



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 61
Δεκέμβριος 2021

ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ – ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Ενότητα I

ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ _____ 1

Ενότητα II

ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ (GSM)
(GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE) _____ 11

Ενότητα III

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ _____ 24

Ενότητα I _____

ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Πώς ορίζεται η εμμηνόπαυση;
- Πώς τίθεται η διάγνωση της εμμηνόπαυσης;
- Είναι απαραίτητη η εργαστηριακή επιβεβαίωση;
- Τι είναι η κλιμακτήριος και η περιεμμηνόπαυση;
- Ποια είναι τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης;
- Ποιες είναι οι ενδείξεις της ορμονικής θεραπείας (Ορμονική Θεραπεία);
- Ποιες είναι οι αντενδείξεις της Ορμονικής Θεραπείας;
- Πώς χορηγείται η Ορμονική Θεραπεία;
- Για πόσο χρονικό διάστημα χορηγείται η αγωγή;
- Πώς παρακολουθούνται οι γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή;
- Πώς διακόπτεται η αγωγή;

I. Ορισμός

Εμμηνόπαυση είναι η οριστική διακοπή του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Λαμβάνει χώρα σε μέση ηλικία 51,4 ετών ως αντανάκλαση της πλήρους ή σχεδόν πλήρους εξάντλησης των ωοθυλακίων. Η εμμηνόπαυση ορίζεται αναδρομικά μετά από 12 μήνες αμηνόρροιας, χωρίς την ύπαρξη άλλου προφανούς παθολογικού ή φυσιολογικού αίτιου. Εμμηνόπαυση πριν την ηλικία των 40 ετών θεωρείται μη φυσιολογική και είναι γνωστή με τον όρο πρόωπη ωοθηκική ανεπάρκεια. Η περιεμμηνόπαυση λαμβάνει χώρα μετά τα αναπαραγωγικά χρόνια και χαρακτηρίζεται από μεταβολές στον εμμηνορρυσιακό κύκλο και συχνά από συμπτώματα, χαρακτηριστικότερα των οποίων είναι οι αγγειοκινητικές διαταραχές (Εικόνα 1).

II. Διάγνωση

• Σε υγιείς γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 45 ετών.

- Η διάγνωση της μετάβασης στην εμμηνόπαυση ή της περιεμμηνόπαυσης βασίζεται σε αλλαγές στη συχνότητα του εμμηνορρυσιακού κύκλου (>7 ημέρες διαφορά στη διάρκεια του κύκλου σε διαδοχικούς κύκλους ή αμηνόρροια >60 ημέρες) με ή χωρίς εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα (εξάψεις, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, αρθραλγίες, μυαλγίες, κόπωση, ξηρότητα κόλπου). Για τη διάγνωση ΔΕΝ απαιτείται μέτρηση της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) (Εικόνα 1).
- Επειδή υπάρχει η πιθανότητα κύησης σε γυναίκες που δεν λαμβάνουν αξιόπιστη αντισύλληψη, προτείνεται ο προσδιορισμός της β-υπομονάδας της χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hCG). Επί συμπτωμάτων (γαλακτόρροια, βρογχοκήλη, ταχυκαρδία) προτείνεται ο προσδιορισμός της προλακτίνης (PRL) και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH).
- Δεν υπάρχει ακόμη αξιόπιστη μέθοδος πρόβλεψης της εμφάνισης του τελευταίου εμμηνορρυσιακού κύκλου.
- Η διάγνωση της εμμηνόπαυσης τίθεται επί αμηνόρροιας 12 μηνών. Για τη διάγνωση, ΔΕΝ απαιτείται μέτρηση της FSH. Επίσης,

ΔΕΝ προτείνονται ο προσδιορισμός της αντιμυλλέριου ορμόνης (ΑΜΗ), της ανασταλτίνης Α, της ανασταλτίνης Β, της οιστραδιόλης, ούτε η εκτίμηση του αριθμού των ωοθυλακίων με άντρο ή του όγκου των ωοθηκών.

• Σε υγιείς γυναίκες ηλικίας 40-45 ετών

- Η διάγνωση της μετάβασης στην εμμηνόπαυση και της εμμηνόπαυσης είναι ίδια με αυτή των γυναικών >45 ετών, αφού αποκλειστούν άλλα αίτια διαταραχών εμμηνορρυσιακού κύκλου (κύηση: προσδιορισμός β-hCG, υπερπρολακτιναιμία: προσδιορισμός PRL, υπο/υπερ-θυρεοειδισμός: προσδιορισμός TSH) (Εικόνα 1).

• Σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 40 ετών

- Η αμηνόρροια λόγω εξάντλησης των αποθεμάτων της ωοθήκης πριν την ηλικία των 40 ετών ορίζεται ως πρόωπη ωοθηκική ανεπάρκεια (βλέπε σχετική οδηγία).

• Σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) ή υποθαλαμική αμηνόρροια

- Προτείνεται ο προσδιορισμός της FSH, όταν εμφανιστούν εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα.

• Σε γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά από το στόματος, λόγω της καταστολής της FSH από τα εξωγενώς χορηγούμενα οιστρογόνα, ο προσδιορισμός της είναι μη αξιόπιστος.

- Προτείνεται η διακοπή των αντισυλληπτικών και ο προσδιορισμός της FSH κατά την 3^η - 5^η ημέρα του επόμενου αυτόματου κύκλου ή μετά από τουλάχιστον ένα μήνα διακοπής. Τιμή FSH >25 IU/L υποδεικνύει μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Δεν υπάρχει τιμή FSH που να αποδεικνύει την μετεμμηνόπαυση. Σε αυτές τις γυναίκες, επί εμφάνισης συμπτωμάτων, θα μπορούσε να συζητηθεί η βραχυχρόνια ορμονική θεραπεία (Ορμονική Θεραπεία).

• Σε γυναίκες με υστερεκτομή, προτείνεται ο προσδιορισμός της FSH. Τιμή FSH >25 IU/L, ειδικά επί ύπαρξης αγγειοκινητικών διαταραχών, είναι ενδεικτική όψιμης μετάβασης στην εμμηνόπαυση.

Συστάσεις καλής πρακτικής

- Πριν από την έναρξη της ΟΘ λαμβάνεται ιστορικό, διενεργείται κλινική εξέταση και εργαστηριακός έλεγχος (ηπατική και νεφρική λειτουργία, γενική αίματος, γλυκόζη, λιπιδαιμική εικόνα, θυρεοειδική λειτουργία), καθώς και μαστογραφία, μέτρηση οστικής πυκνότητας και τεστ Παπανικολάου.
- Επιλεκτικά μπορεί να γίνει υπερηχογράφημα μαστών και βιοψία ενδομητρίου.
- Ο επανέλεγχος γίνεται με μεσοδιαστήματα 1-2 ετών, βάσει κλινικών ενδείξεων και εξατομικευμένων παραγόντων κινδύνου.

Οδηγίες

- Δεν προτείνεται ορμονικός έλεγχος για τη διαίτιση της εμμηνόπαυσης στην περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο σε γυναίκες > 45 ετών.

III. Συμπτώματα

Εξάψεις

Το κύριο σύμπτωμα της μετάβασης στην εμμηνόπαυση και της εμμηνόπαυσης είναι οι εξάψεις. Εκτός από τις εξάψεις, έχουν ταυτοποιηθεί και άλλα συμπτώματα που αποδίδονται στη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, όπως οι διαταραχές του ύπνου και η εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων, αρθραλγιών, μυαλγιών και διαταραχών μνήμης. Οι εξάψεις σχεδόν πάντα αποδίδονται στην εμμηνόπαυση. Άλλα αίτια των εξάψεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Οι εξάψεις εμφανίζονται σε ποσοστό, περίπου, 80% των γυναικών. Το αίτιο των εξάψεων δεν είναι γνωστό. Θεωρούνται διαταραχή του θερμορυθμιστικού μηχανισμού με εντόπιση στον υποθάλαμο, λόγω της ελάττωσης των συγκεντρώσεων των οιστρογόνων. Ένας υποθετικός μηχανισμός για την έναρξη των εξάψεων είναι η απόσυρση των ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων, δεδομένης της συσχέτισης της ανεπάρκειας των οιστρογόνων με την ενδογενή κεντρική δραστηριότητα των οπιοειδών.

Ορισμένες γυναίκες αναφέρουν εξάψεις οι οποίες εμφανίζονται κοντά στις μέρες της εμμηνορρυσίας κατά τη διάρκεια της όψιμης αναπαραγωγικής ζωής. Οι εξάψεις αυτές είναι συνήθως ήπιες και δεν χρήζουν θεραπείας. Η εμφάνισή τους είναι πιο έκδηλη κατά τη διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση, με συχνότητα 40%

στην πρώιμη μετάβαση, που αυξάνεται σε 60 % έως 80% κατά την όψιμη μετάβαση στην εμμηνόπαυση και στην πρώιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Όταν οι εξάψεις συμβαίνουν τη νύχτα, τυπικά οι γυναίκες τις περιγράφουν ως νυκτερινές εφιδρώσεις. Η έναρξη των εξάψεων γίνεται ως ξαφνικό αίσθημα ζέστης στο στήθος και στο πρόσωπο και, στη συνέχεια, γενικεύεται σε όλο το σώμα. Η διάρκεια της ζέστης είναι από δύο έως τέσσερα λεπτά της ώρας, συνδυάζεται συχνά με έκδηλη εφίδρωση και αίσθημα προκάρδιων παλμών, και ακολουθεί ρίγος και γενικότερο αίσθημα ανησυχίας. Οι εξάψεις συμβαίνουν αρκετές φορές την ημέρα, με συχνότητα που κυμαίνεται από μία έως δύο την ημέρα έως μία ανά ώρα. Η εμφάνιση των εξάψεων είναι πιο συχνή κατά τη διάρκεια της νύχτας και ποσοστό μεγαλύτερο από 80% των γυναικών που θα τις εμφανίσει θα συνεχίσει να τις έχει και πέραν του έτους. Στις περισσότερες γυναίκες, οι εξάψεις θα σταματήσουν μετά το τέταρτο ή πέμπτο έτος της εμφάνισής τους, αν και πολλές γυναίκες θα συνεχίσουν να τις έχουν για περισσότερα χρόνια. Υπάρχουν αναφορές, ότι ποσοστό 9% των γυναικών περιγράφει εξάψεις μέχρι και την ηλικία των 70 ετών.

Οι εξάψεις ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα του ύπνου. Οι διαταραχές στον ύπνο μπορεί να είναι παρούσες ακόμη και επί απουσίας εξάψεων και η συχνότητά τους εκτιμάται από 32% έως 40 % σε γυναίκες κατά την πρώιμη μετάβαση στην εμμηνόπαυση και από 38% έως 46% στην όψιμη φάση. Εκτιμάται ότι προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης των διαταραχών του ύπνου αποτελούν η αγχώδης διαταραχή και η κατάθλιψη. Επιπλέον, είναι πολύ πιθανό οι περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εξάψεις να εμφανίζουν κατάθλιψη. Όσον αφορά την κατάθλιψη, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισής της σε γυναίκες που βρίσκονται στη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, ενώ ο κίνδυνος αυτός υποχωρεί στην όψιμη μετεμμηνόπαυση.

Κατάθλιψη

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρωτοεμφανιζόμενης κατάθλιψης στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της μετάβασης στην εμμηνόπαυση. Ο κίνδυνος αυτός μειώνεται κατά την πρώιμη μετεμμηνόπαυση.

Αρθραλγίες

Οι πόνοι στις αρθρώσεις είναι ένα κοινό σύμπτωμα κατά την 5^η έως 6^η δεκαετία της ζωής των γυναικών, με συχνότητα που φθάνει στο 50 - 60%.

Οι παχύσαρκες και οι γυναίκες με κατάθλιψη εμφανίζουν συχνότερα πόνο στις αρθρώσεις, αν και φαίνεται ότι γυναίκες στην περι- και μετεμμηνόπαυση εμφανίζουν συχνότερα πόνο στις αρθρώσεις από ό,τι οι προεμμηνοπαυσιακές. Δεν έχει ακόμη ξεκαθαριστεί εάν ο πόνος σχετίζεται με την οιστρογονική ανεπάρκεια ή με ρευματολογική διαταραχή, αν και υπάρχουν δεδομένα ότι η χορήγηση ορμονικής θεραπείας θεραπεύει τις αρθραλγίες που εμφανίζονται κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση.

Συστάσεις καλής πρακτικής

- Οι ενδείξεις για τη χρήση ΟΘ σε γυναίκες > 45 ετών είναι η θεραπεία των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, των συμπτωμάτων ουρογεννητικής ατροφίας και η θεραπεία της οστεοπόρωσης σε συμπτωματικές γυναίκες κατά την εμμηνοπαυσιακή μετάβαση.
- Πριν από τη χορήγηση ΟΘ, πρέπει να συστήνεται στις γυναίκες διαχείριση του άγχους, τακτική άσκηση, διατήρηση φυσιολογικού βάρους σώματος, διακοπή του καπνίσματος και περιορισμός της κατανάλωσης οινοπνεύματος.

IV. Βασικές αρχές Ορμονική Θεραπεία κατά την εμμηνόπαυση

- Η ΟΘ συστήνεται ως η πιο αποτελεσματική θεραπεία για τη θεραπεία των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και της κολπικής ατροφίας και έχει βρεθεί ότι μπορεί να προλάβει την οστική απώλεια και το κάταγμα. Συστήνεται ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε γυναίκες που δεν εμφανίζουν αντενδείξεις για λήψη ΟΘ (Πίνακας 2). Δεν υπάρχει ομοφωνία για το εάν πρέπει να συσταθεί η «εν ψυχρώ» διακοπή της ΟΘ ή η σταδιακή διακοπή της. Ο τρόπος διακοπής πάντως δεν φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο υποτροπής των συμπτωμάτων.
- Τα οφέλη από την ΟΘ υπερτερούν έναντι των κινδύνων, σε γυναίκες με συμπτώματα που ξεκινούν την ΟΘ σε ηλικία μικρότερη από τα 60 έτη και μέσα στα πρώτα 10 έτη από την εμμηνόπαυση. Προτείνεται η ΟΘ να είναι εξατομικευμένη, λαμβάνοντας υπόψη τις ενδείξεις ή τους στόχους της θεραπείας, την ηλικία της γυναίκας, τα χρόνια από την εμμηνόπαυση, τους εκάστοτε κινδύνους υγείας αλλά και τις προσωπικές προτιμήσεις της κάθε γυναίκας και τα δυνητικά οφέλη και κινδύνους της ΟΘ συγκριτικά με μη ορμονικές θεραπείες ή άλλες επιλογές (Πίνακας 3).
- Προτείνεται η χρήση του κατάλληλου σχήματος, δόσης, τρόπου χορήγησης και διάρκειας με γνώμονα τους αντικειμενικούς στόχους που έχουν τεθεί με περιοδική επανεκτίμηση των αλλαγών στην υγεία της γυναίκας, των βελτιώσεων που παρουσιάστηκαν και των κινδύνων που υπάρχουν (Αλγόριθμος 1, Πίνακας 5).
- Συστήνεται για την προστασία του ενδομητρίου σε γυναίκες με μήτρα που λαμβάνουν ΟΘ συστηματικά, η συγχορήγηση της κατάλληλης δόσης και διάρκειας προγεσταγόνου ή η χρήση συζευγμένων οιστρογόνων με βαδεζοξιφένη (το σκεύασμα δεν είναι διαθέσιμο στην Ελλάδα) (Πίνακας 4).
- Δεν συστήνεται η χρήση προγεσταγόνου όταν η γυναίκα λαμβάνει χαμηλή δόση οιστρογόνου κολπικά. Συστήνεται έλεγχος του ενδομητρίου εάν εμφανιστεί αιμορραγία.
- Προτείνεται η μείωση των δόσεων ή η αλλαγή σε διαδερμική χορήγηση με την αύξηση της ηλικίας, καθώς και στις γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο, λιπώδες ήπαρ ή αυξημένο κίνδυνο για παγκρεατίτιδα και γενικότερα σε γυναίκες με παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρόμβωση.
- Η βιοταυτόσημη ΟΘ δεν συστήνεται.
- Προτείνεται η εξατομίκευση της διάρκειας της θεραπείας λαμβάνοντας υπόψη τις προτιμήσεις της γυναίκας και την ισορροπία ανάμεσα στα οφέλη και στους κινδύνους της ΟΘ. Υπάρχει μεγαλύτερη ευελιξία στην παράταση της χορήγησης ΟΘ με οιστρογόνο μόνο, δεδομένου του μικρότερου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου μαστού.
- Συστήνεται να γίνεται συζήτηση με τη γυναίκα για το ότι η θεραπεία έχει ευνοϊκό προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, εάν ξεκινήσει σε ηλικία μικρότερη των 60 ετών ή κατά τα πρώτα 10 έτη από την εμμηνόπαυση.
- Η χορήγηση της ΟΘ μετά την ηλικία των 60 ετών γίνεται εξατομικευμένα με βάση τα προσδοκώμενα οφέλη στην ποιότητα της ζωής της, την επιμονή των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων και την πρόληψη της οστικής απώλειας και του κατάρματος, ύστερα από την εκτίμηση των κινδύνων με συνεχή επαγρύπνηση ιατρού και γυναίκας.
- Μετά την έναρξη χορήγησης ΟΘ προτείνεται η επαναξιολόγηση στους 2-3 μήνες για εκτίμηση της υποχώρησης των συμπτωμάτων και την εμφάνιση πιθανών ανεπιθύμητων παρενεργειών

(απρόβλεπτη κολπική αιμόρροια) και στη συνέχεια να ακολουθεί η ετήσια επανεκτίμηση των γυναικών.

Ειδικές καταστάσεις

• Γυναίκες με πρώιμη εμμηνόπαυση (40-45 ετών) και πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια (<40 ετών), αυτόματη ή ιατρογενή

- Εάν δεν υπάρχουν αντενδείξεις, συστήνεται λήψη ΟΘ, έως τη φυσιολογική ηλικία εμμηνόπαυσης, δηλαδή μέχρι το 51^ο έτος της ζωής τους.

• Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού

- Τα αποτελέσματα μελετών παρατήρησης υποδεικνύουν ότι η χρήση ΟΘ δεν αλλάζει τον κίνδυνο για καρκίνο μαστού σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό αποτελεί από μόνο του παράγοντα κινδύνου.

• Γυναίκες BRCA θετικές, χωρίς καρκίνο μαστού

- Οι γυναίκες που είναι BRCA θετικές, χωρίς καρκίνο μαστού, βρίσκονται σε υψηλότερο γενετικό κίνδυνο για καρκίνο μαστού. Σε όσες γυναίκες έχουν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή, λαμβάνεται υπόψη το όφελος για την υγεία από την ΟΘ.
- Με βάση τα περιορισμένα αποτελέσματα μελετών παρατήρησης, θα μπορούσε να χορηγηθεί ΟΘ στις γυναίκες αυτές μέχρι την ηλικία των 52 ετών.

• Γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν για καρκίνο του μαστού ή καρκίνο του ενδομητρίου

- Σε γυναίκες μετά από ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού δεν ενδείκνυται συστηματική ΟΘ. Προτείνεται να ενθαρρύνονται οι συγκεκριμένες γυναίκες να λάβουν μη ορμονική θεραπεία για την αντιμετώπιση των εξάψεων (Πίνακας 5).
- Σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή για αντιμετώπιση καρκίνου ενδομητρίου, και οι αγγειοκινητικές διαταραχές δεν βελτιώθηκαν με μη ορμονική θεραπεία, μπορεί να γίνει συζήτηση με τον ογκολόγο για λήψη συστηματικής ΟΘ, υπό συνθήκες. Η συστηματική ΟΘ θα μπορούσε να χορηγηθεί σε ασθενείς με πρώιμα στάδια καρκίνου του ενδομητρίου. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψιν στις ασθενείς ηλικίας <45 ετών.
- Αντίστοιχα για γυναίκες με ιστορικό θεραπευθέντος καρκίνου μαστού, και οι οποίες συνεχίζουν να παρουσιάζουν αγγειοκινητικές δια-

ταραχές, παρά τη χορήγηση μη ΟΘ, μπορεί να γίνει συζήτηση με τον ογκολόγο για τους σχετικούς κινδύνους και τα πιθανά οφέλη από τη ΟΘ. Η ΟΘ αντενδείκνυται στις γυναίκες με ορμονοευαίσθητο καρκίνο του μαστού.

- Για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από το ουροποιητικό, προτείνεται χαμηλής δόσης ΟΘ με οιστρογόνα κολπικά, δεδομένης της ελάχιστης συστηματικής απορρόφησης των οιστρογόνων. Η συγκεκριμένη θεραπεία φαίνεται να έχει ελάχιστο κίνδυνο για την υποτροπή του καρκίνου του ενδομητρίου ή του μαστού.
- Για τις γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του ενδομητρίου που υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή, για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από το ουροποιητικό, θα μπορούσε να προταθεί χαμηλής δόσης ΟΘ με οιστρογόνα κολπικά, εφόσον έχει ήδη χορηγηθεί και έχει αποτύχει η μη ορμονική θεραπεία.
- Για τις γυναίκες με καρκίνο του μαστού, η απόφαση για τη χορήγηση χαμηλής δόσης οιστρογόνων κολπικά, πρέπει να λαμβάνεται ύστερα από συζήτηση με τον ογκολόγο, ειδικά σε εκείνες που λαμβάνουν αναστολείς της αρωματάσης και έχουν χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης.

Συστάσεις καλής πρακτικής

- Γυναίκες με πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια (<40 έτη) ή πρώιμη (<45 έτη) εμμηνόπαυση, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις, πρέπει να λαμβάνουν ΟΘ τουλάχιστον μέχρι την ηλικία των 50 ετών.
- Η έναρξη της ΟΘ μετά το 60^ο έτος δεν προτείνεται.
- Η ΟΘ πρέπει να αποφεύγεται σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού.
- Σε γυναίκες που λαμβάνουν ΟΘ, προτείνεται ο ετήσιος έλεγχος μαστού με κλινική εξέταση και μαστογραφία. Η συνέχιση της ΟΘ για περισσότερα από 5-7 έτη πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να αξιολογείται ο λόγος οφέλους / κινδύνων ετησίως.
- Η δόση και η διάρκεια της ΟΘ εξαρτώνται από τους στόχους της θεραπείας.
- Εφόσον χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση ΟΘ, οι γυναίκες έχουν ενημερωθεί από το γυναικολόγο για τους κινδύνους και τα οφέλη της ΟΘ και παρακολουθούνται σε ετήσια βάση, δεν υπάρχει λόγος να τίθεται χρονικό όριο χρήσης της ΟΘ.

- Δεν υπάρχει ομοφωνία για το ποια μέθοδος διακοπής της ΟΘ (απότομη – εν ψυχρώ ή σταδιακή) υπερτερεί έναντι της άλλης. Ο τρόπος διακοπής δεν φαίνεται να επηρεάζει την πιθανότητα επανεμφάνισης των αγγειοκινητικών διαταραχών μετά τη διακοπή της ΟΘ.
- Σε γυναίκες με συμπτώματα ουρογεννητικής ατροφίας, η κολπική χορήγηση οιστρογόνων είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία. Η χρήση οιστρογόνων κολπικά σε γυναίκες με άθικτη μήτρα δεν απαιτεί την ταυτόχρονη λήψη προγεσταγόνου.
- Η χρήση τιμολόνης πρέπει να γίνεται σε γυναίκες μετά τον πρώτο χρόνο της εμμηνόπαυσης, λόγω της πιθανής πρόκλησης απρόβλεπτης αιμορραγίας σε νεότερες γυναίκες.

Οδηγίες

- Η ΟΘ μπορεί να χορηγηθεί σε γυναίκες με παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης, όπως χαμηλή οστική πυκνότητα και χωρίς κάταγμα.
- Η ΟΘ από του στόματος αυξάνει τον κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης. Η από του στόματος ΟΘ αντενδείκνυται σε γυναίκες με ιστορικό φλεβοθρόμβωσης. Ο κίνδυνος φλεβοθρόμβωσης είναι πιο αυξημένος στα πρώτα δύο έτη της λήψης ΟΘ και μειώνεται στη συνέχεια. Η διαδερμική χορήγηση ΟΘ δεν συσχετίζεται με αύξηση του κινδύνου φλεβικής θρόμβωσης.
- Η ΟΘ δεν πρέπει να χορηγείται για την πρωτογενή ή τη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

ΕΙΚΟΝΑ 1: Αναθεωρημένο σύστημα ταξινόμησης STRAW (Stages of Reproductive Aging of Women)

Εμμηναρχή					ΤΕΡ (0)					
Στάδιο	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Ορολογία	ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΖΩΗ				ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ		ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ			
	Πρώιμη	Peak	Όψιμη		Πρώιμη	Όψιμη	Πρώιμη		Όψιμη	
					Περίεμμηνόπαυση					
Διάρκεια	Ποικίλη				Ποικίλη	1-3 έτη	2 έτη (1+1)	3-6 έτη	Υπόλοιπη ζωή	
ΒΑΣΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ										
Εμμηνορ. κύκλος	Ποικίλ- λει έως κ.φ.	κ.φ.	κ.φ.	Μικρές αλλαγές στη ροή / διάρ- κεια	Ποικίλη διάρκεια: Σταθερά ≥ 7 ημέρες διαφορά σε διαδοχικούς κύκλους	Αμηνόρροια ≥ 60 ημέρες				
ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ										
FSH AMH Ανασταλτι- νη Β			Χαμηλή Χαμηλή	Ποικίλη * Χαμηλή Χαμηλή	↑ Ποικίλη * Χαμηλή Χαμηλή	↑ >25 IU/L Χαμηλή Χαμηλή	↑ Ποικίλη * Χαμηλή Χαμηλή	Σταθερή Πολύ χαμηλή Πολύ χαμηλή		
Ωοθυλάκια με άντρο			Λίγα	Λίγα	Λίγα	Λίγα	Πολύ λίγα	Πολύ λίγα		
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ										
Συμπτώ- ματα						Εξάψεις (πιθανώς)	Εξάψεις (πολύ πιθανώς)			Αυξη- μένα συμπτώ- ματα από το ουρογεν- νητικό σύστημα

* Αιμοληψία 2^η-5^η ημέρα κύκλου

Τροποποιημένο από Menopause, Vol. 19, No. 4, 2012



- Η ΟΘ όταν χορηγείται στα πρώτα 10 έτη μετά την εμμηνόπαυση δεν αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.
- Η ΟΘ δεν χορηγείται σε ασθενείς με καρκίνο μαστού.
- Η ΟΘ δεν αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου ωοθηκών.
- Η ΟΘ μόνο με οιστρογόνο είναι κατάλληλη μόνο σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή.
- Σε γυναίκες με άθικτη μήτρα, προτείνεται η ΟΘ με οιστρογόνο και προγεσταγόνο.
- Η παροξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφένη, αφού παρεμβαίνει στο μεταβολισμό της ταμοξιφένης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αίτια εξάψεων.

Είδος	Αίτιο
Φυσιολογικά αίτια	Εμμηνόπαυση
	Ζεστά ροφήματα
	Αγχώδης διαταραχή
	Αναφυλαξία
Φάρμακα - Ουσίες	Αλκοόλ
	Αλκοόλ με χλωροπρομαζίνη ή δισουλφιδάμη
	Διλτιαζέμη
	Νικοτινικό οξύ (νιασίνη)
	Λεβοντόπα
	Βρωμοκρυπτίνη
Παθήσεις	Καρκινοειδές σύνδρομο
	Συστηματική μαστοκύττωση
	Χρόνια βασηοφιλική λευχαιμία
	Φαιοχρωμοκύττωμα, Βίπωμα
	Μυελοειδής καρκίνος θυρεοειδή
	Καρκίνωμα νεφρών
	Επιληψία
	Σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας

Τροποποιημένο από Santen RJ, et. al. Menopausal Hot Flashes. UpToDate, 2021.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αντενδείξεις χορήγησης Ορμονικής Θεραπείας.

Είδος ΟΘ	Απόλυτες αντενδείξεις	Σχετικές αντενδείξεις
Συστηματική ΟΘ	Ανεξήγητη κοιλιακή αιμορραγία, ηπατική νόσος, ατομικό ιστορικό εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, γνωστή διαταραχή πηκτικού μηχανισμού, ιστορικό ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου μαστού, ιστορικό ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συνύπαρξη πολλών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου που κατατάσσουν τη γυναίκα ως πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου	Παθήσεις χοληδόχου, αυξημένος κίνδυνος καρκίνου μαστού, Ιστορικό ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου ενδομητρίου ή άλλου οιστρογονοεξαρτώμενου καρκίνου
Χαμηλή δόση οιστρογόνων κοιλικά	Ανεξήγητη κοιλιακή αιμορραγία	Καρκίνος μαστού, καρκίνος ενδομητρίου ή άλλος οιστρογονο-εξαρτώμενος καρκίνος

Τροποποιημένο από <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2021.564781>.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Επιλογή Ορμονικής Θεραπείας.

Κατάσταση	Είδος ΟΘ
Περιεμμηνοπαυσιακή γυναίκα	Διαδοχική συνδυασμένη ΟΘ
Υστερεκτομή	Μόνο οιστρογόνο
Υφολική υστερεκτομή	Μόνο οιστρογόνο, εάν δεν διακρίνεται ενδομήτριο Συνεχής συνδυασμένη ΟΘ, εάν διακρίνεται ενδομήτριο
Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια, Πρώιμη εμμηνόπαυση	Υψηλότερη δόση οιστρογόνου, διαδοχική συνδυασμένη ΟΘ
Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου	Διαδερμική χορήγηση
Εμμηνόπαυση, χαμηλή libido	Τιμπολόνη

ΠΙΝΑΚΑΣ 4α. Σχήματα χορήγησης Ορμονικής Θεραπείας.

Είδος σχήματος	Ορμονικό σκεύασμα	Διάρκεια	Διακοπή	Αιμορραγία
Διαδοχική θεραπεία με διακοπή	Οιστρογόνο Προγεσταγόνο	21-24 μέρες Τελευταίες 10-12 μέρες της λήψης του οιστρογόνου	4-7 ημέρες	NAI
Διαδοχική θεραπεία χωρίς διακοπή	Οιστρογόνο Προγεσταγόνο	Συνεχώς 12-14 μέρες /κύκλο	OXI	NAI
3μηνη διαδοχική θεραπεία	Οιστρογόνο Προγεσταγόνο	Κάθε μέρα 12-14 μέρες στο τέλος τριμήνου	OXI	Κάθε 3 μήνες (ενδείκνυται μόνο σε πολύ χαμηλές δόσεις οιστρογόνου)
Συνεχής συνδυασμένη θεραπεία	Οιστρογόνο Προγεσταγόνο	Κάθε μέρα Κάθε μέρα	OXI OXI	OXI

ΠΙΝΑΚΑΣ 4β. Δόσεις οιστρογόνων.

Πολύ χαμηλή δόση	Χαμηλή δόση	Τυπική δόση	Υψηλή δόση
p.o. 0,5 mg οιστραδιόλη*	p.o. 1 mg οιστραδιόλη**	p.o. 2 mg οιστραδιόλη**	p.o. 4 mg οιστραδιόλη*
p.o. 312 μg συζευγμένων οιστρογόνων*	0,5 mg οιστραδιόλης σε διαδερμική γέλη*	625 μg συζευγμένων οιστρογόνων*	1,25 mg συζευγμένων οιστρογόνων*
12,5 μg επίθεμα οιστραδιόλης (μισό επίθεμα 25 μg-off label)	25 μg επίθεμα οιστραδιόλης	1 mg οιστραδιόλης σε γέλη*	75-100 μg επίθεμα οιστραδιόλης*
1,25 mg τιμπολόνη	2,5 mg τιμπολόνη	50-75 μg επίθεμα οιστραδιόλης	100 μg επίθεμα οιστραδιόλης

* Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

**Πρέπει να χορηγηθούν συγκεκριμένα χάπια από άλλα διαθέσιμα σκευάσματα

ΠΙΝΑΚΑΣ 4γ. Ελάχιστη ημερήσια δόση προγεσταγόνου σε διαδοχικό σχήμα Ορμονική Θεραπεία για αποφυγή υπερπλασίας του ενδομητρίου για 12-14 ημέρες.

Ημερήσια Δόση	Προγεσταγόνο
10 mg	Δυδρογεστερόνη
75 µg	Λεβονοργεστρέλη*
20 µg	Ενδομήτριο σπείραμα με 52 mg λεβονοργεστρέλης**
10 mg	Οξική μεδροξυπρογεστερόνη
0,7 mg	Νορεθιστερόνη*
150 µg	Νοργεστρέλη*
90 mg	Κολπικό gel προγεστερόνης μέρα παρά μέρα*
200 mg	Micronized προγεστερόνη***

* Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα σε αυτή τη δόση.

** Χρήση και σε συνδυασμένο συνεχές σχήμα ΟΘ, ημερήσια απελευθέρωση περίπου 20 µg.

*** 100 mg, λήψη καθημερινά και σε συνδυασμένο συνεχές σχήμα ΟΘ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Μη ορμονική θεραπεία για τις αγγειοκινητικές διαταραχές.

Φαρμακευτική ουσία	Δόση
Βενλαφαξίνη	37,5-75 mg
Σιταλοπράμη	20 mg
Παροξετίνη	7,5 mg
Γκαμπαπεντίνη	900 mg (300 mg x 3)
Πρεγκαμπαλίνη	300 mg
Οξυβουτινίνη	5-10 mg

V. Βιβλιογραφία

1. ENDOCRINE SOCIETY (ES): Clinical practice guideline for the treatment of symptoms of the menopause (2015).
2. International Menopause Society (IMS): Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy (2016).
3. American College of Obstetrics and Gynecologists ACOG: Committee opinion on postmenopausal estrogen therapy – Route of administration and risk of venous thromboembolism (2013, reaffirmed 2017).
4. North American Menopause Society (NAMS): Hormone therapy position statement (2017)
5. US Preventive Services Task Force (USPSTF): Final recommendation statement – Hormone therapy in postmenopausal women: Primary prevention of chronic conditions (2017).
6. NICE: Quality standard on menopause (2017).
7. ACOG and the American Society for Reproductive Medicine (ASRM): Committee opinion on compounded bioidentical menopausal hormone therapy (2012, reaffirmed 2020).
8. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Committee opinion on hormone therapy and heart disease (2013, reaffirmed 2020).
9. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). Armeni E, Lambrinoudaki I, Ceausu I, Depypere H, Mueck A, Pérez-López FR, Schouw YT, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Rees M. *Maturitas*. 2016 Jul;89:63-72.
10. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool RM, Plotti F, Simoncini T, Terranova C. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Apr;30(4):428-433.
11. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, Panay N. *Maturitas*. 2021 May;147:53-63.
12. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, Kunadian V, Laan E, Lambrinoudaki I, Maclaran K, Panay N, Stevenson JC, van Trotsenburg M, Collins P. *Eur Heart J*. 2021 Mar 7;42(10):967-984.



ΕΝΟΤΗΤΑ II

ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ (GSM) (GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE)

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Ποιες είναι οι επιπτώσεις του GSM στην ποιότητα ζωής της γυναίκας;
- Ποια συμπτώματα και κλινικά σημεία σχετίζονται με το GSM;
- Ποια είναι τα κριτήρια διάγνωσης GSM;
- Τι πρέπει να αποκλείσουμε κατά τη διαγνωστική προσπάθεια του GSM;
- Ποια είναι η θεραπευτική προσέγγιση και η παρακολούθηση των γυναικών με GSM;
- Ποιες είναι οι θεραπείες πρώτης και δεύτερης γραμμής;
- Πώς αντιμετωπίζεται η στένωση του κόλπου;
- Πώς αντιμετωπίζεται το GSM σε γυναίκες που νόσησαν από καρκίνο του μαστού;

I. Εισαγωγή-Ορισμοί

- Ποιες είναι οι επιπτώσεις του GSM στην ποιότητα ζωής της γυναίκας;

Το ουρογεννητικό σύνδρομο της εμμηνόπαυσης (Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM) περιγράφει μια ομάδα από κλινικά σημεία και συμπτώματα του ουρογεννητικού συστήματος, που οφείλονται στην απόσυρση των οιστρογόνων σε έδαφος εμμηνόπαυσης, πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας, λοχείας, γαλουχίας, λήψης αντιοιστρογονικών φαρμάκων ή αναβολικών, υποθαλαμικής ανεπάρκειας κ.α. Ο όρος GSM είναι αποδεκτός και προτεινόμενος από πολλές ιατρικές εταιρείες, συμπεριλαμβανομένης της North American Menopause Society και του American College of Obstetrics and Gynecology.

Αντίθετα, η αιδιοκοιλιακή ατροφία αποτελεί ένα από τα κλινικά πεδία του GSM και είναι περισσότερο περιγραφικός όρος που χρησιμοποιείται αναφορικά με την μορφολογία των ιστών του γεννητικού σωλήνα, ενώ δεν περιγράφει συμπτώματα και δεν συμπεριλαμβάνει τις αλλαγές που παρουσιάζονται στο ουροποιητικό σύστημα λόγω της ανεπάρκειας των οιστρογόνων. Επιπλέον ο όρος ατροφία έχει αρνητικές επιδράσεις στις γυναίκες.

Οι οδηγίες διαμορφώθηκαν με σκοπό να βοηθήσουν τους γυναικολόγους στη διαχείριση του GSM. Βασίζονται δε σε δεδομένα της βιβλιογραφίας και στις κατευθυντήριες οδηγίες διεθνών επιστημονικών εταιρειών.

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με το GSM παρουσιάζονται στο 27-84% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Έξι χρόνια μετά την εμμηνόπαυση η συχνότητα του GSM ανέρχεται στο 84% με κύρια συμπτώματα την κολπική ξηρότητα, την επώδυνη σεξουαλική επαφή, τον καύσο και τη δυσουρία. Οι πιο πολλές γυναίκες, θεωρούν ότι η κατάσταση αυτή είναι φυσιολογική με την πάροδο της ηλικίας.

Σε αντίθεση με τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, που συνήθως βελτιώνονται με την πάροδο του χρόνου, το GSM προοδευτικά επιδεινώνεται αν δεν χορηγηθεί αποτελεσματική θεραπεία. Παρά την υψηλή συχνότητα του GSM και την έλλειψη βελτίωσης χωρίς θεραπεία, λίγες γυναίκες ζητούν βοήθεια ή τους προσφέρεται θεραπεία από τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης. Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει ότι από το 70% των γυναικών με συμπτώματα GSM, μόνο το 7% λαμβάνει θεραπεία. Στη μελέτη Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes (REVIVE) με συμμετέχουσες 3.046 γυναίκες, που περιέγραψαν τα συμπτώματα τους λόγω GSM δήλωσαν:

- **Μείωση της συχνότητας των σεξουαλικών επαφών το 85%.**
- **Μείωση της απόλαυσης κατά τη σεξουαλική επαφή το 59%.**
- **Προβλήματα στη σχέση τους το 47%.**
- **Διαταραχές ύπνου το 29%.**
- **Αρνητική επίδραση γενικά στη ζωή τους το 27%.**

Συστάσεις καλής πρακτικής

Είναι σημαντικό ο γυναικολόγος να προσεγγίζει ολιστικά την γυναίκα στην εμμηνόπαυση και να της παρέχει την κατάλληλη φροντίδα για την βελτίωση της ποιότητας της ζωής της.

II. Συμπτώματα και Διάγνωση του GSM

- Ποια συμπτώματα και κλινικά σημεία σχετίζονται με το GSM;
- Ποια είναι τα κριτήρια διάγνωσης GSM;
- Τι πρέπει να αποκλείσουμε κατά την διαγνωστική προσπέλαση του GSM;

Τα συμπτώματα και τα κλινικά σημεία του GSM αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Η διάγνωση του GSM είναι κλινική και βασίζεται στις πληροφορίες που παρέχει η γυναίκα για συμπτώματα που την ενοχλούν και στα ευρήματα της κλινικής εξέτασης (Πίνακας 1). Ο γυναικολόγος καταλήγει στη διάγνωση αφού αποκλειστούν άλλες καταστάσεις με παρόμοια κλινική εικόνα ή συμπτωματολογία, όπως αναφέρονται στον Πίνακα 2 και εφόσον συνυπάρχει μία από τις καταστάσεις που περιγράφονται στον Πίνακα 3. Η γυναικολογική εξέταση, οι εργαστηριακές εξετάσεις και η λήψη βιοψίας, όπου κρίνεται απαραίτητο, βοηθούν στην διαφορική διάγνωση.

Πίνακας 2. Παθήσεις με παρόμοια συμπτώματα

- Μυκητιασική αιδοιοκολπίτιδα ή βακτηριακή κολπίτιδα
- Λειχήνας
- Δερματίτιδα εξ επαφής μετά από έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες
- Τοπικό έκζεμα ή ατοπική δερματίτιδα
- Έλκη γεννητικών οργάνων που μπορεί να οφείλονται σε συστηματική νόσο (π.χ. νόσος Crohn, νόσος Behcet)
- Αιμορραγία γεννητικών οργάνων από τραύμα, φλεγμονή ή κακοήθεια
- Αιδοιοδυνία - Κολεοδυνία
- Υπέρταση μυών πυελικού εδάφους (κολεόσπασμος)
- Συστηματικά νοσήματα (σακχαρώδης διαβήτης, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος κ.α.)
- Ψυχολογικές διαταραχές

Πίνακας 3. Καταστάσεις που συνοδεύουν το GSM

- Φυσιολογική εμμηνόπαυση ή πρόωπη ωοθηκική ανεπάρκεια
- Αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή
- Ωοθηκική ανεπάρκεια λόγω ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας (προσωρινή ή μόνιμη)
- Χρήση φαρμάκων με αντιοιστρογονική δράση, όπως ταμοξιφαίνη, αναστολείς αρωματάσης, νταναζόλη, οξική μεδροξυπρογεστερόνη, αγωνιστές GnRH (π.χ. λευπρολίδη, ναφαρελίνη, γοσερελίνη) ή ανταγωνιστές GnRH (π.χ., γανιρέλιξη)
- Μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων μετά τον τοκετό και κατά τη γαλουχία
- Υποθαλαμο - υποφυσιακές διαταραχές

Πίνακας 1. Κλινικά συμπτώματα και σημεία του GSM

Συμπτώματα	Κλινικά σημεία
• Ξηρότητα κόλπου • Κνησμός, καύσος και ερεθισμός κόλπου και αιδοίου • Μειωμένη εφύγγραση κατά τη σεξουαλική επαφή • Δυσπαρευνία ή δυσφορία κατά την σεξουαλική επαφή • Μειωμένη libido και διέγερση • Αίμα μετά τη σεξουαλική επαφή • Έπειξη προς ούρηση, συχνουρία	• Απώλεια πτυχώσεων και ελαστικότητας κόλπου • Πετέχειες και ραγάδες κόλπου • Ωχρότητα ή ερύθημα του κοιλιακού τοιχώματος • Λεπτό, στεγνό, εύθρυπτο κοιλιακό τοίχωμα και αιδοίο • Σμίκρυνση τραχήλου και μικρών χειλέων του αιδοίου • Μείωση της πυκνότητας του τριχωτού του εφηβαίου • Υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις

Συστάσεις καλής πρακτικής

Η διάγνωση του GSM βασίζεται κυρίως στις πληροφορίες που παρέχει η γυναίκα για τα συμπτώματα που την ενοχλούν, ενώ ο γυναικολόγος καταλήγει στη διάγνωση αφού αποκλειστούν άλλες καταστάσεις με παρόμοια κλινική εικόνα ή συμπτωματολογία.

III. Θεραπευτική προσέγγιση των γυναικών με GSM

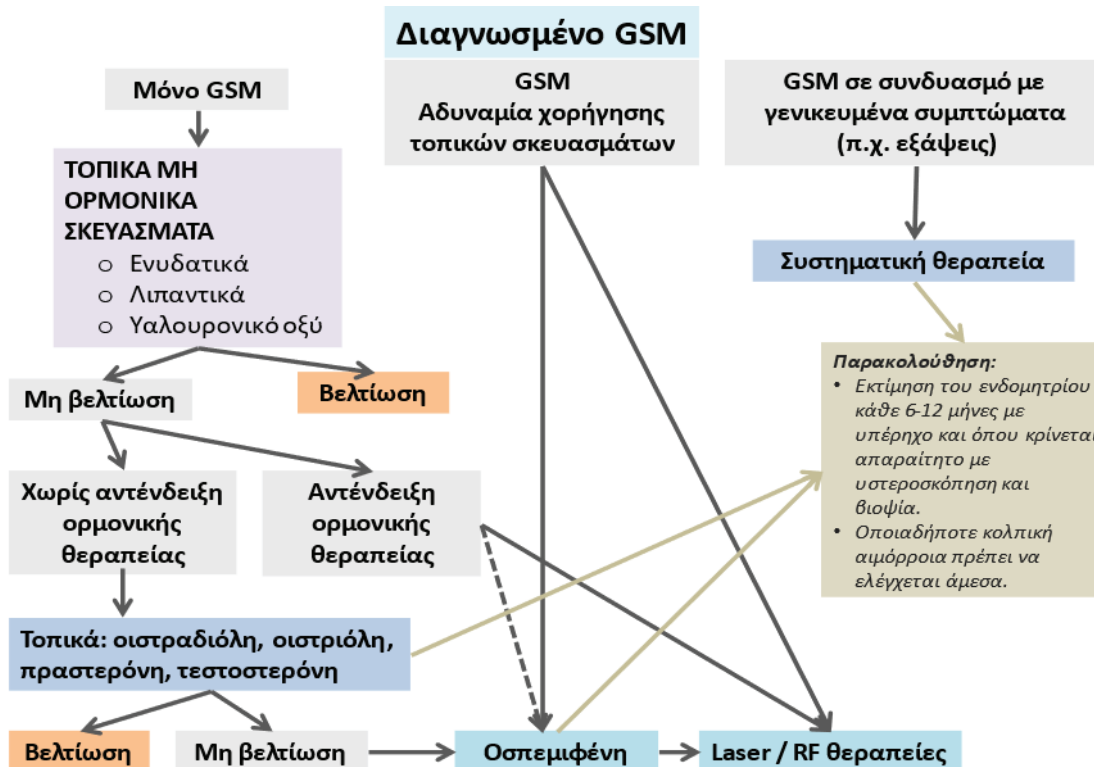
- Ποια είναι η θεραπευτική προσέγγιση και η παρακολούθηση των γυναικών με GSM;
- Ποιες είναι οι θεραπείες πρώτης και δεύτερης γραμμής;
- Πώς αντιμετωπίζεται η στένωση του κόλπου;
- Πώς αντιμετωπίζεται το GSM σε γυναίκες που νόσησαν από καρκίνο του μαστού;

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών, διαμορφώνεται με βάση τα συμπτώματά τους, τις πεποιθήσεις τους και την επίδραση του συνδρόμου στην ποιότητα ζωής τους.

Οι θεραπείες διαχωρίζονται σε πρώτης και δεύτερης γραμμής. Για συμπτώματα, όπως ξηρότητα του κόλπου, δυσπαρευνία και αιδοιοδυνία χορηγούνται, ως θεραπείες πρώτης γραμμής, μη ορμονικά κολλικά ενυδατικά και λιπαντικά σκευάσματα. Εάν αυτά δεν επαρκούν, αντικαθίστανται με θεραπείες δεύτερης γραμμής, δηλαδή συστηματική ορμονική θεραπεία, όπως αναφέρεται ανωτέρω ή τοπική θεραπεία με οιστρογόνα ή άλλα ορμονικά σκευάσματα. Τα βήματα που ακολουθούνται για τη θεραπεία και την παρακολούθηση αυτών των γυναικών απεικονίζονται στον Αλγόριθμο 1.

Θεραπίες πρώτης γραμμής

Η θεραπεία πρώτης γραμμής για ήπια συμπτώματα GSM περιλαμβάνει μη ορμονικά κολλικά ενυδατικά και λιπαντικά σκευάσματα. Τα σκευάσματα αυτά δεν συνταγογραφούνται και διατίθενται στα φαρμακεία και το διαδίκτυο.



ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ 1. Θεραπευτική προσέγγιση και παρακολούθηση των γυναικών με GSM

- ✓ Τα ενυδατικά σκευάσματα χρησιμοποιούνται δύο ή τρεις φορές την εβδομάδα σταθερά και ανεξάρτητα από τη σεξουαλική δραστηριότητα. Δημιουργούν ένα προστατευτικό φιλμ στο κολπικό τοίχωμα.
- ✓ Τα λιπαντικά σκευάσματα χρησιμοποιούνται μόνο κατά τη σεξουαλική δραστηριότητα και βοηθούν την διείσδυση και την αποφυγή τραυματισμών. Έχουν ως βάση το νερό, τη σιλικόνη ή το λάδι.
- ✓ Τα λιπαντικά σκευάσματα με βάση το νερό, χωρίς προσθήκη γλυκερίνης, είναι η καλύτερη επιλογή για γυναίκες που είναι ευαίσθητες ή επιρρεπείς σε μυκητιάσεις, καθώς η γλυκερίνη περιέχει σάκχαρα, που μεταβάλλουν το pH του κόλπου, αυξάνοντας την πιθανότητα της μυκητιάσης. Προκαλούν λιγότερο ερεθισμό στον κόλπο αλλά στεγνώνουν πιο γρήγορα από τα άλλα είδη λιπαντικών. Αυτό σημαίνει συχνή εφαρμογή και επανάληψη.
- ✓ Τα λιπαντικά με βάση τη σιλικόνη έχουν πολύ μεγαλύτερη πυκνότητα, γεγονός που προσδίδει περισσότερη διάρκεια στη δράση τους. Είναι καλή επιλογή για γυναίκες που έχουν πολύ έντονη κολπική ξηρότητα και πονάνε κατά τη διείσδυση. Δεν επηρεάζουν την αντοχή του προφυλακτικού. Δεδομένου της παρατεταμένης διάρκειας δράσης τους, μπορεί να παραμείνουν στον κόλπο περισσότερο και να δημιουργήσουν πρόβλημα σε όσες γυναίκες είναι επιρρεπείς σε κολπίτιδες.
- ✓ Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι τα λιπαντικά με βάση το λάδι φθείρουν το λάτεξ και προκαλούν διάσπαση των προφυλακτικών. Εναλλακτικά, μπορούν να χρησιμοποιήσουν προφυλακτικό από πολυουρεθάνιο.
- ✓ Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για την ασφάλεια κατά την χρήση λιπαντικών που περιέχουν γεύσεις (ζάχαρη), θερμαντικές ιδιότητες ή διαλύτες και συντηρητικά, όπως προπυλενογλυκόλη, χλωρεξιδίνη, φαινοξυαιθανόλη και parabens.

- ✓ Οι ασθενείς πρέπει να δοκιμάσουν διάφορα προϊόντα μέχρι να βρουν ένα που να ανταποκρίνεται στις ανάγκες τους.
- ✓ Αντένδειξη για την χρήση είναι η αλλεργία σε συστατικό του προϊόντος, οπότε πάντα πριν από τη χρήση διενεργείται skin test για 24 ώρες.

Υαλουρονικό οξύ

Το υαλουρονικό οξύ μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον κόλπο, είτε ως γέλη, είτε ως ενέσιμο. Ο FDA (Food and Drug Administration) το κατατάσσει στην κατηγορία των ιατροτεχνολογικών προϊόντων.

Η **γέλη υαλουρονικού οξέος** απελευθερώνει μόρια νερού στον ιστό, ανακουφίζοντας έτσι την κολπική ξηρότητα, χωρίς να ερεθίζει τον κολπικό βλεννογόνο. Αν και αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να είναι χρήσιμο στη θεραπεία του GSM, οι μελέτες είναι μικρές και δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ότι τα σκευάσματα αυτά έχουν μεγαλύτερο όφελος συγκριτικά με τα αντίστοιχα λιπαντικά ή τα ενυδατικά χωρίς υαλουρονικό οξύ. Παραδείγματα προϊόντων αναφέρονται στον Πίνακα 4.

Το **ενέσιμο υαλουρονικό οξύ** περιέχει IPN-like cross-linked υαλουρονικό οξύ 19 mg/ml σε προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml (ιατροτεχνολογικό προϊόν – Κατηγορία III). Το προϊόν είναι εμπλουτισμένο με μαννιτόλη. Το υαλουρονικό οξύ συγκρατεί την υγρασία στον ιστό αποκαθιστά την ενυδάτωση και τον όγκο και διεγείρει την κυτταρική δραστηριότητα, ενώ η μαννιτόλη δρα σαν αντιοξειδωτικό, αλλά κυρίως προστατεύει το υαλουρονικό οξύ από την αποδόμηση και την άμεση απορρόφηση του. Χορηγείται υποδορίως σε βάθος 0,5-1 mm στο κολπικό τοίχωμα ανά 6 έως 12 μήνες. Το αποτέλεσμα είναι άμεσο, με τη μέγιστη ορατή αύξηση του όγκου του επιθηλίου (20-30%) μετά από 2 εβδομάδες.

Αντενδείκνυται ενέσιμη θεραπεία υαλουρονικού σε:

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Γέλες υαλουρονικού οξέος

	Ενυδάτωση	Συντήρηση
Aqua Care pH4,5 Frezyderm	1 εφαρμογή 3 φορές την εβδομάδα	1 εφαρμογή κάθε 3 ημέρες
Eva Moist Long Acting gel	1 εφαρμογή την ημέρα για 7 ημέρες	1 εφαρμογή κάθε 3 ημέρες
Eva Restore Gel	1 εφαρμογή την ημέρα για 7 ημέρες	1 εφαρμογή κάθε 3 ημέρες

- Περιοχές που εμφανίζουν σημεία φλεγμονής και/ή ιογενή λοίμωξη.
- Ασθενείς με γνωστή ευαισθησία σε ένα από τα συστατικά (υαλουρονικό οξύ).

Παρά το ότι φαίνεται μία πολλά υποσχόμενη θεραπεία δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες σχετικές με τα οφέλη και την αποτελεσματικότητα του ενέσιμου υαλουρονικού οξέος.

Θεραπείες δεύτερης γραμμής

Τοπική χορήγηση οιστρογόνων

Τα κολπικά οιστρογόνα είναι αποτελεσματικά στην αποκατάσταση του κολπικού και ουρηθρικού επιθηλίου, του κολπικού pH και του μικροβιώματος του κόλπου. Αυξάνοντας τη ροή αίματος των γεννητικών οργάνων και μειώνοντας την ξηρότητα και τη δυσπαρευνία, βελτιώνουν την σεξουαλική διέγερση και την οργασμική λειτουργία.

- ✓ Η τοπική θεραπεία με οιστρογόνα, βοηθά παράλληλα στη βελτίωση ορισμένων συμπτωμάτων του ουροποιητικού, συμπεριλαμβανομένων των συχνών ουρολοιμώξεων και ακράτειας επιτακτικού τύπου όμως δεν αντιμετωπίζει αποτελεσματικά και δεν συστήνεται για την ακράτεια ούρων προσπαθείας ή την πρόπτωση των πυελικών οργάνων.

Με την κολπική θεραπεία χαμηλών δόσεων παρατηρείται ελάχιστη απορρόφηση οιστρογόνων στην κυκλοφορία και σίγουρα σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τη διαδερμική οδό ή την από του στόματος χορήγηση. Ως κολπικό οιστρογόνο χαμηλής δόσης θεωρείται η περιεκτικότητα έως ≤ 50 μg οιστραδιόλης ή $\leq 0,625$ mg συζευγμένων οιστρογόνων ανά 1 g κρέμας.

Τόσο τα κολπικά δισκία με 4 ή 10 μg οιστραδιόλης, όσο και ο δακτύλιος που απελευθερώνει 7,5 μg οιστραδιόλης ανά ημέρα, οδηγούν σε συγκεντρώσεις οιστρογόνων στην κυκλοφορία, που κυμαίνονται περίπου στα 5 pg/ml , ελαφρώς υψηλότερων από τα μέσα επίπεδα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και χαμηλότερα από τα επίπεδα μιας προεμμηνοπαυσιακής γυναίκας.

Σκευάσματα υψηλής δόσης θεωρούνται η κρέμα συζευγμένων οιστρογόνων ($\geq 0,625$ mg ανά 1 g κρέμας) και η κολπική κρέμα οιστραδιόλης >10 μg που οδηγούν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις οιστρογόνων στον ορό και ενδέχεται να οδηγήσουν σε υπερπλασία του ενδομητρίου. Στον Πίνακα 5 αναφέρονται τα οιστρογονικά σκευάσματα και ο τρόπος χορήγησης τους.

- ✓ Οι διάφορες μορφές σκευασμάτων κολπικών οιστρογόνων χαμηλής δόσης, έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Από μεγάλες μελέτες παρατήρησης προκύπτει ότι η μακροχρόνια χρήση κολπικών οιστρογόνων χαμηλής δόσης δεν συνοδεύεται από αύξηση της συχνότητας καρκίνου του μαστού ή καρκίνου του ενδομητρίου.
- ✓ Ένα τυπικό σχήμα χορήγησης τοπικής θεραπείας ξεκινά με μια δόση εφόδου που λαμβάνεται καθημερινά για περίπου δύο εβδομάδες, ακολουθούμενη από μια δόση συντήρησης, δύο φορές την εβδομάδα, για όσο διάστημα απαιτείται για τη διαχείριση των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς συνήθως έχουν βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από 2-4 εβδομάδες και το αποτέλεσμα διαρκεί 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή. Αυτό είναι και το μειονέκτημα της θεραπείας. Η διάρκεια της θεραπείας που απαιτείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων ποικίλλει μεταξύ των ασθενών και θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων.
- ✓ Για ασθενείς με συμπτωματική ατροφία του αιδοίου (π.χ. ραγάδες, εκδορές) μπορεί να εφαρμοστεί αρχικά τοπικά κρέμα οιστρογόνου προκειμένου να βελτιωθεί η ατροφία του αιδοίου και στη συνέχεια κολπικό υπόθετο ή δακτύλιος, ανάλογα με την προτίμηση της ασθενούς.
- ✓ Σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική ορμονική θεραπεία υποκατάστασης προτείνεται χαμηλή δόση κολπικής θεραπείας με οιστρογόνα για συμπτώματα κολπικής ατροφίας, για τα οποία δεν επαρκεί η συστηματική θεραπεία.
- ✓ Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποφυγή σεξουαλικής επαφής για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, ενώ η έκθεση του συντρόφου στην κολπική κρέμα οιστρογόνων κατά τη σεξουαλική επαφή δεν έχει κλινικές συνέπειες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Οιστρογονικά σκευάσματα δεύτερης γραμμής που κυκλοφορούν στην Ευρώπη και την Αμερική για την θεραπεία του GSM και ο τρόπος χορήγησης τους.

	Περιεκτικότητα δραστικής ουσίας	Δοσολογία	Επίπεδα στο πλάσμα (pg/ml)	Min χρόνος βελτίωσης
Κολπικός δακτύλιος				
Estring**	7,5 μg οιστραδιόλη καθημερινά για 90 ημέρες	Ένας δακτύλιος που αντικαθίσταται κάθε 90 ημέρες.	5 - 10	-
Κολπικά υπόθετα				
Imvexxy	4μg 17β-οιστραδιόλη ανά κολπικό υπόθετο	1 υπόθετο καθημερινά για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια δύο φορές την εβδομάδα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε υπόθετο των 10 μg ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.	3,6	2 εβδομάδες δυσπαρευνία 6 εβδομάδες κολπική ξηρότητα Δεν βελτιώνει τον κολπικό ερεθισμό ή/και τον κνησμό
	10μg 17β-οιστραδιόλη ανά κολπικό υπόθετο	1 υπόθετο καθημερινά για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια δύο φορές την εβδομάδα.	4,6	2 εβδομάδες δυσπαρευνία 2 εβδομάδες κολπική ξηρότητα 12 εβδομάδες κολπικός ερεθισμός ή/και ο κνησμός
Vagifem, Yuvafem	10 μg 17β-οιστραδιόλη ανά κολπικό υπόθετο	1 ταμπλέτα ενδοκολπικά καθημερινά για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια δύο φορές την εβδομάδα.	5,5	8 εβδομάδες
Κολπική κρέμα				
Premarin vaginal cream (applicator)	625 μg συζευγμένα οιστρογόνα ανά g κρέμας	0,5-1 g ενδοκολπικά καθημερινά για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια 0,5-1 g 1-3 φορές την εβδομάδα. Η δόση μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με τα συμπτώματα της ασθενούς και την κλινική ανταπόκριση (δοσολογικό εύρος 0,5 έως 2 g).	Ποικίλουν	4 εβδομάδες
Estrace vaginal cream (applicator)	17β- οιστραδιόλη 0,01% (100 μg/g)	0,5-1 g ενδοκολπικά καθημερινά για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια 0,5-1 g 1-3 φορές την εβδομάδα. Η δόση μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με τα συμπτώματα της ασθενούς και την κλινική ανταπόκριση.	200 μg κρέμας οιστραδιόλης οδηγεί σε επίπεδα οιστραδιόλης ορού περίπου 40 pg / ml. Οι υψηλότερες δόσεις οδηγούν σε προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα οιστραδιόλης στο πλάσμα (40 - 600 pg/ ml) και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για μακρύ διάστημα χωρίς τη σύγχρονη χορήγηση προγεστίνης και/ή τον συστηματικό έλεγχο του ενδομητρίου.	-
Estragyn vaginal cream***	0,1% (1 mg οιστρόνης/g)	0,5-4 g/ημέρα, για βραχύ διάστημα - συστήνεται να συγχρησιμοποιείται προγεσταγόνο	Ποικίλουν	-
Blissel***	Οιστριόλη 50 μg/g	1 gr καθημερινά για 3 εβδομάδες και στη συνέχεια δύο φορές την εβδομάδα.	20pg/ml	3 εβδομάδες
Gynest***	Οιστριόλη 0.01% w/w	5ml κρέμας (0.5mg οιστριόλης) ανά ημέρα και στη συνέχεια 5ml 2 φορές την εβδομάδα	26 pg/ml	-
Ovestin***	Οιστριόλη 1mg/g	1 εφαρμογή καθημερινά για 1-4 εβδομάδες και στη συνέχεια σταδιακή μείωση ανάλογα με τα συμπτώματα σε 1 εφαρμογή 2 φορές την εβδομάδα	40 pg/ml	-

The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society; Menopause: September 2020 - Volume 27 - Issue 9 - p 976-992.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/refserrals/estradiol-containing-001-ww-medicinal-products-topical-use>

****Κολπικός δακτύλιος (Estring):** Πρόκειται για δακτύλιο σιλκόνης που τοποθετείται στον κόλπο και απελευθερώνει 7,5 μg οιστραδιόλης καθημερινά για ένα χρονικό διάστημα 90 ημερών και στη συνέχεια αντικαθίσταται με νέο δακτύλιο. Σε προοπτικές μελέτες φαίνεται ότι η βελτίωση των συμπτωμάτων είναι συγκρίσιμη με εκείνη του από του στόματος χορηγούμενου οιστρογόνου, ενώ παράλληλα η κολπική κυτταρολογία βελτιώνεται και μοιάζει με εκείνη των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Είναι καλά ανεκτός και δεν εμποδίζει τη συνουσία. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει και ένας άλλος κολπικός δακτύλιος (**Femring**) που απελευθερώνει πολύ υψηλότερες δόσεις οιστραδιόλης (50-100 μg την ημέρα) και θεωρείται συστηματική παρά τοπική θεραπεία. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία τόσο των αγγειοκινητικών όσο και των συμπτωμάτων GSM.

Αντενδείξεις τοπικής χρήσης οιστρογόνων

- Μη διαγνωσμένη απρόβλεπτη κολπική αιμόρροια
- Ιστορικό ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του μαστού (υπό προϋποθέσεις μπορεί να συζητηθεί η χορήγηση κολπικών οιστρογόνων σε συνεννόηση με τον ογκολόγο)
- Εγκυμοσύνη ή υποψία εγκυμοσύνης

Εναλλακτικές ορμονικές θεραπείες

Dehydroepiandrosterone (DHEA) (prasterone)
κολπικό υπόθετο 0,5% DHEA 6,5 mg

Δεδομένα στη βιβλιογραφία, αν και περιορισμένα, υποστηρίζουν τη βελτίωση της δυσπαρευνίας και της λίμπιντο με κολπική εφαρμογή DHEA. Η DHEA, μετατρέπεται τοπικά σε ανδροστενδιόνη και τεστοστερόνη και στη συνέχεια σε οιστρόνη και οιστραδιόλη. Η πραστερόνη αυξάνει τα επίπεδα στην συστηματική κυκλοφορία των DHEA, τεστοστερόνης και οιστρόνης, ωστόσο αυτά διατηρούνται εντός των φυσιολογικών μετεμμηνοπαυσιακών ορίων μετά από 12 εβδομάδες χρήσης του φαρμάκου. Πιο συγκεκριμένα, η συγκέντρωση οιστραδιόλης στον ορό 12 εβδομάδων μετρήθηκε 22% πιο κάτω από τη μέση φυσιολογική μετεμμηνοπαυσιακή τιμή (3,26 έναντι 4,17 pg/ml), εξαλείφοντας έτσι κάθε φόβο έκθεσης σε οιστραδιόλη σε ιστούς πέραν του κολπικού τοιχώματος. Οι τιμές οιστρόνης στον ορό 12 εβδομάδων μετρήθηκαν $19,1 \pm 1,59$ pg/ml και ήταν παρόμοιες με τη μέση τιμή σε φυσιολογικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες $17,8 \pm 10,0$ pg/ml. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις στον ορό θεικής οιστρόνης - ενός ιδιαίτερα αξιόπιστου δείκτη συνολικής οιστρογονικής δραστηριότητας - μετρήθηκαν στα ίδια επίπεδα όπως σε φυσιολογικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (219 pg/ml - ομάδα DHEA έναντι 220 pg/ml ομάδα ελέγχου).

Σε μια προοπτική διπλή τυφλή RCT 12 εβδομάδων, φάνηκε βελτίωση της μέτριας έως σοβαρής ξηρότητας του κόλπου κατά 1,44 φορές ($P = 0,004$) και αύξηση των επιφανειακών κύτταρων του κολπικού επιθηλίου κατά 5,8 φορές ($P < 0,0001$), ενώ παράλληλα βελτιώθηκε το κολπικό pH κατά 3,4 φορές ($P < 0,0001$) σε σχέση με την ομάδα placebo. Η πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της αγωγής με πραστερόνη, ήταν η κολπική λοίμωξη και η αυξημένη έκκριση κολπικών υγρών, λόγω της τήξης του εκδόχου του φαρμάκου.

Στις 52 εβδομάδες της μελέτης, η πραστερόνη φάνηκε ότι δεν προκαλεί υπερπλασία του ενδομητρίου.

Το FDA και το EMA (European Medicines Agency) έχουν εγκρίνει τη χρήση της πραστερόνης 6,5 mg (0,5% σκεύασμα) για τη θεραπεία της δυσπαρευνίας λόγω εμμηνόπαυσης. Το δοσολογικό σχήμα είναι ένα κολπικό υπόθετο μία φορά την ημέρα, πριν από τον ύπνο.

- ✓ Η πραστερόνη αποτελεί επιλογή για γυναίκες που δεν έχουν αντενδείξεις στη θεραπεία με οιστρογόνα, αλλά δεν επιθυμούν την χρήση οιστρογόνων.
- ✓ Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό γυναικολογικού καρκίνου ή καρκίνου του μαστού, τα επίπεδα DHEA-S, τεστοστερόνης και οιστραδιόλης ορού αυξήθηκαν μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, όμως μέσα στα όρια που συναντούμε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η οιστραδιόλη ορού δεν αυξήθηκε σε γυναίκες που βρίσκονταν υπό θεραπεία με αναστολείς της αρωματάσης.
- ✓ Μετά την ολοκλήρωση των κλινικών μελετών, η πραστερόνη ενδεχομένως να αποτελέσει επιλογή σε γυναίκες μετά από θεραπεία για καρκίνο του μαστού, αν και η αύξηση της οιστρόνης εγείρει ανησυχία για τη χρήση της, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης.
- ✓ Πέρα από αυτό δεν υπάρχουν δεδομένα για γυναίκες με ιστορικό θρόμβωσης, δυσλιπιδαιμιών ή καρδιαγγειακών νοσημάτων.
- ✓ Οι αντενδείξεις είναι οι ίδιες με αυτές της θεραπείας με οιστρογόνα
- ✓ Δεν διατίθεται στην ελληνική αγορά.

Οσπεμιφένη (Ospremfene)· δισκίο από του στόματος 60 mg

Η οσπεμιφένη είναι εκλεκτικός αγωνιστής των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs) του κολπικού βλεννογόνου, ενώ ανταγωνίζεται τα οιστρογόνα στη μήτρα, στον μαστό και άλλα μέρη του σώματος. Είναι επίσης εκλεκτικός αγωνιστής των οιστρογονικών υποδοχέων στα οστά, καταστέλλει τους οστεοκλάστες όπως η ραλοξιφαίνη, ενώ σε ζωικά μοντέλα, φαίνεται να μειώνει την επίπτωση του καρκίνου του μαστού. Σε διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάνηκε σημαντική βελτίωση του ουρογεννητικού συνδρόμου και

σημαντική βελτίωση του pH του κόλπου και του δείκτη ωρίμανσης, με μέγιστη ανταπόκριση στις 12 εβδομάδες θεραπείας σε ποσοστό 82% των γυναικών, ενώ δεν υπήρξαν ιστολογικές αλλαγές στο ενδομήτριο από την έναρξη έως και τις 52 εβδομάδες χορήγησης. Φαίνεται ότι δεν έχει σημαντική οιστρογονική επίδραση στο ενδομήτριο ή στον μαστό.

Ο FDA και ο EMA έχουν εγκρίνει την οσπεμιφέννη για τη θεραπεία της μέτριας και σοβαρής δυσπαρευνίας κατά την εμμηνόπαυση.

- ✓ Έχει ένδειξη σε γυναίκες που δεν επιθυμούν να χρησιμοποιούν κολπικά υπόθετα (π.χ. σοβαρή αρθρίτιδα, παχυσαρκία, αιδοιοδυνία). Το δοσολογικό σχήμα είναι 1 δισκίο καθημερινά με το φαγητό.

Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χρήση της, είναι τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, κεφαλαλγία και μυϊκοί σπασμοί, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες με γνωστό καρκίνο ή υποψία καρκίνου του μαστού ή ορμονοεξαρτώμενο όγκο και σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια

Θεραπίες που χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση

Κολπική Τεστοστερόνη

Η κολπική τεστοστερόνη αποτελεί off label φάρμακο για το GSM και έχει σαν στόχο την ταυτόχρονη θεραπεία της κολπικής ατροφίας και την αντιμετώπιση της χαμηλής λίμπιντο. Μελέτες έχουν δείξει ότι η δράση της τεστοστερόνης επιτυγχάνεται μέσω αρωματοποίησης τοπικά σε οιστραδιόλη και ότι η τεστοστερόνη λειτουργεί ως αγγειοδιασταλτικός παράγοντας και αυξάνει την κολπική ροή του αίματος.

- ✓ Σε γυναίκες που παίρνουν θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης (AIs) η τεστοστερόνη δεν μπορεί να μετατραπεί σε οιστραδιόλη. Έτσι, η δράση της περιορίζεται μόνο στις αγγειοδιασταλτικές της ιδιότητες.

Δεν είναι εγκεκριμένη από ο FDA και ο EMA για τη θεραπεία του GSM. Τα διαθέσιμα προϊόντα τεστοστερόνης πρέπει να χορηγούνται μόνο σε μικρές δόσεις και τα επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα να παρακολουθούνται στενά.

Ανασκοπήσεις δείχνουν ότι η ενδοκολπική εφαρμογή 150-300 μg προπριονικής τεστοστερόνης έχει καλά αποτελέσματα σε γυναίκες που λαμβάνουν αναστολείς αρωματάσης σαν θεραπεία για καρκίνο του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς στις οποίες αντενδείκνυται η θεραπεία με οιστρογόνα. Παρατηρούνται ελάχιστες παρενέργειες και τα επίπεδα οιστραδιόλης στο πλάσμα δεν επηρεάζονται (<8 pg/ml). Οι κρέμες αυτές κατασκευάζονται κατόπιν παραγγελίας στα φαρμακεία. Απαιτείται περισσότερη έρευνα και κλινικές μελέτες για την κολπική χρήση της τεστοστερόνης.

Κολπική θεραπεία μη φαρμακευτικής ανάπλασης με fractional CO₂ laser ή erbium: YAG laser

Η θεραπεία με λέιζερ ολοκληρώνεται σε τρεις συνεδρίες ανά 4-6 εβδομάδες. Τα ευεργετικά αποτελέσματα φαίνεται να προκύπτουν από την αναδιαμόρφωση του κολπικού βλεννογόνου. Η χρήση του laser έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα της GSM και την ακράτεια ούρων.

- ✓ Η ασφάλεια όμως αυτών των συσκευών και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας παραμένουν αβέβαιες. Οι συσκευές λέιζερ δεν έχουν εγκριθεί από ο FDA για τη θεραπεία της κολπικής ατροφίας. Τον Ιούλιο του 2018, ο FDA εξέδωσε ανακοίνωση ασφάλειας που προειδοποιεί τους ασθενείς σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση αυτών των συσκευών, όπως κολπικά εγκαύματα, ουλές, στένωση κόλπου, άλγος κατά τη σεξουαλική επαφή και χρόνιος πυελικός πόνος.
- ✓ Λόγω της θέσης του FDA οι ICS/ISSVD/ IUGA/American College of Obstetricians and Gynecologists/Royal Australian και New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists/Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada έχουν κοινοποιήσει τις θέσεις τους σχετικά με τη θεραπεία του GSM με λέιζερ. Αναφέρουν, ως επί το πλείστον, ότι η χρήση λέιζερ δεν πρέπει να συστήνεται και ότι υπάρχουν προς το παρόν περιορισμένα δεδομένα. Προτείνουν περισσότερη έρευνα σε αυτόν τον τομέα, ώστε η χρήση τους να είναι τεκμηριωμένη και ασφαλέστερη.
- ✓ Τα κολπικά λέιζερ δεν αποτελούν την πρώτη γραμμή θεραπείας για το GSM. Σε ασθενείς με αντενδείξεις για τοπικές ορμονικές θεραπείες, η

Θεραπεία με κολπικό λέιζερ μπορεί να συστηθεί μετά από ενδελεχή ενημέρωση της ασθενούς σχετικά με τους κινδύνους (έγκαιμα, στένωση κόλπου, πόνος).

- ✓ Τα κολπικά λέιζερ δεν θα πρέπει να συστήνονται για βελτίωση σεξουαλικής ζωής, θεραπεία σκληρυντικού λειχήνα κ.α.

Κολπική θεραπεία μη φαρμακευτικής ανάπτυξης με ραδιοσυχνότητες ελεγχόμενης θερμοκρασίας (Transcutaneous Temperature-Controlled RadioFrequency, TTCRF)

Σε μελέτες φαίνεται η TTCRF να αποκαθιστά τις περισσότερες κολπικές λειτουργίες όπως έκκριση, ελαστικότητα, λίπανση και πάχος του τοιχώματος. Ο σκοπός της θεραπείας είναι η θέρμανση του επιθηλίου στους περίπου 40-45° C για καθορισμένο χρόνο θεραπείας, με κάθε ζώνη να υποβάλλεται σε θεραπεία για 3-5 λεπτά, για συνολικό χρόνο 25-30 λεπτά ανά συνεδρία. Οι συνεδρίες επαναλαμβάνονται ανά 4-6 εβδομάδες. Δεν υπάρχει έγκριση από τον FDA και τον EMA για την χρήση της TTCRF στη θεραπεία του GSM.

Ειδικές καταστάσεις

Στένωση κόλπου

Για ασθενείς με συμπτωματική στένωση κόλπου, η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι τα τοπικά οιστρογόνα συγχρόνως με τη χρήση διαβαθμισμένων κολπικών διαστολέων. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί κολπικός διαστολέας που διογκώνεται (expanding dilator Milli). Εάν μέσα σε 4-6 εβδομάδες δεν υπάρξει βελτίωση θα πρέπει να συζητηθούν με την ασθενή οι χειρουργικές επιλογές.

Συστάσεις καλής πρακτικής

Για γυναίκες μόνο με συμπτώματα GSM και καμία άλλη ένδειξη για συστηματική θεραπεία οιστρογόνων, προτείνεται τοπική θεραπεία αντί για συστηματική (Grade 2c*)

Οι τοπικές θεραπείες για το GSM διαχωρίζονται σε πρώτης και δεύτερης γραμμής και η στρατηγική διαμορφώνεται με βάση το ιστορικό, τα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής των γυναικών

Με ένα μόνο σύμπτωμα ατροφίας ουρογεννητικού (κολπική ξηρότητα, δυσπαρευνία, κνησμός ή καύσος, δυσουρία ή επιτακτική ούρηση), προτείνεται εφαρμογή τόσο μη ορμονικών σκευασμάτων όσο και κολπικών οιστρογόνων (Grade 2c*)

Με πολλαπλά συμπτώματα ατροφίας ουρογεννητικού, προτείνεται εφαρμογή κολπικών οιστρογόνων (Grade 2c*)

Με συμπτώματα ατροφίας ουρογεννητικού και ακράτεια από επιτακτική ούρηση, συστήνεται εφαρμογή κολπικών οιστρογόνων (ο δακτύλιος και οι ταμπλέτες έχουν μελετηθεί εκτενέστερα σε αυτές τις περιπτώσεις) (Grade 1b*)

Με συμπτώματα ατροφίας ουρογεννητικού και περισσότερα συμπτώματα από το ουροποιητικό (συχνουρία, νυκτουρία ή ακράτεια προσπαθείας), προτείνεται εφαρμογή κολπικών οιστρογόνων (Grade 2c*)

Ειδικά για τις γυναίκες που βρίσκονται σε αγωγή με θεραπείες δεύτερης γραμμής πρέπει:

- Να παρακολουθείται το ενδομήτριο κάθε 12 μήνες με υπέρηχο και όπου κρίνεται απαραίτητο με υστεροσκόπηση και βιοψία.
- Οποιαδήποτε κολπική αιμόρροια πρέπει να ελέγχεται άμεσα.

Για ασθενείς με συμπτωματική ατροφία του αιδοίου αρχικά μπορεί να εφαρμοστεί τοπικά κρέμα οιστρογόνου προκειμένου να βελτιωθεί η ατροφία και στη συνέχεια κολπικό υπόθετο ή δακτύλιος, ανάλογα με την προτίμηση της ασθενούς.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική ορμονική θεραπεία υποκατάστασης προτείνεται χαμηλή δόση κολπικής θεραπείας με οιστρογόνα για συμπτώματα κολπικής ατροφίας, για τα οποία δεν επαρκεί η συστηματική θεραπεία.

Η πρασπερόνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της δυσπαρευνίας λόγω εμμηνόπαυσης και αποτελεί επιλογή για γυναίκες που δεν έχουν αντενδείξεις στη θεραπεία με οιστρογόνα, αλλά δεν επιθυμούν την χρήση οιστρογόνων.

Η πρασπερόνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε γυναίκες με ιστορικό θρόμβωσης, δισλιπιδαιμιών ή καρδιαγγειακών νοσημάτων

Η οσπεμιφένη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας και σοβαρής δυσπαρευνίας κατά την εμμηνόπαυση σε γυναίκες που δεν επιθυμούν ή δεν μπορούν να χρησιμοποιούν κολπικά υπόθετα και σε γυναίκες που δεν παρουσίασαν βελτίωση με τις ορμονικές τοπικές θεραπείες.

Η κολπική τεστοστερόνη αποτελεί 'off label' φάρμακο για το GSM και έχει ως στόχο την ταυτόχρονη θεραπεία της κολπικής ατροφίας και την αντιμετώπιση της χαμηλής λίμπιντο. Δεν είναι εγκεκριμένη από τον FDA και τον EMA για τη θεραπεία του GSM. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την ασφάλεια κατά την χρήση της.

Τα κολπικά λείζερ και οι ελεγχόμενης θερμοκρασίας ραδιοσυχνότητες δεν αποτελούν την πρώτη γραμμή θεραπείας για το GSM. Σε ασθενείς με αντενδείξεις για τοπικές ορμονικές θεραπείες, οι θεραπείες αυτές μπορεί να συστηθούν μετά από ενδελεχή ενημέρωση της ασθενούς σχετικά με τους κινδύνους

Σε συμπτωματική στένωση κόλπου, η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι τα τοπικά οιστρογόνα με τη σύγχρονη χρήση διαβαθμισμένων κολπικών διαστολέων

* Grade (1=ισχυρό, 2=ασθενές) ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων (A=υψηλή - D= πολύ χαμηλή) αναφορικά με το καθαρό ιατρικό όφελος.

Θεραπευτική προσέγγιση GSM σε γυναίκες που νόσησαν από καρκίνο του μαστού

Τα συμπτώματα του GSM είναι κοινά στις επιζώσες από καρκίνο του μαστού, ειδικά όταν αντιμετωπίζονται με ταμοξιφαίνη ή αναστολείς αρωματάσης.

Η θεραπεία πρώτης γραμμής με μη ορμονικά σκευάσματα (π.χ. λιπαντικά, ενυδατικά), όπως έχει αναφερθεί, αποτελεί την πρώτη επιλογή.

Όταν απαιτείται θεραπεία δεύτερης γραμμής, η επιλογή θα εξαρτηθεί από τον τύπο θεραπείας, που λαμβάνει η ασθενής για το μαστό της. Το 2016, το American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) αναφέρθηκε σε δεδομένα που δείχνουν ότι τα κολπικά οιστρογόνα χαμηλής δόσης δεν οδηγούν σε επίπεδα οιστρογόνων στον ορό που υπερβαίνουν το μετά την εμμηνόπαυση φυσιολογικό εύρος για μακρύ χρονικό διάστημα και ότι η χρήση κολπικών οιστρογόνων δεν αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου. Επίσης με τον δακτύλιο και τα δισκία παρατηρούνται χαμηλότερα ποσοστά συστηματικής απορρόφησης, ενώ η χορήγηση καθορισμένης δόσης οιστρογόνου είναι περισσότερο μεταβλητή με τις κρέμες. Μεγάλη φιλανδική ανασκόπηση με πάνω από 18.000 επιζώσες από καρκίνο του μαστού καθώς και οι μελέτες Women's Health Initiative Observational Study και Nurse's Health Study κατέληξαν ότι η κολπική χρήση οιστρογόνων δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, όπως επίσης με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, επανεμφάνισης ή θανάτου. Παρόλα αυτά παραμένουν ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο υποτροπής σε γυναίκες που χρησιμοποιούν αναστολείς αρωματάσης καθώς δεν έχει καθοριστεί το κατώτατο όριο των επιπέδων στη συστηματική κυκλοφορία που σχετίζεται με τον κίνδυνο

υποτροπής. Συνήθως, οι αναστολείς αρωματάσης μειώνουν τα επίπεδα της οιστραδιόλης στην κυκλοφορία από 20 pg/ml σε λιγότερο από 1-3 pg/ml. Μελέτες έχουν αναδείξει μια αρχική αύξηση της οιστραδιόλης στον ορό με τη χρήση δακτύλιου ή δισκίου οιστραδιόλης 25 μg σε ασθενείς που ελάμβαναν AIs, αν και αυτά τα επίπεδα δεν διατηρήθηκαν με την πάροδο του χρόνου και δεν συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής.

Η χρήση κολπικών οιστρογόνων είναι κατάλληλη για γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με ταμοξιφαίνη. Οι χαμηλές και βραχυπρόθεσμες αυξήσεις των οιστρογόνων στο πλάσμα δεν φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπής λόγω ανταγωνιστικής αλληλεπίδρασης της ταμοξιφαίνης με τον υποδοχέα οιστρογόνων.

- ✓ Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με SERMs, που έχουν ολοκληρώσει την ορμονική θεραπεία ή που δεν έχουν θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, μπορεί να χορηγηθεί χαμηλής δόσης κολπικό οιστρογόνο ως επιλογή δεύτερης γραμμής.
- ✓ Το ACOG συστήνει προσοχή με τη χρήση κολπικών οιστρογόνων, ειδικά σε γυναίκες με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και διευκρινίζει ότι πρέπει να χρησιμοποιούνται πάντα χαμηλές δόσεις. Ωστόσο, αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να ξεκινούν μόνο μετά από επικοινωνία με τον ογκολόγο της ασθενούς.

Για ασθενείς που λαμβάνουν AIs δεν προτείνεται η χρήση πραστερόνης ή τεστοστερόνης καθώς τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι περιορισμένα. Ωστόσο, για ασθενείς με έντονα συμπτώματα GSM μετά από ενδελεχή ενημέρωση η χρήση πραστερόνης είναι αποδεκτή.

Μελέτες που αξιολόγησαν την τοπική χρήση τεστοστερόνης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, είτε απέτυχαν να προσδιορίσουν πλήρως τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό, είτε διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα ήταν αυξημένα πολύ πιο πάνω από το φυσιολογικό εύρος, με μία μελέτη να δείχνει ότι το 12% των ασθενών είχε επίσης σταθερά αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης μετά τη θεραπεία με τεστοστερόνη.

- ✓ Δεδομένων αυτών των ευρημάτων, η χορήγηση κολπικής τεστοστερόνης δεν συνιστάται στις επιζώσες μετά από καρκίνο του μαστού.

Η οσπεμιφένη δεν έχει εγκριθεί από τον FDA για χρήση σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού ή σε υψηλό κίνδυνο για καρκίνου του μαστού. Παρόλα

αυτά δεν αντενδείκνυται στην Ευρώπη για γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία τους. Σε προκλινικές δοκιμές, η οσπεμιφένη φάνηκε να έχει αντιοιστρογονική δράση στον μαστό, παρόμοια με αυτή της ταμοξιφαίνης. Σε ένα μοντέλο ποντικού που εμφυτεύθηκαν ανθρώπινα μοσχεύματα καρκίνου του μαστού, η οσπεμιφένη μείωσε την ανάπτυξη όγκων που είχαν θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς.

- ✓ Τα αντιοιστρογονικά αποτελέσματα της οσπεμιφένης στον μαστό, την καθιστούν μια πολλά υποσχόμενη επιλογή για γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες και λόγω του ότι το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες με γνωστό ή ύποπτο ιστορικό καρκίνου του μαστού.

Επιγραμματικά, αναφέρονται ορισμένες από τις συστάσεις εμπειρογνομόνων των ιατρικών εταιρειών:

Τα ACOG και NAMS / ISSWSH σημειώνουν ότι οι γυναίκες υπό AIs και σοβαρά συμπτώματα GSM μπορούν συζητήσουν με τον ογκολόγο τους το ενδεχόμενο αλλαγής της θεραπείας σε ταμοξιφαίνη με ή χωρίς κολπική θεραπεία.

Η International Menopause Society υποστηρίζει τη σημασία της έναρξης της θεραπείας έγκαιρα πριν από την ανάπτυξη μη αναστρέψιμων ουρογεννητικών αλλαγών. Το National Comprehensive Cancer Network το 2019, δήλωσε ότι εάν είναι απαραίτητη η τοπική θεραπεία με βάση τα οιστρογόνα, προτιμώνται οι δακτύλιοι και τα υπόθετα έναντι των κρεμών. Τοπικά κολπικά παρασκευάσματα DHEA μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν με προσοχή σε επιζώσες με ιστορικό οιστρογονοεξαρτώμενων καρκίνων, αλλά είναι περιορισμένα τα δεδομένα ασφάλειας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση χρήσης κολπικού οιστρογόνου έναντι DHEA και δεν ενδείκνυται ο έλεγχος επιπέδων οιστραδιόλης ορού κατά τη χρήση τους.

Συστάσεις καλής πρακτικής

Οι μη ορμονικές θεραπείες είναι επιλογή πρώτης γραμμής για τη θεραπεία του GSM σε γυναίκες κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία για καρκίνο του μαστού.

Η κολπική χρήση οιστρογόνων δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού ούτε με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ή θανάτου. Παρόλα αυτά παραμένουν ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο υποτροπής σε γυναίκες που χρησιμοποιούν AIs.

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με SERMs ή που έχουν ολοκληρώσει την θεραπεία ή για ασθενείς που δεν έχουν θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, μπορεί να χορηγηθεί χαμηλής δόσης κολπικό οιστρογόνο ως επιλογή δεύτερης γραμμής.

Τα κολπικά οιστρογόνα, ειδικά σε γυναίκες με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς πρέπει να χρησιμοποιούνται πάντα στις χαμηλότερες δόσεις.

Για την τοπική θεραπεία με βάση τα οιστρογόνα, προτιμώνται οι δακτύλιοι και τα υπόθετα έναντι των κρεμών

Ωστόσο, αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να ξεκινούν μόνο μετά από επικοινωνία με τον ογκολόγο της ασθενούς

Για ασθενείς που λαμβάνουν AIs δεν προτείνεται η χρήση πραστερόνης ή τεστοστερόνης

Η οσπεμιφένη αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη επιλογή για γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Ωστόσο ακόμη δεν ενδείκνυται σε αυτές τις γυναίκες

Γυναίκες υπό AIs και σοβαρά συμπτώματα GSM μπορούν συζητήσουν με τον ογκολόγο τους το ενδεχόμενο αλλαγής της θεραπείας σε ταμοξιφαίνη με ή χωρίς κολπική θεραπεία

Έχει μεγάλη σημασία η έναρξη της θεραπείας του GSM έγκαιρα πριν από την ανάπτυξη μη αναστρέψιμων ουρογεννητικών αλλαγών

IV. Βιβλιογραφία

1. Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Menopause 2014;21:1063-1068.
2. Shifren JL. Genitourinary syndrome of menopause. Clin Obstet Gynecol 2018;61:508-516.
3. Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A. Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. Maturitas 2016;83:40-44.
4. Kingsberg SA, Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S. The Women's EMPOWER Survey: identifying women's perceptions on vulvar and vaginal atrophy and its treatment. J Sex Med 2017;14: 413-424.
5. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) survey. J Sex Med 2013;10:1790-1799.
6. Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical treatment considerations in the management of genitourinary syndrome of menopause. Drugs Aging 2019;36:897-908.

7. Garavaglia E, Sala C, Busato M, Bellia G, Tamburlin N, Massirone A. First Use of Thermal Stabilized Hyaluronic Acid Injection in One-Year Follow-Up Patients with Genitourinary Syndrome. *Med Devices (Auckl)*. 2020 Dec 4;13:399-410.
8. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, Olivera CK, Abed H, Balk EM, Murphy M; Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Obstet Gynecol*. 2014 Dec;124(6):1147-1156.
9. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause*. 2020 Mar;27(3):361-370.
10. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 31;2016(8):CD001500.
11. Ke Y, Labrie F, Gonthier R, et al. Serum levels of sex steroids and metabolites following 12 weeks of intravaginal 0.50% DHEA administration. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;154:186-196.
12. Smith T, Sahni S, Thacker HL. Postmenopausal Hormone Therapy-Local and Systemic: A Pharmacologic Perspective. *J Clin Pharmacol*. 2020 Dec;60 Suppl 2:S74-S85.
13. Sauer U, Talaulikar V, Davies MC. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) for symptomatic women in the peri- or postmenopausal phase. *Maturitas*. 2018 Oct;116:79-82.
14. Seav SM, Dominick SA, Stepanyuk B, Gorman JR, Chingos DT, Ehren JL, Krychman ML, Su HI. Management of sexual dysfunction in breast cancer survivors: a systematic review. *Womens Midlife Health*. 2015 Nov 2;1:9.
15. Mendoza N, Carrión R, Mendoza-Huertas L, Jurado AR. Efficacy and Safety of Treatments to Improve Dyspareunia in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Breast Care (Basel)*. 2020 Dec;15(6):599-607.
16. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas* 2014 Jun;78(2):91-8.
17. Menson E, Alonso I, Castelo-Branco. Genitourinary Syndrome of Menopause: Current Treatment Options in Breast Cancer Survivors - Systematic Review. *C.Maturitas*. 2021 Jan;143:47-58.
18. Lemke EA, Madsen LT, Dains JE. Vaginal Testosterone for Management of Aromatase Inhibitor-Related Sexual Dysfunction: An Integrative Review. *Oncol Nurs Forum*. 2017 May 1;44(3):296-301.
19. Rabley A, O'Shea T, Terry R, Byun S, Louis Moy M. Laser therapy for genitourinary syndrome of menopause. *Curr Urol Rep*. 2018;19(10):83.
20. US Food and Drug Administration. FDA warns against use of energy-based devices to perform vaginal 'rejuvenation' or vaginal cosmetic procedures: FDA Safety Communication. 2018.
21. Shobeiri SA, Kerkhof MH, Minassian VA, Bazi T IUGA Research and Development Committee. IUGA committee opinion: laser-based vaginal devices for treatment of stress urinary incontinence, genitourinary syndrome of menopause, and vaginal laxity. *Int Urogynecol J*. 2019;30(3):371-376.
22. ACOG Executive Board, Fractional laser treatment of vulvovaginal atrophy and U.S. Food and Drug Administration clearance position statement. 2016.
23. Leung Y, RANZCOG Women's Health Committee, Vaginal "rejuvenation" and cosmetic vaginal procedures. 2019.
24. Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, et al. The clinical role of LASER for vulvar and vaginal treatments in gynecology and female urology: an ICS/ISSVD best practice consensus document. *Neuro-urology Urodyn*. 2019;38(3):1009-1023.
25. Maris E, Salerno J, Hédon B, Mares P. Management of vulvovaginal atrophy: physical therapies. CN-GOF and GEMVi clinical practice guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2021 Mar 20;S2468-7189(21)00071-4.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016; 127(3):e93-e96.
27. Moreno AC, Sikka SK, Thacker HL. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: Treatments are available. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* October 2018, 85 (10) 760-766;
28. Crean-Tate KK, Faubion SS, Pederson HJ, Vencill JA, Batur P. Management of genitourinary syndrome of menopause in female cancer patients: a focus on vaginal hormonal therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Feb;222(2):103-113.
29. Melisko ME, Narus JB. Sexual Function in Cancer Survivors: Updates to the NCCN Guidelines for Survivorship. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2016;14(5 Suppl):685-689
30. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide.
31. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, Erkkola R, Goulis DG, Kiesel L, Lopes P, Pines A, van Trotsenburg M, Lambrinoudaki I, Rees M. *Maturitas*. 2021 Jun;148:55-61
32. Genitourinary syndrome of menopause: a systematic review on prevalence and treatment. Mili N, Paschou SA, Armeni A, Georgopoulos N, Goulis DG, Lambrinoudaki I. *Menopause*. 2021 Mar 15;28(6):706-716

Ενότητα III

ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Πότε πρέπει υποβληθεί μια γυναίκα σε μέτρηση οστικής πυκνότητας;
- Πώς τίθεται η διάγνωση της οστεοπόρωσης;
- Τι πρέπει να περιλαμβάνει η διαγνωστική διερεύνηση της οστεοπόρωσης;
- Οι γυναίκες με οστεοπενία πρέπει να λάβουν θεραπεία για την οστεοπόρωση;
- Πότε και ποιες γυναίκες πρέπει να λάβουν θεραπεία για την οστεοπόρωση;
- Πώς θεραπεύουμε την οστεοπόρωση;
- Πώς πρέπει να παρακολουθούνται οι γυναίκες για την οστεοπόρωση;

I. Εισαγωγή

Η οστεοπόρωση αποτελεί το συχνότερο μεταβολικό νόσημα του σκελετού και χαρακτηρίζεται από έναν συνδυασμό μειωμένης οστικής μάζας και διαταραγμένης αρχιτεκτονικής των οστών που οδηγεί σε αυξημένη ευθραυστότητα. Η οστεοπόρωση οφείλεται σε απώλεια της ισορροπίας μεταξύ οστεοκλαστών και οστεοβλαστών, δηλαδή σε σχετικά αυξημένη οστική αποδόμηση από τους οστεοκλάστες που υπερβαίνει την δυνατότητα οστικής παραγωγής από τους οστεοβλάστες, με συνέπεια βαθμιαία απώλεια οστού και συνεπώς εξασθένηση της οστικής αντοχής. Τελικό αποτέλεσμα αυτής της διαταραχής είναι τα κατάγματα, τα οποία τυπικά είναι χαμηλής βίας, δηλαδή συμβαίνουν χωρίς να ασκείται ιδιαίτερη δύναμη π.χ. καθώς η γυναίκα εκτελεί τις συνήθεις δραστηριότητες της ή μετά από μια ήπια πτώση, άρση κάποιου αντικειμένου ή ακόμη κι από έναν έντονο βήχα. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα συνήθως εντοπίζονται στους σπονδύλους της θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας, στην πηχεοκαρπική άρθρωση (συχνότερα την πρώτη δεκαετία μετά την εμμηνόπαυση) και στο ισχίο (κυρίως σε ηλικιωμένες γυναίκες).

Η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση αποτελεί την πιο κοινή μορφή οστεοπόρωσης, εμφανίζεται σε σημαντικό ποσοστό των γυναικών και η επίπτωση της αυξάνεται με την ηλικία. Εκτιμάται ότι πάσχει από οστεοπόρωση το 1/3 των γυναικών ηλικίας 60-70 ετών και τα 2/3 γυναικών άνω των 80 ετών ενώ 20-25% των γυναικών άνω των 50 ετών θα υποστούν στη ζωή τους τουλάχιστον

ένα κάταγμα. Με δεδομένο ότι το προσδόκιμο επιβίωσης για τις γυναίκες στην Ελλάδα ξεπερνά πλέον τα 80 έτη και συνεχίζει να αυξάνεται, προβλέπεται ότι τα οστεοπορωτικά κατάγματα θα αυξηθούν στις επόμενες δεκαετίες με παράλληλη αύξηση του κόστους και επιβάρυνση του συστήματος υγείας. Συνεπώς, η έγκαιρη και σωστή διάγνωση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και η αποτελεσματική αντιμετώπιση της αποκτά ολοένα και μεγαλύτερη σημασία.

➤ *Πότε πρέπει υποβληθεί μια γυναίκα σε μέτρηση οστικής πυκνότητας;*

Είναι σημαντικό με κάποιο τρόπο να αναγνωρίσουμε τα άτομα εκείνα που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για κατάγματα ώστε να λάβουν θεραπεία.

Το «κλασσικό» εργαλείο για να αναγνωρίσουμε τις γυναίκες που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για κατάγματα είναι η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με μηχανήμα απορροφησιομετρίας ακτίνων X διπλής ενέργειας (Dual energy X-ray Absorptiometry, DXA). Η μέτρηση αυτή γίνεται στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ, 01-04) ή/και το ισχίο. Δεν έχουν όλες οι γυναίκες ένδειξη για μέτρηση οστικής πυκνότητας αμέσως μόλις εισέλθουν στην εμμηνόπαυση, ενώ αντιθέτως μπορεί να έχουν ένδειξη για μέτρηση και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό ορισμένες προϋποθέσεις. Έτσι, έχουν καθοριστεί από το Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας (ΚΕΣΥ) κριτήρια αναλόγως της ηλικιακής ομάδας, τα οποία είναι τα ακόλουθα:

- Γυναίκες <50 ετών εφόσον συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου [κατάγματα χαμηλής βίας, υπογοναδισμός ή πρόωπη εμμηνόπαυση, νοσήματα που σχετίζονται με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος, όπως σύνδρομο δυσαπορρόφησης, πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σύνδρομο Cushing, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή 2, σοβαρή Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), HIV λοίμωξη ή φαρμακευτική αγωγή που σχετίζεται με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος όπως στεροειδή, αναστολείς αρωματάσης, κτλ].
- Γυναίκες 50-64 ετών εφόσον συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου (κάταγμα χαμηλής βίας μετά την ηλικία των 40 ετών, κάταγμα ισχίου γονέα, σπονδυλικό κάταγμα ή/και οστεοπενική απεικόνιση οστών σε ακτινογραφίες, χαμηλός δείκτης μάζας σώματος <20 kg/m²) ή/και απώλεια βάρους >10%, κατανάλωση οινοπνεύματος ≥ 25-30 g ημερησίως ή/και κάπνισμα, και τέλος οι παράγοντες και νόσοι που αναφέρθηκαν στην ηλικιακή ομάδα <50 ετών)
- Όλες οι γυναίκες άνω των 65 ετών.

II. Διάγνωση οστεοπόρωσης

➤ Πως αξιολογείται η μέτρηση οστικής πυκνότητας;

Η παράμετρος που αξιολογείται είναι η απόκλιση από την οστική πυκνότητα νέων υγιών γυναικών με τον ίδιο σωματότυπο (T-score). Επίσης η μέτρηση δίνει και την απόκλιση από την οστική πυκνότητα συνομήλικων υγιών γυναικών με τον ίδιο σωματότυπο (Z-score). Διαγνωστικά, χρησιμοποιούμε το T-score όταν πρόκειται για μετεμμηνοπαυσιακές και το Z-score όταν πρόκειται για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Αναλυτικότερα, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όταν η οστική πυκνότητα βρίσκεται περισσότερο από 2,5 σταθερές αποκλίσεις κάτω από την οστική πυκνότητα νέων υγιών ατόμων με τον ίδιο σωματότυπο, δηλαδή όταν T-score ≤ -2,5 (το οποίο αντιστοιχεί σε μείωση περίπου 30%) τότε μιλάμε για οστεοπόρωση (Εικόνα 1). Ο όρος «οστεοπενία» χρησιμοποιείται για να περιγράψει μία κατάσταση οστικής πυκνότητας μεταξύ του φυσιολογικού και της οστεοπόρωσης. Πρόκειται δηλαδή για γυναίκες των οποίων η μέτρηση οστικής πυκνότητας δείχνει ελάττωση αλλά όχι τόση ώστε να τεθεί η διάγνωση της

οστεοπόρωσης και θεωρείται προστάδιο αυτής. Ως οστεοπενία χαρακτηρίζεται η οστική πυκνότητα 1 έως 2,5 σταθερές αποκλίσεις κάτω από την αντίστοιχη οστική πυκνότητα νέων υγιών γυναικών του ίδιου ύψους και βάρους. Η οστική πυκνότητα χαρακτηρίζεται ως φυσιολογική όταν απέχει λιγότερο από μια σταθερή απόκλιση κάτω από την οστική πυκνότητα νέων υγιών γυναικών (T-score > -1). Ο όρος «εγκατεστημένη οστεοπόρωση» αναφέρεται σε T-score ≤ -2,5 και συνύπαρξη ενός ή περισσότερων καταγμάτων.

Όσον αφορά τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η διάγνωση της οστεοπόρωσης δεν τίθεται μόνο από τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας αλλά πρέπει να συνυπάρχει και άλλη ένδειξη ελαττωμένης οστικής αντοχής (π.χ. κάταγμα χαμηλής βίας, νόσος που αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος). Όπως προαναφέρθηκε, αξιολογείται το Z-score με βάση το οποίο η οστική πυκνότητα χαρακτηρίζεται ως κατώτερη της αναμενόμενης ηλικιακής διακύμανσης όταν το Z-score ≤ -2,0 ή εντός της αναμενόμενης ηλικιακής διακύμανσης όταν Z-score > -2,0.

Συστάσεις καλής πρακτικής

- Η οστική πυκνότητα ιδανικά πρέπει να μετρείται στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει η δυνατότητα να μετρηθεί και στις δύο θέσεις, προτιμάται η μέτρηση στην σπονδυλική στήλη για τις νεότερες γυναίκες, διότι η σύσταση του οστού στη θέση αυτή (σπογγώδης) ευνοεί ταχύτερη οστική απώλεια. Σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας προτιμάται η μέτρηση στο ισχίο, επειδή συχνά συνυπάρχουν παράγοντες που επηρεάζουν τεχνητά την μέτρηση στην σπονδυλική στήλη (οστεόφυτα, επασβεστώσεις κοιλιακής αορτής κτλ).
- Όταν έχουμε μέτρηση οστικής πυκνότητας σε περισσότερες από μία θέσεις θέτουμε τη διάγνωση με βάση την χαμηλότερη τιμή T-score.
- Μεταξύ των δύο ισχίων προτιμούμε η μέτρηση να γίνει στο μη επικρατές (π.χ. το αριστερό για τους δεξιόχειρες).

III. Διαγνωστική διερεύνηση της οστεοπόρωσης

➤ Πρέπει να γίνουν άλλες εξετάσεις εκτός από τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας;

Όπως σε όλα τα νοσήματα, το ιστορικό και η κλινική εξέταση είναι απαραίτητες και αναντικατάστατες διαδικασίες στην αξιολόγηση της γυναίκας και στον αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτιών οστεοπόρωσης. Ιδιαίτερη σημασία έχει το ιστορικό προηγούμενων καταγμάτων στην γυναίκα και η ύπαρξη οστεοπόρωσης ή καταγμάτων στο οικογενειακό περιβάλλον, η ηλικία εμμηνόπαυσης, οι έξεις καθώς και λήψη φαρμάκων που προκαλούν οστική απώλεια.

Είναι πολύ σημαντικό να γίνεται πάντα, παράλληλα με την μέτρηση οστικής πυκνότητας, και μια πλάγια ακτινογραφία της σπονδυλικής στήλης. Ο λόγος είναι ότι συχνά βρίσκονται στην ακτινογραφία κατάγματα σπονδύλων που, αυτομάτως και ανεξάρτητα από την τιμή της οστικής πυκνότητας, είναι ένδειξη μειωμένης οστικής ισχύος και συνεπώς η γυναίκα θα πρέπει να αρχίσει αγωγή. Κλινικά συμπτώματα ή σημεία ενδεικτικά σπονδυλικών καταγμάτων περιλαμβάνουν άλγος στην πλάτη ή την οσφύ, προοδευτική κύφωση ή αναφερόμενη απώλεια ύψους >4 cm από το μέγιστο ύψος ή > 1,5 cm κατά το τελευταίο έτος.

Επιπλέον, πάντα πρέπει να γίνονται και κάποιες ειδικές εξετάσεις αίματος με σκοπό να αποκλειστούν άλλες παθήσεις που ελαττώνουν την οστική πυκνότητα και χρειάζονται διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση από την «κλασσική» μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Ο ελάχιστος απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος πριν από την έναρξη θεραπείας περιλαμβάνει γενική αίματος, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), μέτρηση στον ορό ασβεστίου (διορθωμένου ως προς την αλβουμίνη ορού), φωσφόρου, κρεατινίνης, αλκαλικής φωσφατάσης, θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), 25-υδροξυβιταμίνης D καθώς και μέτρηση ασβεστίου στα ούρα 24ωρου. Αναλόγως του ιστορικού, της κλινικής εξέτασης και των αποτελεσμάτων του αρχικού εργαστηριακού ελέγχου είναι δυνατόν να απαιτηθεί περαιτέρω έλεγχος στα πλαίσια αναζήτησης δευτεροπαθών αιτιών οστεοπόρωσης.

IV. Θεραπεία της οστεοπόρωσης

➤ Οι γυναίκες με οστεοπενία πρέπει να λάβουν θεραπεία για την οστεοπόρωση;

Ο στόχος της αντιοστεοπορωτικής θεραπείας είναι η πρόληψη καταγμάτων χαμηλής βίας (του πρώτου κατάγματος ή/και η αποφυγή νέων καταγμάτων στους ασθενείς με προϋπάρχοντα

κατάγματα). Συνεπώς, είναι καθοριστική η αναγνώριση των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Αν και η οστεοπόρωση (T-score $\leq -2,5$) συνδέεται με τον μεγαλύτερο κίνδυνο κατάγματος, επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει ότι και πολλές ασθενείς με οστεοπενία ($-2,5 > \text{T-score} > -1,0$) παθαίνουν κατάγματα. Ωστόσο, δεν μπορούμε να βάλουμε σε θεραπεία όλες τις γυναίκες με οστεοπενία, διότι σε αυτή την περίπτωση ένα μεγάλο μέρος του γυναικείου πληθυσμού θα έπρεπε να παίρνει θεραπεία χωρίς να την χρειάζεται, γεγονός που επιπλέον συνεπάγεται και μεγάλη επιβάρυνση του ασφαλιστικού συστήματος και διόγκωση της φαρμακευτικής δαπάνης. Από την άλλη, δεν θα έπρεπε να μείνουν αθεράπευτες γυναίκες που έχουν κίνδυνο να υποστούν κάταγμα ενώ το άμεσο και έμμεσο κόστος των καταγμάτων επίσης επιβαρύνει σημαντικά το ασφαλιστικό σύστημα. Πως λοιπόν θα επιλεγούν οι γυναίκες με οστεοπενία που θα πρέπει να πάρουν θεραπεία;

Για να απαντηθεί αυτό το ερώτημα έχουν αναπτυχθεί αλγόριθμοι που επιτρέπουν τον εντοπισμό των γυναικών με οστεοπενία που θα έχουν σημαντικό όφελος αν λάβουν θεραπεία. Ένας απλός τέτοιος αλγόριθμος που είναι ελεύθερα προσβάσιμος σε όλους και χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα είναι το FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=49>), ένα διαγνωστικό εργαλείο που υπολογίζει τον κίνδυνο να υποστεί κάποιος κάταγμα στην επόμενη δεκαετία της ζωής του, εισάγοντας απλές πληροφορίες από το ιστορικό (ηλικία, φύλο, ύψος, βάρος, ύπαρξη προηγούμενου κατάγματος, κάταγμα ισχίου κάποιου από τους δύο γονείς, κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ, λήψη κορτιζόνης, ύπαρξη ρευματοειδούς αρθρίτιδας) με ή χωρίς την τιμή της οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου. Τα όρια του FRAX πάνω από τα οποία πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία μια γυναίκα με οστεοπενία ειδικά για τον ελληνικό πληθυσμό έχουν καθοριστεί κατόπιν οικονομοτεχνικών αναλύσεων του Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης σε συνεργασία με την Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας που έλαβαν υπόψη δεδομένα από Έλληνες ασθενείς με κατάγματα. Τα όρια αυτά διαφοροποιούνται ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας και είναι 10ετής κίνδυνος κατάγματος (FRAX) $\geq 10\%$ για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και $\geq 2,5\%$ για κάταγμα ισχίου, για γυναίκες ηλικίας 50-75 ετών και 10ετής κίνδυνος κατάγματος (FRAX) $\geq 15\%$ για μείζον

οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και $\geq 5\%$ για κάταγμα ισχίου, για γυναίκες ηλικίας άνω των 75 ετών. Έχει υπολογιστεί ότι με βάση τα ανωτέρω όρια του FRAX περίπου το 1/3 των Ελληνίδων γυναικών με οστεοπενία θα πρέπει να λάβει θεραπεία.

➤ *Πότε και ποιες γυναίκες πρέπει να λάβουν θεραπεία για την οστεοπόρωση;*

Αγωγή για οστεοπόρωση πρέπει να λάβουν γυναίκες με:

- κάταγμα χαμηλής βίας
- οστεοπόρωση (T score $\leq -2,5$) σε οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) ή/και ισχίο (ολικό ισχίο ή αυχένιας μριαίου)
- γυναίκες ηλικίας 50-75 ετών με οστεοπενία και FRAX $\geq 10\%$ για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και $\geq 2,5\%$ για κάταγμα ισχίου
- γυναίκες ηλικίας άνω των 75 ετών με οστεοπενία και FRAX $\geq 15\%$ για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και $\geq 5\%$ για κάταγμα ισχίου, για άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών.

Σε κάθε άλλη περίπτωση συνιστάται επανεκτίμηση σε χρονικό διάστημα όχι μικρότερο του ενός έτους, εκτός εάν στο μεσοδιάστημα προκύψει κάταγμα χαμηλής βίας, συννοσηρότητα ή επιβαρυντική για τον σκελετό φαρμακευτική αγωγή.

➤ *Πώς θεραπεύουμε την οστεοπόρωση;*

Υπάρχουν αρκετές αποτελεσματικές και ασφαλείς επιλογές για την θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης (Πίνακας 1). Αδρά μπορούν να διακριθούν σε φαρμακευτικούς παράγοντες που στοχεύουν τον οστεοκλάστη (αντιοστεοκλαστικά ή αντιαπορροφητικά φάρμακα), σε παράγοντες που διεγείρουν τον οστεοβλάστη (οστεοαναβολικά φάρμακα) και σε παράγοντες που ασκούν και τις δύο δράσεις (διπλής δράσης φάρμακα) (Πίνακας 1). Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν διεξαχθεί πολλές πολυκεντρικές μελέτες αλλά και μετα-αναλύσεις αναφορικά με την αντικαταγματική δράση όλων αυτών παραγόντων (Πίνακας 1).

Τα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρύτατα, αποτελούν την πρώτη γραμμή θεραπείας και μπορούν να χορηγηθούν για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μεταξύ αυτών κυριαρχούν τα από στόματος διφωσφονικά, που χορηγούνται μια φορά την εβδομάδα ή δύο συνεχόμενες ημέρες το μήνα ή μια φορά το μήνα. Η ιδιαιτερότητα

αυτών των φαρμάκων είναι ότι πρέπει να λαμβάνονται χωρίς τροφή ή άλλα φάρμακα, να συνοδεύονται από ένα μεγάλο ποτήρι νερό και να παραμένει ο ασθενής όρθιος και χωρίς να σιτιστεί για τουλάχιστον μισή ώρα μετά τη λήψη τους. Οι οδηγίες αυτές αποβλέπουν αφενός στο να απορροφηθεί επαρκώς το χάπι κι αφετέρου στο να αποφευχθεί ο ερεθισμός του οισοφάγου και του στομάχου που είναι και οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων. Μια άλλη καλή επιλογή είναι το denosumab, ένα αντίσωμα έναντι του RANKL, ενός παράγοντα καθοριστικού για την δράση και την επιβίωση των οστεοκλαστών, που χορηγείται υπό μορφή εξαμηνιαίας υποδόριας ένεσης. Το φάρμακο αυτό πλεονεκτεί σε ασθενείς που έχουν προβλήματα από το ανώτερο πεπτικό (οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, έλκος) ή παίρνουν πολλά φάρμακα καθώς και σε ασθενείς με σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Το denosumab είναι βολικό κι εύκολο στην χρήση και αυξάνει την οστική πυκνότητα περισσότερο από τα διφωσφονικά έχοντας ένα καλό προφίλ ασφάλειας. Ωστόσο, η διακοπή του ή ακόμη και η καθυστέρηση λήψης της επόμενης δόσης οδηγεί σε ταχεία οστική απώλεια και αυξημένο κίνδυνο πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων. Γι' αυτό πρέπει να επισημαίνεται στην ασθενή η ανάγκη τήρησης του χρονοδιαγράμματος των δόσεων για όσο διαρκεί η θεραπεία και σε περίπτωση διακοπής του να ακολουθεί θεραπεία με διφωσφονικό, κυρίως αλενδρονάτη ή ζολεδρονάτη.

Σε σοβαρές μορφές της πάθησης με χαμηλή οστική πυκνότητα, παρά την λήψη των ανωτέρω φαρμάκων, και ιδίως αν συνυπάρχουν κατάγματα, ως δεύτερης γραμμής θεραπεία μπορεί να δοθεί και η συνθετική παραθορμόνη (τεριπαρατίδη), η οποία χορηγείται υπό μορφή καθημερινής υποδόριας ένεσης. Η τεριπαρατίδη μπορεί να χορηγηθεί μόνο για 2 έτη συνολικά στην διάρκεια της ζωής. Ως δεύτερης γραμμής θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί και το romosozumab, ένα νέο πολύ ισχυρό φάρμακο με 12μηνιαία διάρκεια θεραπείας που αναμένεται να είναι εμπορικά διαθέσιμο στην Ελλάδα μέσα στο επόμενο έτος. Η τεριπαρατίδη ή το romosozumab μπορεί να χορηγηθεί και ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε γυναίκες με ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο κατάγματος (Tscore $\leq -3,0$ με ταυτόχρονο ιστορικό κατάγματος ισχίου ή σπονδύλου(ων) ή δύο καταγμάτων). Αμέσως μετά το τέλος της θεραπείας με τους δύο ανωτέρω παράγοντες πρέπει να ακολουθήσει αντιοστεοκλαστική αγωγή (π.χ. διφωσφονικά, denosumab) διότι αλλιώς χάνεται γρήγορα το θεραπευτικό τους αποτέλεσμα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Οι φαρμακευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της οστεοπόρωσης και τα βασικά χαρακτηριστικά τους									
Φαρμακευτικός παράγων	Κατηγορία	Μηχανισμός δράσης	Δοσολογία	Τρόπος / συχνότητα χορήγησης	Τεκμηριωμένη διάρκεια ασφαλούς συνεχούς χορήγησης	Αντικαταγματική δράση			Σχόλια
						Σπονδυλικά	Μη σπονδυλικά	Ισχίου	
Αλενδρονάτη	διφωσφονικό	αντιοστεοκλαστικό	70 mg	1 δισκίο/εβδ.	10 έτη	+	+	+	
Ρισεδρονάτη	διφωσφονικό	αντιοστεοκλαστικό	35 mg ή 75 mg	1 δισκίο/εβδ. 2 συνεχόμενες ημ./μήνα	7 έτη	+	+	+	
Ιμπανδρονάτη	διφωσφονικό	αντιοστεοκλαστικό	150 mg	1 δισκίο/μήνα	5 έτη	+	+		
Ζολεδρονάτη	διφωσφονικό	αντιοστεοκλαστικό	5 mg	1 ενδοφλέβια έγχυση/έτος	9 έτη	+	+	+	Νοσοκομειακό φάρμακο
Denosumab	αντίσωμα έναντι RANKL	αντιοστεοκλαστικό	60 mg	1 υποδόρια ένεση/6μηνο	10 έτη	+	+	+	
Ραλοξιφαίνη	SERM	αντιοστεοκλαστικό	60 mg	1 δισκίο/ημ.	8 έτη	+			
Βαζεδοξιφαίνη	SERM	αντιοστεοκλαστικό	20 mg	1 δισκίο/ημ.	7 έτη	+	+		
Τερίπαρεατίδη	ανάλογο PTH	αναβολικό	20 µg	1 υποδόρια ένεση/ημ.	2 έτη συνολικά στην διάρκεια της ζωής	+	+		απαιτεί έγκριση επιτροπής φαρμάκων υψηλού κόστους
Romosozumab	αντίσωμα έναντι σκληροστίνης	διπλής δράσης	210 mg	1 υποδόρια ένεση/μήνα	1 έτος	+	+	+	δεν είναι εμπορικά διαθέσιμο ακόμη στην Ελλάδα απαιτεί έγκριση επιτροπής φαρμάκων υψηλού κόστους
Ρανελικό στρόντιο	-	διπλής δράσης	2 g	1 φακελάκος /ημ.	10 έτη	+	+	+	δεν είναι εμπορικά διαθέσιμο στην Ελλάδα

Σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού προτιμώνται φάρμακα που συγχρόνως μειώνουν και αυτό τον κίνδυνο όπως είναι οι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMs) ραλοξιφένη και βαζεδοξιφένη.

Σε γυναίκες ≤ 55 ετών, με απουσία παραγόντων κινδύνου (ιστορικό θρόμβωσης, Ca μαστού, κτλ) αλλά με εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, η ορμονική θεραπεία μπορεί να αποτελέσει θεραπεία εκλογής, ελαττώνοντας ταυτόχρονα με τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και τον κίνδυνο όλων των καταγμάτων (σπονδυλικών, μη σπονδυλικών, ισχίου).

Σε όλες τις περιπτώσεις θεραπείας της οστεοπόρωσης κρίνεται σκόπιμη η συγχορήγηση 400-800 IU βιταμίνης D, αλλά και η πρόσληψη (διαιτητική ή/και φαρμακευτική) 1200 mg ασβεστίου ημερησίως. Σκόπιμη επίσης κρίνεται και η συνεχής σύσταση για σωματική άσκηση, αποφυγή καπνίσματος και κατάχρησης οινόπνευματος, καθώς και η προφύλαξη από τον κίνδυνο πτώσεων (Πίνακας 2).

Συστάσεις καλής πρακτικής

- Σε νεαρότερες, περιπατητικές ασθενείς χωρίς διαταραχές ανωτέρου πεπτικού και με καλή νεφρική λειτουργία προτείνεται η έναρξη αγωγής με από στόματος διφωσφονικό ή SERM.
- Σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, με πολύ χαμηλή οστική πυκνότητα, κατακεκλιμένες ή με δυσκολία να σταθούν όρθιες, με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή πολυφαρμακία προτείνεται η έναρξη αγωγής με denosumab.
- Σε γυναίκες κατά τα πρώτα έτη μετά την εμμηνοπαυση με έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα προτείνεται η χορήγηση ορμονικής θεραπείας.
- Σε περίπτωση εκδήλωσης συμπτωμάτων από το ανώτερο πεπτικό με από του στόματος διφωσφονικό προτείνεται η χορήγηση ενδοφλέβιου διφωσφονικού ή denosumab.
- Σε ασθενείς με πιθανή ή δεδομένη κακή συμμόρφωση στις θεραπευτικές οδηγίες προτείνεται να προτιμώνται θεραπείες που χορηγούνται σε αραιότερα θεραπευτικά σχήματα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Μη φαρμακευτικά μέσα πρόληψης/αντιμετώπισης οστεοπόρωσης

Παρέμβαση	Εξειδίκευση παρέμβασης	Σχόλια
Επαρκής διατροφική πρόσληψη ασβεστίου	• Κυρίως γαλακτοκομικά • Άλλες τροφές πλούσιες σε ασβέστιο: όσπρια, ξηροί καρποί, μπρόκολο (CALCIUM - Calcium Calculator International Osteoporosis Foundation)	Τα χαμηλών λιπαρών γαλακτοκομικά προϊόντα περιέχουν κανονική ποσότητα ασβεστίου
Επαρκή επίπεδα βιτ. D	• Έκθεση στον ήλιο • Κατανάλωση γαλακτοκομικών και λιπαρών ψαριών • Πρόσληψη συμπληρωμάτων βιτ. D αν απαιτείται	• Περίπου 30 min ημερησίως • Η χρήση αντηλιακού αποτρέπει τη σύνθεση βιτ. D στο δέρμα • Δεν απαιτείται έκθεση στις «δύσκολες» μεσημεριανές ώρες
Διακοπή καπνίσματος		
Μείωση/διακοπή κατανάλωσης αλκοόλ	<2 μονάδες αλκοόλ ημερησίως	
Περιορισμός κατανάλωσης αλατιού		Το αλάτι αυξάνει την νεφρική απέκκριση ασβεστίου
Επαρκής διατροφική πρόσληψη πρωτεϊνών	>0,75g/kg βάρους σώματος ημερησίως	Η πρωτεΐνη είναι απαραίτητο δομικό συστατικό του οστίτη αλλά και του μυϊκού ιστού
Άσκηση	• Ασκήσεις με αντιστάσεις (weight-bearing) • Ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης • Ασκήσεις βελτίωσης ισορροπίας	>3 φορές/εβδ - ≥ 30 min / φορά • Η βελτίωση της ισορροπίας στοχεύει στην πρόληψη των πτώσεων

V. Παρακολούθηση της πορείας της νόσου

➤ Πώς πρέπει να παρακολουθούνται οι γυναίκες για την οστεοπόρωση;

Η παρακολούθηση συνιστάται να γίνεται με επανάληψη της μέτρησης οστικής πυκνότητας με DXA.

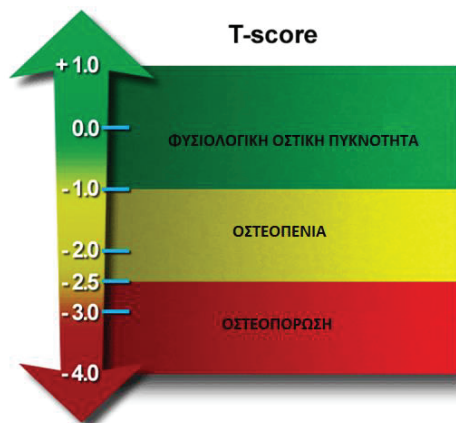
Σε γυναίκες που έχουν χαμηλό κίνδυνο κατάγματος στην αρχική εκτίμηση και δεν χρήζουν αγωγής, συνιστάται παρακολούθηση με κλινική εξέταση (πόνος στην πλάτη, μεταβολή ύψους, πτώσεις, κατάγματα που συνέβησαν στο μεσοδιάστημα) και προσδιορισμό του FRAX ετησίως. Εφόσον τα παραπάνω δεν έχουν μεταβληθεί, η επαναληπτική μέτρηση της οστικής πυκνότητας συνιστάται να γίνεται σε διάστημα όχι μικρότερο των δύο ετών, ανάλογα πάντα με τις ιδιαιτερότητες της κάθε ασθενούς (ηλικία, κατάσταση οστικής πυκνότητας κτλ). Η επαναληπτική μέτρηση συνιστάται να γίνεται στην θέση όπου εντοπίστηκε το χαμηλότερο T-score στην αρχική μέτρηση. Έναρξη αγωγής αποφασίζεται με βάση τις κλινικές ενδείξεις, την τιμή του FRAX και/ή την τιμή του T-score όπως περιγράφηκε ανωτέρω για την αρχική εκτίμηση.

Σε γυναίκες που μετά την αρχική εκτίμηση θα αποφασιστεί να λάβουν αγωγή, οι κατευθυντήριες οδηγίες των περισσότερων ξένων επιστημονικών εταιρειών συνιστούν νέα μέτρηση μετά 2ετία από την έναρξη της αγωγής, ώστε αφενός να μειωθεί το κόστος κι αφετέρου να περάσει αρκετό χρονικό διάστημα ώστε να επιτευχθεί μια πιο ξεκάθαρη αύξηση της οστικής πυκνότητας ως αποτέλεσμα της θεραπείας. Ωστόσο, στην Ελλάδα

προκρίνεται η μέτρηση να επαναλαμβάνεται ανά έτος, ώστε να δοθεί στην γυναίκα μια αίσθηση στενότερης παρακολούθησης και να έχει μια μετρούμενη ένδειξη ότι η αγωγή που κάνει αποδίδει, γεγονός που αυξάνει την συμμόρφωση στην θεραπεία.

Η αγωγή πρέπει να τροποποιείται σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ή σε περίπτωση μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης στην αγωγή. Στην τελευταία, η οποία χαρακτηρίζεται ως «αστοχία αγωγής» (οριζόμενη ως εμφάνιση δύο νέων καταγμάτων ή ενός νέου κατάγματος με ταυτόχρονη σημαντική πτώση της οστικής πυκνότητας μετά από ένα τουλάχιστον έτος λήψης της αγωγής) πρέπει να εκτιμηθεί η συμμόρφωση της ασθενούς στο θεραπευτικό σχήμα, η πιθανότητα δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, αλλά και το ενδεχόμενο αλλαγής θεραπευτικού παράγοντα.

Η διακοπή της αγωγής μπορεί επίσης να αποφασιστεί, σε ασθενείς που μετά από κάποια έτη αγωγής έχουν αυξήσει σημαντικά την οστική τους πυκνότητα κι έχουν φτάσει σε επίπεδα χαμηλού καταγματικού κινδύνου. Επισημαίνεται ότι με εξαίρεση τα διφωσφονικά, που λόγω της ιδιαίτερης φαρμακοκινητικής τους παραμένουν επί μακρόν στον σκελετό κι εξακολουθούν να δρουν για κάποια έτη και μετά τη διακοπή τους οδηγώντας σε σταθεροποίηση της οστικής πυκνότητας ή ήπιες μειώσεις, με όλα τα υπόλοιπα φάρμακα αναμένεται απώλεια του θεραπευτικού τους αποτελέσματος μετά τη διακοπή τους. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας συνιστάται να γίνεται κλινική εξέταση σε 6 μήνες και νέα μέτρηση της οστικής πυκνότητας μετά ένα έτος ώστε να εκτιμηθεί η επίδραση της διακοπής στον σκελετό.



Προσαρμοσμένο από: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/bone-densitometry>

Συστάσεις καλής πρακτικής

- Οι επαναληπτικές μετρήσεις της οστικής πυκνότητας να διενεργούνται στον ίδιο τύπο μηχανήματος (π.χ. Lunar, Hologic, Norland) και ιδανικά στο ίδιο μηχάνημα οστικής πυκνομέτρίας με την αρχική μέτρηση.
- Σε περίπτωση αρχικής μέτρησης της οστικής πυκνότητας σε μια θέση, οι επαναληπτικές μετρήσεις να αφορούν την ίδια θέση (ΟΜΣΣ, ισχίο) και την ίδια πλευρά (σε περίπτωση μέτρησης στο ισχίο).

Ομάδα σύνταξης

Ανάργυρος Κούρτης

Ενδοκρινολόγος, Θεσσαλονίκη

Καλλιόπη Παππά

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Ιωάννα Λάρδου

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Αθανάσιος Αναστασιλάκης

Ενδοκρινολόγος, Θεσσαλονίκη

Σταυρούλα Μιχαλά

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Ιωάννης Ματαλλιωτάκης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Ηράκλειο

Δημήτριος Γ. Γουλής

Ενδοκρινολόγος, Θεσσαλονίκη

Ειρήνη Λαμπρινουδάκη

Ενδοκρινολόγος, Αθήνα

- Σε περίπτωση αρχικής μέτρησης της οστικής πυκνότητας σε περισσότερες της μιας θέσεις, οι επαναληπτικές μετρήσεις να γίνονται στην (ή να περιλαμβάνουν την) θέση όπου εντοπιζόταν το χαμηλότερο T-score.

Ομάδα συντονισμού

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Βασίλειος Περγαλιώτης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

VI. Βιβλιογραφία

1. Cooper, C., Campion, G., Melton, L.J., 3rd: Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* **2**(6), 285-289 (1992). doi:10.1007/BF01623184.
2. Lyritis, G.P., Rizou, S., Galanos, A., Makras, P.: Incidence of hip fractures in Greece during a 30-year period: 1977-2007. *Osteoporos Int* **24**(5), 1579-1585 (2013). doi:10.1007/s00198-012-2154-z.
3. Makras, P., Anastasilakis, A.D., Antypas, G., Chronopoulos, E., Kaskani, E.G., Matsouka, A., Patrikos, D.K., Stathopoulos, K.D., Tournis, S., Trovas, G., Kosmidis, C.: The 2018 Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece. *Arch Osteoporos* **14**(1), 39 (2019). doi:10.1007/s11657-019-0584-3.
4. Svedbom, A., Hernlund, E., Ivergard, M., Compston, J., Cooper, C., Stenmark, J., McCloskey, E.V., Jonsson, B., Kanis, J.A., IOF, E.U.R.P.o.: Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* **8**, 137 (2013). doi:10.1007/s11657-013-0137-0.
5. Makras, P., Athanasakis, K., Boubouchairopoulou, N., Rizou, S., Anastasilakis, A.D., Kyriopoulos, J., Lyritis, G.P.: Cost-effective osteoporosis treatment thresholds in Greece. *Osteoporos Int* **26**(7), 1949-1957 (2015). doi:10.1007/s00198-015-3055-8.
6. Anastasilakis, A.D., Makras, P.: Fracture risk among treatment-naïve postmenopausal women with osteopenia in Greece: results from the "ACROSS" study. *Arch Osteoporos* **15**(1), 163 (2020). doi:10.1007/s11657-020-00837-x.
7. Anastasilakis, A.D., Polyzos, S.A., Makras, P.: THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Denosumab vs bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Eur J Endocrinol* **179**(1), R31-R45 (2018). doi:10.1530/EJE-18-0056.
8. Anastasilakis, A.D., Goulis, D.G., Kita, M., Avramidis, A.: Oral bisphosphonate adverse effects in 849 patients with metabolic bone diseases. *Hormones (Athens)* **6**(3), 233-241 (2007).
9. Anastasilakis, A.D., Polyzos, S.A., Makras, P., Aubry-Rozier, B., Kaouri, S., Lamy, O.: Clinical Features of 24 Pa-

- tients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res* **32**(6), 1291-1296 (2017). doi:10.1002/jbmr.3110
10. Anastasilakis, A.D., Makras, P., Yavropoulou, M.P., Tabacco, G., Naciu, A.M., Palermo, A.: Denosumab Discontinuation and the Rebound Phenomenon: A Narrative Review. *J Clin Med* **10**(1) (2021). doi:10.3390/jcm10010152
 11. Anastasilakis, A.D., Papapoulos, S.E., Polyzos, S.A., Appelman-Dijkstra, N.M., Makras, P.: Zoledronate for the Prevention of Bone Loss in Women Discontinuing Denosumab Treatment. A Prospective 2-Year Clinical Trial. *J Bone Miner Res* **34**(12), 2220-2228 (2019). doi:10.1002/jbmr.3853
 12. Tsourdi, E., Zillikens, M.C., Meier, C., Body, J.J., Gonzalez Rodriguez, E., Anastasilakis, A.D., Abrahamson, B., McCloskey, E., Hofbauer, L.C., Guanabens, N., Obermayer-Pietsch, B., Ralston, S.H., Eastell, R., Pepe, J., Palermo, A., Langdahl, B.: Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* (2020). doi:10.1210/clinem/dgaa756
 13. Anastasilakis, A.D., Polyzos, S.A., Yavropoulou, M.P., Makras, P.: Combination and sequential treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* **21**(4), 477-490 (2020). doi:10.1080/14656566.2020.1717468
 14. Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M, Brandi ML, Cano A, Collins P, Cooper C, Genazzani AR, Hillard T, Kanis JA, Kaufman JM, Lambrinoudaki I, Laslop A, McCloskey E, Palacios S, Prieto-Alhambra D, Reginster JY, Rizzoli R, Rosano G, Trémollières F, Harvey NC. Osteoporos Int. 2020 Dec;31(12):2271-2286.
 15. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2021 Sep 1;28(9):973-997. doi: 10.1097/GME.0000000000001831.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.