

2009年更年期荷爾蒙治療 與骨質疏鬆治療最新趨勢

高雄榮民總醫院婦產部
生殖內分泌科主任
崔冠濠醫師

2009/10/22

女人的春夏秋冬

女人的春---青春期（卵巢開始發育）

- 生長衝刺
- 第二性徵出現
- 初經來臨



女人的春夏秋冬

女人的夏---生育期（卵巢定期排卵）

- 月經
- 懷孕、生產



女人的春夏秋冬

女人的秋---更年期（卵巢機能衰退）

- 停經
- 更年期症候群



女人的春夏秋冬

女人的冬---老年期（卵巢機能休止）

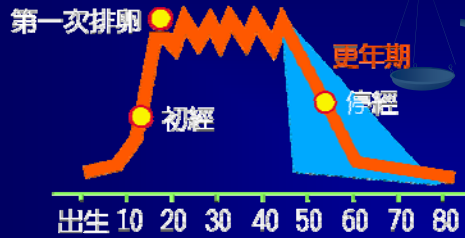


停經與更年期症狀

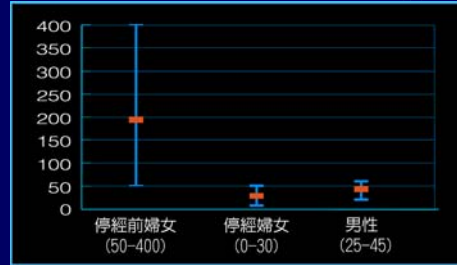
- 婦女**老化**的過程中，**停經**是一個自然過程。停經時，身體在一個「**低動情素**」的狀態其會影響到一些動情素作用的器官，如腦、骨骼、皮膚、心血管系統、和泌尿生殖系統等，造成不同部位的**更年期症狀**。然而每個停經女性的更年期症狀卻也都不一樣。

2009/10/22

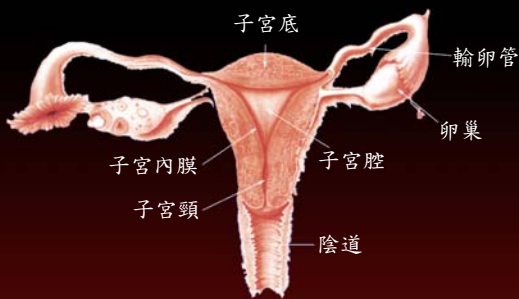
卵巢所分泌之雌激素



雌激素二醇的血中濃度 (pg/ml)



女性生殖器官



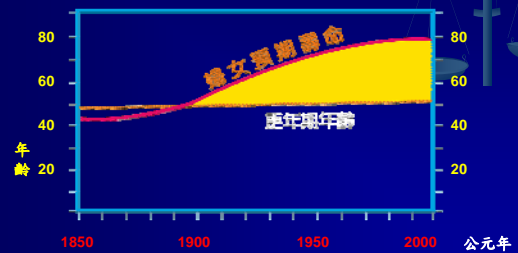
何謂更年期？

- 更年期乃是婦女由生育年齡進入非生育年齡的過渡時期，此時卵巢逐漸減少性荷爾蒙（包括雌激素、黃體素、雄激素）的產生，終致生理上的月經完全終止。
- 生理的自然停經通常於45歲至55歲間完成。
- 手術性停經：婦女如果接受子宮或兩側卵巢切除手術，則月經會立即停止。

停經的定義

婦女在48~52歲之間，因為卵巢功能萎縮，女性荷爾蒙(雌激素和黃體素)分泌逐漸減少，月經週期變得不規則，終至完全停止，並且一年內不再有月經，稱做停經。

女性的平均壽命



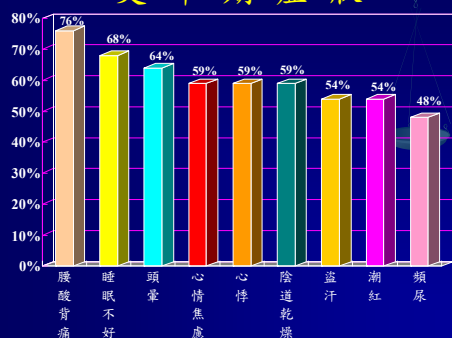
更年期初期症狀《1》

- ❖ 熱潮紅、盜汗、失眠、心悸
- ❖ 陰道萎縮、乾澀、性交疼痛
- ❖ 陰道感染增加
- ❖ 尿道萎縮、頻尿、尿失禁
- ❖ 尿道感染增加

更年期初期症狀《2》

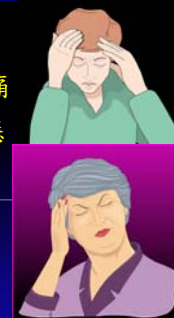
- ❖ 腰酸背痛、骨骼疼痛
- ❖ 疲倦感、失眠
- ❖ 情緒不穩、容易憂鬱
- ❖ 皮膚乾燥、老化、皺紋增加
- ❖ 乳房萎縮

更年期症狀



血管舒縮症狀

熱潮紅、盜汗、失眠
疲倦、頭痛
情緒不穩

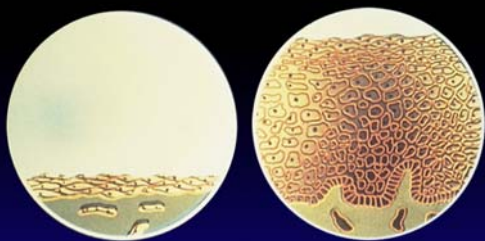


生殖道的變化

因為陰道上皮萎縮及黏膜萎縮後容易創傷，性交時會疼痛，也容易感染，導致陰道發炎，白帶分泌增加等等。



萎縮的陰道上皮細胞



雌激素缺乏：萎縮

正常

泌尿道的變化

因為泌尿道上皮萎縮，較容易引起頻尿、尿失禁、尿道炎、膀胱炎等。



皮膚、乳腺的變化

因為上皮細胞萎縮，所以會產生皮膚的變化，如錢袋紋。

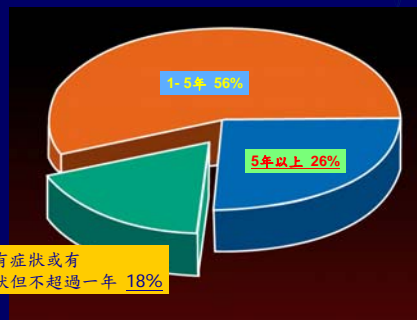
在乳房則會造成乳房的萎縮與下垂。



停經與體脂肪分佈



婦女有更年期症狀的平均年數



參考資料：Mckinlay and etters Br J. Prov 800 Med 974:28:108-115

更年期晚期問題

骨骼系統

- 骨質流失、**骨質疏鬆症**。
- 脊椎骨、腕骨、髖部等處的骨折危險性增加。

中樞神經系統

- 記憶力減退。
- 老年癡呆症。

更年期晚期問題—骨質疏鬆症

雌激素的缺乏導致**骨質流失**

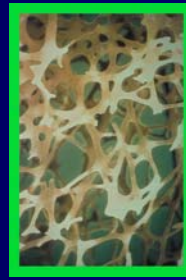
骨質流失在停經後的頭幾年

平均每年流失 2-3%

骨質疏鬆症的危險因子



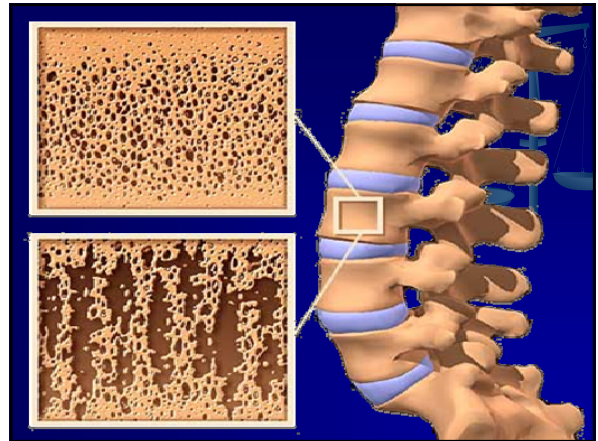
正常骨質與骨質疏鬆的比較



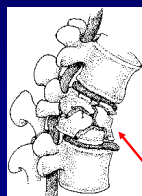
正常骨質



骨質疏鬆

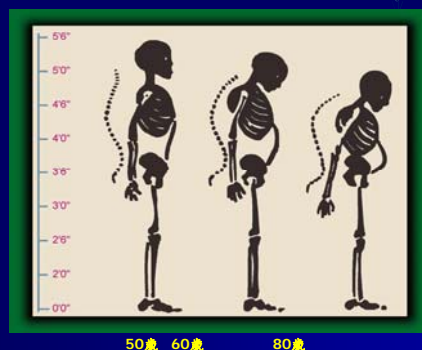


骨質疏鬆—導致脊椎壓迫性骨折

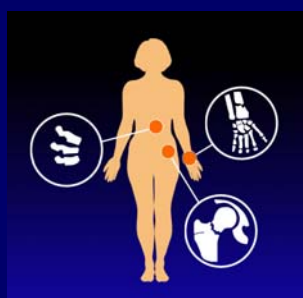


脊椎骨斷裂破碎

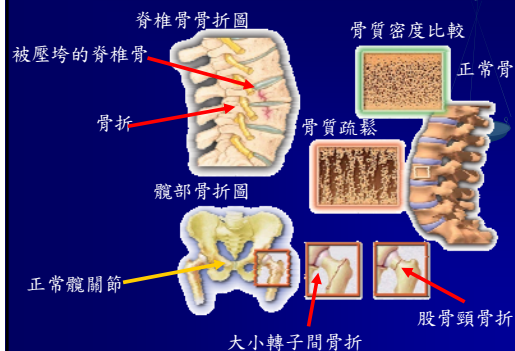
骨質疏鬆導致體型改變



骨鬆性骨折好發部位



骨鬆性骨折好發部位



雌激素缺乏可能影響血中膽固醇濃度的改變

壞的膽固醇(低密度脂蛋白膽固醇)濃度**增加**
好的膽固醇(高密度脂蛋白膽固醇)濃度**降低**

哪些人才需要賀爾蒙治療呢？

- 躁熱、不時流汗、失眠
- 疲倦、躁動不安、緊張、輕度憂鬱
- 生殖泌尿道不舒服：陰道乾燥、性交疼痛、頻尿、急尿等
- 骨質疏鬆

荷爾蒙療法(HT)

更年期婦女，因為卵巢功能萎縮，荷爾蒙分泌逐漸減少，導致身體出現一些症狀，須由外界供給才能維持身體需要的血中荷爾蒙濃度，這種療法稱之為「荷爾蒙療法」

「荷爾蒙療法」的用法

子宮還存在的更年期及停經婦女：雌激素併服黃體素之荷爾蒙療法

	日	一	二	三	四	五	六
週期性的用法： 每日服用雌激素 配合每月服用 12~14天的黃體素 (●代表雌激素 ●代表雌激素+黃體素)	●	●	●	●	●	●	●
	●	●	●	●	●	●	●
	●	●	●	●	●	●	●
	●	●	●	●	●	●	●
持續性的用法： 每日服用雌激素+黃體素 不要間斷 (●代表雌激素+黃體素)	●	●	●	●	●	●	●
	●	●	●	●	●	●	●
	●	●	●	●	●	●	●
	●	●	●	●	●	●	●

「荷爾蒙療法」的用法

子宮摘除的更年期及停經婦女：單獨服用雌激素之荷爾蒙療法

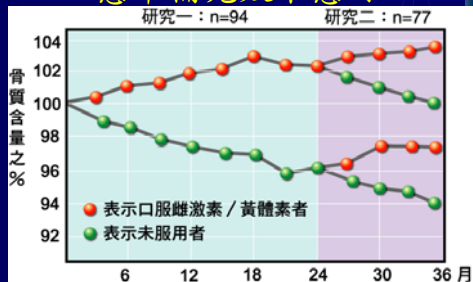
	日	一	二	三	四	五	六
每日只服用雌激素 不需添加黃體素 (●代表雌激素)	●	●	●	●	●	●	●
	●	●	●	●	●	●	●
	●	●	●	●	●	●	●
	●	●	●	●	●	●	●

請諮詢專業醫師，依據個人體質、個別差異接受治療

「荷爾蒙療法」的意義

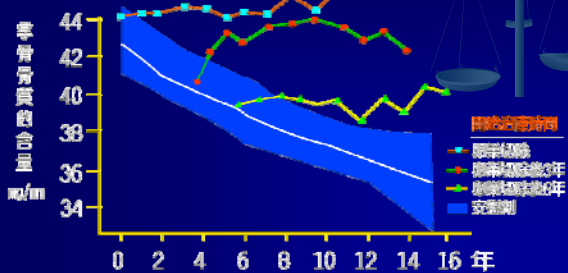
- **治療性**—迅速減輕甚至完全緩解更年期症狀
如：熱潮紅、盜汗、失眠、心悸。
- **預防性**—預防骨質疏鬆症。

荷爾蒙療法能預防骨質的流失， 愈早補充效果愈好



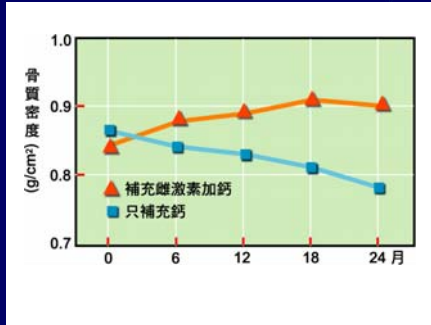
參考資料：Christiansen C et al. Lancet 1981;1:459

使用雌激素在不同時期對 預防骨質流失的效果

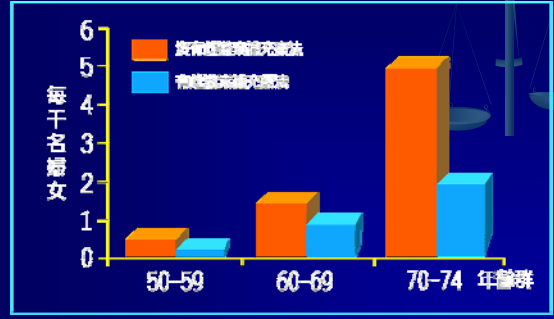


參考資料：Lindsay R., Clin Obstet Gynecol 1987;30:847

補充雌激素加鈣比單獨補充鈣效果更好



停經後婦女髖部骨折的發生率



參考資料: Weiss N, et al. N Engl J Med 1990;303:1195.

每天鈣的需要量

- 一般正常成年人 ~ 800-1000 毫克
- 更年期婦女(有接受荷爾蒙療法) ~ 1000 毫克
- 更年期婦女(沒有接受荷爾蒙療法) ~ 1500 毫克

日常食物含鈣量表

- 牛奶(250毫升), 306(mg)
- 脫脂奶(250毫升), 317(mg)
- 乳酪, Swiss(45公克), 432(mg)
- 優酪乳(125公克), 203(mg)
- 玉米片(200毫升), 1(mg)
- 白糖(250毫升), 0(mg)
- 紅糖(250毫升), 197(mg)
- 白麵包(1片), 20(mg)
- 碎牛肉(1pattie), 10(mg)
- 沙丁魚(中型7片), 393(mg)
- 馬鈴薯(1個), 7(mg)
- 花椰菜(1棵), 158(mg)
- 冰淇淋(125毫升), 92(mg)
- 蘋果(中型1個), 8(mg)
- 花生(125毫升), 56(mg)
- 碗豆(250毫升), 39(mg)

運動

適度並持之以恆的運動，可以刺激維持骨骼中的鈣，緩和骨質疏鬆的發生，同時可以增加肌肉彈性。



不會懷孕

接受荷爾蒙療法，如果是確定停經才使用，雖然有部份的人會有子宮出血(類似月經)，但因沒有排卵，所以也不會懷孕。

■ 自從 **2002年** 婦女健康啟動評估 (Women's Health Initiative **(WHI)** 的報告之後，發現不管是單補充動情素或是動情素—黃體素混合療法的賀爾蒙補充療法都可能造成 **罹患乳癌的風險上升**，或是其他的不良影響，如罹患冠狀動脈疾病、中風、靜脈栓塞的機會上升等。也許就是因為關於賀爾蒙補充的好處結果仍不明確，而這些相對明顯的壞處會使得臨床醫師在治療這些更年期婦女時顯得不夠積極，然而，嚴重的更年期症狀的確會困難著這些廣大的停經婦女們。

2009/10/22

Changes of the prescription of hormone therapy in menopausal women: An observational study in Taiwan

Weng-Foung Huang^{1,2}, Yi-Wen Tsai^{1,2,3}, Fei-Yuan Hsiao³ and Wen-Chun Liu⁴

	Total	Before WHI	After WHI
Use of any hormone therapy	1494	764	730
Use of MHT	1494	764	730
Use of CEE or MPA	667	326	341
Use of other MHT	827	438	489
Number of hormone therapy users	1494	764	730
Number of MHT users	1494	764	730
Number of CEE or MPA users	667	326	341
Number of other MHT users	827	438	489
Number of users with contraindications	1494	764	730
Number of MHT users	1494	764	730
Number of CEE or MPA users	667	326	341
Number of other MHT users	827	438	489
Number of users with contraindications	1494	764	730
Number of MHT users	1494	764	730
Number of CEE or MPA users	667	326	341
Number of other MHT users	827	438	489

•The WHI report caused a **decline in the use of MHT to treat menopause related symptoms in Taiwan.**
 •It was found to exert **most of its influence** in patients with **higher educations, physicians with specialties other than gynecologists and obstetricians, and acad.** **BMC Public Health 2007, 7:56**

The attitude of gynecologists in São Paulo, Brazil 3 years after the Women's Health Initiative study[☆]

- 23.1% and 25.2% stopped prescribing CEE or MPA
- 63.7% decreased the dose, 55.2% opted for drugs
- 59.2% agreed that HT should be used for only 4–5 years.
- Prescriptions decreased significantly for all indications
- Conclusion:** A high percentage of gynecologists changed their management of the treatment of postmenopausal women by **restricting indications for HT and decreasing its duration of use and dose.**

2009/10/22

Maturitas 56 (2007) 129–141

Angelique

HRT Safety Issues

荷爾蒙補充療法安全嗎？

HRT 隨機訪問

Q: 妳認為HRT的優點為何？

Q: 妳認為HRT的缺點或風險為何？

Category	Percentage
Relieves hot flushes	28%
Relieves symptoms of menopause (in general)	12%
Benefits your bones/prevents osteoporosis	10%
Risk of cancer/breast cancer	53%
Risk of heart disease/cardiovascular disease	16%
Risk of stroke	6%

Base: n = 4400 women who know HT, US data

Strothmann A, et al HT: The US womens perspective; submitted

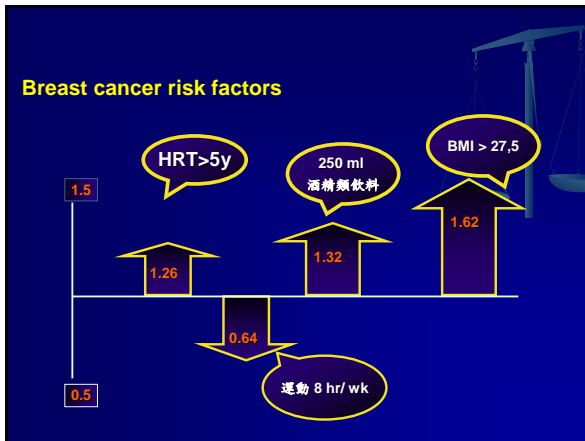
HRT 病患調查

Q: 妳為何停用HRT?

Reason	Percentage
更年期症狀消失	31%
怕導致乳癌	26%
體重增加	25%
不舒服	22%
乳腺	16%
不正常出血	14%
水腫	13%
會增加心血管疾病的比例	12%
糖尿病	9%
其他 (e.g. 醫師建議)	21%

Base: n = 1279 Former HRT users, EU data

Strothmann A, et al: Climacteric, 2003;6(4):337-46;



研究結果

WHI

ADR	B+P		安慰劑組		Hazard Ratio
	n = 8596	n = 8102	換算成10,000人年		
CVD	冠心病	164	122	37	1.29
	腦中風	127	85	29	1.41
	靜脈栓塞	151	67	34	2.11
	肺栓塞	70	31	16	2.13
Total CVD	694	546	187	132	1.22
Cancer	乳癌	166	124	38	1.26
	子宮內膜癌	22	25	5	0.83
	直腸癌	45	67	10	0.63
	Total Cancer	502	488	114	111
Fractures	腕骨骨折	44	62	10	0.66
	脊椎骨折	41	60	9	0.66
	Total fractures	650	788	147	191
Global index	751	623	170	151	1.15



乳癌的危險因子

因子	低危險群	高危險群	相對危險性
性別	男性	女性	150.0
初經年齡(歲)	>14	<12	1.5
第一次生產年齡(歲)	<20	>30	1.9-3.5
餵母乳(月)	>16	0	1.37
自然停經年齡(歲)	<45	>55	2.0
雌激素補充療法	不會接受	目前使用中	1.2-1.4
停經後體型肥胖指數	<22.9	>30.7	1.6
乳癌家族史	沒有	有	2.6

資料來源: New England Journal of Medicine, 2001, 344: 276-285

乳房自我檢查

婦女自己定期做乳房自我檢查(每個月一次)及每年接受醫師檢查是很重要的,因為乳癌早期發現,早期治療,治癒率相當高。

低劑量荷爾蒙副作用小 停經後越早用越有效- 中央社 2006.12.12 中時晚報

- 國外WHI研究指出,接受雌激素、黃體素等荷爾蒙治療,每一萬人中罹患乳癌比率會增加八人,不少面臨更年期不適症狀的台灣婦女常視荷爾蒙療法為畏途,拒絕接受治療。
- 荷爾蒙療法因可能**提高罹癌機率**,讓不少飽受停經後潮紅發汗、失眠等身心症狀的婦女望之卻步,不過醫師指出,若接受只有現有**劑量一半的低劑量療法**,其實罹癌風險、副作用都小,且**越早使用效果越好**,呼籲更年期婦女勿因噎廢食。

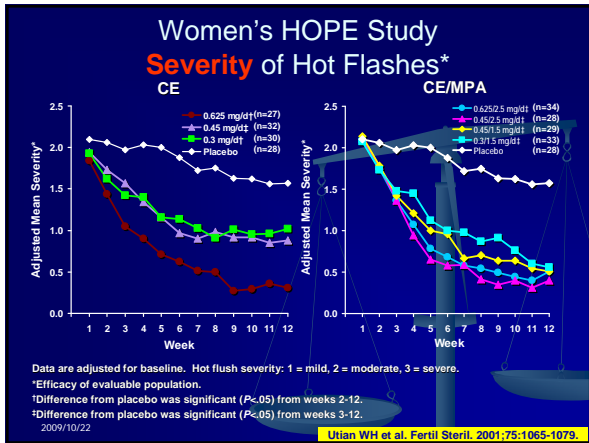
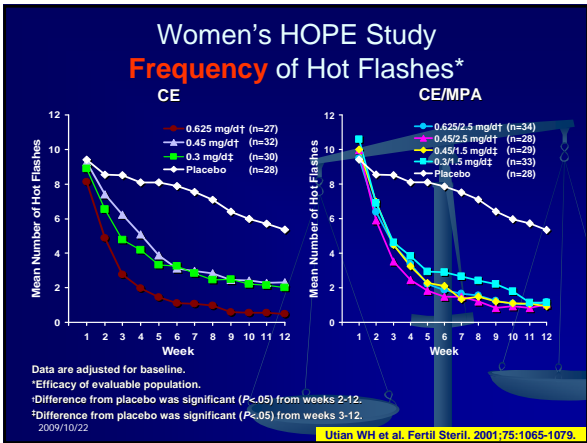
■ 現在有越來越的證據顯示使用**低劑量的賀爾蒙**可以有效的**減緩更年期症候群症狀**，並且**危險性可能較低**。但是有研究仍提出警告，因為其發現給予不同種類的動情素或黃體素時，不論是較低的劑量或不同給藥途徑，病患得到乳癌的風險都是差不多的。

2009/10/22

2002 WHI 後續報告發表

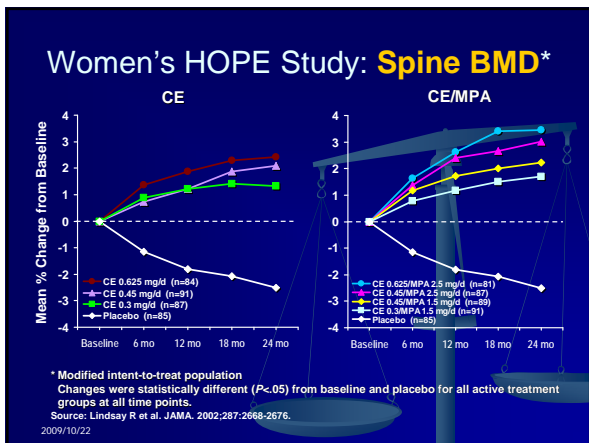
■ 「**3低1高**」荷爾蒙療法新趨勢**低劑量、低治療年齡、低風險使用年限、高度個人化**

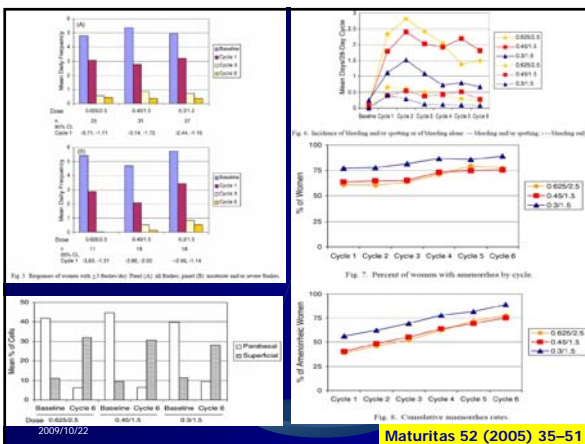
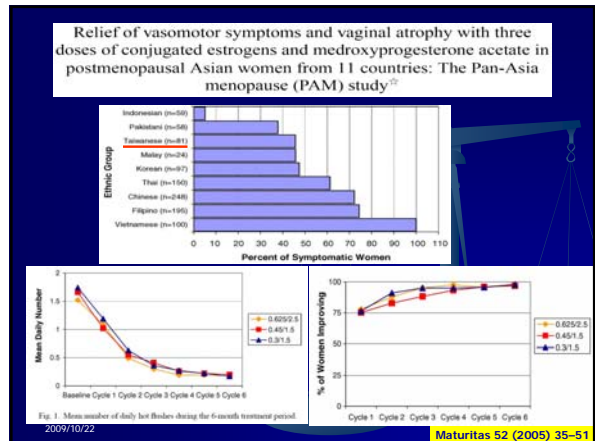
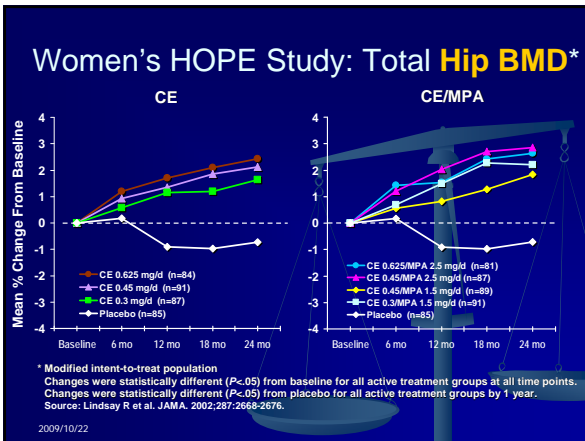
- 「**低劑量**」：將雌激素及黃體素降到最低有效劑量即可
 雌激素治療更年期症狀最低有效劑量即可
 黃體素預防子宮內膜癌的最低有效劑量即可
- 「**低治療年齡**」：停經初期開始效益佳
 荷爾蒙療法應在更年期開始或早期就要開始使用
- 「**低風險使用年限**」：短期內使用5年為低風險使用年限
- 「**高度個人化**」：個人不同治療目標與風險依年齡療程、症狀、骨質密度、血脂濃度來調配



Prevention of Postmenopausal Osteoporosis

2009/10/22



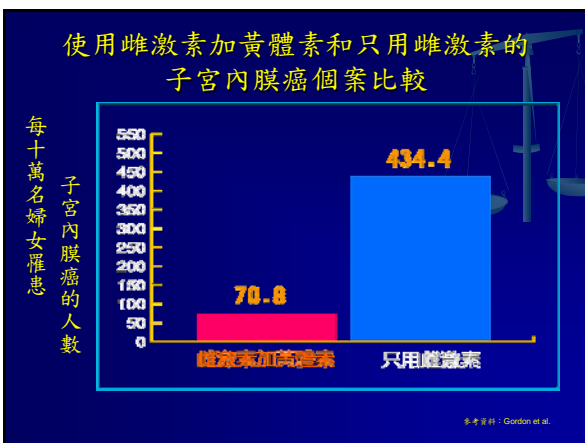


雌激素併服黃體素之荷爾蒙療法與子宮內膜癌之關係

研究者	發生率 / 1000病患		
	未服用	只服用雌激素	雌激素併服黃體素
Nachtigall et al, 1979	1.2	--	0
Hammond et al, 1979	0.5	6.5	0
Gambrell, 1987	2.5	3.9	0.5
Persson et al., 1989	1.4	1.8	0.9

雌激素若與黃體素合併使用，不會增加子宮內膜癌發生率

2009/10/22



- ### 荷爾蒙療法的禁忌症
- 已知或懷疑罹患乳癌者。
 - 已知或懷疑罹患與雌激素有關之惡性腫瘤者。
 - 已知或懷疑已懷孕者。
 - 未經診斷之生殖道不正常出血者。
 - 罹患或曾罹患靜脈血栓性栓塞者。
 - 罹患或最近罹患動脈血栓性栓塞疾病者。
 - 患有肝臟功能不全或疾病者。
- 2009/10/22

Conclusion

2009/10/22

Recent Menopausal Society Statements:

Benefit Outweighs Risk in Newly Menopausal Women

- "... when appropriate HT is given after individual clinical evaluation, the benefits will far outweigh any potential and treatment should be recommended."
 - May 2007: EMAS (European Menopause and Andropause Society)
 - (歐洲更年期醫學會: 給予適量的HT, 收益大於風險, 建議使用 HT.)
- "...for treatment of menopause, HT is beneficial for majority of women in the short-term"
 - May 2007: UK Commission for Women's Health MWHEAG
 - (英國婦女健康委員會: 關於 HT治療更年期, HT對大部分婦女短期使用是有益的.)
- "Current evidence supports the use of ET and EPT for menopause related symptoms and disease prevention in appropriate populations of peri- and postmenopausal women."
 - March 2007: North American Menopause Society
 - (北美更年期醫學會: 現在的證據支持, 針對更年期與更年期後適當族群, 使用 HT治療更年期症狀與預防疾病)
- "The safety of HT largely depends upon age. Women younger than 60 years old should not be concerned about the safety of HT."
 - Feb 2007: International Menopause Society
 - (世界更年期醫學會: 60歲以下婦女不需擔心 HT之安全性)
- "Healthy symptomatic women should be offered the option of hormone therapy for menopausal symptoms. Symptom relief with hormone therapy for many younger women (at onset of menopause) with menopausal symptoms outweighs the risks and may provide an overall improvement of quality of life."
 - 2006: ASRM Multidisciplinary Group
 - (ASRM: HT治療剛進入更年期婦女的症狀, 收益大於風險, 並可改善生活品質)

2009/10/22

2009年台灣更年期醫會 最新荷爾蒙治療12項指引

- 荷爾蒙治療包括雌激素、黃體素 (Progestogens)、雌激素合併黃體素所有製劑及 Tibolone。
- 使用荷爾蒙治療前, 所有婦女都應接受完整的評估及檢查, 持續使用荷爾蒙治療的婦女, 每年至少應接受定期檢查一次。醫師應提供專業諮詢, 讓婦女了解荷爾蒙治療的效益與可能風險。
- 由於荷爾蒙治療仍為緩解各種如熱潮紅、盜汗、心悸、失眠、陰道萎縮乾澀、泌尿道萎縮症狀等婦女更年期症狀最有效的方法。
- 若僅為治療如陰道萎縮、性交困難、萎縮性尿道炎等局部症狀時, 建議使用局部性雌激素療法; 低劑量陰道雌激素治療則不需合併使用黃體素。

- 荷爾蒙治療已證明可降低停經後骨質疏鬆症骨折及大腸癌的危險, 建議停經婦女應做一次骨密度測定, 若確定為骨質疏鬆症, 並無特殊禁忌, 則建議可使用荷爾蒙治療5年以上。
- 早期卵巢衰竭及年齡小於60歲的停經婦女, 若經評估有骨質疏鬆症危險因子者, 應得以荷爾蒙療法為首選治療藥物。
- 60歲以前使用荷爾蒙治療, 具有保護心臟血管的作用, 但長期持續使用超過60歲則須評估可能的風險。
- 若停經但保有子宮的婦女, 則建議應採用其他較好的療法降低心血管疾病, 使用雌激素治療時, 應合併適當的黃體素, 以預防子宮內膜增生。

2009/10/22

- 針劑荷爾蒙療法長期使用的療效及危險性尚未確定, 仍不建議使用。
- 停經或確定卵巢功能退化就應立即治療。
- 荷爾蒙治療在停經10年以內就開始使用, 則其效益高且風險低, 使用時應優先考慮低劑量療法。
- 停經婦女全方位的健康篩檢項目應包括子宮頸癌、乳癌等癌症篩檢、骨質疏鬆篩檢以及高密度脂蛋白、三酸甘油酯、空腹血糖等代謝症候群的檢查。

2009/10/22

- 低劑量的荷爾蒙補充的組合出現了
- Premelle Lite** (Half Dosage of 0.3mg CE + 0.15mg MPA)

2009/10/22



2009/10/22

- 供陰道使用的局部製劑 **Premarin Vaginal Cream**，有效的緩解更年期陰部和膀胱退化所造成在出血性膀胱炎，下垂，頻尿，陰道退化和乾燥所造成更年期女性所害怕的性生活



Angeliq 安吉麗®

Angeliq 是WHI 以後唯一被核准的HRT product 從低劑量安吉麗出發



2009/10/22

劑量劑型

1mg 17β-Estradiol

Day 1

Day 28

Week 1 Week 2 Week 3 Week 4

2mg Drospirenone

●28日持續型 (Continuous combine) 低劑量荷爾蒙補充

2009/10/22

成份

- 17β-Estradiol : 1 mg 低劑量天然雌激素
- Drospirenone : 2 mg 最新一代的黃體素，

- ✓有效保護子宮內膜
- ✓具有**PARA效果** (Progestogen with Aldosterone Receptor Antagonist activity)
- ✓具**抗雄性素作用(anti-androgenic)**，強度為CPA 的1/3

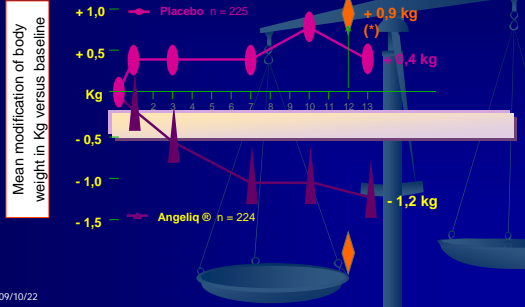
2009/10/22

Angeliq® - 臨床效果

- 有效緩解更年期症狀
- 無水份蓄積，不影響體重
 - Maturitas 55 (2006) 297-307
- 對輕症高血壓患者有降壓效果(對正常血壓無影響)
 - Climacteric. 2007 Feb;10 Suppl 1:32-41
 - Climacteric. 2007 Feb;10 Suppl 1:25-31
 - Climacteric. 2007 Feb;10 Suppl 1:3-10
- 降低Total Cholesterol及LDL，對新臟血管有保護作用
- Anti-androgenic** 對皮膚及頭髮皆有優越的效果

2009/10/22

Angeliq® - 對體重的影響 (減重)



Mean modification of body weight in Kg versus baseline

Week	Placebo (n = 225)	Angeliq® (n = 224)
0	0.0	0.0
1	+0.1	-0.1
2	+0.2	-0.2
3	+0.3	-0.3
4	+0.4	-0.4
5	+0.5	-0.5
6	+0.6	-0.6
7	+0.7	-0.7
8	+0.8	-0.8
9	+0.9	-0.9
10	+0.9 kg (*)	-1.0
11	+0.8	-1.1
12	+0.7	-1.1
13	+0.4 kg	-1.2 kg

2009/10/22

選擇性組織雌激素活性調節劑 (selective tissue estrogen activity regulator-STEAR)

- 選擇性組織雌激素活性調節劑，如 **Tibolone (商品名：利飛亞)** 是1998年上市認定具有緩解更年期不適症狀並防止骨質疏鬆作用的新藥。選擇性組織雌激素活性調節劑時常被認為是賀爾蒙，最近的研究讓我們瞭解選擇性組織雌激素活性調節劑的作用機轉與賀爾蒙明顯不同。它同時**兼具雌激素、黃體素、男性素的作用**，卻無法解釋為何這些激素具有組織選擇的現象，例如在骨頭、陰道、大腦表現似雌激素的效果，卻不會在子宮內膜產生類似的作用。

2009/10/22

Tissue-selective effects of tibolone on the breast

H.J. Kloosterboer*

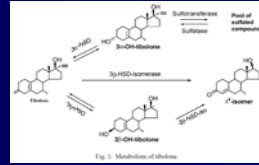


Fig. 3. Metabolism of tibolone.

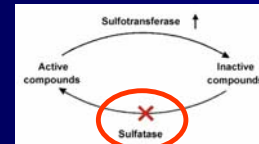


Fig. 4. Role of the sulfatase-sulfotransferase system in regulating levels of active and inactive oestrogens.

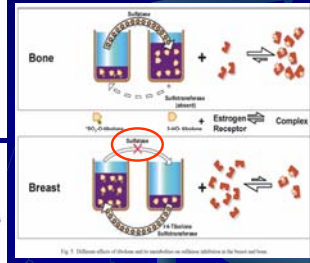


Fig. 5. Tibolone effect of tibolone with agonistic effect on bone, inhibition on breast cells.

Maturitas 49 (2004) S5-S

Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study

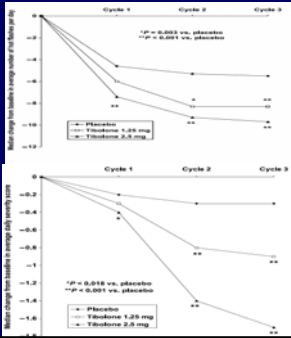


TABLE 2. Mean change from baseline in menopausal atrophic symptoms by 4-week period

Symptom	Week 4	Week 8	Week 12
Vaginal dryness or itching			
Placebo	-0.19	-0.19	-0.20
Tibolone 1.25 mg	-0.26	-0.35	-0.39
Tibolone 2.5 mg	-0.31	-0.34	-0.36
Nicturia			
Placebo	-0.13	-0.17	-0.30
Tibolone 1.25 mg	-0.26	-0.32	-0.41
Tibolone 2.5 mg	-0.18*	-0.50*	-0.55*
Urinary urgency			
Placebo	-0.16	-0.34	-0.27
Tibolone 1.25 mg	-0.23	-0.27	-0.37
Tibolone 2.5 mg	-0.38*	-0.38	-0.49
Urinary incontinence associated with urinary urgency			
Placebo	-0.11	-0.09	-0.15
Tibolone 1.25 mg	-0.17	-0.20	-0.20
Tibolone 2.5 mg	-0.13	-0.17	-0.14
Urinary incontinence			
Placebo	-0.22	-0.14	-0.18
Tibolone 1.25 mg	-0.15	-0.20	-0.21
Tibolone 2.5 mg	-0.22	-0.20	-0.27
Dyspareunia			
Placebo	-0.33	-0.23	-0.34
Tibolone 1.25 mg	-0.27	-0.49	-0.44
Tibolone 2.5 mg	-0.25	-0.34	-0.36

*P < 0.05 versus placebo.

Menopause, Vol. 13, No. 6, 20

Tibolone and osteoporosis

Gordana Lazovic · Ubavka Radivojevic · Verica Milosevic · Andrija Lazovic · Katarina Jeremic · Andreja Glisic

- Tibolone is effective in increasing BMD in postmenopausal women during the first 2 years of treatment, but because BMD starts to decline in the third year.**
- Postmenopausal women start treatment with tibolone as early as possible.**

2009/10/22 Arch Gynecol Obstet 2007

Effects of Tibolone and Continuous Combined Conjugated Equine Estrogen/Medroxyprogesterone Acetate on the Endometrium and Vaginal Bleeding: Results of the OPAL Study

Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone (OPAL)

Table II	Tibolone	CEE/MPA	Placebo
Baseline	2.3 ± 1.1 (n = 235)	2.4 ± 1.1 (n = 235)	2.4 ± 1.1 (n = 235)
Week 52	3.8 ± 1.8 (n = 235)	3.1 ± 1.8 (n = 235)	2.4 ± 1.3 (n = 235)
Week 104	3.7 ± 2.3 (n = 235)	3.2 ± 1.8 (n = 235)	2.8 ± 1.2 (n = 235)
Week 156	3.7 ± 2.0 (n = 235)	3.0 ± 1.3 (n = 235)	2.8 ± 1.1 (n = 235)
End point	3.6 ± 2.0 (n = 235)	3.2 ± 1.7 (n = 235)	2.8 ± 1.3 (n = 235)

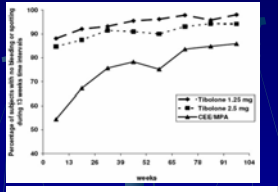
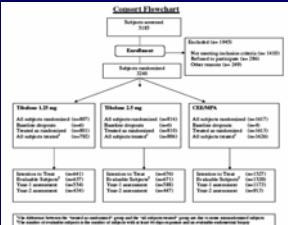
Table III	Tibolone	CEE/MPA	Placebo
Baseline	0.3 (n = 235)	0.3 (n = 235)	0.3 (n = 235)
Week 52	0.3 (n = 235)	0.3 (n = 235)	0.3 (n = 235)
Week 104	0.3 (n = 235)	0.3 (n = 235)	0.3 (n = 235)
Week 156	0.3 (n = 235)	0.3 (n = 235)	0.3 (n = 235)
End point	0.3 (n = 235)	0.3 (n = 235)	0.3 (n = 235)

2009/10/22

American Journal of Obstetrics and Gynecology (2006) 195, 1320-7

Endometrial Effects of Tibolone

David F. Archer, Susan Hendrix, J. Chris Gallagher, Janice Rymer, Sven Skouby, Alex Ferency, Wil den Hollander, Victoria Stathopoulos, and Frans A. Helmond, for the Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints (THEBES) Study Group*



Conclusion: The **THEBES** Study Results confirm → **tibolone does not induce endometrial hyperplasia or carcinoma** in postmenopausal women, and it is associated with a **better vaginal bleeding profile** than CEE/MPA.

Table IV	Combined tibolone groups (n = 1817)	CEE/MPA (n = 1817)
No histopathologic abnormalities	125 (6.9%)	21 (1.2%)
Endometrial hyperplasia	1156 (63.1%)	1656 (91.8%)
Endometrial carcinoma	28 (1.6%)	52 (2.9%)
Atypical hyperplasia	82 (4.5%)	115 (6.3%)
Menstrual type	8 (0.4%)	29 (1.6%)
Hyperplasia	61 (3.4%)	210 (11.6%)

J Clin Endocrinol Metab 92:911-18.

TABLE 2. The upper one-sided 95% CI for the incidence of abnormal endometrium at end point, yr 1, and yr 2 (ITT population)

	Tibolone 1.25 mg (n = 641)	Tibolone 2.5 mg (n = 676)	Combined tibolone group (n = 1317)	CEE/MPA (n = 1327)
End point				
n	637	671	1308	1320
Hyperplasia only	0	0	0	2
Incidence [% (upper one-sided 95% CI)]	0.0 (0.5)	0.0 (0.4)	0.0 (0.2)	0.2 (0.5)
Carcinoma only	0	0	0	0
Incidence [% (upper one-sided 95% CI)]	0.0 (0.5)	0.0 (0.4)	0.0 (0.2)	0.0 (0.2)
Hyperplasia or carcinoma	0	0	0	2
Incidence [% (upper one-sided 95% CI)]	0.0 (0.5)	0.0 (0.4)	0.0 (0.2)	0.2 (0.5)
Yr 1				
n	554	588	1142	1173
Hyperplasia only	0	0	0	1
Incidence [% (upper one-sided 95% CI)]	0.0 (0.5)	0.0 (0.5)	0.0 (0.3)	0.1 (0.4)
Carcinoma only	0	0	0	0
Incidence [% (upper one-sided 95% CI)]	0.0 (0.5)	0.0 (0.5)	0.0 (0.3)	0.0 (0.3)
Hyperplasia or carcinoma	0	0	0	1
Incidence [% (upper one-sided 95% CI)]	0.0 (0.5)	0.0 (0.5)	0.0 (0.3)	0.2 (0.4)
Yr 2				
n	434	447	881	913
Hyperplasia only	0	0	0	1
Incidence [% (upper one-sided 95% CI)]	0.0 (0.7)	0.0 (0.7)	0.0 (0.3)	0.1 (0.5)
Carcinoma only	0	0	0	0
Incidence [% (upper one-sided 95% CI)]	0.0 (0.7)	0.0 (0.7)	0.0 (0.3)	0.0 (0.3)
Hyperplasia or carcinoma	0	0	0	1
Incidence [% (upper one-sided 95% CI)]	0.0 (0.7)	0.0 (0.7)	0.0 (0.3)	0.1 (0.5)

TABLE 4. Double-wall endometrial thickness in millimeters (mean ± SD) as measured by TVUS by treatment group (AST group)

Assessment	Tibolone 1.25 mg (n = 792)	Tibolone 2.5 mg (n = 806)	Combined tibolone group (n = 1598)	CEE/MPA (n = 1626)
Baseline (n)	792	805	1597	1624
Mean	3.1 ± 1.3	3.0 ± 1.3	3.1 ± 1.3	3.0 ± 1.3
Yr 1 (n)	623	665	1288	1323
Mean	3.6 ± 2.0	3.7 ± 2.0	3.6 ± 2.0	3.5 ± 1.8
Yr 2 (n)	495	504	997	1018
Mean	3.5 ± 2.0	3.7 ± 2.2	3.6 ± 2.1	3.4 ± 1.9

2009/10/22

藥草或中藥

- 美國黑生麻 (black cohosh)
 - 印地安人用來治療月經不來
 - 德國人用來治療經前症候群、經痛、更年期症候群
- 月見草
- 人蔘
- 冬歸
- 小紅莓果汁 (cranberry juice) --- 酸化尿液，預防泌尿道感染
- 貫葉連翹 (St. John's wort) --- 抗憂鬱

植物性賀爾蒙

- 歷史淵源
- 來源

穀類	玉米、小麥、胚芽、燕麥
核果類	花生、腰果、核桃、杏仁
豆類	黃豆、豌豆、豆製品
蔬菜	甘藷、馬鈴薯、番茄、山藥茄子、青椒
水果	蘋果、櫻桃、香蕉、李子
調味香料	大蒜、茴香、甘草

植物性賀爾蒙的好處

- 減輕更年期之症狀
- 降低膽固醇及血脂以預防動脈硬化
- 增加骨質密度
- 降低大腸癌、攝護腺癌之發生
- 乳癌？

婦科常用中藥材之異黃酮素含量

Herbs	Dry wt g	Daidzein ug/g dry wt		Genistein ug/g dry wt	
		Dry wt g	Dry wt g	Dry wt g	Dry wt g
熟地	0.0991	848.638		520.69	
桑螵蛸	0.1075	261.705		151.01	
破故紙	0.1039	774.783		308.95	
當歸	0.0922	593.275		340.20	
川芎	0.1020	516.993		298.04	
白芍	0.1106	198.504		204.34	
五味子	0.0965	592.401		325.73	
枸杞	0.1213	644.957		404.78	
女貞子	0.0903	290.513		346.99	
瑣陽	0.1143	375.911		273.84	

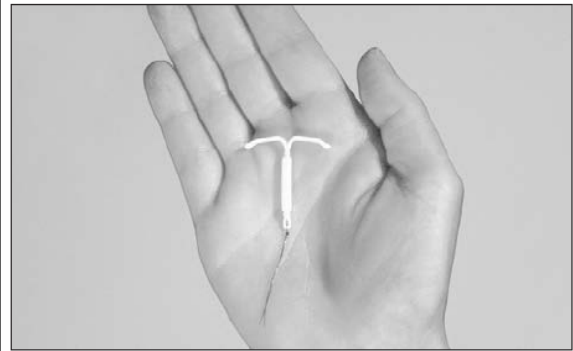
哪些人不適合服用賀爾蒙？

- 急性肝臟疾病
- 急性靜脈栓塞
- 已患乳癌
- 已患子宮內膜癌
- 不明原因陰道出血
- 懷孕婦女？？？

子宮內投藥系統的臨床應用

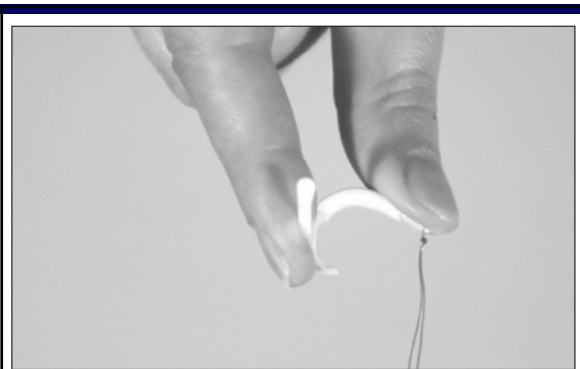
1. 各種黃體素含量不同之動情素—黃體素混合療法均對乳房有明顯之影響。因為黃體素對於造成乳房攝影密度上升占有最重要的影響地位。
2. 有些人選擇使用持續性、低劑量 (20 μ g/24hrs) 子宮內給藥 (levonorgestrel)，混合使用 1mg E2V 以降低黃體素對於乳房之影響，同時又擁有其對子宮的保護作用

2009/10/22



The MIRENA is small...

2009/10/22

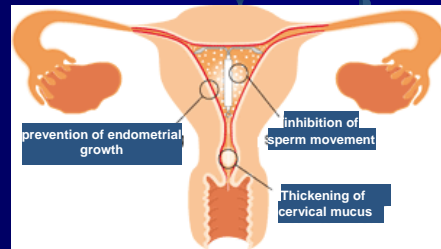


and flexible

2009/10/22

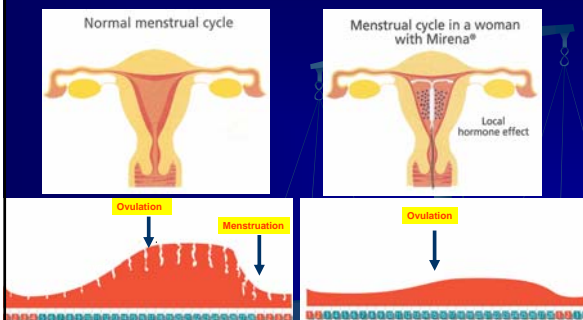
Contraception with LNG IUS

LNG IUS provides contraception through a combination of 3 actions



2009/10/22

Endometrial effects with LNG IUS



2009/10/22

The levonorgestrel-releasing system

- Levonorgestrel: progestational hormone: contraceptive, morning-after pill
- T-shaped: 52mg levonorgestrel and polydimethylsiloxane
- 20 μ g/24hrs for at least 5 yrs
- Uterine: plasma=1000:1
- Plasma level=25% of PO 250ug levo+2mg estradiol

2009/10/22

Pharmacokinetics of levonorgestrel after LNG IUS insertion

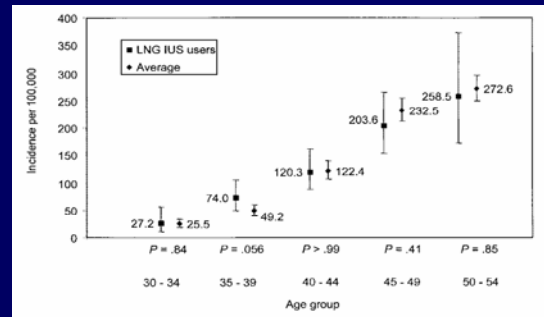
- Continuous drug delivery
 - LNG IUS does not cause 'peaks and troughs', as with oral progestogen dosing
- Much higher endometrial levels of the progestogen than with oral preparation:

	Levonorgestrel concentration (ng/g wet tissue)	
	LNG-IUS (30 µg/day)	Oral (250 µg)
Endometrium	808	3.5

2009/10/22

Source: Nilsson et al., 1982

LNG IUS and breast cancer



Obstet Gynecol 2005;106:813-7

Clinical studies using LNG IUS during estrogen therapy in menopausal women

Author	No. of women	Estrogen type	Duration of therapy	Amenorrhea %	Endometrial thickness (mm)	Endometrial histology
Andersson et al. [17]	40 perimenopausal	E ₂ valerate 2 mg/day	12 months	83		Decidual
Vaara et al. [22]	40 postmenopausal	E ₂ transdermal 50 µg/day	5 years	64	2.4	Nonproliferative
Servants-Luukkainen and Kaupila [23]	20 postmenopausal	E ₂ gel 1.5 mg/day	5 years	80	3	Atrophy
Randaskoiki et al. [24]	55 postmenopausal	E ₂ valerate 2 mg/day	6 months	98.2		Atrophy, no hyperplasia
Riphagen [25]	869 peri-/postmenopausal	Review: different estrogens	6 months-5 years	83		No hyperplasia
Hampton et al. [26]	82 postmenopausal	CEE 1.25 mg/day	5 years	54.4% at 1 year 92.7% at 5 years		Nonproliferative 95.2-98.6%

2009/10/22

Struk-Ware / Contraception 75 (2007) S155-S160

更年期與骨質疏鬆



骨質疏鬆症

骨質疏鬆症是一種骨骼空洞性的疾病，他的特徵是**骨質量減低與骨組織結構性惡化**，導致骨質脆弱，以及容易發生輕度創傷或非創傷性股骨骨折，脊椎骨折，或手腕(橈骨遠端)骨折。男女皆會發生骨質疏鬆症，此症不但可以預防而且可以治療。

骨頭的組成與代謝

- 骨頭是活生生的，會長大的。
- 骨頭是由膠原物質為架構，磷酸鈣為主體所組成，因為這兩種物質組成，所以骨頭可來硬的也可以來軟的(有一定的彈性存在)。
- 骨頭含身體鈣總量的99%，維持身體穩定的血鈣濃度。

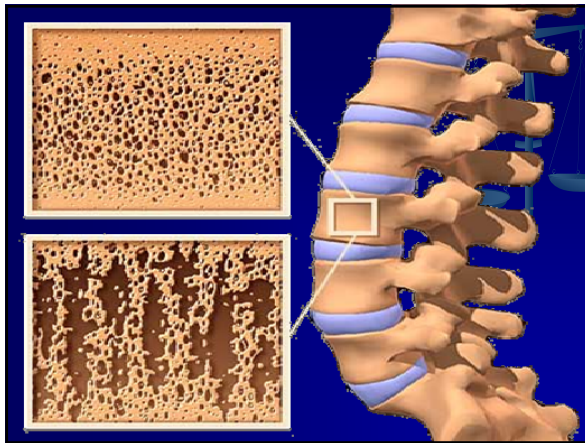
皮質骨與海綿骨

人體的骨骼組成包括皮質骨與海綿骨。

皮質骨質地堅硬緻密，又稱緻密骨，海綿骨含有許多骨小樑骨小柱，其間有許多孔洞，狀似海綿，故稱海綿骨。海綿骨表面積大，更因為骨骼代謝的兩種主要細胞，都是在骨表面進行，可想而知當代謝旺盛導致骨質流失，**受創最慘重的應屬海綿骨。**

皮質骨與海綿骨

- ▶ 長骨的皮質部特別厚，長骨兩端則以海綿骨終結。
- ▶ 海綿骨的另一個大本營是脊椎。
- ▶ 脊椎骨是骨架的軸心，承載上半身體重，是骨質疏鬆相關之骨折最好發之部位。



骨骼重塑

- ❖ 骨質流失之潛在致病機轉是骨骼重塑過程發生變化。
- ❖ 骨骼重塑是人體適應環境變遷的一個相當重要的生理功能。它是新骨取代舊骨的一個過程，疲憊、老化與受創的舊骨會被更具活力的新骨所取代。
- ❖ 正常人一年內約20%的骨組織經過重塑而更新了骨質。

骨骼重塑異常與骨質疏鬆

- 婦女屆更年期或早期停經時，由於雌激素減少，使人體無法有效抑制骨代謝率與破骨細胞之活動，導致骨質快速流失。
- 年老因素影響成骨細胞之功能，以致於每一次骨重塑循環時都會喪失一定的骨量。
- 類固醇可增進骨吸收，抑制骨形成，在腸胃道降低鈣質之吸收，在腎臟降低鈣質之再吸收，種種因素導致骨質快速流失。

骨質疏鬆之分類

- ❖ 原發性骨質疏鬆症：
 - 停經後骨質疏鬆症（第一型）
 - 老年性骨質疏鬆症（第二型）
 - 不明原因之骨質疏鬆症
- ❖ 次發性骨質疏鬆症：
 - 內分泌疾病，營養不良，藥物，腫瘤等因素。

骨質疏鬆症常見症狀

- 疼痛
- 腰酸背痛
- 骨折
- 脊椎或關節變形
- 身高變矮及駝背
(俗稱：老倒縮)

大部份女性低估骨質疏鬆症危險

骨質疏鬆症是現代女性健康大敵，根據統計，年過50歲的女性有1/2以上會有某種程度的骨質疏鬆症狀，但是這些女性或許聽過骨質疏鬆症，卻沒想到自己可能已經骨質疏鬆，也低估了它的危險，不知道它可能和心臟病、癌症一樣可能致命。

預防骨質疏鬆症從兩方面來著手

- ★ **預存骨本**：年輕時要多吃含鈣的食物，在骨鈣堆積完成之前要存到一定的骨量。
- ★ **減少骨鈣流失**：一旦骨鈣堆積完成後，就開始要避免流失，使骨鈣維持一定的密度，年老時才不會容易罹患骨質疏鬆症。



骨質疏鬆症

- **運動**可以減少骨質的流失，醫學界建議一天卅分鐘，一週三次的運動是必須的。
- **補充鈣質**的攝取，也可以減緩骨質疏鬆症的發生。婦女一天建議需攝取1000mg的鈣質。未接受荷爾蒙治療的更年期婦女則需要1500mg的鈣質。牛奶、優酪乳、小魚乾、豆腐及甘藍菜、花椰菜都含有鈣質。
- 另外再加上400IU的**維他命D**，或是**曬太陽**，可以增加鈣質的吸收。

日常食物含鈣量表

- | | | |
|---------------------------|----------------------|-----------------------|
| ■ 牛奶(250毫升),306(mg) | ■ 脫脂奶(250毫升),317(mg) | ■ 碎牛肉(1pattie),10(mg) |
| ■ 乳酪, Swiss(45公克),432(mg) | ■ 優酪乳(125公克),203(mg) | ■ 沙丁魚(中型7片),393(mg) |
| ■ 玉米片(200毫升),1(mg) | ■ 白糖(250毫升),0(mg) | ■ 馬鈴薯(1個),7(mg) |
| ■ 紅糖(250毫升),197(mg) | ■ 白麵包(1片),20(mg) | ■ 花椰菜(1棵),158(mg) |
| | | ■ 冰淇淋(125毫升),92(mg) |
| | | ■ 蘋果(中型1個),8(mg) |
| | | ■ 花生(125毫升),56(mg) |
| | | ■ 碗豆(250毫升),39(mg) |



如何預防骨質疏鬆症-(1)

鈣與維生素D的重要性

- 鈣的缺乏是導致骨質疏鬆症的主要原因，當體內鈣流失量多於攝入量時，骨骼就會脫鈣，造成骨質疏鬆
- 維生素D促進小腸吸收食物中的鈣，使血鈣維持正常，為骨骼形成提供「原料」；此外，維生素D也使血液中的鈣順利轉移到骨骼，促進骨骼中鈣鹽的形成，提供新骨形成的條件

鈣及維生素D的建議補充量

	鈣	維生素D
青春前期兒童(4-8歲)	800 毫克/天	-
青春期(9-18歲)	1300 毫克/天	-
男性(青春後-50歲)	1000 毫克/天	400 IU (10 μg)/天
男性(年齡大於50歲)	1500 毫克/天	800 IU (20 μg)/天
更年期前女性	1000 毫克/天	400 IU (10 μg)/天
更年期女性	1500 毫克/天	800 IU (20 μg)/天

吃鈣片時間最好在飯前一小時或飯後二小時或睡前
(避免食物影響胃腸道吸收鈣)

鈣及維生素D的建議補充量

- 鈣：小魚干、杏仁、牛奶、奶製品及綠色蔬菜等
- 維生素D：魚類、雞蛋、牛奶、肝等食物

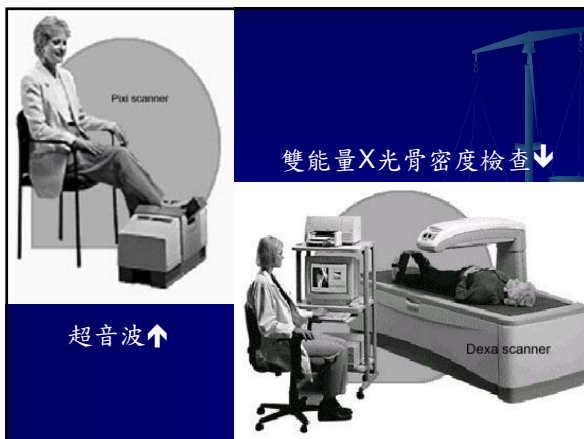
從飲食中攝取足量的維生素D，配合適度陽光曝曬，有助於身體對鈣質的吸收

哪些人容易得到骨質疏鬆症？

1. 更年期婦女
2. 七十歲以上老年人
3. 經常吃高蛋白食物者，如肉食主義者
4. 老菸槍，如長期以來每天抽菸半包以上者
5. 酗酒的人，如長期以來每天喝2杯以上500c.c.啤酒
6. 愛喝含咖啡因飲料的人，如長期以來每天喝2杯以上500c.c.美式黑咖啡
7. 沒有懷孕或懷孕時期鈣質補充不足的人
8. 皮膚白，比較少曬太陽的人
9. 骨架小，又不愛喝牛奶的人
10. 長期坐辦公室的上班族
11. 經常服用含鉛製劑的胃藥、抗凝血劑或利尿劑的人

骨質檢驗方法

- X光
- 單光子骨密度測定
- 雙光子骨密度測定
- 電腦斷層
- 超音波 → 準確度待商榷
- 雙能量X光骨密度檢查 (DEXA) → 主要檢驗工具



骨質疏鬆診斷儀 (Dexa)



骨密度檢查比較表

檢查名稱	定量超音波儀(QUS)	雙能量X光吸光儀(DXA)
檢查部位	腳跟骨、腳趾、小腿骨、前手、前手、前手	全身、髖骨、腰椎、前手、前手
檢查原理	聲波傳導原理	雙能量X光吸光原理
檢測方便度	高	中
檢查用途	檢測骨骼強度	精測骨質密度
檢查時間	約1分鐘	約5-10分鐘
準確度	中	高
優點	便利攜帶、速度快、費用低、無輻射危險	準確度高、X光吸收量低、確認骨質流失情況
醫師應用	篩檢用	診斷用

哪些情況做DXA檢測有健保給付？

- 因為內分泌失調而可能加速骨質流失的人，包含因「副甲狀腺機能過高」而需要治療者，「腎上腺皮質醇過高者」及「腦下垂體機能不全影響鈣代謝者」。
- 非創傷性之骨折患者，是指不是因為外力造成的骨折，例如跌倒造成的骨折。
- 50歲以上的女性或已經停經的女性，且正在接受骨鬆治療的人。
- 攝護腺患者在接受男性賀爾蒙阻斷劑治療前後，因為病情需檢查骨密度者。

要注意的是上述對象因病情需再次做骨密度檢查時，間隔時間應為1年以上，且該項檢查最多3次。

世界衛生組織(WHO)標準值

T-score值	代表意義	說明
0以上	骨質良好	骨質密度屬正常，多攝取鈣質，多存骨本。
-1~0	骨質正常	骨質密度屬正常，多攝取鈣質，多存骨本。
-2.5~-1	骨質流失	骨質逐步流失，減少不良習慣，定期健康檢查並和醫師配合。
-2.5以下	骨質疏鬆	遠離不良習慣，定期健康檢查，個人應注意避免跌倒及外力撞擊，以免發生骨折並和醫療院所密切配合。

骨密度T-score判讀結果解析

T-score	定義	骨質狀況	注意事項
-1≥T	正常骨量	正常骨質流失，適當骨密度	每2年追蹤1次
-2.5<T<-1	骨質缺乏	骨質流失，骨密度低	補充鈣質、維他命D、適量運動、曬太陽；定期追蹤、高風險群，考慮藥物治療
T≤-2.5	骨質疏鬆症	骨質快速流失，骨密度很低	積極藥物治療；補充鈣質、維他命D、適量運動、曬太陽；定期追蹤

哪些人一定要做雙能量X光吸光儀檢測骨密度？

- 65歲以上的女性朋友
- 年齡還不到65歲，但是卻已經停經，再加上有骨鬆危險因子的女性
- 超過70歲的男性
- 脆弱性骨折者，是指在低度衝力就會發生骨折的人，長因為小小外力的衝擊就造成骨折，好發在髖部、脊椎或手腕部位，會造成疼痛、活動性降低，嚴重的會喪失獨立自己能力、與社會疏離，同時還要負擔高醫療費用與高死亡率的威脅
- 本身有會導致低骨量或骨量流失的疾病，像是甲狀腺功能亢進、腎臟病等。

哪些人一定要做雙能量X光吸光儀檢測骨密度？

- 長期服用一些會造成低骨量或骨量流失的藥物，如抗痙攣藥物、抗凝血劑、含鋁製劑的胃藥和利尿劑等
- 醫師認定需要使用藥物治療的骨鬆患者
- 接受骨鬆治療中，並已監測治療效果者
- 經檢測發現確實骨質不足，而需要且可能接受治療的患者
- 考慮停止使用雌激素的女性，也要接受骨密度檢測

(資料參考來源：國際臨床骨密度檢測學會在2005年發表DXA的適應症)

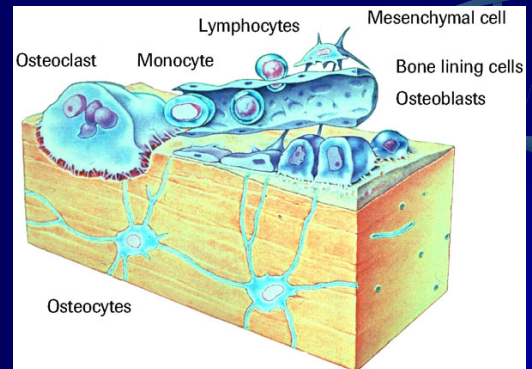
Medical treatment for osteoporosis

Anti-resorptive agent

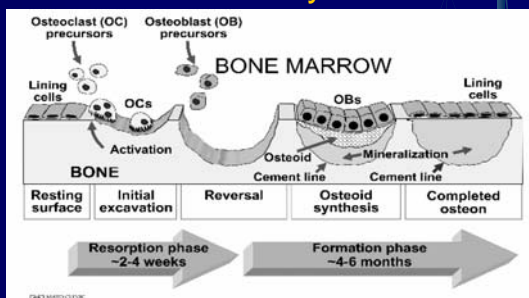
- Estrogen
- SERM
- Raloxifene (Evista)
- Calcitonin
- Bisphosphonate
- Alendronate (Fosamax)
- Risedronate (Actonel)
- Ibandronate (Bonviva)
- (↓ Bone resorption)

Anabolic agent

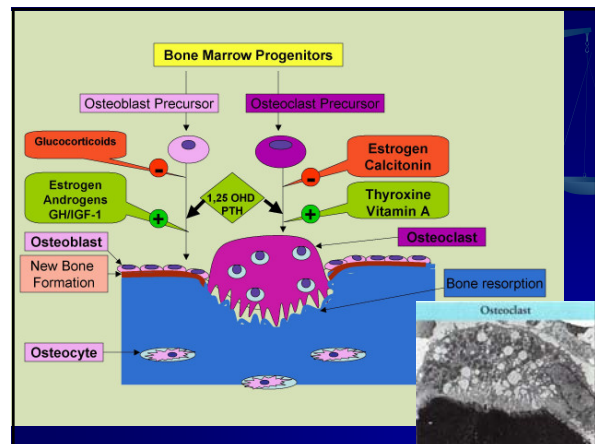
- PTH (cyclic use)
- (↑ Bone formation)
- Strontium ranelate
- (↑ Bone formation)
- (↓ Bone resorption)



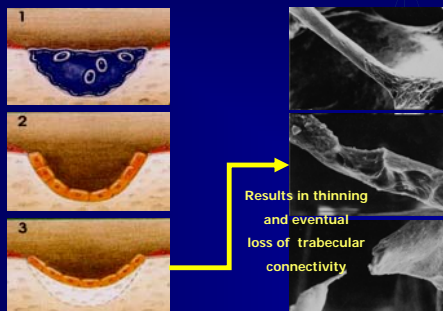
Various stages of cellular activity



BL Riggs J Bone Miner Res 2005;20:177-184



Osteoporosis → imbalance in bone remodeling



Decreased bone formation ageing, glucocorticoids

Osteoclasts

Osteoblasts

Bone resorption

Bone formation



下面就介紹目前幾類可用於治療骨質疏鬆症的藥物：

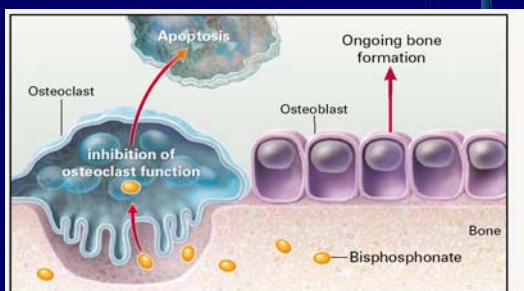
- 雙磷酸鹽類藥物(Bisphosphonate)
- 副甲狀腺素(PTH)
- 抑鈣素(Calcitonin)
- 賀爾蒙治療(HT)
- 類賀爾蒙製劑
- 銦鹽(Strontium Ranelate)

骨質疏鬆症的治療-(1)

■ 雙磷酸鹽類(Bisphosphonates)-etidronate, alendronate

抑制「蝕骨細胞」，保護骨質免於流失。運用於治療男性及停經後婦女骨質疏鬆症，或預防使用類固醇所造成的骨質疏鬆症。副作用方面，容易有腸胃不適、噁心及食道刺激等情形，建議空腹服用，併服大量開水，服用後上身直立三十分鐘以上，減少對食道的刺激

Mechanism of Action (1)

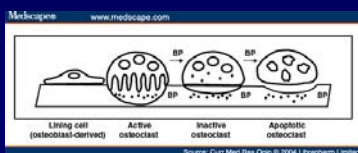


Proposed Mechanism of Action of Bisphosphonates.

Mechanism of Action (2) (Bisphosphonate)



Adapted from: Russell RG, et al. Bone 1999;25:97-106



Mode of action of bisphosphonates

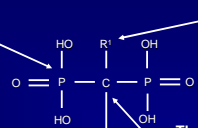
- Binding to apatite crystals
- ↓
- Local release during bone resorption
- Preferential accumulation under osteoclasts
- ↓
- Decrease in osteoclast activity
 - Acid production ↓
 - Lysosomal and other enzymes ↓
 - Prostaglandin formation ↓
 - Membrane permeability ↓
- ↓
- Decrease in osteoclast number
 - Recruitment ↓
 - Apoptosis ↓

雙磷酸鹽藥物

- 福善美(Fosamax)是目前全球使用最為廣泛的骨質疏鬆症藥物；各項大型研究證實，服用福善美三個月就可以增加骨質密度，並可建立骨量，而且只要一年就能夠降低非脊椎骨骨折的機率近一半。
- 新劑型的福善美(Fosamax 70 mg)，只要一週一類，效果與原本每天一次的劑型相當；對於許多患有慢性病的病患是一大福音，從此不必再每天服藥。這一類口服藥物的使用方式，在吃早餐至少三十分鐘前、空腹、並以一整杯開水服用。臨床約有96%以上的病患明顯的增加骨質密度的效果，骨折之風險明顯降低

Evolving structure and potency of the bisphosphonates

P-C-P acts as 'bone hook' and is essential or binding to hydroxyapatite



When R¹ is an OH group binding to hydroxyapatite is enhanced

The R² side chain determines potency

The P-C-P group is essential for biological activity

Bisphosphonate	R ² moiety	Relative Potency*
Alendronate	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	100-<1000
Risedronate	CH ₂ -3-pyridine	1000-<10,000
Ibandronate	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) (C ₃ H ₇)	1000-<10,000
Zoledronate	CH ₂ -imidazole	>10,000

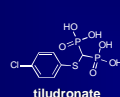
*Compared with etidronate

N-containing Bisphosphonate

NON-Nitrogen-containing BPs



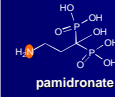
etidronate



tiludronate

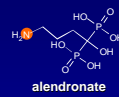


clodronate

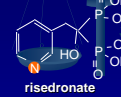


pamidronate

Nitrogen-containing BPs



alendronate



risedronate



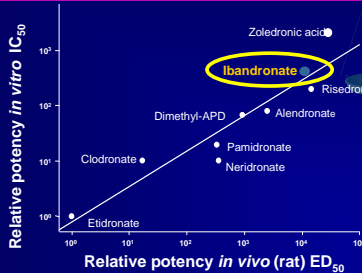
ibandronate



zoledronic acid

Ibandronate is One of the Most Potent Bisphosphonates

Relative *in vivo* and *in vitro* potencies of bisphosphonates¹



¹Green J, et al. J Bone Miner Res 1994;9:745-751

骨質疏鬆症的治療-(2)

抑鈣素 (Calcitonin)

抑制骨溶解作用，治療嚴重骨質疏鬆及預防骨折的發生。也具止痛效果，用於緩解急性脊椎骨折所導致的疼痛。給藥可以使用注射或者鼻噴劑的方式

雙磷酸鹽類藥物(Bisphosphonate)

- 這是目前使用最普遍的骨質疏鬆治療用藥，作用原理是可以抑制破骨細胞的活性，減少骨質的流失，達到增加骨密度、減少骨折發生率的目的。許多臨床試驗都証時可將髖骨骨折的發生率降到一半以下。
- 雙磷酸鹽類藥物目前有口服藥和注射藥兩種。口服藥從最早的每天1顆(generic alendronate, 原廠專利期已過，此藥已少見)，到每週服用1顆(alendronate 70mg, 合併維他命D3複方，增強鈣的吸收)。為了提高口服藥物進入腸道後的吸收率，服用方式必須注意以清茶(勿用礦泉水、咖啡、茶、果汁)吞服，且服下後不要躺下，必須坐直或站立至少30分鐘才可進食第一餐。

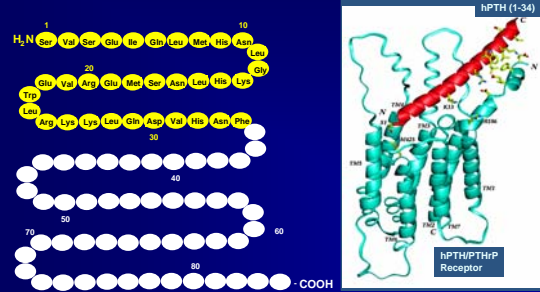
雙磷酸鹽類藥物(Bisphosphonate)

- 至於針劑注射藥物有兩種，一種是每季(三個月)施打1次的長效型針劑Ibandronate Acid，注射3小時內即可作用到骨頭；另一種是去年9月才到國內上市的Zoledronic Acid，1年只要注射1針，藥效持久，對容易服藥中斷的人來說，可以提高藥物的順從性。
- 其中，Zoledronic Acid及alendronate是目前所有骨質疏鬆治療藥物中，有做過臨床試驗證實男性也可使用的藥物。

副甲狀腺素(PTH)

- 不同於雙磷酸鹽類藥物係抑制破骨細胞活性，從副甲狀腺賀爾蒙(PTH)衍化出來的藥物 Teriparatide 可以利用每日皮下注射方式，使造骨細胞的數量及活性增強，直接刺激骨頭生長，快速增加骨密度及骨質。雖然在台北市布過才2年多，就已經是骨質疏鬆第二大類用藥。
- 骨質疏鬆治療必須長期使用才有效果，此要因長期使用安全性未知，因此此藥適用嚴重骨質疏鬆者做短期增加骨本之用，目前有規定最長只能使用1年半，接續治療再採用其他藥物。

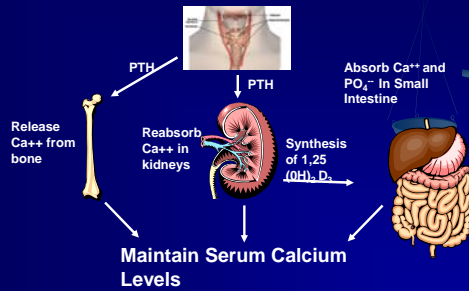
Human Parathyroid Hormone 1-34 (teriparatide) and 1-84



Adapted from Proc Natl Acad Sci USA (1974);71:384
Adapted from Jin et al. J Biol Chem (2000);35:27238

hPTH 1-34
(crystal structure)

Classical Actions of PTH

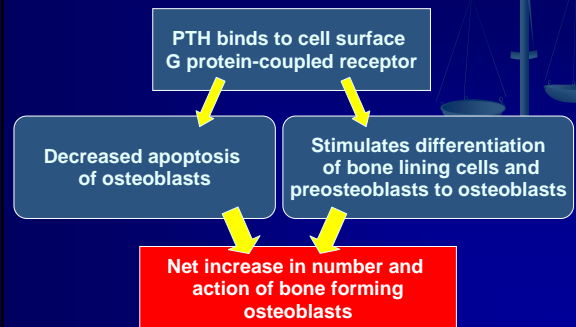


Slide Modified:
on: 9/4/2003 8:12:23 AM SL3 Rev: 45
on: 9/25/2003 6:38:58 PM SL1 Rev: 128

Memo: added reference from Joanne Lorraine to notes 06Aug03 - MR
minor edits to notes 18Aug03 - MR

Sourced from Juppner H, Brown EM, Kronenberg HM. 1999

PTH - Mechanism of Action



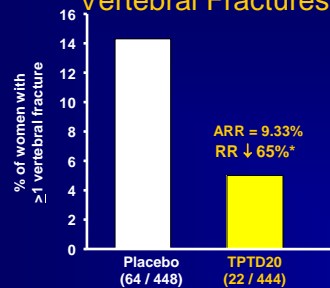
Fracture Prevention Trial Baseline Characteristics (mean ± SD)

	Placebo n=544	TPTD20 n=541	TPTD40 n=552
Age (Yrs)	69 ± 7	70 ± 7	70 ± 7
Yrs postmenopausal	21 ± 9	21 ± 9	22 ± 8
Previous OP therapy (%)	15	16	13
Spine sBMD (mg/cm ²)	821 ± 172	820 ± 167	821 ± 172
Spine T-score	-2.5 ± 1.3	-2.5 ± 1.3	-2.5 ± 1.4
No. of vertebral fractures	2.3 ± 1.8	2.3 ± 1.8	2.3 ± 1.8

Sourced from Neer et al. N Engl J Med 2001; 344(19):1434-1441
Data on file, Eli Lilly and Company

2004

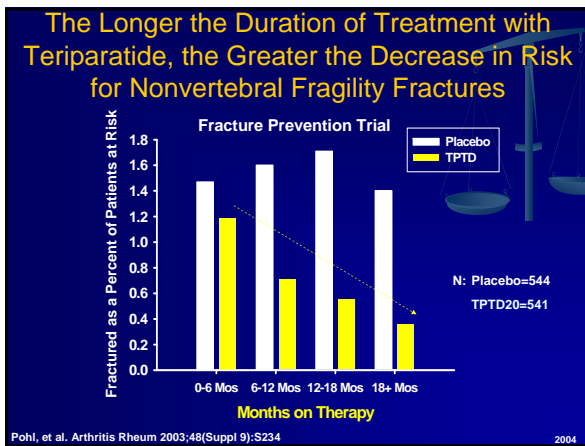
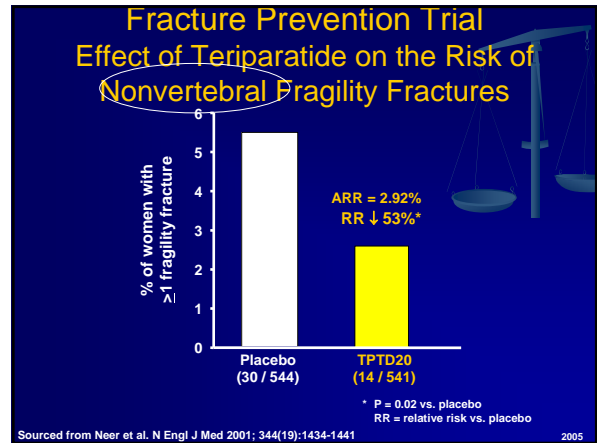
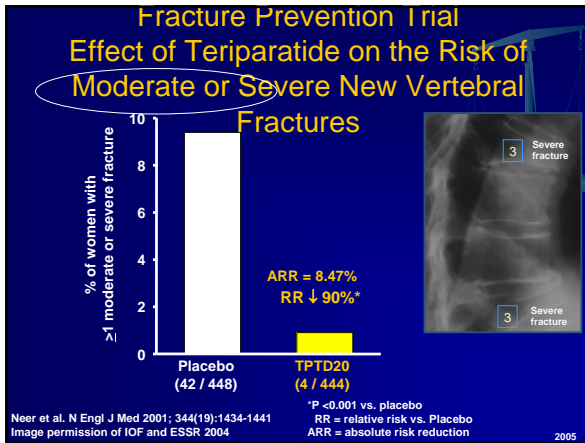
Fracture Prevention Trial Effect of Teriparatide on the Risk of New Vertebral Fractures



*P < 0.001 vs. placebo
RR = relative risk vs. placebo
ARR = absolute risk reduction

Sourced from Neer et al. N Engl J Med 2001; 344(19):1434-1441

2005



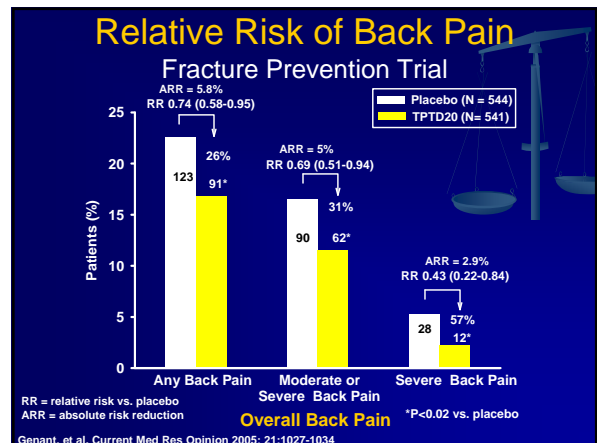
Effect on Bone (Back) Pain

Association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study 7223 women, ≥ 65 yrs, 3.7 yrs follow-up

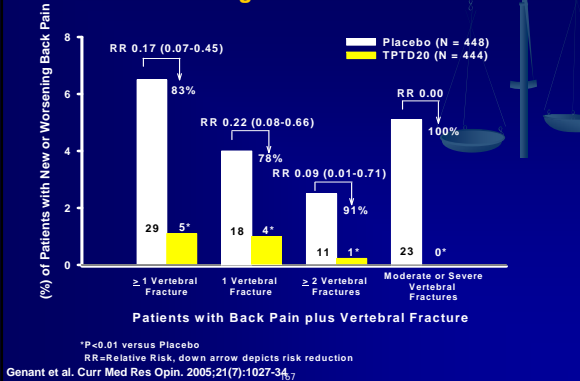
Risk Associated with Incident Vertebral Fracture (OR)		
Vertebral fracture at baseline	NO	YES
Back pain	2.0	2.7
Back disability	1.8	4.1
≥ 1 day bed rest	4.9	7.5
≥ 7 days limited activity	2.7	7.4

Incident vertebral fracture → + 1 to 2 days/year of bed rest
+ 10 days/year of limited activity

Nevitt MC et al, Ann Intern Med, 1998;128:793-800



Relative Risk of Developing New or Worsening Back Pain and a Finding of New Vertebral Fracture



Fracture Prevention Trial Adverse Events

	Placebo (n=544) N (%)	TPTD20 (n=541) N (%)	TPTD40 (n=552) N (%)
Dizziness	33 (6)	50 (9)*	44 (8)
Nausea	41 (8)	51 (9)	98 (18)‡
Headache	45 (8)	44 (8)	72 (13)*
Leg cramps	6 (1)	17 (3)*	13 (2)
Withdrawn for AE	32 (6)	35 (7)	59 (11)†

* P<0.05, †P<0.01, ‡ P<0.001 vs. Placebo
Neer et al. N Engl J Med 2001; 344(19):1434-1441
2005

FORTEO® [teriparatide] How Supplied



- Prefilled FORTEO Pen for 20 µg (80 µL) daily subcutaneous injection into thigh or abdomen
- Needle (29 to 31 gauge) should be changed after each use
- Discard pen 28 days after first use
- Store refrigerated at 2° to 8° C at all times
- Do not freeze. Do not use pen if it has been frozen
- Duration of therapy: 18-24 months

FORTEO USPI, 2002

抑鈣素(Calcitonin)

- 抑鈣素原本是甲狀腺製造的賀爾蒙，可調節血流中的鈣量。人工合成的鮭魚抑鈣素具有專一的接受器，可以抑制破骨細胞的活性，減少骨轉移而增加骨量吸收率轉為正常值。
- 此類藥物為鼻噴霧劑 (Miacalcic Nasal Spray)，1天使用1次。不過由於使用一段時間後效果會變差，也不建議長期使用，目前臨床上使用率已大為下降。

賀爾蒙治療(HT)

- 破骨細胞上有雌激素接受器，因此雌激素可對其產生抑制作用，停經婦女因缺乏雌激素，骨質就易大量流失。
- 但聽到賀爾蒙治療，許多女性開始避而遠之，這是因為2002年美國WHI提出一項賀爾蒙臨床研究報告，經由斷章取義的報導後，造成全球婦女的極度恐慌，大家因此單純地將賀爾蒙治療與乳癌畫上等號，停經婦女更因此遠離婦產科診間。

賀爾蒙治療(HT)

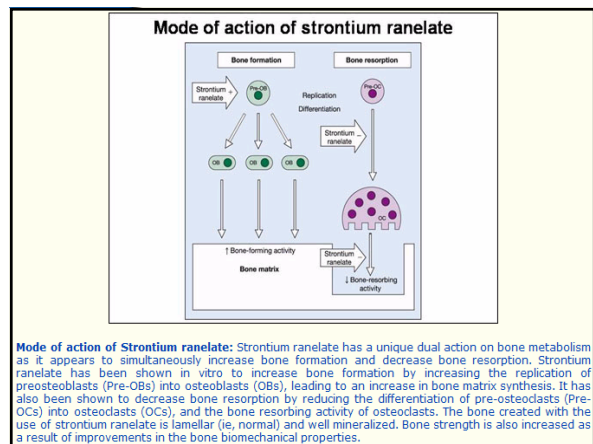
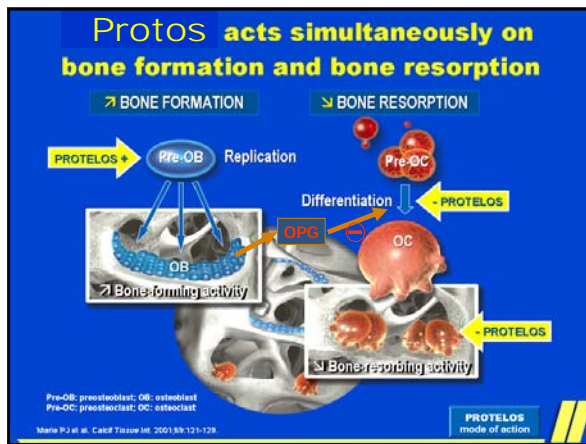
- 近年來更多研究報告證實，賀爾蒙治療對停經婦女來說仍有必要，尤其對骨質疏鬆的預防也有其效果。台灣更年期醫學會根據新的證據修正治療指引，在總共12點的治療指引中的第4點特別提到：「賀爾蒙治療已證明可降低停經後骨質疏鬆症骨折及大腸癌的危險。
- 停經婦女應做一次DXA骨密度測定，若確定為骨質疏鬆症，且無特定禁忌，則建議使用賀爾蒙治療5年以上。早期卵巢衰竭及年齡小於60歲的停經婦女，若評估有骨質疏鬆危險因子者，得以賀爾蒙療法為首選治療藥物」。

類賀爾蒙製劑

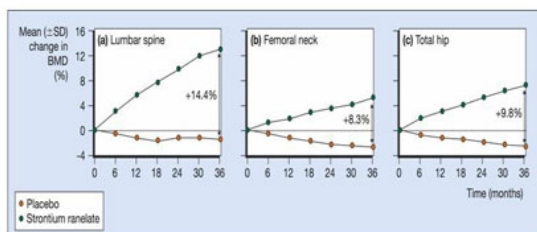
1. 選擇性雌激素受體調節劑 (SERMs)：主要是作用在骨骼組織的雌激素接受器上，可減少骨質流失，增加骨密度，降低骨折發生率，不但不會提高乳癌及子宮癌的罹患率，甚至可以降低乳癌風險的效果。
2. 選擇性雌激素活性調節劑 (STEAR)：此類藥物 Tibolone 同時具有雌激素、黃體素及雄性激素的效果，過去對於其預防骨質流失一直欠缺大型研究，不過去年8月「新英格蘭醫學期刊」發表了一項研究結果，確定此藥可降低骨質疏鬆性骨折及侵入性乳癌的危險性。

鋇鹽 (Strontium Ranelate)

- 這是最新上市的藥物，由於鋇在化學週期表上與鈣同一排，作用類似，可以取代鈣在身體裡部分的化學成分。
- 鋇鹽可同時作用於造骨及抑制破骨，因而對骨質疏鬆有防治效果。



Effect of strontium ranelate on BMD



Effect of strontium ranelate on BMD: The effects of strontium ranelate on bone mineral density (BMD) at the lumbar spine (a), femoral neck (b), and total hip (c) over a three-year period versus placebo are shown. BMD increased continuously in the strontium ranelate-treated group over the three-year period, with no trend toward a plateau. At three years, the BMD in the strontium ranelate-treated group had increased by 14.4% at the lumbar spine, 8.3% at the femoral neck, and 9.8% at the total hip, compared with placebo. *NEJM 2004;350:459-468*

AEs of strontium ranelate (Protos)

Symptoms (%)	PROTOS	Placebo	p
Gastritis	3.6	5.5	0.066
Gastric ulcer	1.0	1.1	NS
Esophagitis	0.8	0.6	NS
Diarrhea	6.1	3.6	0.019



•2g of strontium ranelate mix with a glass of water and drink immediately.

•Taken before bedtime or 2-h before/after the meals

視個別狀況選擇藥物

- 在骨質疏鬆的治療用藥上，賀爾蒙治療藥物不與其他骨質疏鬆藥物併用，但常會採取接續用藥的方式。
- 例如停經早期婦女會建議先用5年的賀爾蒙藥物，再改用雙磷酸鹽類藥物或鈣鹽；老年、嚴重骨質疏鬆者會先以副甲狀腺（PTH）在短期內迅速增加骨質，再改用雙磷酸鹽類藥物或鈣鹽。
- 骨質疏鬆治療必須長期持續才有效果，目前用藥一段時間後，雖然骨質流失已被控制或骨密度有增加，但民眾並無法自覺骨質的改變，因此許多人就會自行停藥。雖然可透過抽血檢查股代謝指標明顯看見用藥3個月後的效果，但因檢查需自費1100元，不太會有人去做，因此成為骨質疏鬆治療的困難點。

骨質疏鬆症治療藥物一覽表

藥物類別	藥品	劑型	用藥頻率	健保給付狀況暨自費費用(各醫院訂價略有差異)
雙磷酸鹽類 (Biphosphonate)	Alendronate	口服	每週1次	健保給付設有條件規定 自費金額：約1048元/每月
	Ibandronate acid	靜脈注射	每3個月1次	健保給付設有條件規定 自費金額：約3300元/每劑
	Zoledronic acid	靜脈注射	1年1次	健保無給付 自費金額：約119500元/每劑
副甲狀腺素(PTH)	Teriparatide	皮下注射	每天1次	健保給付設有條件規定 自費金額：約15766元/每月
抑鈣素(Calcitonin)	Miacalcic	鼻噴劑	每天1次	健保給付設有條件規定 自費金額：約4652元/每月
賀爾蒙治療(HT)	EPT · ET	口服	每天1次	健保有給付
選擇性雌激素受體調節劑 (SERMs)	選擇性雌激素受體調節劑 (SERMs)	口服	每天1次	健保給付設有條件規定 自費金額：約1296元/每月
	選擇性雌激素活性調節劑 (STEAR)	口服	每天1次	健保無給付 自費金額：約1000元/每月
鈣鹽 (Strontium ranelate)	Strontium ranelate	口服	每天1次	健保無給付 自費金額：約1800元/每月

藥品	健保給付對象
雙磷酸鹽類Alendronate	<ol style="list-style-type: none"> 1. 停經後婦女或男性因骨質疏鬆引起的脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折病患 2. 血清肌酸酐小於或等於1.6mg/dl的患者
雙磷酸鹽類Ibandronate acid	<ol style="list-style-type: none"> 1. 停經後婦女因骨質疏鬆症(BMD T-score<2.3)引起之脊椎壓迫性骨折 2. 血清肌酸酐小於或等於1.6mg/dl的患者
副甲狀腺素(PTH)	因嚴重骨質疏鬆造成2個(含)以上脊椎或1個髖骨骨折之患者。
抑鈣素(Calcitonin)	限惡性疾病之高血鈣症或變形性骨炎，或停經後骨質疏鬆症引起之骨折。
選擇性雌激素受體調節劑 (SERMs)	停經後婦女因骨質疏鬆症引起之脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折病患。

註：健保給付規定

THANK YOU FOR YOUR ATTENTION

2008/01/02