



# Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

**Dr. Παναγιώτης Γ. Αναγνωστής**

*MD, MSc, PhD, FRSPH*

Ενδοκρινολόγος

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.

Υπεύθυνος Ενδοκρινολογικού Τμήματος ΕΛ.ΑΣ.

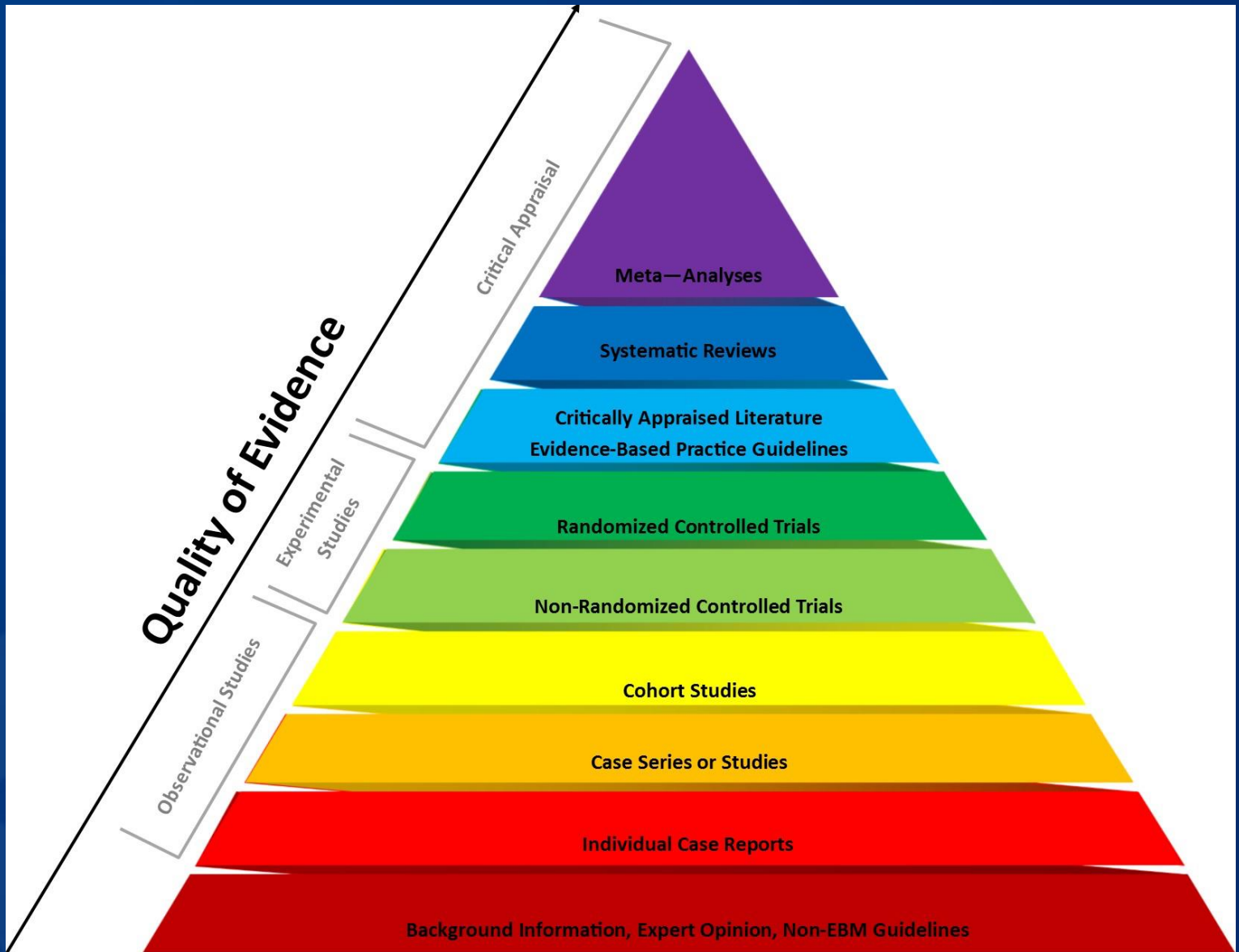
Επ. Συνεργάτης Α΄ Μαιευτικής-Γυναικολογικής &

Γ΄ Ορθοπαιδικής Κλινικής Α.Π.Θ.

# Δήλωση συμφερόντων

Καμία

- “Πιστεύω”
- “Θεωρώ”
- “Νομίζω”



Των δ' ως λόγου μόνου ξυμπεραινομένων  
μη εἴη επαύρασθαι,  
των δε ως έργου ενδείξιος

Ιπποκράτης

Των δ' ως λόγου μόνου ξυμπεραινομένων  
μη εἴη επαύρασθαι,  
των δε ως έργου ενδείξιος

Ιπποκράτης

Μη βγάζετε συμπεράσματα  
που προκύπτουν μόνο από τη σκέψη,  
αλλά που αποδεικνύονται με την πράξη

# Ερώτημα 1ο

Σχετίζεται η ηλικία εμμηνόπαυσης με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος;

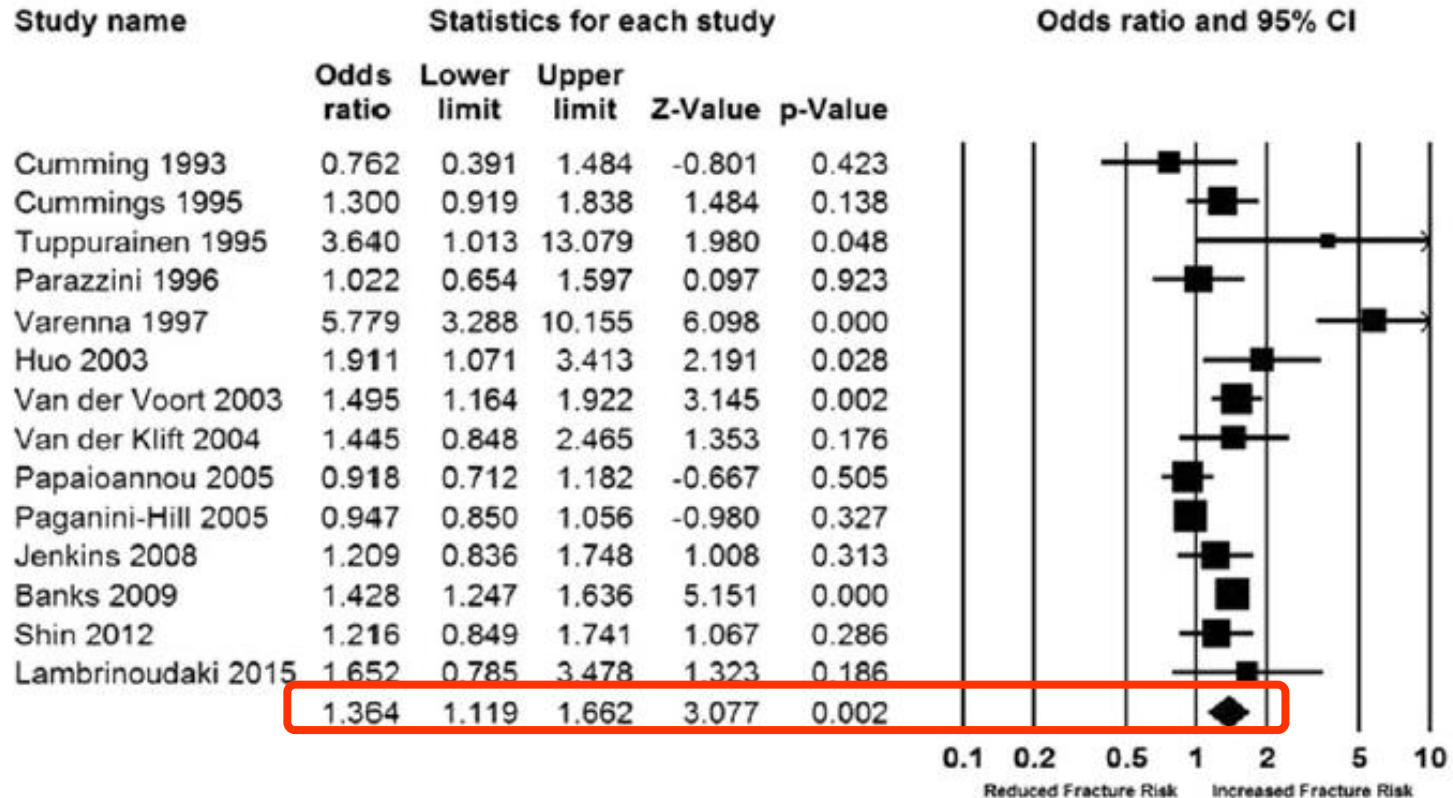


## Association between age at menopause and fracture risk: a systematic review and meta-analysis

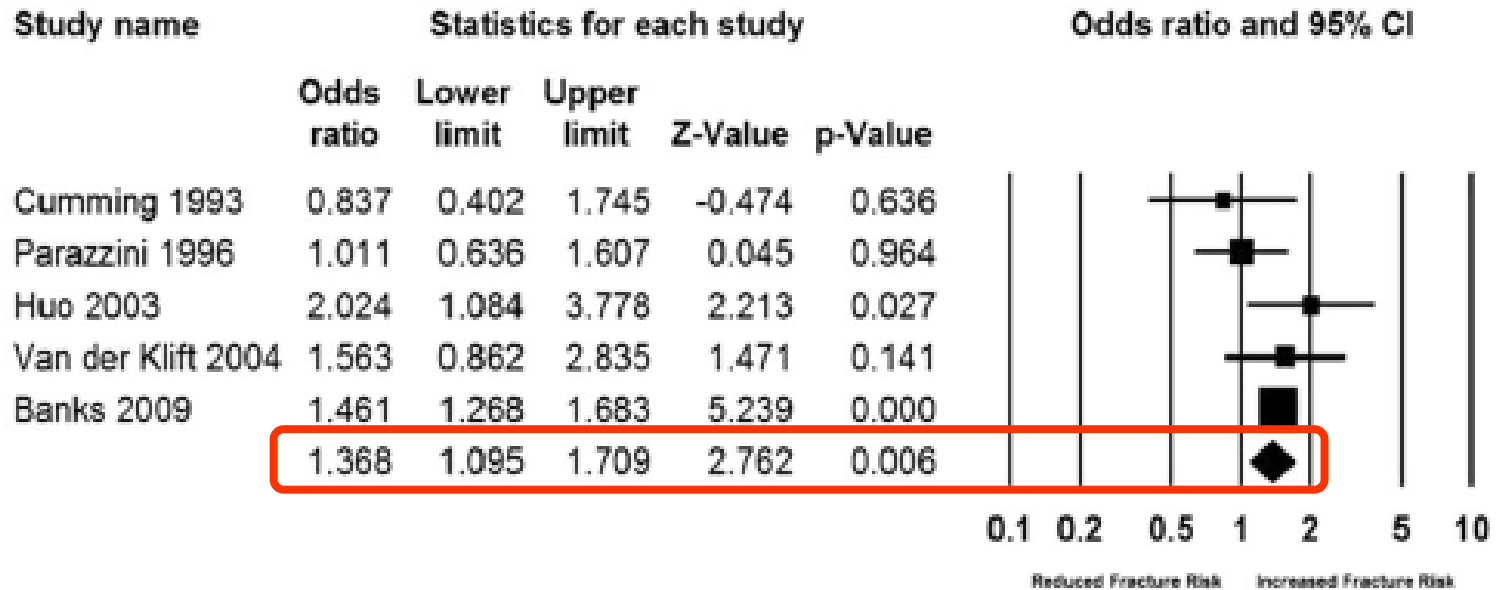
Panagiotis Anagnostis<sup>1,2,3</sup> · Pavlos Siolos<sup>2,3</sup> · Nifon K. Gekas<sup>2,3</sup> · Nikoletta Kosmidou<sup>2,3</sup> · Aikaterini-Maria Artzouchaltzi<sup>2,3</sup> · Konstantinos Christou<sup>2,3</sup> · Stavroula A. Paschou<sup>4</sup> · Michael Potoupnis<sup>3,5</sup> · Eustathios Kenanidis<sup>3,5</sup> · Eleftherios Tsiridis<sup>3,5</sup> · Irene Lambrinoudaki<sup>6</sup> · John C. Stevenson<sup>7</sup> · Dimitrios G. Goulis<sup>1</sup>

- 18 μελέτες
- 462.393 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- 12.130 κατάγματα

## EM vs menopause > 45 yrs



## EM vs menopause > 50 yrs



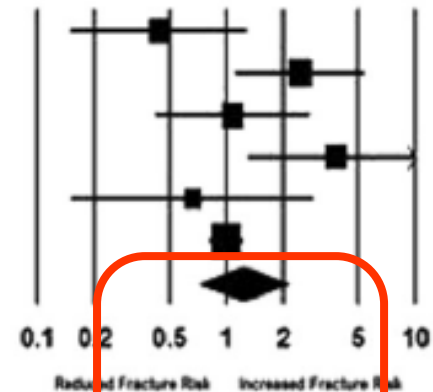
**A****POI vs menopause > 40 yrs**

Study name

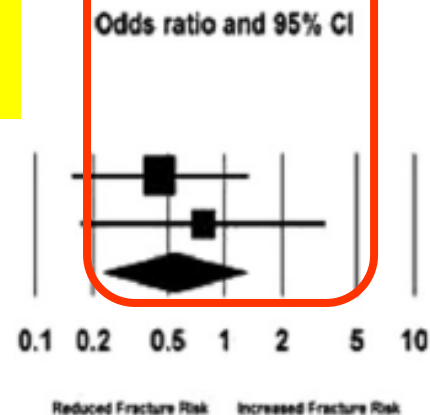
Statistics for each study

Odds ratio and 95% CI

	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Parazzini 1996	0.441	0.152	1.284	-1.502	0.133
Lespessailles 2009	2.450	1.121	5.356	2.245	0.025
Tremolieres 2010	1.080	0.426	2.741	0.163	0.871
Pfister 2013	3.796	1.318	10.929	2.472	0.013
Lambrinouadaki 2015	0.665	0.153	2.888	-0.545	0.586
Sullivan 2015	0.998	0.820	1.214	-0.024	0.981
	1.235	0.726	2.099	0.779	0.436

**B****POI vs menopause > 45 yrs****Επίδραση της ΘΟΥ;**

	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Parazzini 1996	0.454	0.156	1.323	-1.448	0.148
Lambrinouadaki 2015	0.774	0.176	3.407	-0.339	0.735
	0.545	0.229	1.297	-1.372	0.170



# Ερώτημα 2ο

Τι περιλαμβάνει η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ);

# Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

## Οιστρογόνα

- 17β-οιστραδιόλη, συζευγμένα οιστρογόνα (CEE)
- **Οδός χορήγησης**
  - Από του στόματος
  - Διαδερμικά (αυτοκόλλητα ή gel)
  - Εμφυτεύματα
  - Διακολπικά

# Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

## Προγεσταγόνα

### A. Ομοιάζοντα της φυσικής προγεστερόνης

Πρεγνάνες

Μεδροξυπρογεστερόνη  
οξική κυπροτερόνη,  
δεϋδρογεστερόνη

19-νορπρεγνάνες (νορμεγεστρόλη)

### B. Ομοιάζοντα της τεστοστερόνης (παράγωγα της 19-νορ-τεστοστερόνης)

Οιστράνες (νορεθιστερόνη)

Γονάνες (λεβονογεστρέλη)

### • Οδός χορήγησης

- Από του στόματος
- Διακολπικά, ενδομήτρια, διαδερμικά

# Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

## Οιστρογόνο

- Χορήγηση καθημερινώς, ίδια ώρα της ημέρας (p.o) ή 2/εβδομάδα (διαδερμικά)
- Συνήθης δόση
  - Από του στόματος
    - 17β-estradiol: 1-2mg/ημέρα
    - Conjugated estrogens 0,3-0,625 mg/ημέρα
  - Διαδερμικά
    - Oestradiol patch: 25-50 μg 2/εβδομάδα
    - Oestradiol gel: 1-5 g/ημέρα
  - Εμφυτεύματα
    - 50 mg/6μήνες

# Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

## Προγεσταγόνο

A. Χορήγηση 12-14 ημέρες (κυκλικό σχήμα)

Εμφάνιση εμμήνου ρύσεως

B. Χορήγηση καθημερινά (συνεχές σχήμα)

Χωρίς εμφάνιση εμμήνου ρύσεως

- Δεν χορηγείται σε γυναίκες με ιστορικό υστερεκτομής
- Η δοσολογία ανάλογη του οιστρογόνου

# Ερώτημα 3ο

Ποια είναι τα οφέλη της ΘΟΥ στην οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο κατάγματος;

# Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density

The Women's Health Initiative Randomized Trial

- Τυχαιοποιημένη μελέτη, 16.608 υγιείς, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 50-79 ετών, 5,6 έτη παρακολούθησης
- Ομάδα παρέμβασης (n=8506):  
CEE 0.625 mg/d & medroxyprogesterone acetate 2.5 mg/d
- Placebo (n=8102)

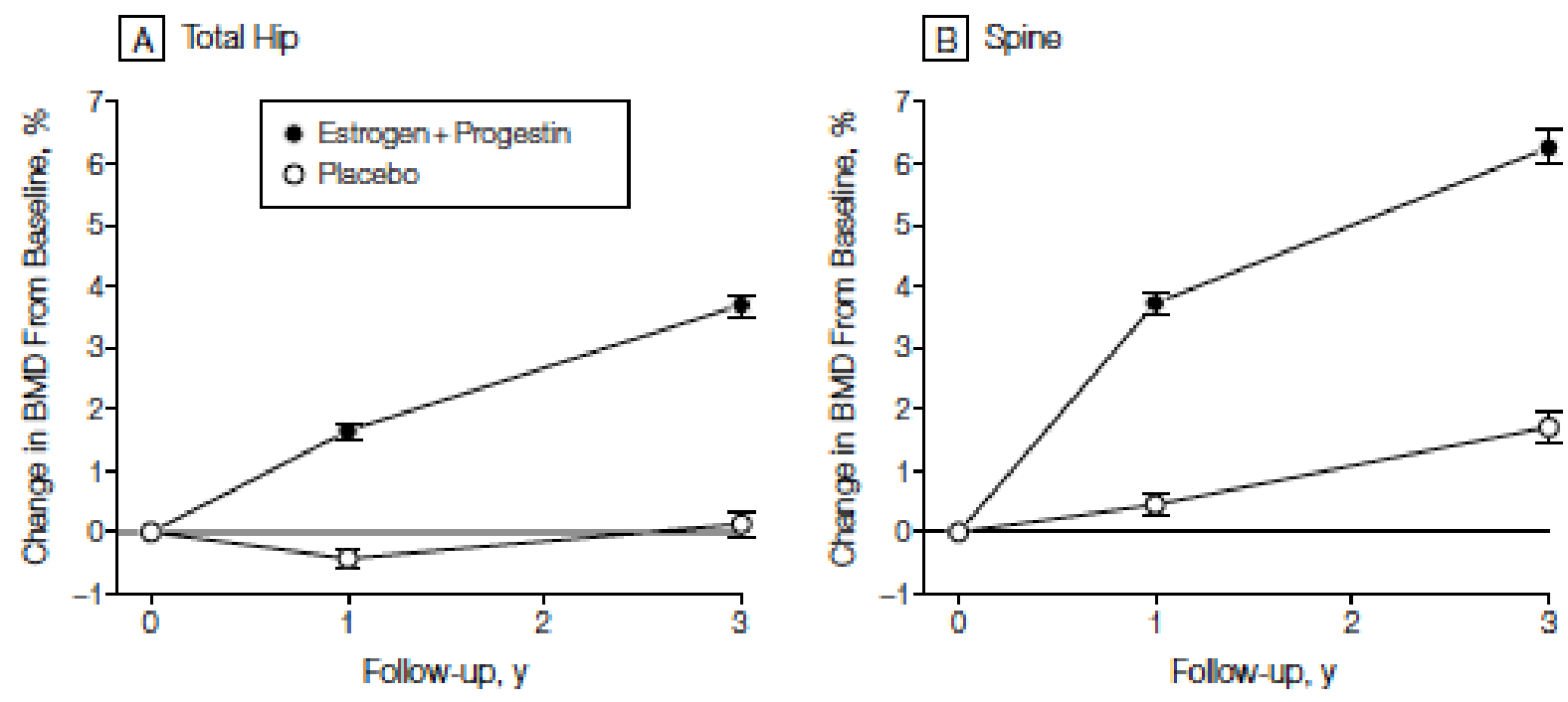
**Table 1.** Baseline Characteristics by Randomization Assignment\*

Characteristics	Estrogen + Progestin (n = 8506)	Placebo (n = 8102)	P Value
Age at screening, y			
50-59	2839 (33.4)	2683 (33.1)	.80
60-69	3853 (45.3)	3657 (45.1)	
70-79	1814 (21.3)	1762 (21.8)	
Mean (SD)	63.2 (7.10)	63.3 (7.10)	.39
Years since menopause			
<10	2782 (36.23)	2712 (36.12)	.97
10-19	3047 (39.68)	2994 (39.87)	
≥20	1850 (24.09)	1803 (24.01)	

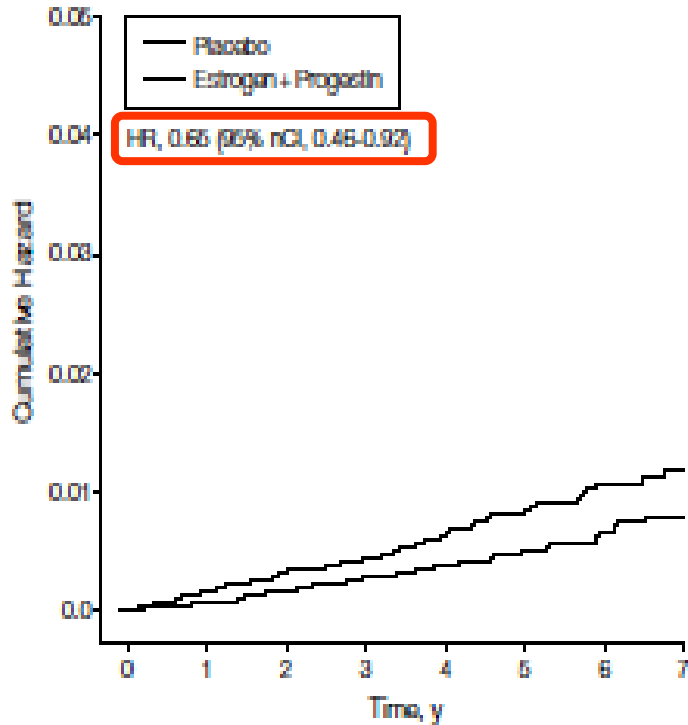
**Table 1.** Baseline Characteristics by Randomization Assignment\* (cont)

Characteristics	Estrogen + Progestin (n = 8506)	Placebo (n = 8102)	P Value
Spine BMD, mean (SD), g/cm <sup>2</sup> ‡	0.94 (0.16)	0.95 (0.16)	.87
Spine BMD T score, mean (SD)‡	-1.30 (1.39)	-1.26 (1.42)	.87

**Figure 3.** Mean Percentage Change In Total Hip and Spine BMD During 3 Years of Follow-up

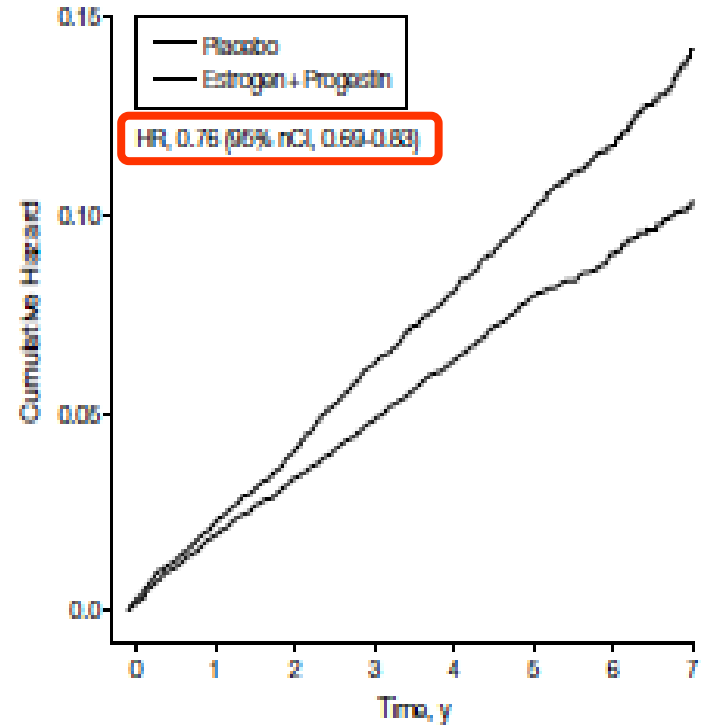


Vertebral Fracture



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7
Placebo	8102	8013	7928	7848	7652	6483	2738	997
Estrogen + Progestin	8606	8403	8333	8255	8045	6860	3090	1355

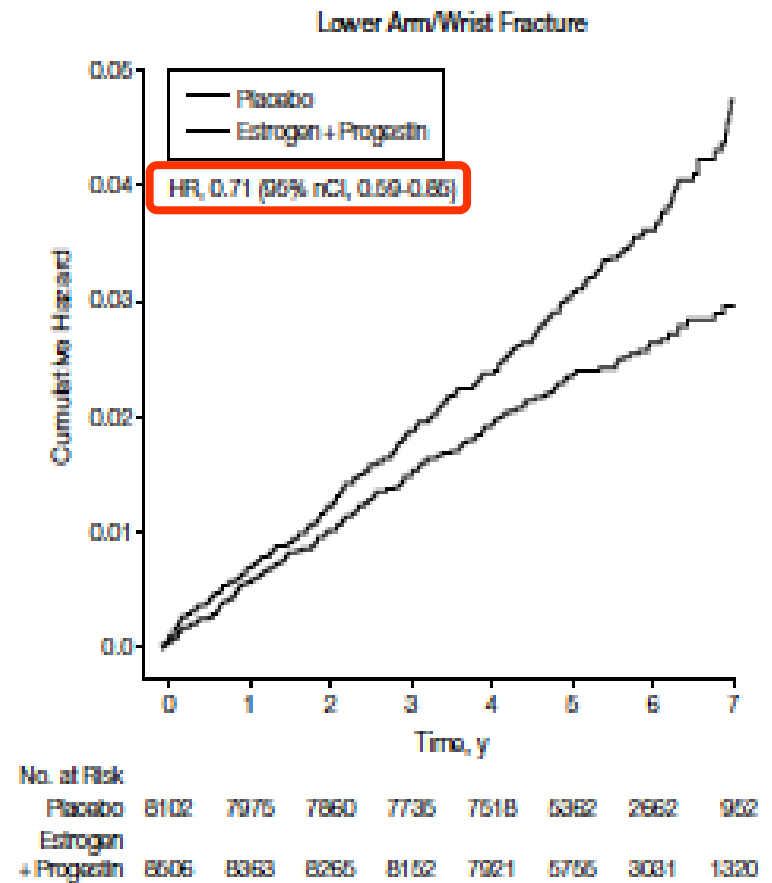
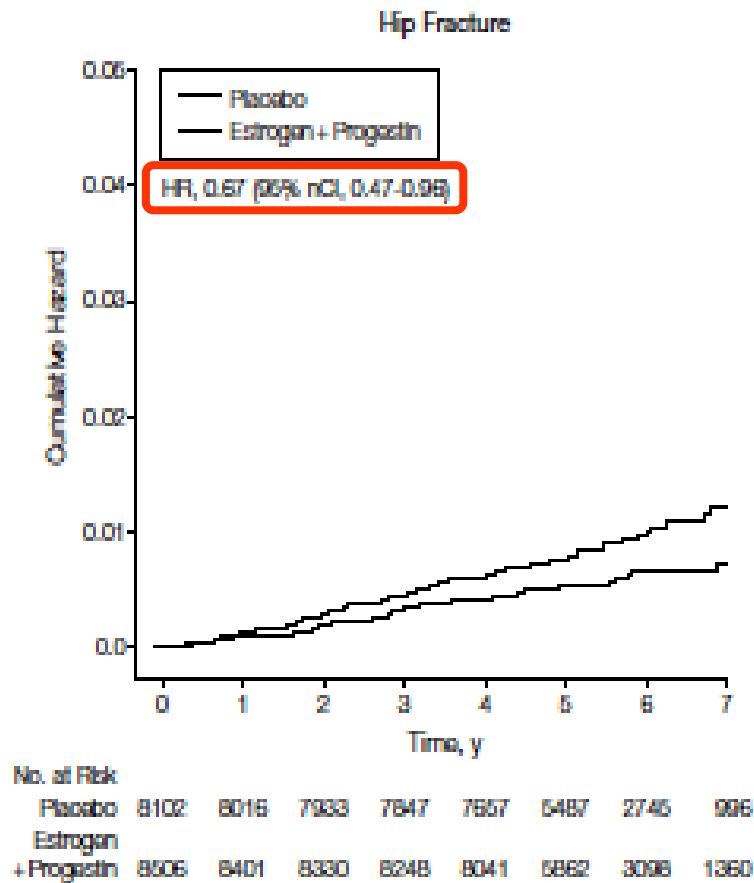
Total Fracture



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7
Placebo	8102	7862	7544	7397	7085	4974	2445	865
Estrogen + Progestin	8606	8256	8074	7884	7577	5441	2849	1231

HR indicates hazard ratio; nCI, nominal confidence interval.

**Figure 2.** Kaplan-Meier Estimates of Cumulative Hazards for Fracture























**Table 3.** Hazard Ratio of Total Fractures by Randomization Assignment and Stratification\*

Outcomes	Estrogen + Progestin, No. (%) (N = 8506)†	Placebo, No. (%) (N = 8102)†	Hazard Ratio (95% Nominal Confidence Interval)	P Value for Interaction
Total population	733 (1.52)	896 (1.99)	0.76 (0.69-0.83)	
Age at screening, y				
50-54	67 (1.05)	90 (1.53)	0.68 (0.49-0.93)	.47
55-59	124 (1.18)	126 (1.29)	0.91 (0.71-1.16)	
60-64	168 (1.53)	184 (1.85)	0.80 (0.65-0.98)	
65-69	161 (1.53)	238 (2.35)	0.68 (0.49-0.93)	
70-74	142 (2.11)	174 (2.61)	0.81 (0.65-1.01)	
75-79	71 (2.38)	84 (3.09)	0.73 (0.53-1.00)	
Years since menopause				
<10	187 (1.17)	221 (1.44)	0.80 (0.66-0.98)	.95
10-19	255 (1.55)	327 (2.03)	0.75 (0.64-0.89)	
≥20	200 (2.03)	257 (2.69)	0.74 (0.61-0.89)	
Body mass index‡				
<25	237 (1.62)	312 (2.25)	0.71 (0.60-0.84)	.18
25 to <30	245 (1.44)	308 (1.94)	0.75 (0.63-0.89)	
≥30	246 (1.51)	270 (1.79)	0.82 (0.69-0.97)	
Smoking				
Current	71 (1.45)	84 (1.80)	0.79 (0.57-1.08)	.77
Never/past	656 (1.54)	795 (2.00)	0.76 (0.69-0.84)	
Falls in past 12 mo				
0	392 (1.40)	519 (1.85)	0.74 (0.65-0.85)	.84
1	145 (1.59)	169 (1.99)	0.82 (0.65-1.02)	
≥2	115 (2.05)	139 (2.65)	0.76 (0.59-0.97)	
Total calcium intake at baseline, mg/d				
<600	171 (1.50)	204 (1.93)	0.78 (0.64-0.96)	.81
600-1200	293 (1.56)	359 (2.02)	0.76 (0.65-0.89)	
≥1200	249 (1.53)	304 (1.98)	0.76 (0.64-0.89)	

RESEARCH ARTICLE

# Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review

Guo-Qiang Zhang <sup>1\*</sup>, Jin-Liang Chen<sup>2</sup><sup>e</sup>, Ying Luo<sup>3</sup><sup>e</sup>, Maya B. Mathur <sup>4</sup><sup>e</sup>,  
Panagiotis Anagnostis <sup>5</sup>, Ulugbek Nurmatov<sup>6</sup><sup>e</sup>, Madar Talibov <sup>7</sup>, Jing Zhang<sup>8</sup><sup>e</sup>, Catherine  
M. Hawrylowicz <sup>9</sup>, Mary Ann Lumsden <sup>10</sup>, Hilary Critchley<sup>11</sup><sup>e</sup>, Aziz Sheikh <sup>12</sup><sup>e</sup>,  
Bo Lundbäck<sup>1</sup><sup>e</sup>, Cecilia Lässer <sup>1</sup>, Hannu Kankaanranta <sup>1,13,14</sup><sup>e</sup>, Siew Hwa Lee <sup>15</sup><sup>e</sup>, Bright  
I. Nwaru <sup>1,12,16</sup>

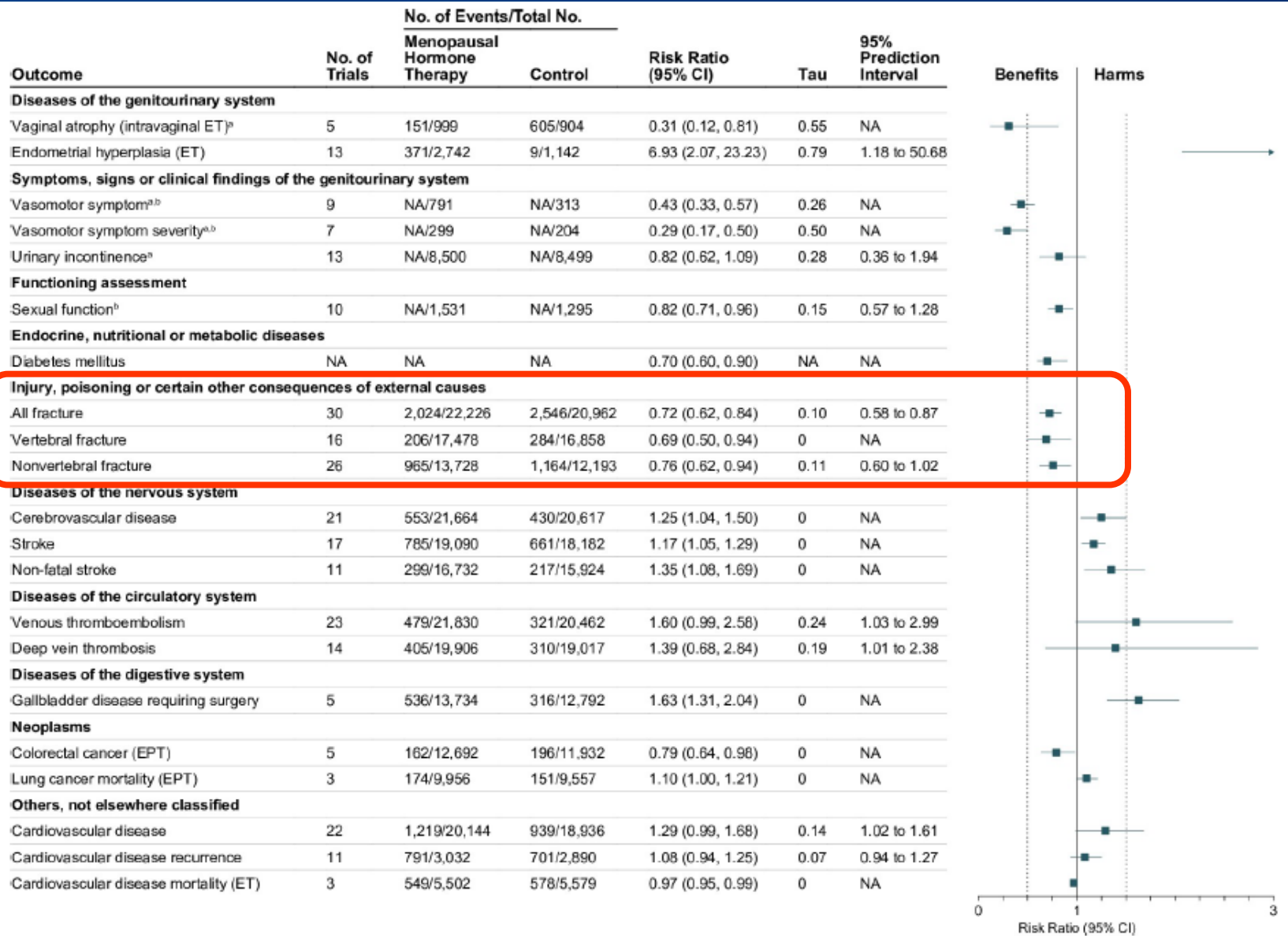


Fig 3. Consistent or highly suggestive evidence from meta-analyses of randomized controlled trials on menopausal hormone therapy and

# Ερώτημα 4ο

Ποια είναι η επίδραση της δόσης του οιστρογόνου στα οφέλη της ΘΟΥ όσον αφορά στον οστικό μεταβολισμό;

# Effect of Lower Doses of Conjugated Equine Estrogens With and Without Medroxyprogesterone Acetate on Bone in Early Postmenopausal Women

---

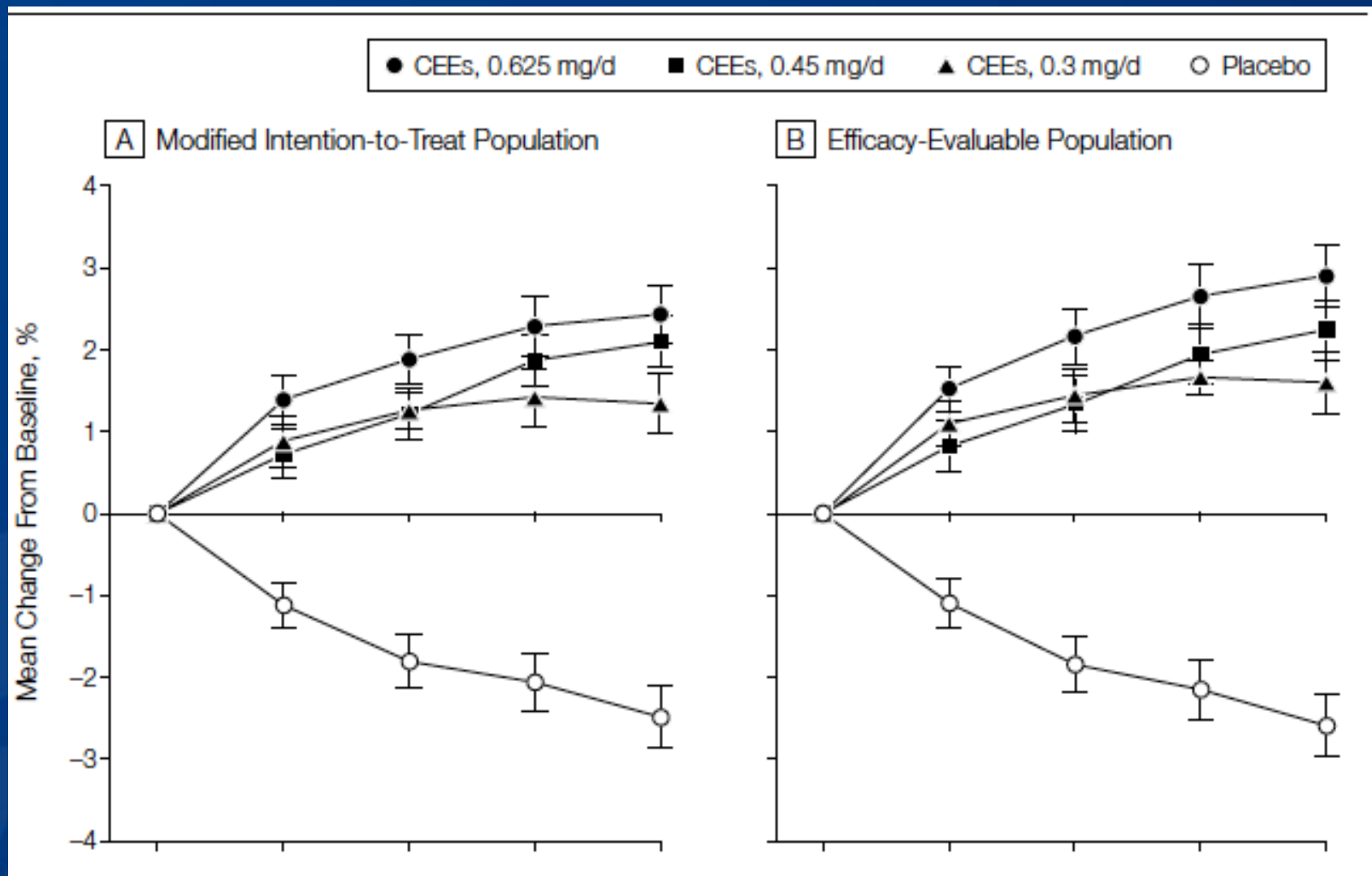
Robert Lindsay, MBChB, PhD, FRCP

J. Christopher Gallagher, MD

Michael Kleerekoper, MD

James H. Pickar, MD

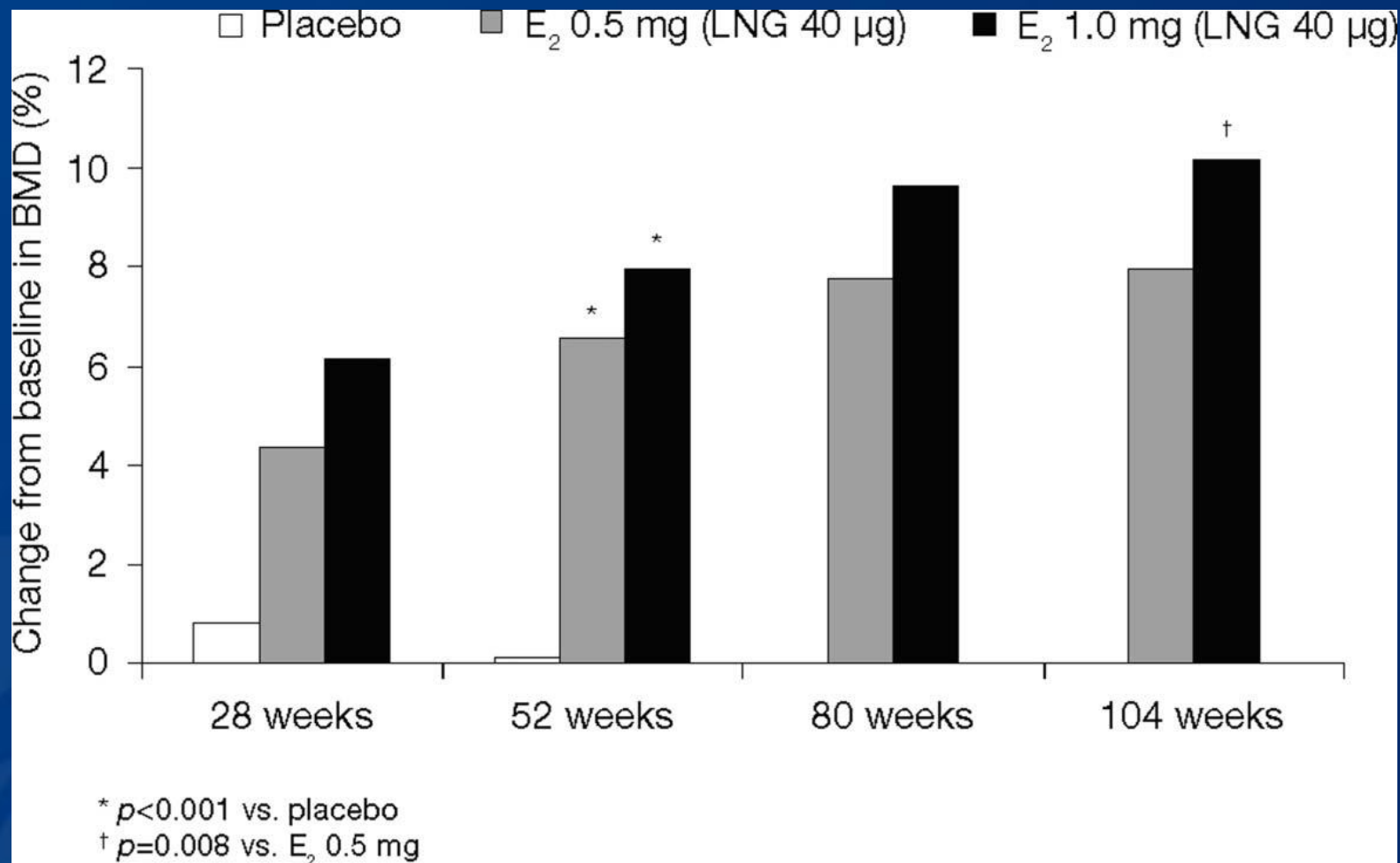
**Context** Lower-than-commonly-prescribed doses of conjugated equine estrogens (CEEs) with medroxyprogesterone acetate (MPA) improve vasomotor symptoms and vaginal atrophy, provide acceptable bleeding and lipid profiles, and afford endometrial protection. This lower-dose therapy's protection against loss of bone mineral density (BMD) associated with menopause has not been thoroughly investigated.



# Dose effects of oral estradiol on bone mineral density in Japanese women with osteoporosis

*H. Mizunuma, Y. Taketani\*, H. Ohta<sup>†</sup>, H. Honjo<sup>‡</sup>, I. Gorai\*\*\*, A. Itabashi<sup>††</sup> and M. Shiraki<sup>‡‡</sup>*

- Τυχαιοποιημένη μελέτη, 309 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μέση ηλικία 61 έτη
- E2 0.5 mg (n=73), E2 1.0 mg (n=157), placebo (n=79)



# Fracture Incidence in Relation to the Pattern of Use of Hormone Therapy in Postmenopausal Women

---

Emily Banks, MBBS, PhD

---

Valerie Beral, MD

---

Gillian Reeves, PhD

---

Angela Balkwill, MSc

---

Isobel Barnes, MSc

---

for the Million Women Study  
Collaborators

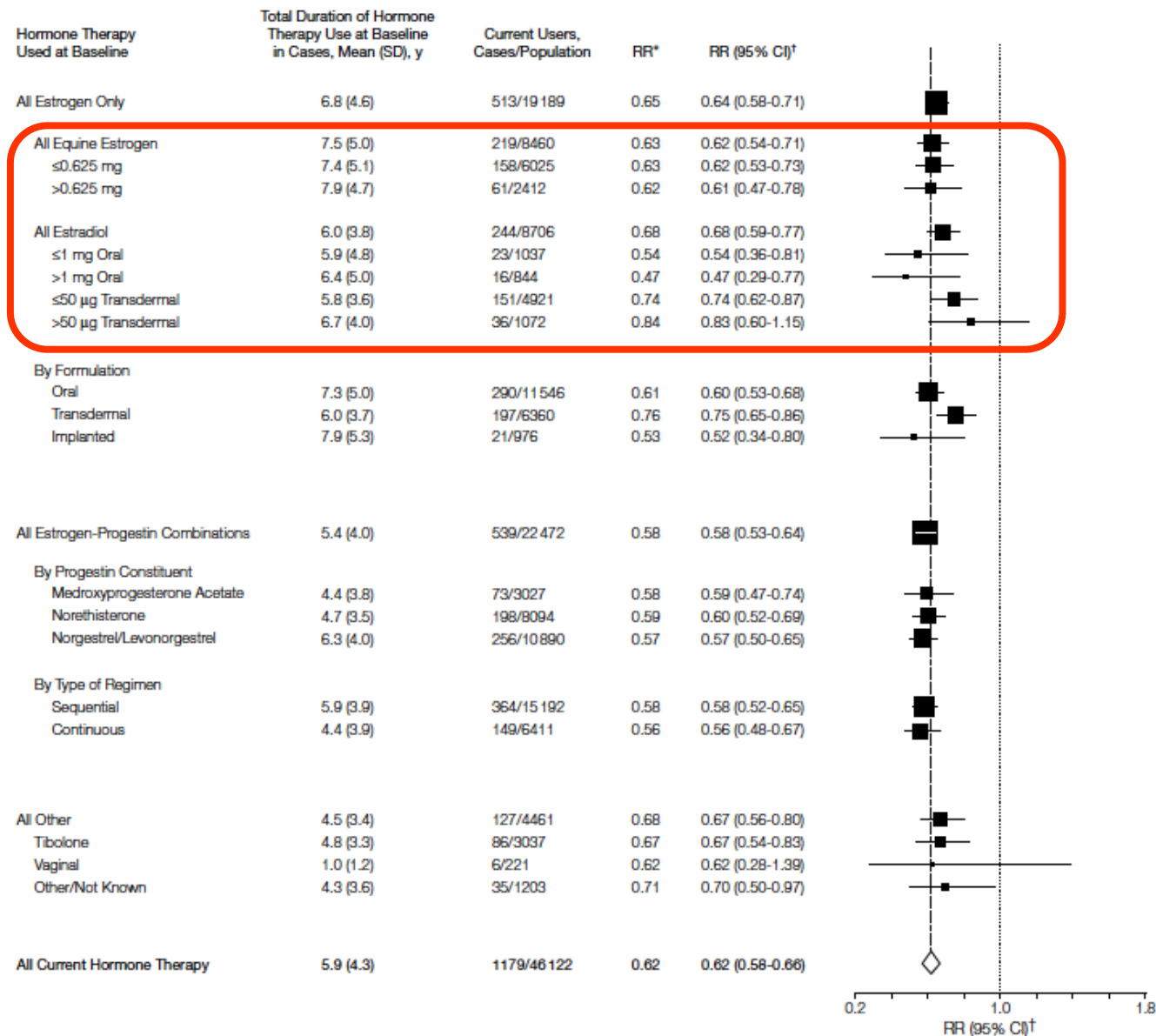
---

**Context** Evidence is limited on the effects of different patterns of use of postmenopausal hormone therapy on fracture incidence and particularly on the effects of ceasing use.

**Objective** To investigate the effect of different patterns of hormone therapy use on fracture incidence.

**Design, Setting, and Participants** Prospective study of 138737 postmenopausal women aged 50 to 69 years recruited from the UK general population in 1996-1998 (the Million Women Study) and followed up for 1.9 to 3.9 years (average, 2.8 years) for fracture incidence.

**Figure 3.** Relative Risk (RR) of Incident Fracture for Current vs Never Users by Type of Hormone Therapy at Baseline

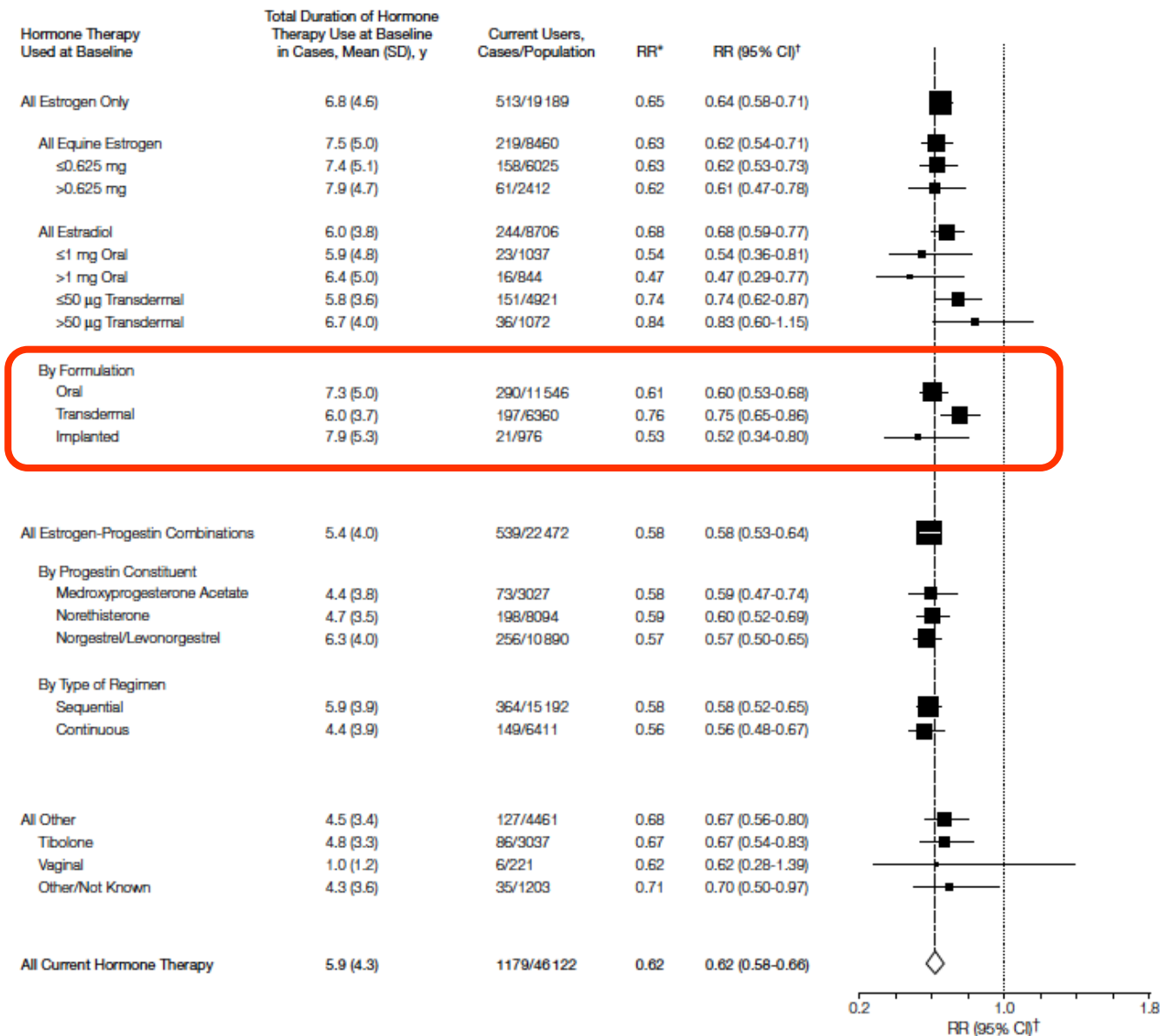


# Ερώτημα 5ο

Ποια είναι η επίδραση της οδού χορήγησης  
στα οφέλη της ΘΟΥ  
όσον αφορά στον οστικό μεταβολισμό;

- Ελάχιστες συγκριτικές μελέτες μεταξύ διαδερμικού και p.o. οιστρογόνου, σχετικά με την BMD και τον κίνδυνο κατάγματος
- Οι περισσότερες μελέτες (μη τυχαιοποιημένες), έδειξαν είτε καμία διαφορά στη BMD ή μεγαλύτερη αύξηση στην ΟΜΣΣ από το CEE, αλλά όχι στο ισχίο
- Σε ασθενείς με Σ. Turner, μετα-ανάλυση έδειξε μεγαλύτερη αύξηση με το διαδερμικό οιστρογόνο σε σύγκριση με p.o. (mean difference in Z-score – 0.07, 95% CI – 0.13–0.02).

**Figure 3.** Relative Risk (RR) of Incident Fracture for Current vs Never Users by Type of Hormone Therapy at Baseline



# Ερώτημα 6ο

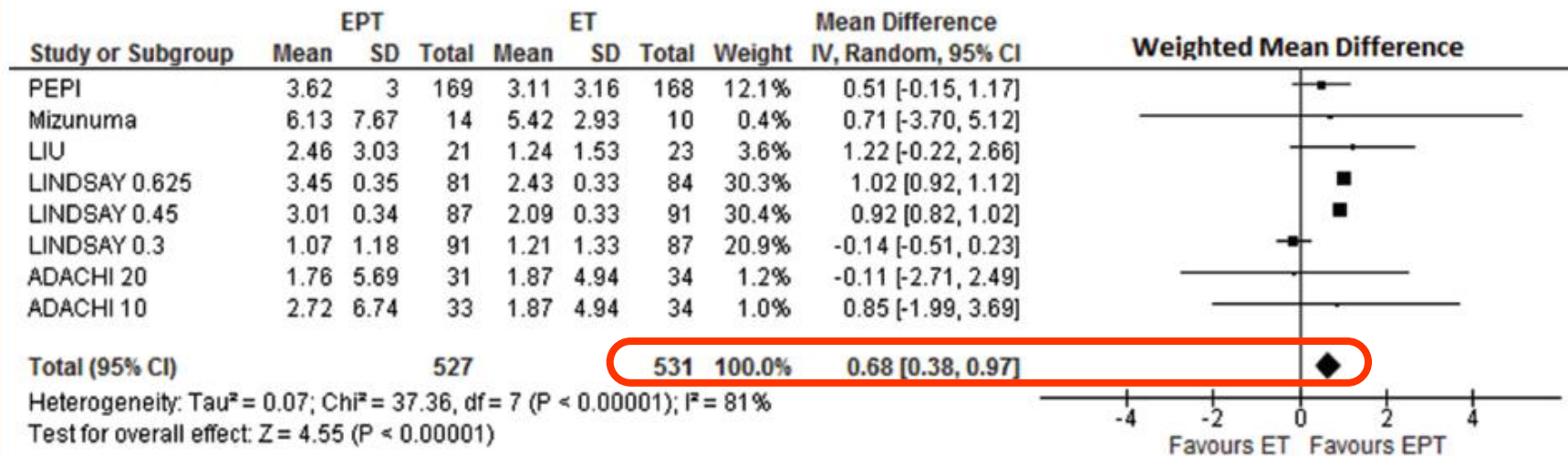
Ποια είναι η επίδραση του προγεσταγόνου  
στα οφέλη της ΘΟΥ  
όσον αφορά στον οστικό μεταβολισμό;

# Προγεστερόνη και οστά

- Φαίνεται να ενισχύεται η ευεργετική δράση των οιστρογόνων στα οστά
- Αγωνιστική δράση διαμέσου του προγεστερινικού υποδοχέα στους οστεοβλάστες, η οποία προωθεί τη διαφοροποίησή τους από τα αρχέγονα βλαστικά κύτταρα

Original Article

# Estrogen-progestin therapy causes a greater increase in spinal bone mineral density than estrogen therapy - a systematic review and meta-analysis of controlled trials with direct randomization



# Fracture Incidence in Relation to the Pattern of Use of Hormone Therapy in Postmenopausal Women

---

Emily Banks, MBBS, PhD

---

Valerie Beral, MD

---

Gillian Reeves, PhD

---

Angela Balkwill, MSc

---

Isobel Barnes, MSc

---

for the Million Women Study  
Collaborators

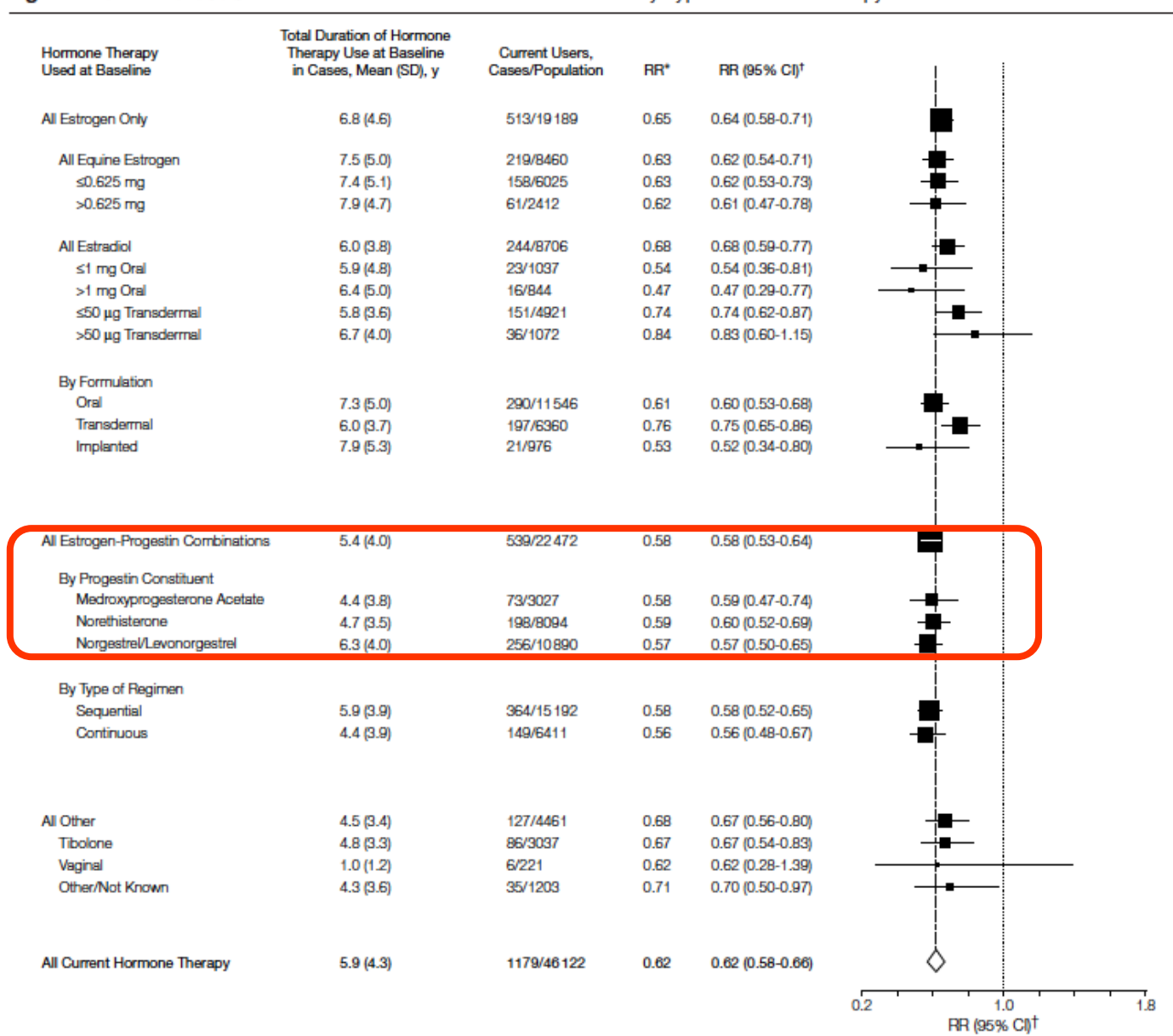
---

**Context** Evidence is limited on the effects of different patterns of use of postmenopausal hormone therapy on fracture incidence and particularly on the effects of ceasing use.

**Objective** To investigate the effect of different patterns of hormone therapy use on fracture incidence.

**Design, Setting, and Participants** Prospective study of 138737 postmenopausal women aged 50 to 69 years recruited from the UK general population in 1996-1998 (the Million Women Study) and followed up for 1.9 to 3.9 years (average, 2.8 years) for fracture incidence.

**Figure 3.** Relative Risk (RR) of Incident Fracture for Current vs Never Users by Type of Hormone Therapy at Baseline



# Ερώτημα 7ο

Τι συμβαίνει μετά τη διακοπή της ΘΟΥ;

- ↓ **BMD** στο ρυθμό μείωσής της τα πρώτα 2 έτη της εμμηνόπαυσης (5-6%)
- Μελέτη PERF (προοπτική κοόρτη, n=263 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογική BMD):
  - ΘΟΥ (2 mg/day E2) για 2–3 έτη κατά τη διάρκεια της πρώιμης μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου, **υψηλότερη BMD & BMC (> 5%) σε σύγκριση με το placebo 5-15 έτη μετά τη διακοπή**

**Αντικρουόμενα δεδομένα όσον αφορά στον καταγματικό κίνδυνο**

# Ερώτημα 8ο

Ποιες είναι οι επιπλοκές από τη ΘΟΥ;

# Women's Health Initiative (WHI)-1

✓ Μέση ηλικία: 63 έτη, χωρίς αγγειοκινητικά συμπτώματα, CEE & MPA

✓ Διακοπή στα 5,6 έτη

✓ Υπολογιζόμενος σχετικός κίνδυνος:

Ισχαιμικής ΣΝ: 1,29

Ca μαστού: 1,26

ΑΕΕ: 1,41

Θρομβοεμβολικής νόσου: 2,11

Συνολική ΚΑΝ: 1,22

Ca παχέος εντέρου: 0,63

Ca ενδομητρίου: 0,83









Κάταγμα ισχίου: 0,66, ΟΜΣΣ: 0,66

# Women's Health Initiative (WHI)-2

- ✓ Μονοθεραπεία με οιστρογόνο
- ✓ Διακοπή στα 7,2 έτη
- ✓ Υπολογιζόμενος σχετικός κίνδυνος:
  - ΑΕΕ: 1,39
  - Θρομβοεμβολικής νόσου : 1,33
  - Ca παχέος εντέρου: 1,08
  - Ca μαστού: 0,77
  - Ισχαιμικής ΣΝ: 0,91
  - Κάταγμα ισχίου: 0,61, ΟΜΣΣ: 0,62

RESEARCH ARTICLE

# Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review

Guo-Qiang Zhang <sup>1\*</sup>, Jin-Liang Chen <sup>2</sup>, Ying Luo <sup>3</sup>, Maya B. Mathur <sup>4</sup>,  
Panagiotis Anagnostis <sup>5</sup>, Ulugbek Nurmatov <sup>6</sup>, Madar Talibov <sup>7</sup>, Jing Zhang <sup>8</sup>, Catherine  
M. Hawrylowicz <sup>9</sup>, Mary Ann Lumsden <sup>10</sup>, Hilary Critchley <sup>11</sup>, Aziz Sheikh <sup>12</sup>,  
Bo Lundbäck <sup>1</sup>, Cecilia Lässer <sup>1</sup>, Hannu Kankaanranta <sup>1,13,14</sup>, Siew Hwa Lee <sup>15</sup>, Bright  
I. Nwaru <sup>1,12,16</sup>

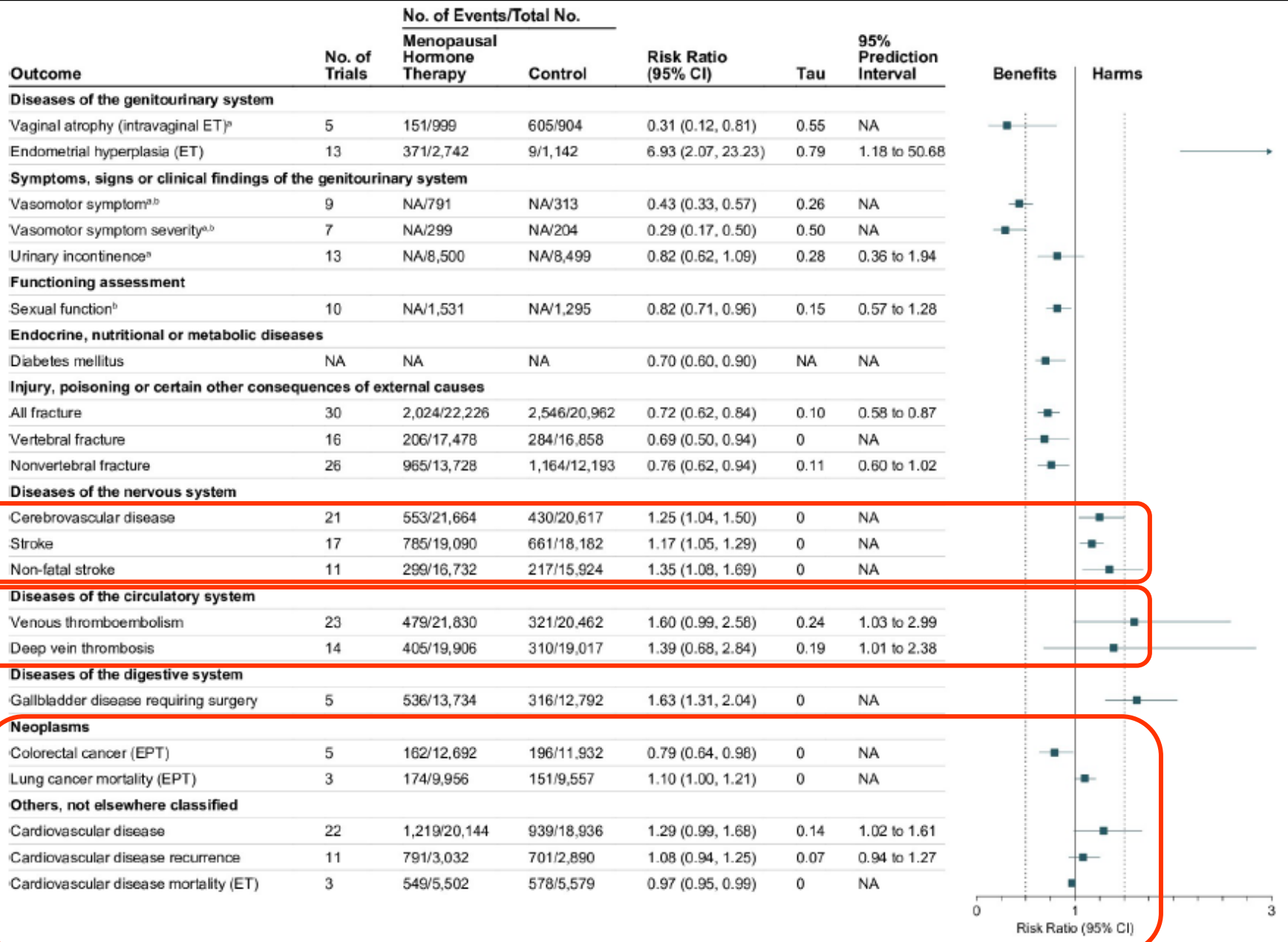


Fig 3. Consistent or highly suggestive evidence from meta-analyses of randomized controlled trials on menopausal hormone therapy and

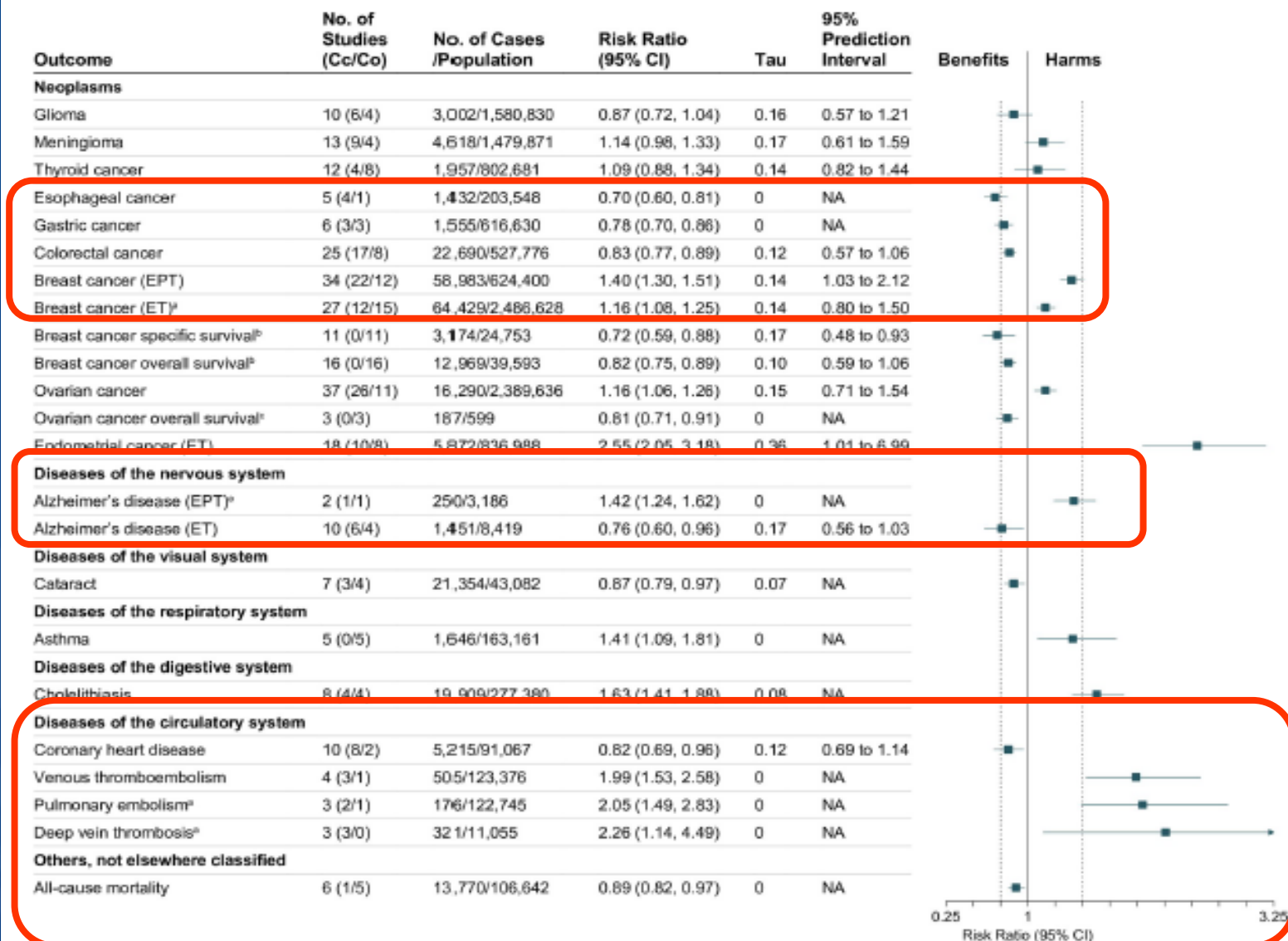


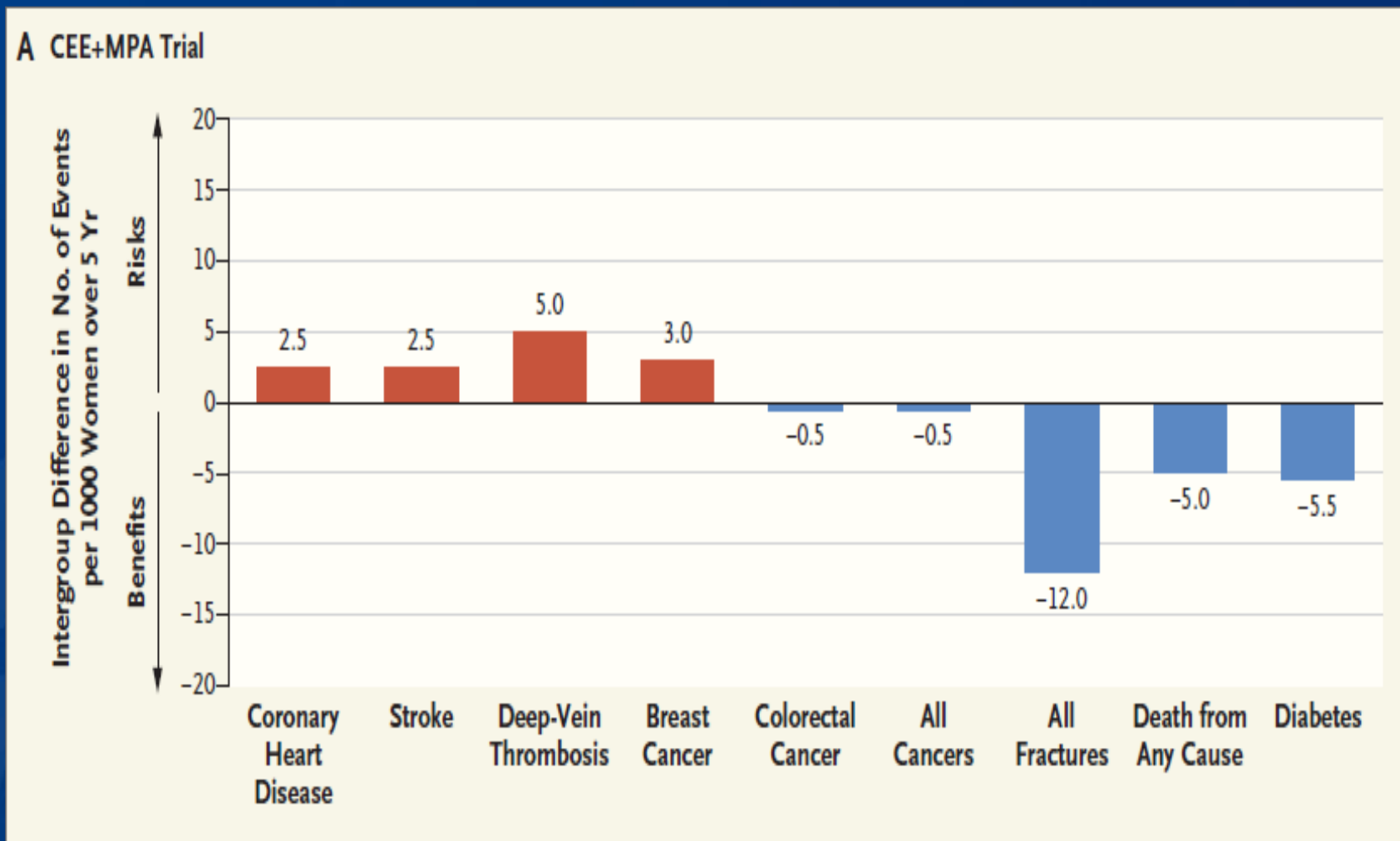
Fig 4. Consistent or highly suggestive evidence from meta-analyses of observational epidemiological studies on menopausal hormone therapy and incidence of

# Ερώτημα 9ο

Ποιοι είναι  
οι πραγματικοί κίνδυνοι από τη ΘΟΥ;

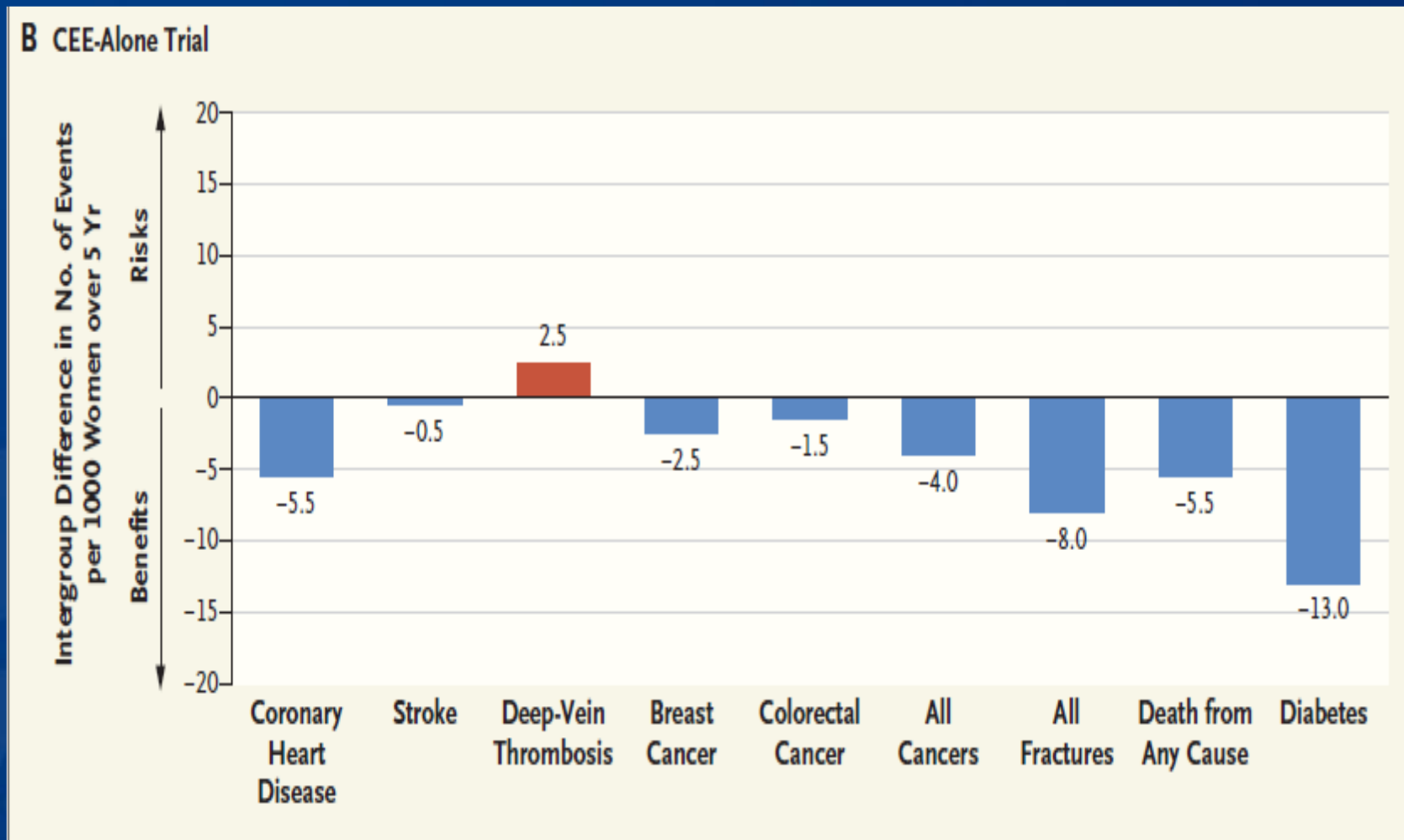
# WHI-1:

αριθμός συμβαμάτων/1000 γυναίκες/5 έτη



# WHI-2:

αριθμός συμβαμάτων/1000 γυναίκες/5 έτη



# Παράγοντες κινδύνου για καρκίνου μαστού

Established and probable risk factors for breast cancer		
Factor	Relative risk	High risk group
Age	> 10	Elderly
Geographical location	5	Developed country
Age at menarche	3	Menarche before age 11
Age at menopause	2	Menopause after age 54
Age at first full pregnancy	3	First child in early 40s
Family history	≥2	Breast cancer in first degree relative when young
Previous benign disease	4-5	Atypical hyperplasia
Cancer in other breast	> 4	
Socioeconomic group	2	Groups I and II
Diet	1.5	High intake of saturated fat
Body weight:		
Premenopausal	0.7	Body mass index > 35
Postmenopausal	2	Body mass index > 35
Alcohol consumption	1.3	Excessive intake
Exposure to ionising radiation	3	Abnormal exposure in young females after age 10
Taking exogenous hormones:		
Oral contraceptives	1.24	Current use
Hormone replacement therapy	1.35	Use for ≥10 years
Diethylstilbestrol	2	Use during pregnancy

# ΘΟΥ και καρδιαγγειακή νόσος – Cochrane meta-analysis

- Χαμηλότερος κίνδυνος νοσηρότητας και θνητότητας από ΣΝ στις γυναίκες σε ΘΟΥ σε σύγκριση με placebo ή μη θεραπεία (RR 0.52, 95% CI 0.29 - 0.96), αν η ΘΟΥ χορηγούταν εντός 10ετίας από την εμμηνόπαυση
- Η **ελάττωση του απόλυτου κινδύνου** για ΣΝ ανάλογα με την ηλικία:
  - 10 περιπτώσεις/10.000 ανθρωποέτη για μη-θανατηφόρο ΟΕΜ και θάνατο από ΣΝ για τις ηλικίες 50-59 ετών
  - 5 περιπτώσεις/10.000 ανθρωποέτη για 60-69 ετών

4 επιπλέον περιπτώσεις για ηλικίες 70-79 ετών

- **WINDOW OF OPPORTUNITY?**

# Ερώτημα 10ο

Ποιες είναι οι κατάλληλες ασθενείς  
για λήψη ΘΟΥ;

- Γυναίκες με πρόιμη ωοθηκική ανεπάρκεια και πρόιμη εμμηνόπαυση
- Περι- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, ηλικίας <60 ετών ή εντός 10ετίας από την ΤΕΡ
- Σε γυναίκες μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου, προτιμάται η *διαδερμική χορήγηση οιστρογόνου*

*Στις παραπάνω περιπτώσεις, τα οφέλη από τη ΘΟΥ υπερτερούν των κινδύνων, όπως Ca μαστού ή ΚΑΝ*

## The 2018 Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece


Polyzois Makras<sup>1,2</sup> · Athanasios D. Anastasilakis<sup>2,3</sup> · George Antypas<sup>2,4</sup> · Efstathios Chronopoulos<sup>2,5</sup> · Evangelia G. Kaskani<sup>2,6</sup> · Aikaterini Matsouka<sup>2</sup> · Dimos K. Patrikos<sup>2,7</sup> · Konstantinos D. Stathopoulos<sup>2,8</sup> · Symeon Tournis<sup>2,9</sup> · George Trovas<sup>9</sup> · Christos Kosmidis<sup>2,10</sup>

Among women  $\leq 55$  years old lacking risk factors (e.g., history of thromboembolism, breast and/or ovarian cancer, or liver disease) and experiencing menopausal symptoms, estrogens with or without progestogen (hormonal replacement therapy (HRT)) could be considered as a therapeutic option since they reduce the risk of all osteoporotic fractures (vertebral, non-vertebral, and hip) [9]. In addition, among women at increased risk of breast cancer, raloxifene might have an advantage as a therapeutic choice as it reduces the incidence of invasive breast cancer [33].

REVIEW



## Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis?

S. Rozenberg<sup>1</sup> · N. Al-Daghri<sup>2</sup> · M. Aubertin-Leheudre<sup>3</sup> · M.-L. Brandi<sup>4,5</sup> · A. Cano<sup>6</sup> · P. Collins<sup>7,8</sup> · C. Cooper<sup>9,10,11</sup> · A. R. Genazzani<sup>12</sup> · T. Hillard<sup>13</sup> · J.A. Kanis<sup>14,15</sup> · J.-M. Kaufman<sup>16</sup> · I. Lambrinoudaki<sup>17</sup> · A. Laslop<sup>18</sup> · E. McCloskey<sup>19</sup> · S. Palacios<sup>20</sup> · D. Prieto-Alhambra<sup>21</sup> · J.-Y. Reginster<sup>22,23</sup> · R. Rizzoli<sup>24</sup> · G. Rosano<sup>25</sup> · F. Trémollières<sup>26</sup> · N.C. Harvey<sup>9,10</sup> 

Used in this way, we suggest that the evidence supports the consideration of MHT as a means of achieving bone protection and fracture prevention in the context of a primary indication for menopausal symptom treatment, in recently postmenopausal women at low baseline risk of cardiovascular disease, cerebrovascular disease, thromboembolic disease and breast cancer.

# Ερώτημα 11ο

Ποιοί είναι οι στόχοι της ΘΟΥ;

# ΘΟΥ-στόχοι

- Η μικρότερη και ασφαλέστερη δόση που θα θεραπεύσει τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης
- Σε γυναίκες που έχουν υποστεί υστερεκτομή, χορηγείται μόνο οιστρογόνο
- Σε περιπτώσεις πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας, στόχος είναι η αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων οιστρογόνων (και προγεστερόνης) για την ηλικία της ασθενούς, ανεξαρτήτως συμπτωμάτων

# Ερώτημα 12ο

Ποιες είναι οι αντενδείξεις για τη λήψη ΘΟΥ;

**Table 7.** Breast Cancer Risk Cutoffs for Counseling Before Recommending MHT<sup>a</sup>

Risk Category <sup>a</sup>	5-y NCI or IBIS Breast Cancer Risk Assessment, %	Suggested Approach
Low	<1.67	MHT ok
Intermediate	1.67–5	Caution <sup>b</sup>
High	>5	Avoid

3.1c For women at high risk of CVD, we suggest initiating nonhormonal therapies to alleviate bothersome VMS (with or without climacteric symptoms) over MHT. (2|⊕⊕○○)

3.1d For women with moderate risk of CVD, we suggest transdermal estradiol as first-line treatment, alone for women without a uterus or combined with micronized progesterone (or another progestogen that does not adversely modify metabolic parameters) for women with a

(114). A history of VTE due to pregnancy, oral contraceptives, unknown etiology, or blood clotting disorders poses a contraindication to any ET, whereas VTE due to past immobility, surgery, or bone fracture would be a contraindication to oral but not necessarily transdermal MHT

# Ερώτημα 13ο

Είναι όλα τα προγεσταγόνα τα ίδια;

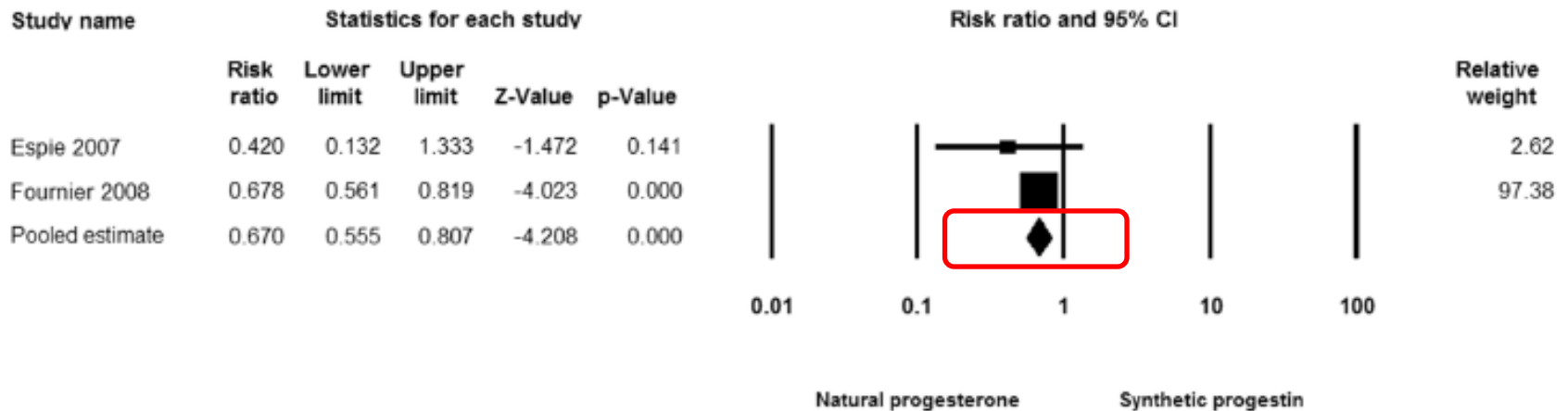
RESEARCH

Open Access



# Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis

Noor Asi<sup>1,7\*</sup>, Khaled Mohammed<sup>1</sup>, Qusay Haydour<sup>1,2</sup>, Michael R. Gionfriddo<sup>3</sup>, Oscar L. Morey Vargas<sup>4</sup>, Larry J. Prokop<sup>5</sup>, Stephanie S. Faubion<sup>6</sup> and Mohammad Hassan Murad<sup>1</sup>



# The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review

P. Stute, L. Wildt & J. Neulen

To cite this article: P. Stute, L. Wildt & J. Neulen (2018) The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review, *Climacteric*, 21:2, 111-122, DOI: [10.1080/13697137.2017.1421925](https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421925)

## ABSTRACT

Postmenopausal women with an intact uterus using estrogen therapy should receive a progestogen for endometrial protection. The debate on bioidentical hormones including micronized progesterone has increased in recent years. Based on a systematic literature review on the impact of menopausal hormone therapy (MHT) containing micronized progesterone on the mammary gland, an international expert panel's recommendations are as follows: (1) estrogens combined with oral (approved) or vaginal (off-label use) micronized progesterone do not increase breast cancer risk for up to 5 years of treatment duration; (2) there is limited evidence that estrogens combined with oral micronized progesterone applied for more than 5 years are associated with an increased breast cancer risk; and (3) counseling on combined MHT should cover breast cancer risk – regardless of the progestogen chosen. Yet, women should also be counseled on other modifiable and non-modifiable breast cancer risk factors in order to balance the impact of combined MHT on the breast.

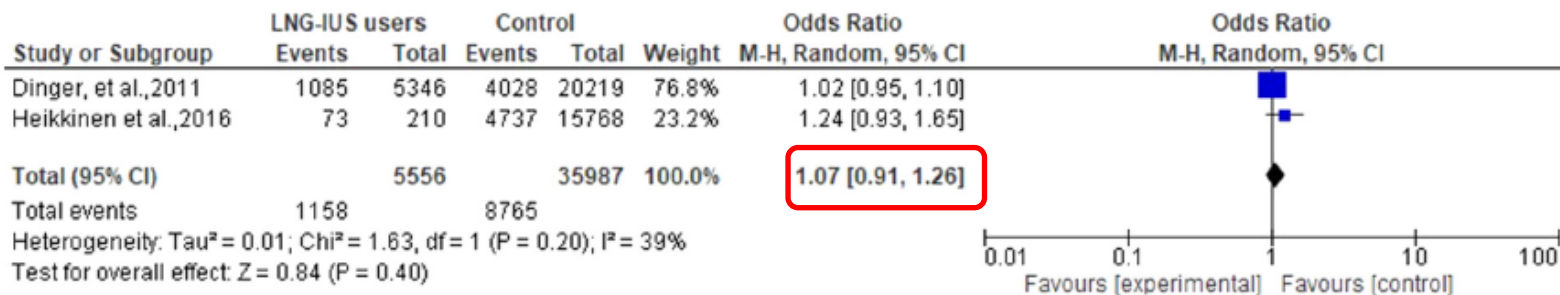
# Meta-Analysis of Breast Cancer Risk in Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Users

Fabio R. Silva,<sup>1</sup> Antonio Jose Grande,<sup>2</sup> Ana Cristina Lacerda Macedo,<sup>1</sup>  
Tamy Colonetti,<sup>1</sup> Marina C. Rocha,<sup>1</sup> Maria Laura Rodrigues Uggioni,<sup>1</sup>  
Bruno R. Silva,<sup>1</sup> Maria Inês da Rosa<sup>1</sup>

a - Forest plot Levonorgestrel-releasing and the risk of breast cancer in cohort studies



b - Forest plot Levonorgestrel-releasing and the risk of breast cancer, in case-control studies



# Ερώτημα 14ο

Ποια η θέση της τιμπολόνης;

# Ερώτημα 14ο




Ποια η θέση της τιμπολόνης;

# Τιμπολόνη

- Στεροειδές με οιστρογονικές, προγεστερονικές και ανδρογονικές δράσεις
- Αποτελεσματική στην βελτίωση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, σε μικρότερο βαθμό από τη ΘΟΥ
- Αντικρουόμενα στοιχεία για Ca μαστού, ↓ Ca παχέος εντέρου
- **Αύξηση κινδύνου ΑΕΕ**
- Μάλλον ουδέτερη δράση για VTE, καρδιαγγειακή νόσο, Ca ενδομητρίου

Review

# Effect of Tibolone on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Systematic Review and Meta-Analysis

Lizett Castrejón-Delgado <sup>1</sup>, Osvaldo D. Castelán-Martínez <sup>2</sup>, Patricia Clark <sup>3</sup>, Juan Garduño-Espinosa <sup>4</sup>, Víctor Manuel Mendoza-Núñez <sup>1</sup> and Martha A. Sánchez-Rodríguez <sup>1,\*</sup>

**Table 2.** Results of the meta-analysis of the mean difference in percentage change from the baseline in bone mineral density. MD; mean difference; 95%CI: 95% confidence interval.

Tibolone vs. Non-Active Controls										
Measurement Site and Follow-Up Months	Tibolone Dose (mg)	No. of Comparisons (References)	Hologic			Lunar				
			MD (95%CI), Participants	Heterogeneity		No. of Comparisons [References]	MD (95%CI), Participants	Heterogeneity		
				Random Effect Model	I <sup>2</sup> (%)			p Value	Random Effect Model	I <sup>2</sup> (%)
Lumbar spine 12 m	2.5	4 [14,16,21,24]	2.75 (2.22 to 3.29), 328	0	0.60	2 [18,20]	4.39 (3.34 to 5.44), 173	0	0.35	
	1.25	2 [21,24]	3.21 (2.12 to 4.30), 169	34	0.22	1 [20]	3.59 (2.53 to 4.65), 129	-	-	
Lumbar spine 24 m	2.5	4 [14,16,21,24]	4.87 (4.16 to 5.57), 328	0	0.81	2 [20,22]	7.35 (2.68 to 12.01), 152	68	0.08	
	1.25	2 [21,24]	4.15 (3.27 to 5.03), 169	0	0.32	2 [20,22]	4.84 (3.59 to 6.10), 167	0	0.36	
Femoral neck 12 m	2.5	3 [14,16,21]	2.23 (0.89 to 3.57), 287	31	0.24	1 [20]	2.94 (1.65 to 4.23), 126	-	-	
	1.25	1 [21]	1.01 (0.12 to 1.96), 128	-	-	1 [20]	2.74 (1.32 to 4.16), 129	-	-	
Femoral neck 24 m	2.5	3 [14,16,21]	4.85 (1.55 to 8.15), 287	96	<0.0001	2 [20,22]	4.21 (2.99 to 5.42), 152	0	0.65	
	1.25	1 [21]	2.45 (1.48 to 3.42), 128	-	-	2 [20,22]	3.61 (2.41 to 4.80), 167	0	0.87	
Tibolone vs. Estrogens										
Lumbar spine 12 m	2.5	3 [16,17,22]	-1.21 (-2.87 to 0.46), 232	67	0.05	1 [18]	-0.30 (-2.82 to 2.22), 46	-	-	
		3 [16,17,22]	-0.58, (-3.77 to 2.60), 232	88	0.0002	-	-	-	-	
		1 [17]	2.0, (-0.66 to 4.66), 36	-	-	-	-	-	-	
Total hip 12 m	2.5	2 [17,22]	-0.81, (-1.58 to -0.03), 174	0	0.52	-	-	-	-	
		2 [17,22]	0.12, (-2.28 to 2.53), 174	68	0.08	-	-	-	-	
		1 [17]	2.90, (0.62 to 5.18), 36	-	-	-	-	-	-	

# Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis

Patricia Barrionuevo,<sup>1,2</sup> Ekta Kapoor,<sup>1,3</sup> Noor Asi,<sup>1</sup> Fares Alahdab,<sup>1</sup> Khaled Mohammed,<sup>1</sup> Khalid Benkhadra,<sup>4</sup> Jehad Almasri,<sup>1</sup> Wigdan Farah,<sup>1</sup> Maria Sarigianni,<sup>1</sup> Kalpana Muthusamy,<sup>1</sup> Alaa Al Nofal,<sup>5</sup> Qusay Haydour,<sup>1</sup> Zhen Wang,<sup>1</sup> and Mohammad Hassan Murad<sup>1</sup>

**Table 1. Network Meta-Analysis of Hip Fractures**

	Abaloparatide	Romosozumab	Calcitonin	Lasofloxifene	Strontium Ranelate	Tibolone	Hormone Therapy
Placebo	0.24 (0.01–4.84)	0.44 (0.24–0.79) <sup>a</sup>	0.48 (0.21–1.10)	0.83 (0.55–1.26)	0.89 (0.67–1.18)	0.69 (0.32–1.51)	0.72 (0.53–0.98) <sup>a</sup>

**Table 2. Network Meta-Analysis of Nonvertebral Fractures**

	Abaloparatide	Romosozumab	PTH 1-84	Calcium	Vitamin D	Lasofloxifene	Calcitonin	Hormone Therapy	Tibolone
Placebo	0.51 (0.29–0.87) <sup>a</sup>	0.67 (0.53–0.86) <sup>a</sup>	0.98 (0.71–1.35)	0.77 (0.56–1.05)	0.44 (0.23–0.85) <sup>a</sup>	0.84 (0.72–0.99) <sup>a</sup>	0.84 (0.68–1.05)	0.78 (0.68–0.89) <sup>a</sup>	0.73 (0.58–0.94) <sup>a</sup>

**Table 3. Network Meta-Analysis of Vertebral Fractures**

	Abaloparatide	Romosozumab	Vitamin D	PTH 1-84	Strontium Ranelate	Tibolone	Calcitonin	Hormone Therapy
Placebo	0.14 (0.05–0.42) <sup>a</sup>	0.33 (0.22–0.49) <sup>a</sup>	0.85 (0.46–1.59)	0.41 (0.22–0.77) <sup>a</sup>	0.60 (0.46–0.78) <sup>a</sup>	0.56 (0.36–0.87) <sup>a</sup>	0.65 (0.50–0.85) <sup>a</sup>	0.65 (0.46–0.92) <sup>a</sup>

# Συμπεράσματα



# Συμπεράσματα

- Η ΘΟΥ είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας, στην πρόληψη της οστεοπόρωσης και τη μείωση της εμφάνισης όλων των τύπων των καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ανεξαρτήτως ηλικίας και BMD
- Θεωρείται πρώτη γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με πρόιμη εμμηνόπαυση και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες <60 ετών, ιδίως όταν συνυπάρχουν αγγειοκινητικά συμπτώματα

# Συμπεράσματα

- ΔΕΝ ενδείκνυται μόνο για την αντιμετώπιση ή πρόληψη της οστεοπόρωσης σε γυναίκες >60 ετών
- Η δράση του οιστρογόνου είναι δοσοεξαρτώμενη
- Δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ διαδερμικού και p.o. (προτιμάται το πρώτο λόγω ουδέτερου προφίλ όσον αφορά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο)

# Συμπεράσματα

- Το προγεσταγόνο φαίνεται να ευοδώνει τις ευεργετικές δράσεις του οιστρογόνου
- Προτιμάται η φυσική προγεστερόνη, λόγω χαμηλότερου κινδύνου Ca μαστού
- Εξατομίκευση σχήματος ανάλογα με την εκάστοτε ασθενή (συνεκτίμηση παραγόντων κινδύνου)

# Η πραγματικότητα στην Ελλάδα....

- Φόβος από την πλευρά των ασθενών («ορμόνες»....)
- Φόβος και ανεπάρκεια γνώσεων από τους γιατρούς («προσπάθησε να το αντέξεις μόνη σου»...)
- Ελάχιστα ιατρεία εμμηνόπαυσης στην Ελλάδα
- Έλλειψη διαθέσιμων σκευασμάτων-επιλογών
- Αποθάρρυνση των ασθενών

# Πώς σκέφτονται οι περισσότερες ασθενείς....

Καλη εβδομάδα γιατρε. |

Ευχαριστω για τις συνταγές για το Platorel 1/20 mg.

Η τελική μου απόφαση για το Femoston 1/10 mg είναι αρνητική, καταλαβαίνω ότι συνιστάτε το καλύτερο για αυτή τη στιγμή για μένα κ για τη οστεοπόρωση που έχει ξεκινήσει ήδη, αλλά γιατρε δε θα ρισκάρω. Πάλι εχω κάψιμο ,αϋπνίες, αλλά θα το αντέξω. Γιατι ξεκάθαρα λέει για καρκίνο μαστού κ της μήτρας για το Femoston. .Εχω αρκετές κύστες κ δε θα ρισκάρω. Αν μπορείτε να μου βάλετε μια θεραπεία για οστεοπόρωση μόνο όσο είναι αρχή, θα είμαι ευγνώμων.

Το Platorel 1/10 mg ξεκίνησα από 1/12 ,1x το βράδυ. Αλλά από 22 Νοεμβρίου εχω έντονο πονοκεφάλους, ημικρανίες συνεχόμενα + ταχυπαλμίες που δεν ειχα ποτε τόσο συχνά.

Θα προσπαθησω να μιλησω κ με τον νευρολογο. Γιατι μου είπε ότι μόλις θα ξεκινήσει ο πόνος να παρω κατευθείαν Deron (άσχετα που δεν με βοηθαι, κα καταλήγω πάλι στο Pitunal).

Αυτή τη στιγμή περνω platorel 1/20 mg, νυχτολουλουδο, floja night 8ρη, κ παυσίπονα για το πονοκέφαλο.

Θα σας παρακαλουσα να γράψτε αν γίνετε μια θεραπεία για οστεοπόρωση μόνο και εξάμηνη συνταγή με το AYLH για να τα παρω. Με την εμμηνόπαυση θα παλέψω όσο μπορώ χωρίς να παρω ορμόνες. Ο Θεος βοηθός.

Σας ευχαριστώ πολύ για το χρόνο σας.

Ευχαριστώ θερμά για την προσοχή σας

