

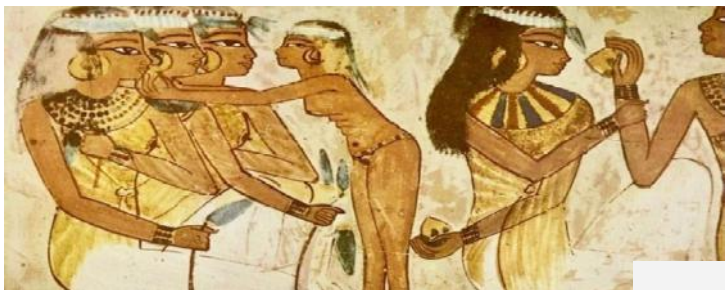


Αντισύλληψη και Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης στη γυναίκα

**Μαρία Σώμαλη MD, PhD
Ενδοκρινολόγος**

**Euromedica-Γενική Κλινική
Θεσσαλονίκης**

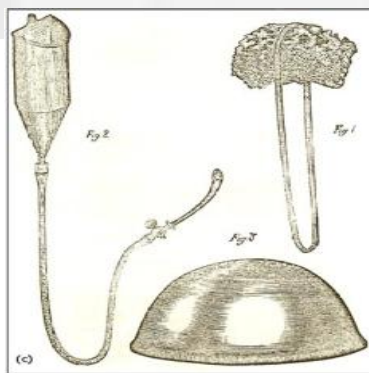




Contraception in Ancient Times



- Ancient Greeks: magic, superstition, herbs
- Egyptians: fumigating female genitalia, tampon soaked in herbal liquid & honey, inserting a mixture of crocodile feces, sour milk, & honey
- South Africa: insert vegetable seed pods
- Africa: insert a grassy cervical plug
- Persia: insert alcohol soaked sponges
- Greece: insert empty pomegranate halves

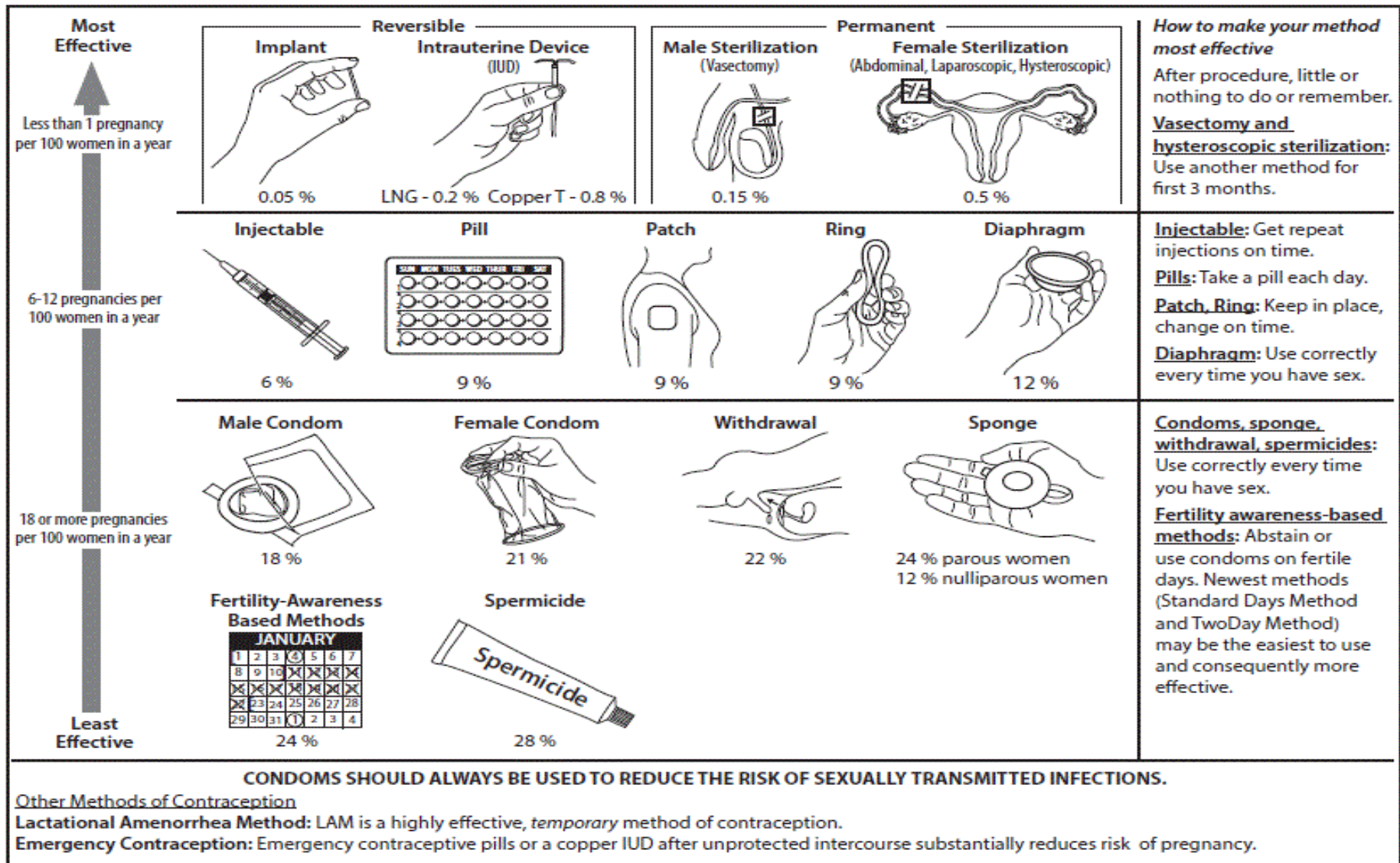


- Που βρισκόμαστε σήμερα
 - Νεότερες μέθοδοι



Ορμονική
Ενδομήτρια
Φραγμοί
Φυσικά μέσα
Στείρωση

Effectiveness of family planning methods*



CONDOMS SHOULD ALWAYS BE USED TO REDUCE THE RISK OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS.

Other Methods of Contraception

Lactational Amenorrhea Method: LAM is a highly effective, temporary method of contraception.

Emergency Contraception: Emergency contraceptive pills or a copper IUD after unprotected intercourse substantially reduces risk of pregnancy.

Sources: Adapted from World Health Organization (WHO) Department of Reproductive Health and Research, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP). Knowledge for health project. Family planning: a global handbook for providers (2011 update). Baltimore, MD; Geneva, Switzerland: CCP and WHO; 2011; and Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception 2011;83:397-404.

Ορμονική αντισύλληψη

Καθημερινή Χρήση

- Αντισυλληπτικό χάπι
 - Συνδυασμός οιστρογόνων και προγεσταγόνων
 - Προγεσταγόνα μόνο-(mini pill,POP)

Μη καθημερινή χρήση

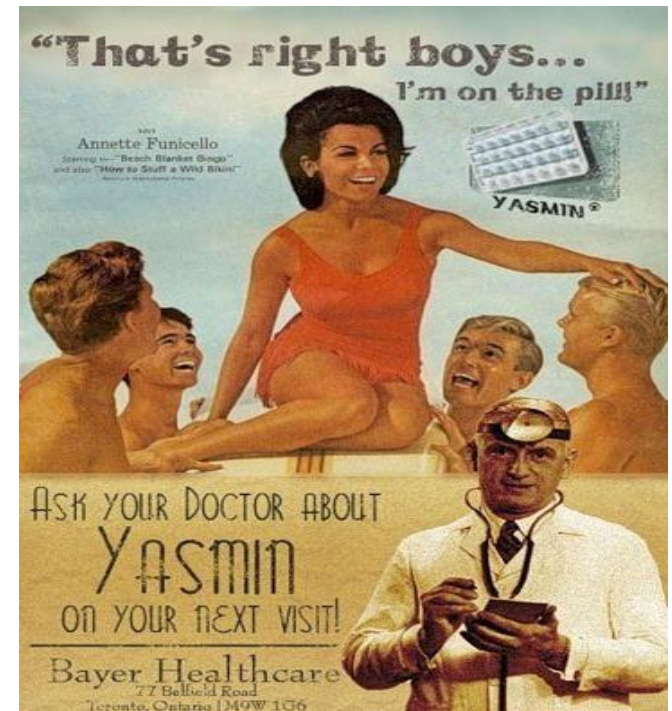
- Διαδερμικά σκευάσματα
- Ενδομητρικά σκευάσματα
- Ενέσιμα σκευάσματα
- Επείγουσα αντισύλληψη

Υπέρ -Υψηλή αποτελεσματικότητα

- Μακροχρόνια, αναστρέψιμη
- Δεν απαιτείται προγραμματισμός πριν την σεξουαλική επαφή

Κατά-Ιατρική εξέταση/παρακολούθηση

- Παρενέργειες
- Δεν παρέχεται προστασία έναντι STD



Combined Oral Contraceptives



- **Μονοφασικά**

- οιστρογόνα και προγεσταγόνα σε σταθερές ποσότητες

- **Διφασικά**

- σταθερή ποσότητα οιστρογόνου
- ποσότητα προγεσταγόνου αυξάνεται στο δεύτερο μέρος του κύκλου

- **Τριφασικά**

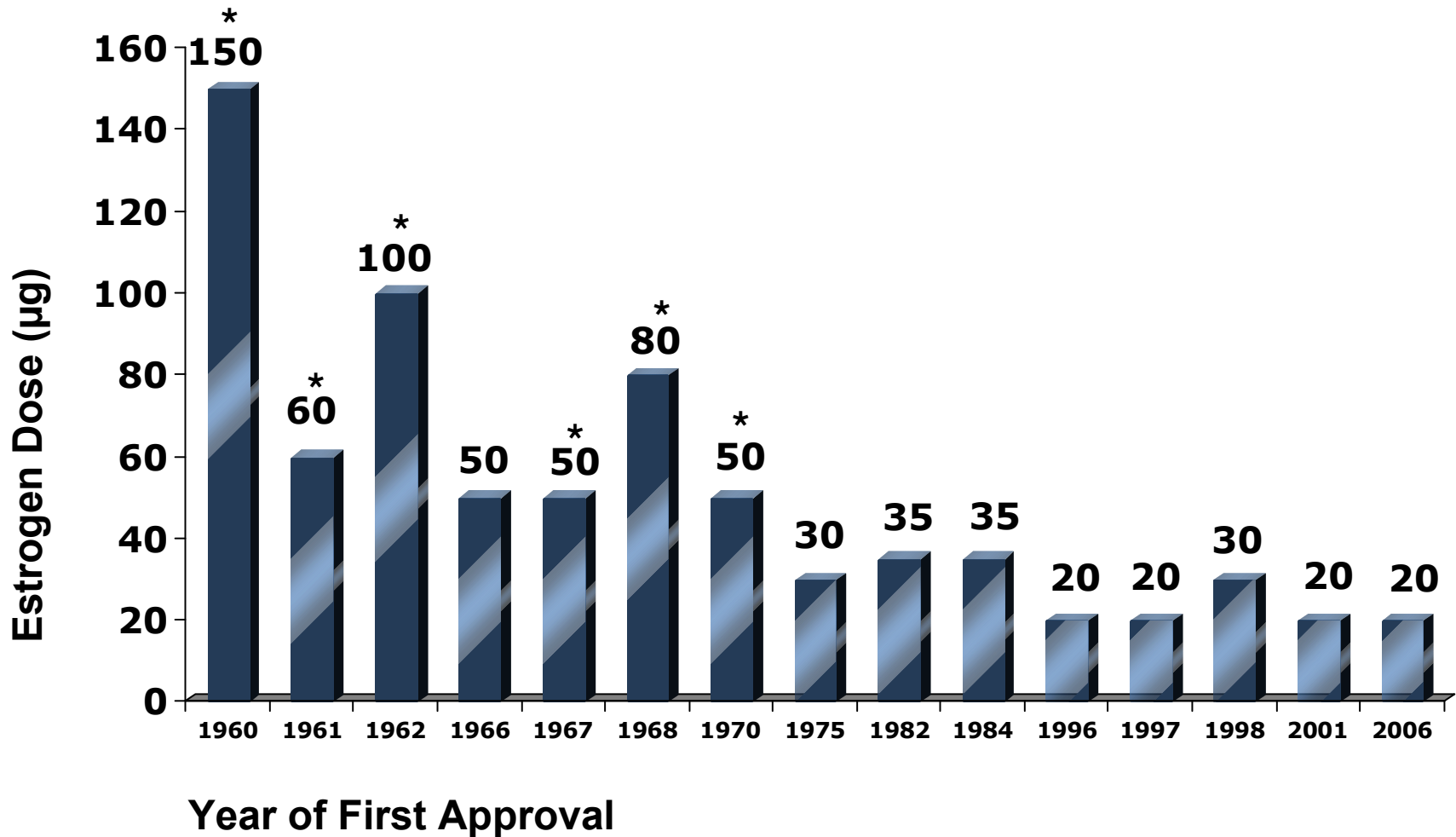
- ποσότητα οιστρογόνου σταθερή ή διαφοροποιούμενη
- ποσότητα προγεσταγόνου αυξάνεται σε τρεις φάσεις

A Cochrane review of triphasic and monophasic COCs found:

•comparable efficacy but, less spotting, breakthrough bleeding, and amenorrhea with triphasic oral contraceptives

van Vliet HA, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD003553

Reduction in Estrogen Dosage Over Time



*Oral contraceptives containing mestranol

Petiti D. New Engl J Med 2003, 349: 1443

Αντισυλληπτικό χάπι

Συνθετικά οιστρογόνα (EE)/προγεσταγόνα (PR)



Generation	Progestins	Notes
<u>First</u>	norethynodrel, norethindrone, norethindrone acetate, and ethynodiol diacetate	<u>Low potency, well tolerated, more breakthrough bleeding with low doses of estrogen</u>
<u>Second</u>	<u>Levonorgestrel, norgestrel, norgestimate</u>	<u>Higher potency, less breakthrough bleeding, more androgenic side effects</u>
<u>Third</u>	desogestrel, norgestimate, gestodene	<u>Decreased androgenic side effects</u>
<u>Fourth</u>	<u>drospirinone</u>	<u>Anti-androgenic and anti-mineralocorticoid effects</u>

Ορμονική αντισύλληψη- COCs

Μηχανισμός δράσης-

- Καταστέλλεται η έκκριση FSH/LH
- Δράση προγεσταγόνων στην τραχηλική βλέννη και το ενδομήτριο
- Αποτροπή ωοθυλακιορρηξίας, μεταφοράς σπερματοζωαρίων και εμφύτευσης ωαρίου

Παρενέργειες

- Αιμόρροια διαφυγής (<25%)-στην έναρξη, κακή συμμόρφωση, καπνίστριες
- Αμηνόρροια
- Ναυτία
- Ευαισθησία μαστών
- Αύξηση βάρους
- Συναισθηματική αστάθεια
- Αλλαγές της libido

Αύξηση βάρους και COCs

Goldzieher et al., 1971	Placebo- controlled double-blind crossover (N=380)	Weight gain (≥ 5 lb) in $\sim 25\%$ of women; no significant difference between the placebo group and the users of oral contraceptive (\geq 50 μg EE)
Reubinoff et al., 1995	Prospective, randomized (N=49)	No statistical difference in weight gain (>0.5 kg) between users of oral contraceptives (30 μg EE) and nonusers
Gallo et al., 2006 Gallo MF et al	Systematic review of randomized controlled trials	No association between combination oral contraceptives and weight gain

Goldzieher JW, et al. Fertil Steril. 1971;22:609-623; Reubinoff BE, et al. Fertil Steril. 1995;63:516-521;
Gallo MF, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD003987.

Advantages of oral contraceptives²⁰

- Reduction of ovarian and endometrial cancer risk
- Decreased benign breast disease
- Reversibility and quick return to fertility
- Favorable bone mineral density profile
- Reduced risk of benign ovarian tumors and ovarian cysts
- Reduced risk of colorectal cancer
- Reduced dysfunctional uterine bleeding
- Decrease in menstrual flow and menorrhagia
- Decrease in primary dysmenorrhea
- Decreased risk of iron deficiency anemia
- Improvement in hirsutism and acne
- Decreased perimenopausal vasomotor symptoms
- Decreased risk of premenstrual syndrome (PMS)/premenstrual



dysphoric disorder (PMDD)

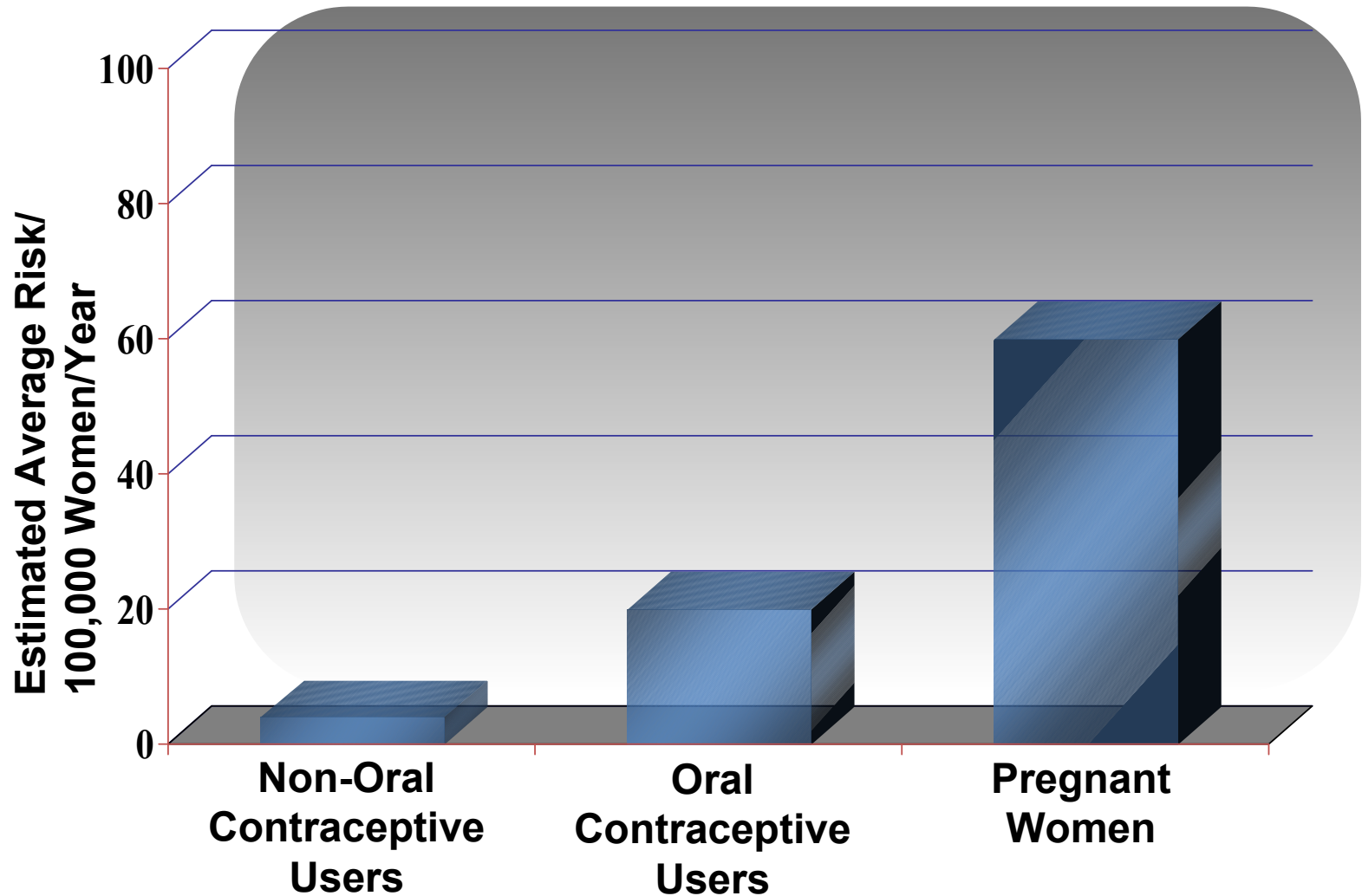
Endotext; Sarah Horvath, MD, MSHP, Courtney A Schreiber, MD, MPH and Sarita Sonalkar, MD, MPH

Contraindications for the use of combined oral contraception

Estrogen-containing contraception **should not be used** for women with the following conditions:

- Known presence or history of **deep venous thrombosis** or pulmonary embolism;
- History of **cerebral vascular accident, coronary artery or ischemic heart disease**;
- **Diabetes with microvascular complications** (neuropathy, retinopathy), duration greater than 20 years or older than 35 years;
- Personal history of **estrogen-dependent cancer** including current or history of breast cancer;
- Current pregnancy;
- **Migraines with aura, focal neurological symptoms**, vascular risk factors, vascular disease, or age greater than 35 years; antiepileptic treatment
- **Smoker, age greater than 35 years; <15 cigs/d: RR X3 >15cigs/d: RR X21**
- **Hypertension**
- **Liver disease** (benign hepatic adenoma, liver cancer, active viral hepatitis, or severe cirrhosis);
- **Major surgery with prolonged immobilization** or any surgery of the legs;

Nonfatal Venous Thromboembolism *(risk in perspective)*



COCs και κίνδυνος για θρομβοεμβολικά επεισόδια

Population	Relative Risk (New cases per 100,000 women/year)
Factor V Leiden carrier	6-8 (24-40)
Factor V Leiden carrier + OCs	30 (120-150)
Factor V Leiden Homozygote	80 (320-400)
Protein C or S deficiency	6-8 (24-40)
Protein C or S deficiency + OCs	6-8 (24-40)

Table 2. Age-Specific Estimates of the Excess Rates of Myocardial Infarction, Ischemic Stroke, and Venous Thromboembolism Attributable to the Use of Low-Estrogen Oral Contraceptives and Pregnancy-Related Mortality.*

Variable	Age		
	20–24 Yr	30–34 Yr	40–44 Yr
No. of excess cases of myocardial infarction and ischemic stroke attributable to oral-contraceptive use (per 100,000 woman-yr of use)†			
Among nonsmokers	0.4	0.6	2
Among smokers	1	2	20
Among women with hypertension	4	7	29
No. of pregnancy-related deaths (per 100,000 live births)	10	12	45
No. of excess cases of venous thromboembolism attributable to oral-contraceptive use (per 100,000 woman-yr of use)			
With norethindrone, norethindrone acetate, levonorgestrel, or ethynodiol diacetate	6	9	12
With desogestrel or gestodene	16	23	30

Petiti D. New Engl J Med 2003, 349: 1443-1450

OCs και καρκίνος

Malignancies	Relative risk† (95% CI)
Main dataset*:	
Large bowel or rectum	0.72 (0.58 to 0.90)
Gallbladder or liver	0.55 (0.26 to 1.17)
Lung	1.05 (0.82 to 1.35)
Melanoma	0.92 (0.65 to 1.29)
Breast	0.98 (0.87 to 1.10)
Invasive cervix	1.33 (0.92 to 1.94)
Uterine body	0.58 (0.42 to 0.79)
Ovary	0.54 (0.40 to 0.71)
Central nervous system or pituitary	1.34 (0.73 to 2.47)
Site unknown	0.64 (0.43 to 0.95)
Other cancers	0.88 (0.79 to 0.98)
Main gynaecological	0.71 (0.60 to 0.85)
Any cancer	0.88 (0.83 to 0.94)

Conclusion:

... oral contraception was not associated with an overall increased risk of cancer; indeed it may even produce a net public health gain ...

COCs και κίνδυνος για καρκίνο του μαστού

- Results of a large epidemiologic studies suggest that COCs do not cause breast cancer
 - Breast cancer risk in women who have not taken COCs for ≥ 10 years is the same as those who have never used them
- However:
- There is a slightly increased risk of *diagnosis* in current users of COCs and in those who stopped taking them ≤ 10 years ago

WHO

The World Health Organization (WHO) has the following recommendations:

- Combined oral contraceptives can be used safely by women of **any age who are non-smoking, normotensive, and non-diabetic.**
- For women who **smoke, and are 35 years or younger,** oral contraceptives containing **35 micrograms or less are recommended.**

For women who **smoke and are 35 years or older, oral contraceptive use is contraindicated.**

Ορμονική αντισύλληψη- Προγεσταγόνα (mini pill, POPs)

- **Αμιγώς προγεσταγόνο**
 - Norethindrone
 - Norgestrel
 - Dienogest
- **Πλεονεκτήματα**
 - Όπου υπάρχει αντένδειξη για οιστρογόνα
 - Χρήσιμα στη περίοδο γαλουχίας
 - Δεν απαιτείται διακοπτική εφαρμογή
- **Μειονεκτήματα**
 - Υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης
 - Κύστεις ωοθηκών
 - Παράλειψη δόσης-μεγαλύτερος κίνδυνος εγκυμοσύνης από OCPs
- Visanette 2mg x 28 tbl



Επείγουσα αντισύλληψη

- **Συνδυασμός ΕΕ/Pr**

- ΕΕ 0.1mg / norgestrel 1.0mg
- 2 δόσεις -1 χάπι ανα 12 ώρες
- **Αποτρέπει εγκυμοσύνη 75%**
- Υψηλή δόση ΕΕ-
 - ναυτία 50%, έμετοι 20%
 - Χαμηλή συμμόρφωση



- **Προγεσταγόνα**

- **Levonorgestrel**
- Μία δόση 1.5mg ή 2 δόσεις 0.75mg σε 12 ώρες
- 1^η δόση 120 ώρες μετά την σεξουαλική επαφή



- **Πλεονεκτήματα**

- Περισσότερο αποτελεσματικό, καλύτερα ανεκτό
- Λήψη σε μία δόση
- Προτιμάται σε γυναίκες με ιστορικό ΘΕΕ

- **Μειονεκτήματα**

- Μέτριου βαθμού ναυτία, έμετοι, ζάλη και κάματο

- **Ενδείξεις**

- Ατελή μέτρα αντισύλληψης
- Παράλειψη 2 ή περισσότερων αντισυλληπτικών χαπιών
- **75% αποτελεσματικότητα μέχρι και 120 ώρες μετά την σεξουαλική επαφή**
- Δεν διακόπτεται /βλάπτεται αρχόμενη εγκυμοσύνη



Non-oral Hormonal Contraceptives

Type of Contraceptive	Daily Hormone Release	Schedule of Use
Combination estrogen–progestin		
Transdermal patch (Ortho Evra)	Ethinyl estradiol, 20 μg ; norelgestromin, 150 μg	Use 1 patch/week for 3 weeks, remove for 1 week, repeat with new patch
Vaginal ring (NuvaRing)	Ethinyl estradiol, 15 μg ; etonogestrel, 120 μg	Insert ring for 3 weeks, remove for 1 week, repeat with new ring
Progestin only		
Levonorgestrel-releasing intrauterine device (Mirena)	Approximately 20 μg	Up to 5 yr
Etonogestrel implant (Implanon)	60–70 μg initially; 25–30 μg by end of year 3	Up to 3 yr
Injectable DMPA		
Depo-Provera	150 mg, intramuscular	Every 3 mo
Depo-SubQ Provera	104 mg, subcutaneous	Every 3 mo

Kaunitz AM. NEJM 2008, 358: 1262-1270

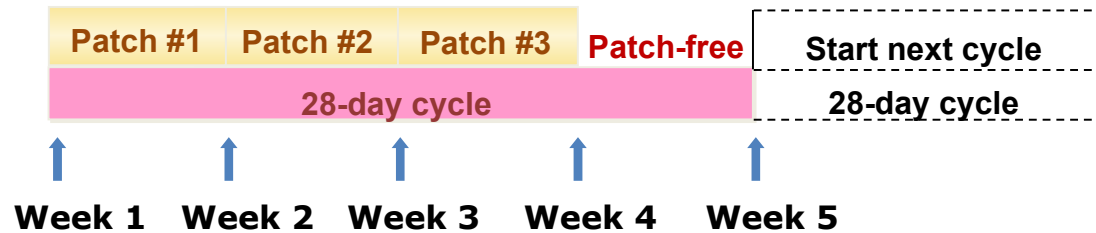
Διαδερμικά patch (EE+Progestins)



- Επίπεδα μετά από 48 ώρες

- **Συνεχής παροχή**

- 150 µg norelgestromin,
- 20 µg ethinyl estradiol



- **Πλεονεκτήματα**

- Παρακάμπτεται το ΓΕΣ
- Αποτελεσματικότητα παρόμοια με OCPs
- Εβδομαδιαία εφαρμογή- **καλύτερη συμμόρφωση**
- Δεν απαιτεί διακολλική εφαρμογή

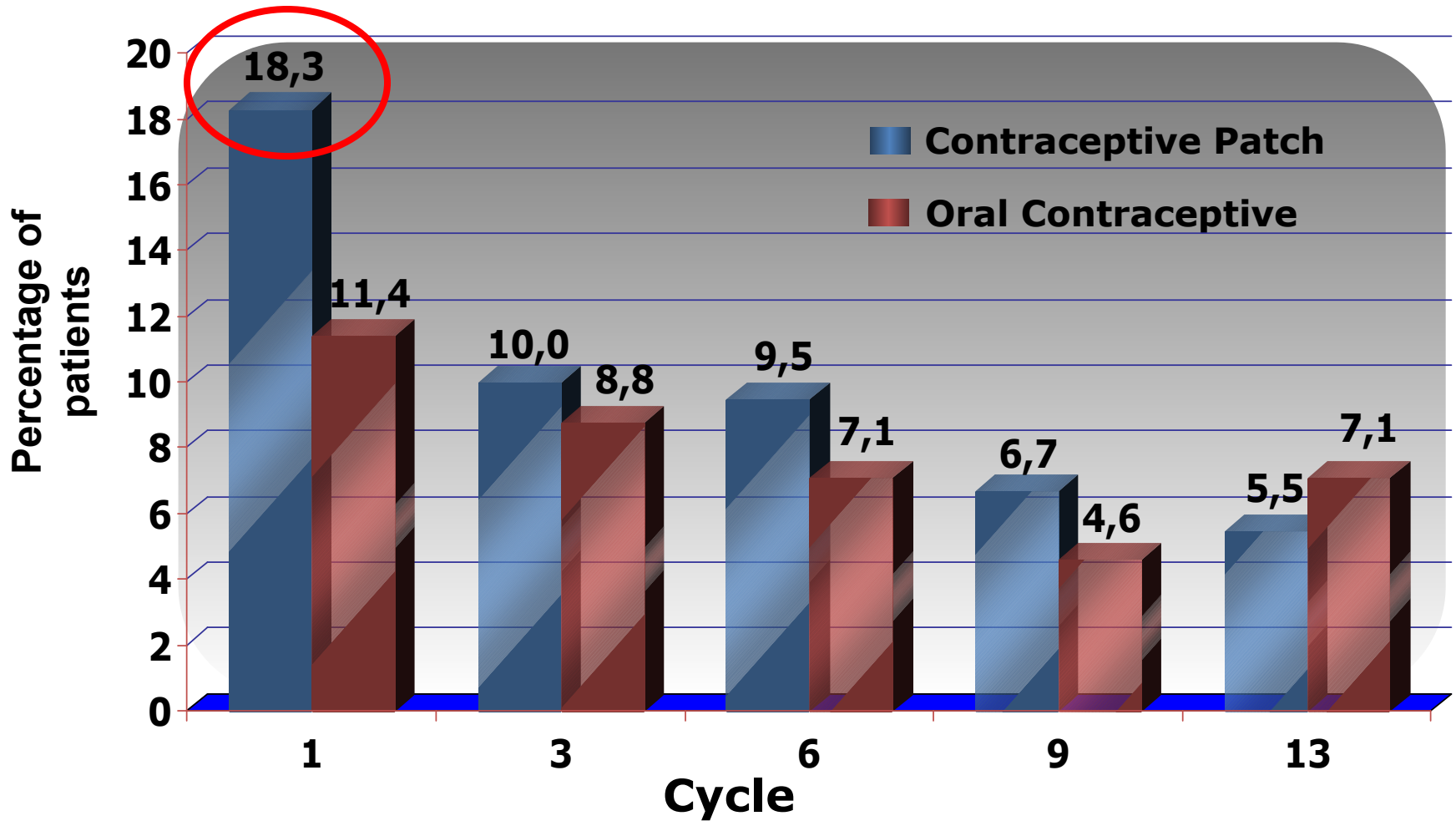
- **Μειονεκτήματα**

- Τοπικός ερεθισμός
- Λιγότερο αποτελεσματικά σε παχύσαρκες γυναίκες
- Παρόμοιες παρενέργειες με OCPs, υψηλότερη συχνότητα μαστοδυνίας
- Οφέλη πέραν της αντισύλληψης παρόμοια με OCPs, όχι καλή τεκμηρίωση
- Ορατό

Abrams LS, et al. J Clin Pharmacol. 2001;41:1232-1237, 1301-1309; Abrams LS, et al. Contraception. 2001;64:287-294;

Creasy GW, et al. Semin Reprod Med. 2001;19:373-380.

Breakthrough Bleeding and/or Spotting





Vaginal Ring (EE+Progestins)



Nuvaring Ethinyl estradiol/etonogestrel ring	<ul style="list-style-type: none">■ ετονογεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη, με μέση ποσότητα 0,120 mg και 0,015 mg αντιστοίχως ανά 24 ώρες, για περίοδο 3 εβδομάδων
Αποφυγή εγκυμοσύνης	<ul style="list-style-type: none">■ Ναι
Ελαχιστοποιεί τις ορμονικές διαταραχές	<ul style="list-style-type: none">■ Ναι
Άλλα οφέλη	<ul style="list-style-type: none">■ Ρύθμιση κύκλου

Intra Uterine Device

Μηχανισμός δράσης

- Παρεμποδίζει μετακίνηση και επιβίωση των σπερματοζωαρίων
- Παρεμποδίζει την εμφύτευση

Χαλκού

Levonorgestrel

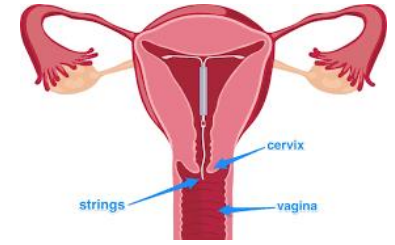
- 20 µg of levonorgestrel every 24 hrs



Key differences between different IUDs

IUD	Mechanism ▼	Years it lasts	Your period is more likely to get	Failure rate
Paragard	Copper	12	Heavier	0.8%
Mirena	Hormone	5	Lighter	0.2%
Skyla	Hormone	3	Lighter	0.2%

IUD



Τοποθέτηση

- Ιστορικό: STDs, σεξουαλική δραστηριότητα, εξωμήτριο
- Γυν/κή εξέταση: Θέση, μέγεθος μήτρας, Pap test, καλλιέργειες
- Εκπαίδευση, συμβουλευτική

Αντενδείξεις

- Υψηλού κινδύνου για STDs, μη φυσιολογική αιμόρροια, πρόσφατη λοίμωξη πυέλου, Actinomyces σε πρόσφατο Pap test, άτοκος, εγκυμοσύνη, N. Wilson, αλλεργία στον χαλκό

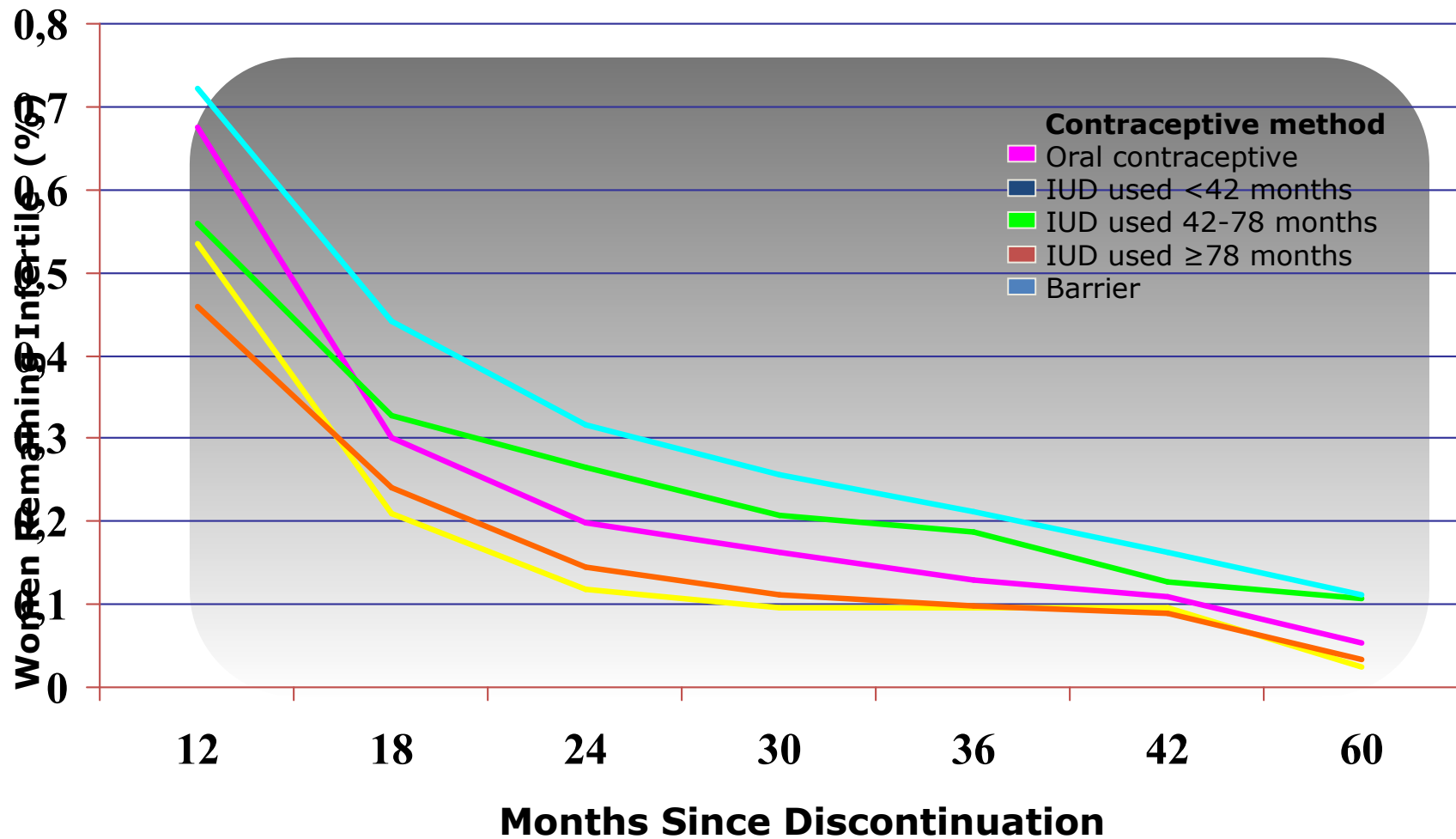
Επιπλοκές

- Φλεγμονή, υπερμηνόρροια, μετακίνηση, διάτρηση (<0.1%), αποτυχία, εξωμήτριος

Άλλα οφέλη

- Ελάττωση κινδύνου καρκίνου ενδομητρίου, αντιμετώπιση μητρορραγίας (97%) και αποφυγή υστερεκτομών, δυσμηνόρροιας, άλγους ενδομητρίωσης, πρόληψη υπερπλασίας ενδομητρίου σε γυναίκες υπό οιστρογονοθεραπεία,

Fertility of Nulliparous Women After Removal of an IUD



Ορμονική αντισύλληψη-Ενέσιμα σκευάσματα

- **Depo Provera**

- Κάθε 3 μήνες
- Medroxyprogesterin acetate 150mg

- **Πλεονεκτήματα**

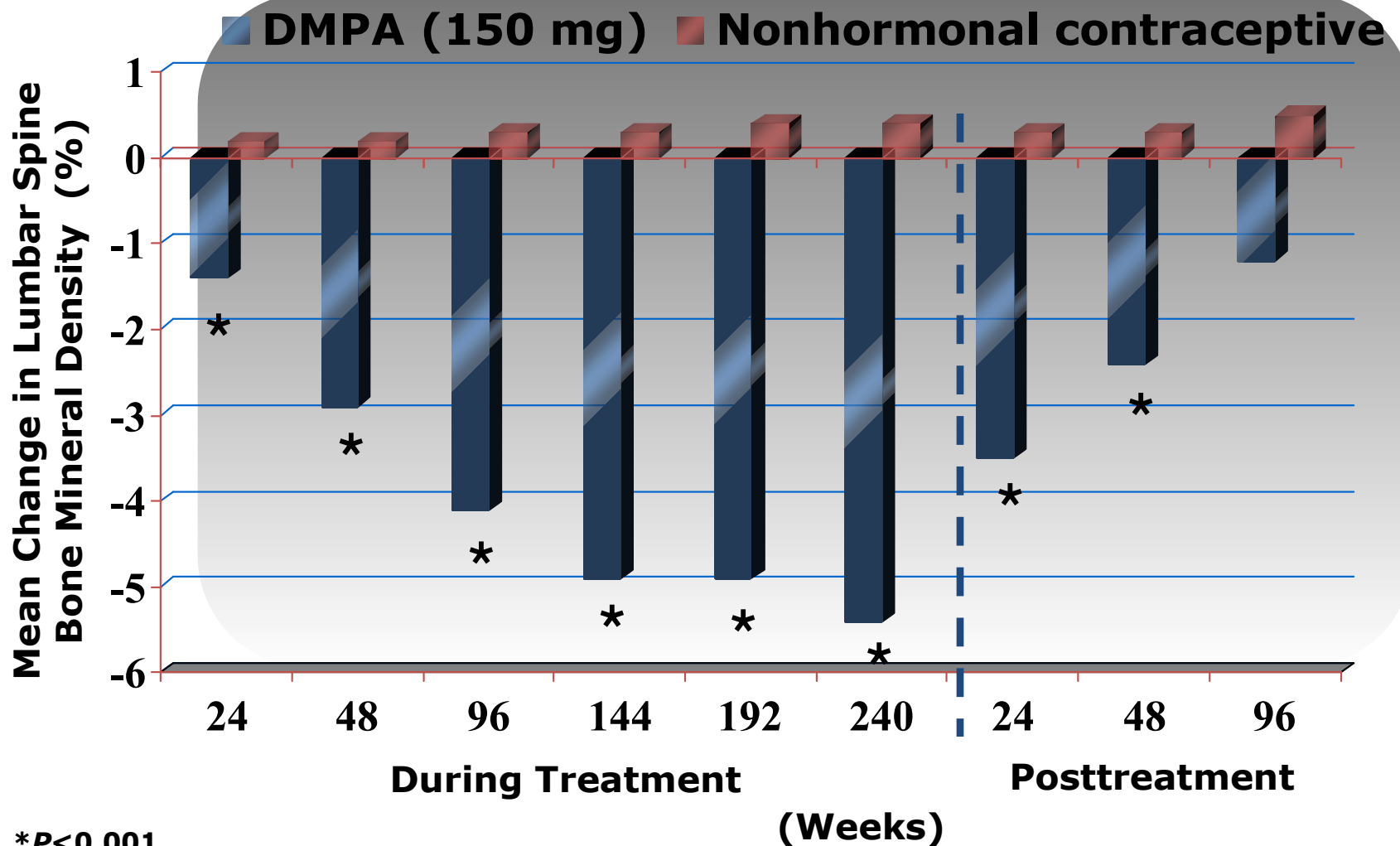
- Υψηλή αποτελεσματικότητα
- Λήψη ανά 3 μήνες-καλύτερη συμμόρφωση
- Χρήσιμο σε αντένδειξη οιστρογόνων
- Μειώνεται ο κίνδυνος καρκίνου ενδομητρίου

- **Μειονεκτήματα**

- Αιμόρροια διαφυγής και αμηνόρροια συχνά
- Αύξηση βάρους, κοιλιακό άλγος, κατάθλιψη
- Μακροχρόνια χρήση μπορεί να ευθύνεται για απώλεια οστικής μάζας
- Επανάκτηση γονιμότητας μετά από 6-12 μήνες

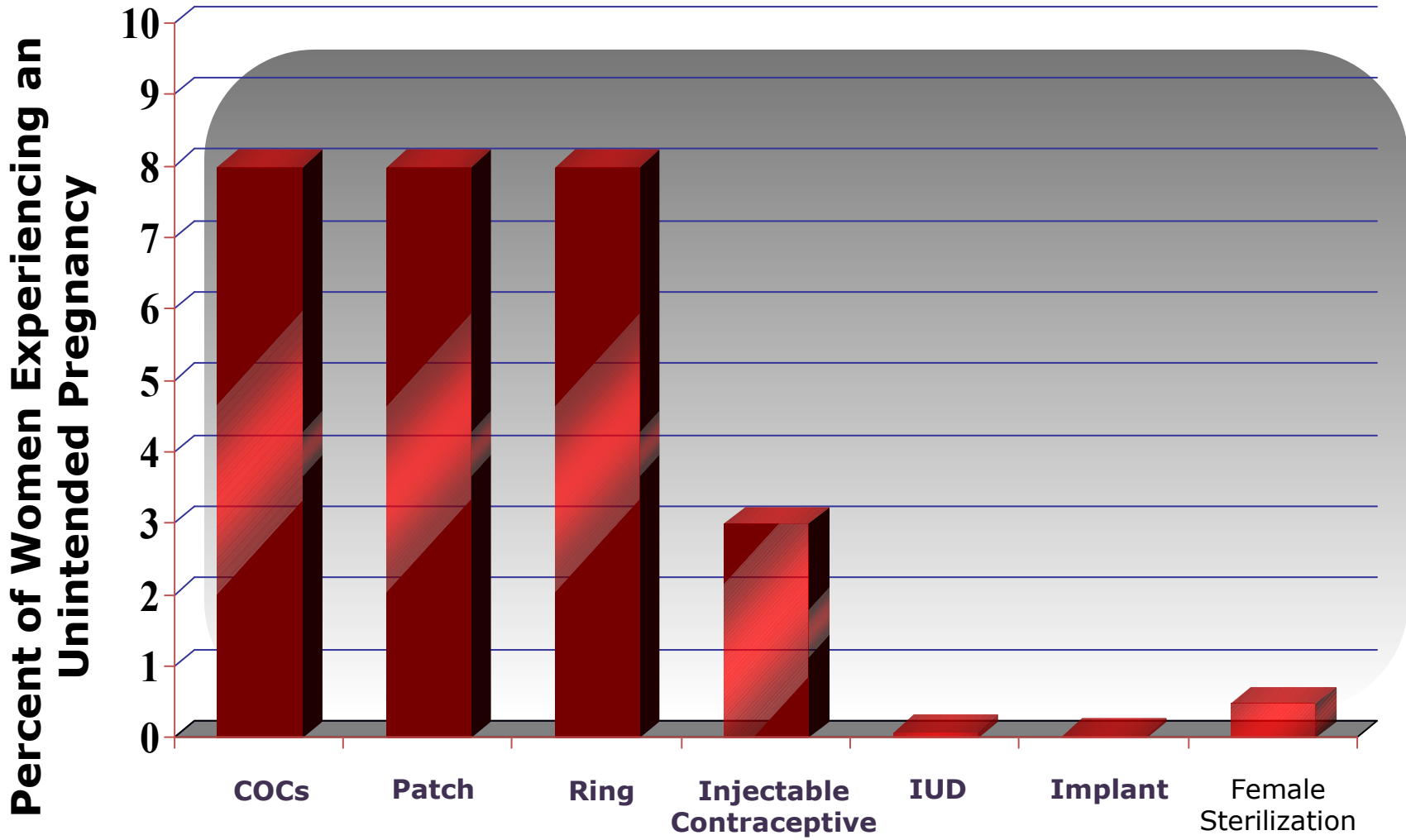


Depot-Medroxyprogesterone Acetate and Bone Mineral Density



* $P < 0.001$

Contraceptive Efficacy Within the 1st Year



Πλεονεκτήματα προγεσταγόνων

- **Non-contraceptive benefits of DMPA**
- **Decreased risk of:**
 - Endometrial cancer
 - Iron deficiency anemia
 - Pelvic Inflammatory diseases
 - Ectopic pregnancy
 - Uterine Leiomyomata
- **Improvements of the following conditions:**
 - Menorrhagia/Dysmenorrhea
 - Premenstrual syndrome symptoms
 - Pain in women with endometriosis
 - Seizures refractory to conventional anti-convulsants
 - Hemoglobinopathy
 - Endometrial hyperplasia
 - Vasomotor symptoms in menopausal women
 - Pelvic pain/dyspareunia in ovarian origin post hysterectomy
 - Metastatic breast cancer
 - Metastatic endometrial cancer

Αντενδείξεις-προγεσταγόνα

Progestin-only contraception should not be used for women with the following conditions:

- Known or suspected pregnancy, unexplained vaginal bleeding, breast cancer

Progestin-only IUDs should not be initiated in the following conditions:

- Suspected uterine infection,
- Cervical cancer

There is no evidence that progestin-only methods increase the risk of cardiovascular events in a fashion similar to the combined oral contraceptive pill. Even though there is no evidence that progestin-only contraceptives cause cardiovascular events, the product labeling might still list active cardiovascular disease (or history of disease) as a contraindication.

Caution should be used when prescribing progestin only pills in the following conditions:

- Concurrent medication that cause progestins to be metabolized more rapidly:
- anti-seizure medications: phenytoin, carbamazepine, primidone, phenylbutazone, felbamate, ozcarbazine and lamotrigine (lamotrigine levels decreased by progestins)
- antibiotics: rifampin/rifampicin, ritonavir- boosted protease inhibitors
- Women who have undergone bariatric surgery may have difficulty with absorption.

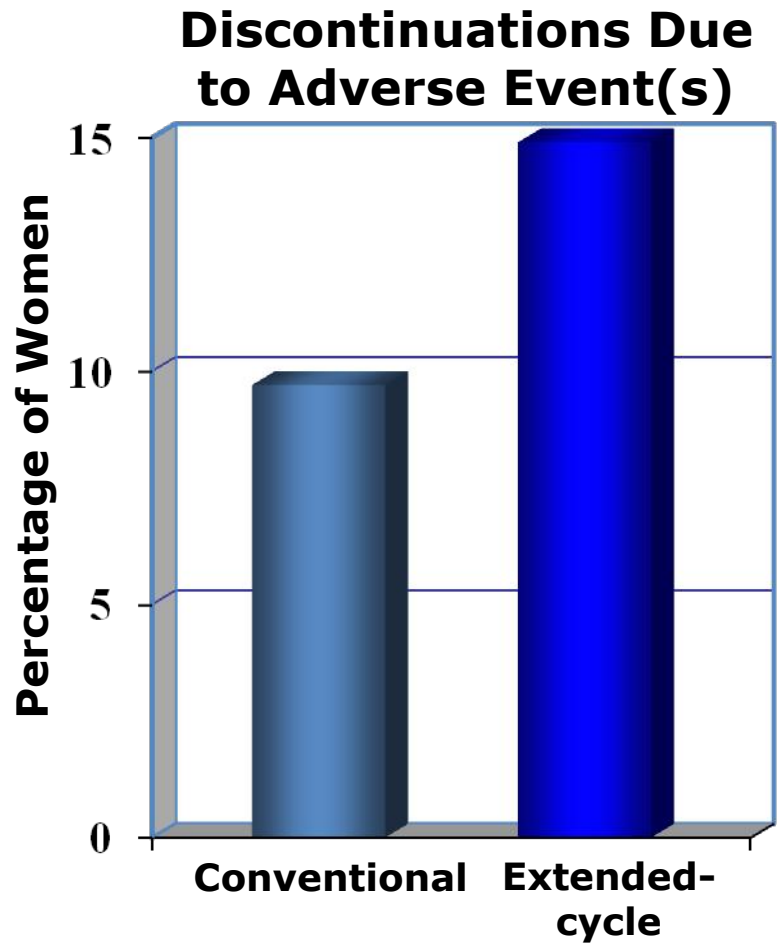
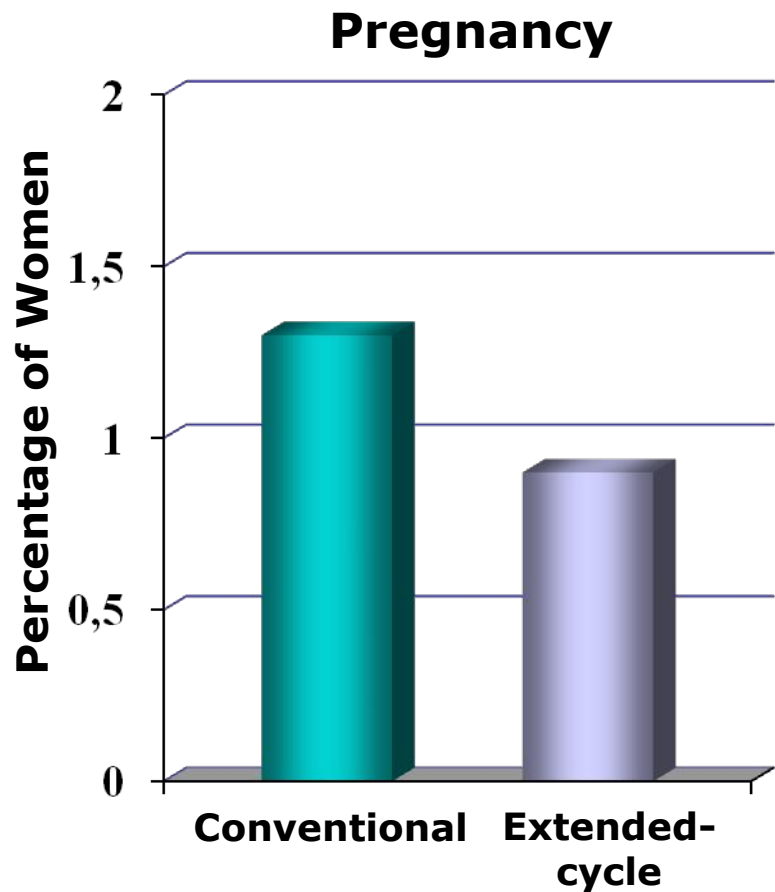
Νέα σκευάσματα

28-day with reduced hormone-free interval	Ethinyl estradiol, 20 μ g — desogestrel, 0.15 mg, 21 tablets; 2 placebo tablets and ethinyl estradiol, 10 μ g, 5 tablets (Kariva [†]) Ethinyl estradiol, 20 μ g — drospirenone, 3 mg, 24 tablets; and 4 placebo tablets (Yaz [¶])	Greater suppression of ovarian follicular activity than with 7-day placebo interval
Extended oral contraceptives	Ethinyl estradiol, 30 μ g — levonorgestrel, 0.15 mg, 84 tablets; and 7 placebo tablets (Quasense [‡])	Initially more unscheduled bleeding than with monthly regimens; scheduled bleeding episodes each 3 mo
Progestin-only, 28 active tablets	Norethindrone, 0.35 mg (Camila, [‡] Errin [‡])	8 More unscheduled bleeding than with combined oral contraceptives; dose may be inadequate to suppress ovulation; failure rate may be higher than with combination estrogen–progestin oral contraceptives [†]

Approved Regimens That Shorten the Hormone-Free Interval

Brand Name	Estrogen Dose	Progestin Dose	Regimen
Seasonale®	30 µg EE	150 µg levonorgestrel	84/7
Seasonique™	30 µg EE	150 µg levonorgestrel	84/7* *7 days 10 µg EE
Yaz	20 µg EE	3 mg drospirenone	24/4
Loestrin 24 Fe	20 µg EE	1 mg norethindrone acetate	24/4* *4 days of iron
Lybrel	20 µg EE	90 µg levonorgestrel	365 days (non-cyclic daily dosing)

Efficacy and Tolerability of an Extended-Cycle (84/7) Oral Contraceptive Regimen*



*30 µg ethinyl estradiol/150 µg levonorgestrel

Anderson FD, Hait H. *Contraception*. 2003;68:89-96.

Αντισύλληψη - εμφυτεύματα

- **Χαρακτηριστικά**
- Γρήγορη αποκατάσταση γονιμότητας 3 μήνες μετά την αφαίρεση
- Συνεχόμενη αντισυληπτική δράση για 3 χρόνια
- Δεν περιέχει οιστρογόνα
 - Κατάλληλα κατά την γαλουχία, 4 εβδ μετά τον τοκετό
 - Δράση μετά την πρώτη μέτα τοποθέτησης
 - Ωοθυλακιορηξία σε <5% μετά τους 30 μήνες χρήσης
 - Τοποθέτηση/αφαίρεση από γιατρό

Ανεπιθύμητες ενέργειες: 23%

- Αιμόρροια διαφυγής: 13%
- Ακμή: 14.5%
- Συναισθηματική αστάθεια: 14.2%
- Κεφαλαλγία: 12.7%
- Αύξηση βάρους: 12.1%
- Δυσμηνόρροια : 9.7%
- Κατάθλιψη: 7.3%
- Τοπικές αντιδράσεις: Ήπιο άλγος: <5%



GUIDELINES

Risk Factor	Guidelines	
	ACOG	WHO
Obesity	Progestin-only or intrauterine contraception may be safer than combination estrogen–progestin contraception†	Benefit usually outweighs risks‡
Smoking	Progestin-only or intrauterine contraception should be used†	Risk unacceptable
Hypertension	Progestin-only or intrauterine contraception should be used†	Risk unacceptable
Diabetes	Progestin-only or intrauterine contraception should be used†	Risk unacceptable
Migraine	Progestin-only or intrauterine contraception should be used†	Risk unacceptable
None of the above	Healthy women who are nonsmokers doing well with the use of a combination contraceptive can continue this method until 50–55 yr, after weighing the risks and benefits	For women ≥ 40 yr, the risk of cardiovascular disease increases with age and may also increase with combined hormonal contraceptive use; in the absence of other adverse clinical conditions, combined hormonal contraceptives can be used until menopause

COCs στην έφηβεία

- Συμμόρφωση κατά **45% μετά από 3 μήνες χρήσης, 33% μετά από 1 έτος**
- Η αύξηση βάρους αποτελεί τον μεγαλύτερο φόβο που οδηγεί στην διακοπή

Θέματα αμφισβήτησης

- Υπογονιμότητα, συγγενείς ανωμαλίες, καρδιαγγειακά, διαταραχές ανάπτυξης
- Σύνδεση της αιμόρροιας διαφυγής με τα ανωτέρω

Διαχείριση της περιεμμηνοπαυσιακής γυναίκας

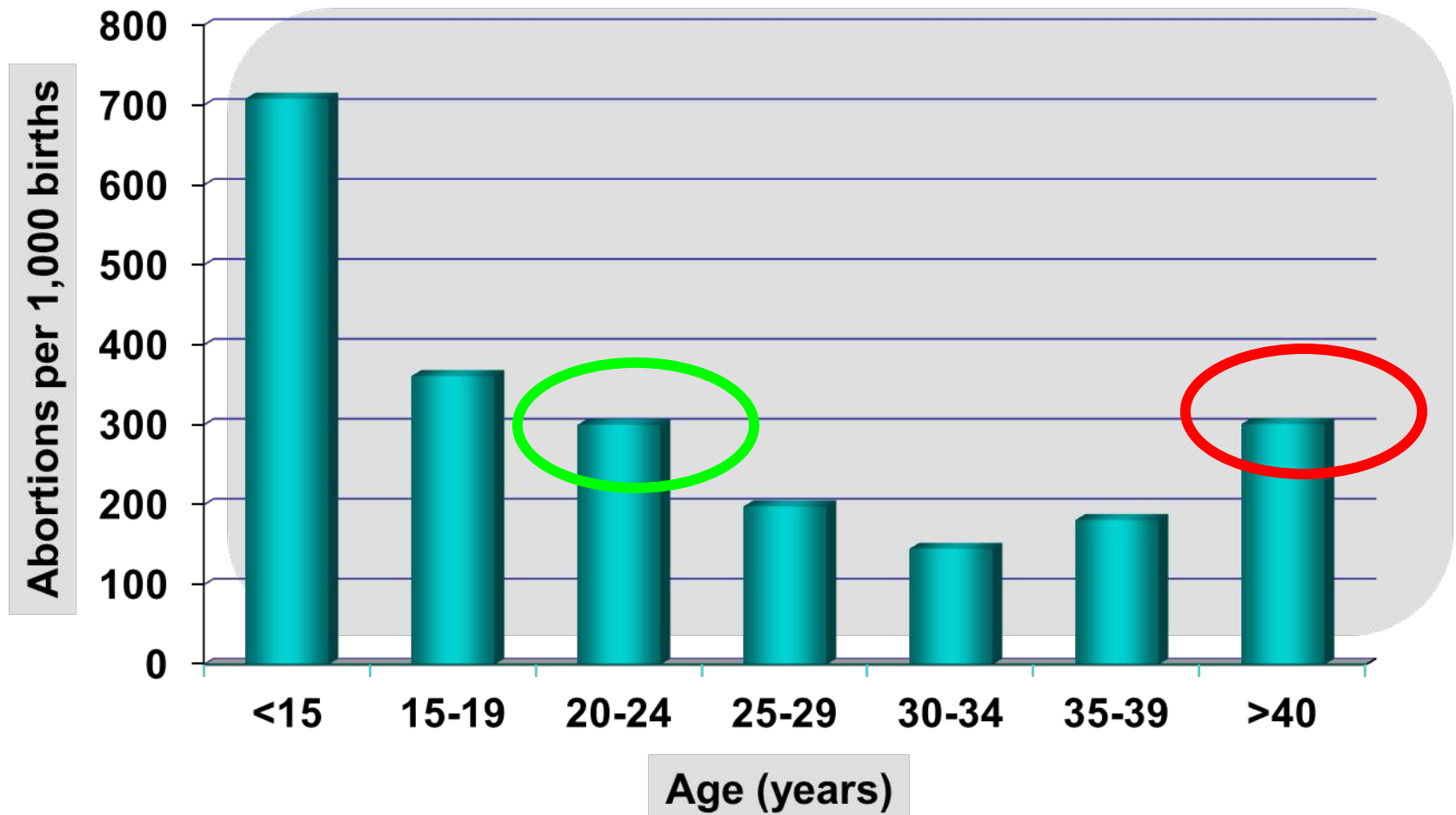
Αντισυλληπτικά σκευάσματα:

- **Πρόληψη ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης.**
- Οι υπόλοιπες ορμονικές θεραπείες δεν επαρκούν για αντισύλληψη
- Βελτίωση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων
- Ελάττωση κινδύνου γυναικολογικών νεοπλασμάτων
- Προστασία οστικής μάζας

Προτείνονται όλες οι μορφές ορμονικής αντισύλληψης/ εξατομίκευση

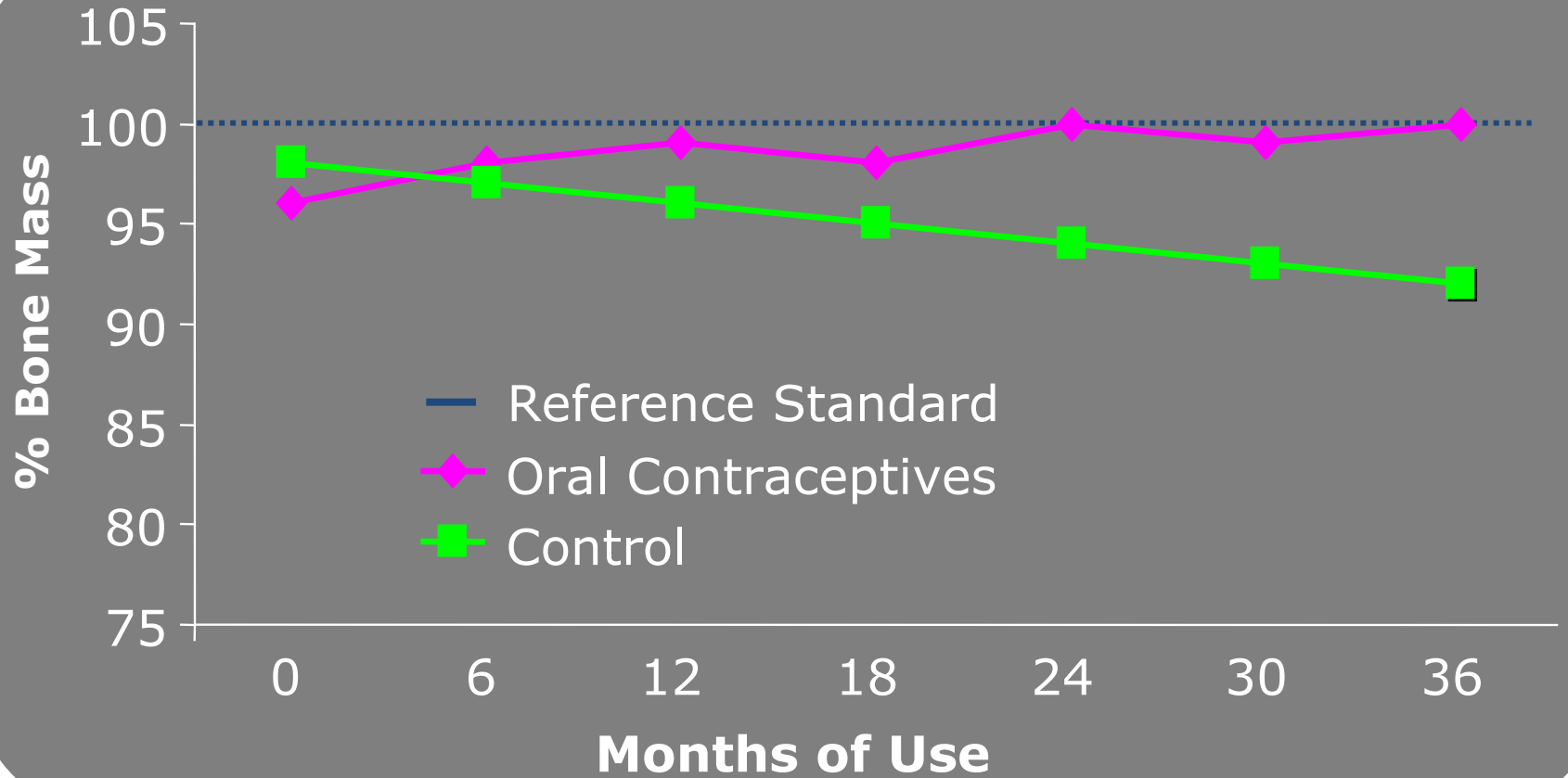
- COCs
- Διαδερμικά
- IUD
- Κολπικός δακτύλιος

Abortion Ratio by Age Among Women Who Obtained a Legal Abortion—2000



*Data from 46 states, the District of Columbia and New York City.

COCs Maintain Bone Mass in Women Aged 41–49 Years



Ethinyl Estradiol + Desogestrel

Gracial	30µg+125mg(x15), 40µg+2mg(x7)
Laurina	30µg+100mg(x7), 30µg+150mg(x7),50µ+35mg(x7)
Mercilon	20µg+150mg(x21)
Trigynera	30µg+50mg(x6),40µg+70mg (x5),30µg+100 mg(10)

Ethinyl Estradiol + Gestorene

Meliane	20µg+75mg x21
---------	---------------

Ethinyl Estradiol + Drospirenone

Yasmin	30 µg+3mgx21
Yasminelle	20 µg+3mgx21

Estradiol Hemihydrate + Drospirenone

Angeliq	1mg+2 mg
---------	----------

Ethinyl Estradiol + Chlormadinone

Labous	30µg+2mgx21
--------	-------------

**Θεραπεία
Ορμονικής Υποκατάστασης
στη μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα**

Αποτελέσματα WHI, HERS, WHI-Οιστρογόνα και άλλων μελετών

	Άλλες	WHI	HERS	WHI-CEE
Νόσος	ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ			
Ca μαστού		1,26	1,3	0.77
<5 χρόνια	1,15			
> 5 χρόνια	1,53			
Ca Εντέρου	0,66	0,63	0,69	1,08
Κάταγμα ισχίου	0,75	0,66	1,10	0,61
ΑΕΕ	1,45	1,41	1,23	1,39
Πν. Εμβολή	2,10	2,13	2,79	1,34
Στεφ. Νόσος	0,61	1,29	0,99	0.91

Διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης κυριότερων νοσημάτων στόχων μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών σε ΘΟΥ και placebo

Νόσημα στόχος

2 χρόνια λήψης

5.2 χρόνια λήψης

(Αρ. επιπλέον περιστατικών ανα 1000 γυναίκες)

Καρδιαγγειακά

3 επιπλέον

4 επιπλέον

ΑΕΕ

1 επιπλέον

4 επιπλέον

Θρομβοεμβολική νόσος

6 επιπλέον

9 επιπλέον

Διηθητικό Ca Μαστού

Καμία διαφορά

4 επιπλέον

Κάταγμα ισχίου

1 λιγότερο

2 λιγότερα

Καρκίνος εντέρου

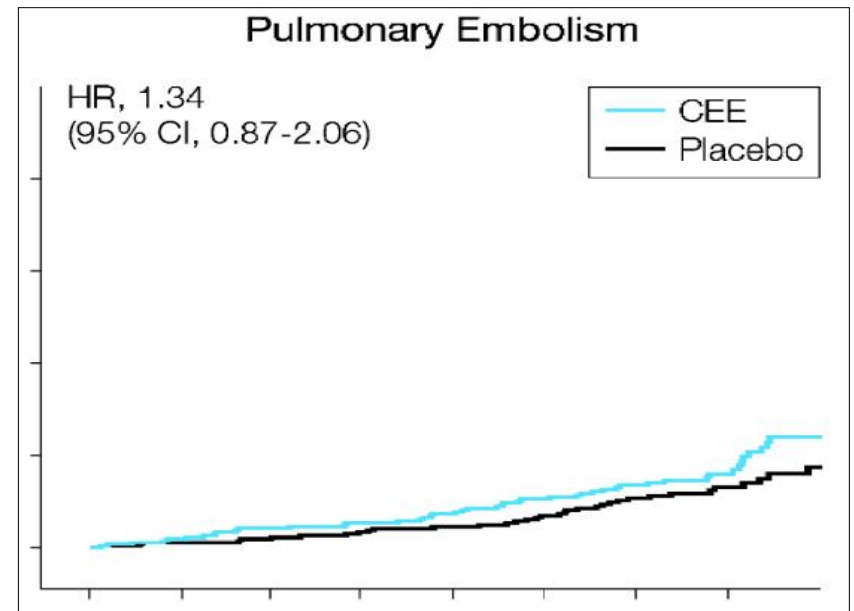
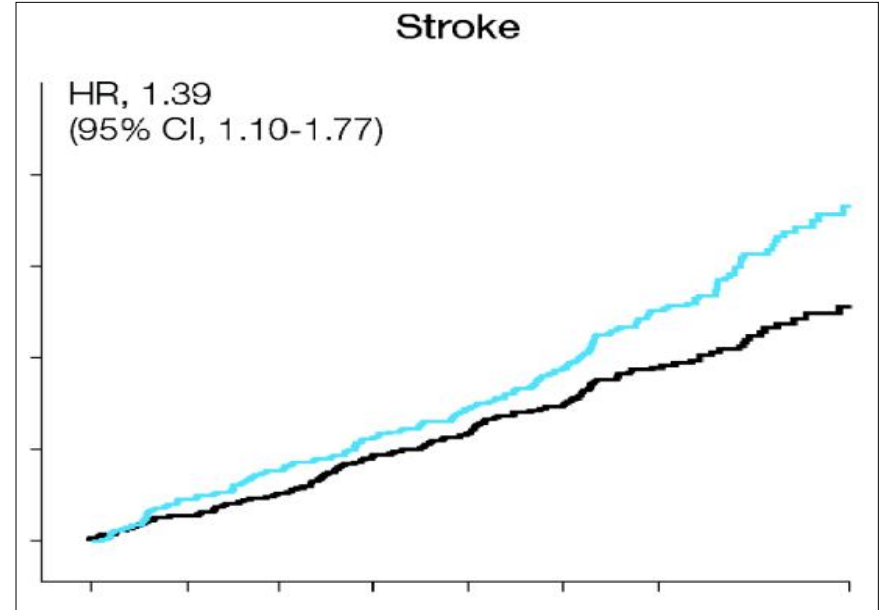
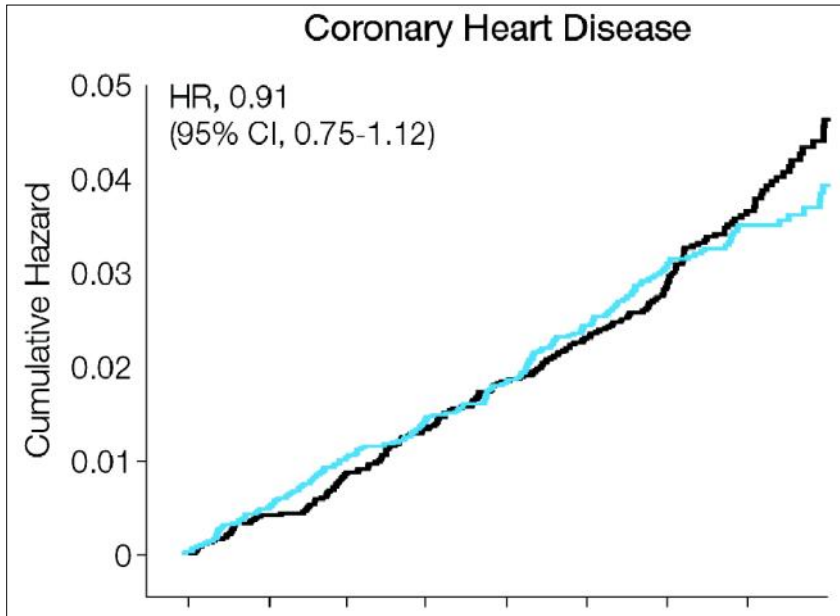
Καμία διαφορά

3 λιγότερα

Θάνατοι

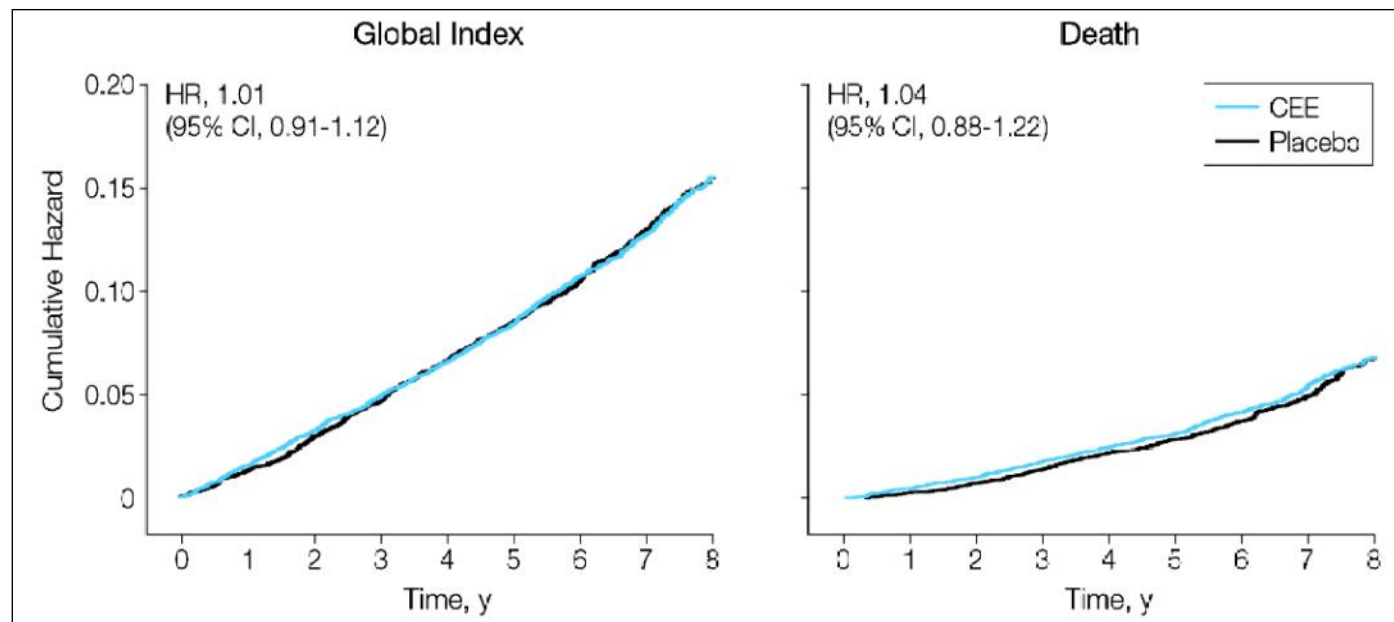
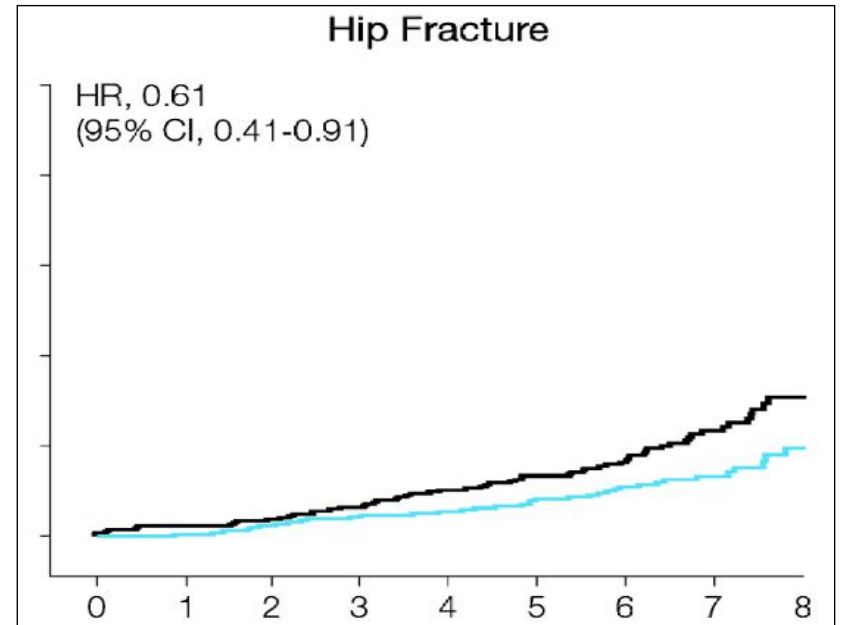
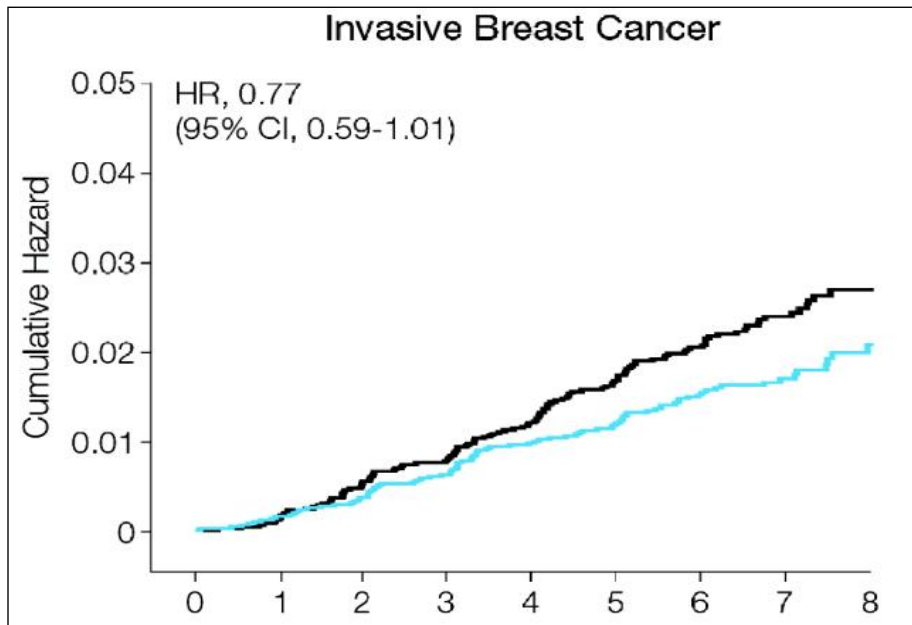
Καμία διαφορά

Καμία διαφορά



Women's Health Initiative (WHI)
Part II

JAMA, 2004; 291:1701-1712



Ρόλος του χρόνου εισαγωγής της Θ.Ο.Υ.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 7, 2003

VOL. 349 NO. 6

Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease

JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Judith Hsia, M.D., Karen C. Johnson, M.D., M.P.H., Jacques E. Rossouw, M.D., Annlouise R. Assaf, Ph.D., Norman L.asser, M.D., Ph.D., Maurizio Trevisan, M.D., Henry R. Black, M.D., Susan R. Heckbert, M.D., Ph.D., Robert Detrano, M.D., Ph.D., Ora L. Strickland, Ph.D., Nathan D. Wong, Ph.D., John R. Crouse, M.D., Evan Stein, M.D., and Mary Cushman, M.D., for the Women's Health Initiative Investigators*

ABSTRACT

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Hormone Therapy and the Progression of Coronary-Artery Atherosclerosis in Postmenopausal Women

Howard N. Hodis, M.D., Wendy J. Mack, Ph.D., Stanley P. Azen, Ph.D., Roger A. Lobo, M.D., Donna Shoupe, M.D., Peter R. Mahrer, M.D., David P. Faxon, M.D., Linda Cashin-Hemphill, M.D., Miguel E. Sanmarco, M.D., William J. French, M.D., Thomas L. Shook, M.D., Thomas D. Gaarder, M.D., Anilkumar O. Mehra, M.D., Ramin Rabbani, M.D., Alex Sevanian, Ph.D., Asit B. Shil, M.D., Mina Torres, M.S., K. Heiner Vogelbach, M.D., and Robert H. Selzer, M.S., for the Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group*

Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease

JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Judith Hsia, M.D., Karen C. Johnson, M.D., M.P.H., Jacques E. Rossouw, M.D., Annlouise R. Assaf, Ph.D., Norman L. Lasser, M.D., Ph.D., Maurizio Trevisan, M.D., Henry R. Black, M.D., Susan R. Heckbert, M.D., Ph.D., Robert Detrano, M.D., Ph.D., Ora L. Strickland, Ph.D., Nathan D. Wong, Ph.D., John R. Crouse, M.D., Evan Stein, M.D., and Mary Cushman, M.D., for the Women's Health Initiative Investigators*

	Estrogen-plus-Progestin Group (N=8506)	Placebo Group (N=8506)	Adjusted Hazard Ratio	Adjusted Hazard Ratio	Adjusted 95% CI	Adjusted 95% CI
Mean follow-up time (mo)	67.8					
	<i>no. of cases (annualized percentage)</i>					
CHD	188 (0.39)	141 (0.32)	1.24	1.24	0.97–1.60	0.97–1.60
Nonfatal MI						
Including silent MI	151 (0.31)	114 (0.26)	1.28	1.28	0.96–1.70	0.96–1.70
Excluding silent MI	147 (0.31)	109 (0.25)	1.30	1.30	0.96–1.70	0.97–1.74
Death due to CHD	39 (0.08)	34 (0.08)	1.10	1.10	0.97–1.74	0.65–1.89
CHD, revascularization, or angina	369 (0.77)	356 (0.81)	1.10	1.10	0.65–1.89	0.82–1.22
CABG or PTCA	214 (0.45)	205 (0.47)	1.00	1.00	0.82–1.22	0.77–1.31
Hospitalization for angina	172 (0.36)	195 (0.45)	1.01	1.01	0.77–1.31	0.65–1.13
Confirmed angina	106 (0.22)	120 (0.28)	0.86	0.86	0.65–1.13	0.57–1.17
Acute coronary syndrome	322 (0.67)	299 (0.68)	0.82	0.82	0.65–1.13	0.83–1.28
Congestive heart failure	113 (0.23)	109 (0.25)	0.82	0.82	0.57–1.17	0.69–1.42
			1.03	1.03	0.83–1.28	0.83–1.28
			0.99	0.99	0.69–1.42	0.69–1.42

Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease

Juven E. Manson, M.D., Dr.P.H., Judith Hsia, M.D., Karen C. Johnson, M.D., M.P.H., Jacques E. Rossouw, M.D., Annekeke R. Assaf, Ph.D., Norman L. Coxon, M.D., Ph.D., Maurizio Trevisan, M.D., Henry R. Black, M.D., Susan R. Heckbert, M.D., Ph.D., Robert Detrano, M.D., Ph.D., Ora L. Spickard, Ph.D., Matthew C. Wong, Ph.D., John E. Coates, M.D., Evan Stein, M.D., and Mary Cushman, M.D., for the Women's Health Initiative Investigators*

	Estrogen-plus-Progestin Group	Placebo Group	P value for Interaction	Hazard Ratio for CHD
No. of cases of CHD (annualized percentage)				
Age			0.36	
50–59 yr	37 (0.22)	27 (0.17)		1.27
60–69 yr	75 (0.25)	68 (0.24)		1.05
Years since menopause				0.33
<10	31 (0.19)	34 (0.22)		0.89
10–19	63 (0.38)	51 (0.32)		1.22
≥20	74 (0.75)	44 (0.46)		1.71
50–59 yr of age				
Yes	17 (0.20)	17 (0.21)		0.95
No	20 (0.24)	9 (0.12)		1.98
Hot flashes (in women 50–59 yr of age)				0.16
Yes	17 (0.20)	17 (0.21)		0.95
No	20 (0.24)	9 (0.12)		1.98
<25.0	53 (0.36)	37 (0.27)		1.38
25.0–29.9	64 (0.38)	53 (0.33)		1.23
≥30.0	71 (0.44)	57 (0.38)		1.16
Aspirin use (≥80 mg/day)				0.71
Yes	48 (0.53)	41 (0.46)		1.14
No	140 (0.36)	106 (0.29)		1.27
Statin use				0.44
Yes	24 (0.78)	23 (0.80)		0.99
No	164 (0.36)	124 (0.29)		1.27

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

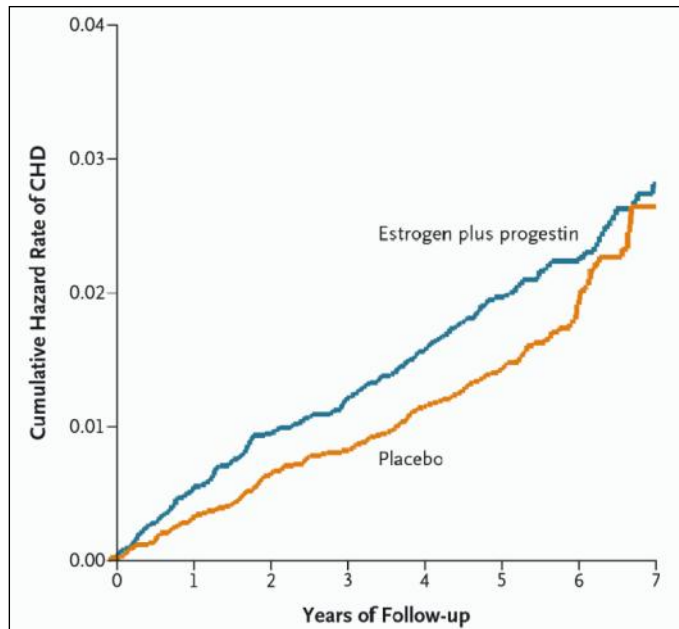
ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 7, 2003

VOL. 349 NO. 6

Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease

JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Judith Hsia, M.D., Karen C. Johnson, M.D., M.P.H., Jacques E. Rossouw, M.D., Annlouise R. Assaf, Ph.D., Norman L. Lasser, M.D., Ph.D., Maurizio Trevisan, M.D., Henry R. Black, M.D., Susan R. Heckbert, M.D., Ph.D., Robert Detrano, M.D., Ph.D., Ora L. Strickland, Ph.D., Nathan D. Wong, Ph.D., John R. Crouse, M.D., Evan Stein, M.D., and Mary Cushman, M.D., for the Women's Health Initiative Investigators*



Year of
Follow-up

1

2

3

4

5

≥6

1.81 (1.09–3.01)

1.34 (0.82–2.18)

1.27 (0.64–2.50)

1.25 (0.74–2.12)

1.45 (0.81–2.59)

0.70 (0.42–1.14)

Hazard Ratio for CHD
(95% CI)

1.81 (1.09–3.01)

1.34 (0.82–2.18)

1.27 (0.64–2.50)

1.25 (0.74–2.12)

1.45 (0.81–2.59)

0.70 (0.42–1.14)

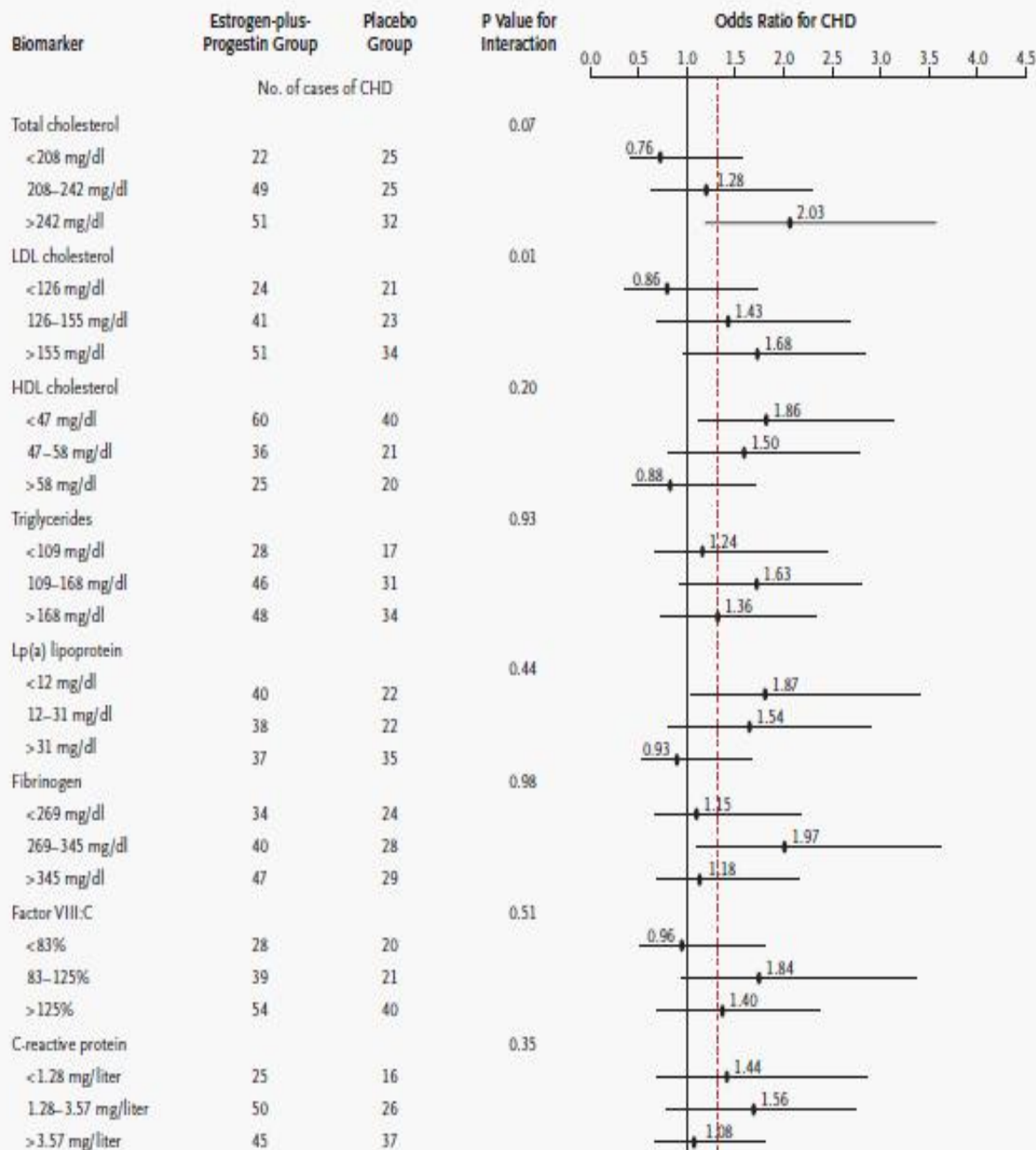
Εμμηνόπαυση, λιπίδια και ΘΟΥ (HRT)

- **ERT (estrogen replacement therapy)**
 - Υψηλότερα επίπεδα HDL-C, HDL₂
 - Ελάτωση της ηπατικής λιπάσης
 - Υψηλότερα επίπεδα Apo A-I, Apo A-II
 - Αυξάνεται η ηπατική σύνθεση
 - Βελτιωμένη λειτουργία ενδοθηλίου
 - Χαμηλότερα επίπεδα ινωδογόνου, PAI-1
 - Χαμηλότερα επίπεδα Lp(a)
 - Χαμηλότερα επίπεδα LDL-C
 - Αυξάνεται ο καταβολισμός, αύξηση υποδοχέων LDL-C
 - Μειώνεται η μετατροπή των VLDL σε LDL-C
 - **Αύξηση τριγλυκεριδίων**
 - **Αύξηση μικρών πυκνών LDL, CRP, Factor VIII, Prothrombin fragment 1+2, fibrinopeptide A**
- **HRT (combination hormone replacement therapy)**
 - Μικρότερη αύξηση HDL-C και TGL
 - Μικρότερες, πυκνότερες LDL
 - Χαμηλότερα επίπεδα Lp(a)

Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease

JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Judith Hsia, M.D., Karen C. Johnson, M.D., M.P.H., Jacques L. Rossouw, M.D., Annlouise R. Assal, Ph.D., Norman L.asser, M.D., Ph.D., Maurizio Trevisan, M.D., Henry R. Black, M.D., Susan R. Heckbert, M.D., Ph.D., Robert Detrano, M.D., Ph.D., Ora L. Strickland, Ph.D., Nathan D. Wong, Ph.D., John R. Crouse, M.D., Evan Stein, M.D., and Mary Cushman, M.D., for the Women's Health Initiative Investigators*

ABSTRACT



WHI –CEE ARM

- The researchers concluded that CEE lacks overall benefit for prevention of chronic disease, including CHD, in postmenopausal women and that its use for this purpose is not warranted.
- These data support the current US FDA recommendations that postmenopausal women take CEE in the smallest possible doses and for the shortest possible time only to relieve postmenopausal symptoms.

The Women's Health Initiative Steering Committee. *JAMA*. 2004;291:1701-1712.

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στη γυναίκα

Τι έχουμε μάθει;

- Έγκαιρη έναρξη: Πρώτα 3 χρόνια
- Διαφορά μεταξύ αγγειακής επίπτωσης και θετικής δράσης επί των παραγόντων κινδύνου
- Διαφορετικά σκευάσματα HRT και ERT?
- Ειδικές ομάδες ασθενών

Estradiol valerate+ MPA	
Divina	2mg(x11), 2mg+10mg(x10)
Estradiol valerate + Dienogest	
Qlaira	3mg(x2), 2mg+2mg(x5), 2mg+3mg(x17), 1mg (x2), placebo (x2)
Estalis sequidot patch	
Dermestryl patch	
Mirena IUD	

EMAS (European Menopause Andropause Society)

IMS (International Menopause Society)

FDA

Συστάσεις !!!!!

- ✓ Συνιστάται ΘΟΥ σε μέτρια έως έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα στη μικρότερη δοσολογία και για το δυνατότερο μικρότερο διάστημα
- ✓ Επανεκτίμηση συνέχισης ΘΟΥ μετά 3-4 χρόνια λήψης
- ✓ Κίνδυνος πολύ μικρός για χρήση <2 ετών

Εξατομίκευση της θεραπείας σε κάθε γυναίκα
ανάλογα με ηλικία, παράγοντες κινδύνου, BMI

Συνεχίζουμε να ελπίζουμε.....



Ευχαριστώ για την προσοχή σας!!!!