDROPAUSE  
SOCIETY (EMAS)

HOSTED BY THE  
HELLENIC SOCIETY FOR THE  
STUDY OF CLIMACTERIUM  
AND MENOPAUSE

