

Opinione degli esperti n. 42

Commissione di garanzia della qualità

Presidente Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Raccomandazioni attuali per la terapia ormonale della menopausa (MHT)

M. Birkhäuser, R. Bürki, C. De Geyter, B. Imthurn, K. Schiessl, I. Streuli, P. Stute, D. Wunder

I. VERSIONE BREVE

Principi generali

- Gli ormoni sessuali svolgono un ruolo fondamentale per il benessere psicofisico e per il metabolismo durante l'intero corso della vita.
- La carenza di estrogeni e di altri steroidi sessuali in postmenopausa, oltre alla sindrome climaterica, può causare riduzione del tonus connettivale, alterazioni metaboliche associate a malattie secondarie (p. es. osteoporosi postmenopausale, diabete mellito di tipo II o malattie cardiovascolari), disturbi del sistema nervoso vegetativo e centrale e compromissione della sessualità e della qualità della vita.
- La terapia ormonale della menopausa (abbreviata con MHT, dall'inglese *menopausal hormone therapy*) può essere utile in caso di carenza estrogenica sintomatica.
- La prescrizione della MHT è sempre associata a un'indicazione e deve essere individualizzata.
- Se iniziata subito dopo la menopausa, una MHT individualizzata a medio o basso dosaggio può essere considerata sicura nelle donne sane.

Classificazione dei dosaggi di estrogeni utilizzati (dosaggi disponibili in commercio, bioequivalenza non studiata)

	Alto	Medio	Basso	Ultrabasso
17-β-estradiolo				
micronizzato (per os, mg)	4,0	2,0	1,0	0,5
Estradiolo valerato (per os, mg)		2,0	1,0	0,5
Transdermico				
- cerotto a base di 17-β-estradiolo (µg)	100	50	25	[14 (solo USA°)]
- gel a base di 17-β-estradiolo (mg)		ca. 1,0-1,5	ca. 0,5-0,75	
Estrogeni equini coniugati (per os, mg)*	1,25/0,9**	0,625	0,3/0,45	

° Omologazione solo per la prevenzione dell'osteoporosi (disponibile solo negli Stati Uniti)

* Non disponibile sul mercato in Svizzera

** 0,9 disponibile solo negli Stati Uniti

Il tibolone, uno steroide sessuale sintetico con azione estrogenica, progestinica e parzialmente androgenica, è attualmente omologato in Svizzera unicamente nel dosaggio di 2,5 mg/compressa (= dose giornaliera abituale).

- All'interno della «finestra di opportunità» (inizio della MHT entro i primi 10 anni dopo la menopausa o prima dei 60 anni di età), i benefici superano i rischi.
- Prima di iniziare la MHT, il medico deve fornire alla paziente informazioni dettagliate sugli effetti della carenza di estrogeni, sulle possibilità pratiche di trattarla e sui benefici e rischi di una MHT.
- La monoterapia estrogenica sistemica è indicata solo per le donne che hanno subito isterectomia.

- Se l'utero è intatto, è necessaria la somministrazione aggiuntiva di progesterone micronizzato o di un progestinico sintetico per proteggere l'endometrio. In alternativa, si può ricorrere alla somministrazione diretta di un progestinico mediante IUD.
- Nelle donne sottoposte a MHT, l'aumento di peso corporeo associato all'età è minore che nelle donne non trattate.
- I preparati utilizzati per la MHT presentano diversi rischi e benefici. Soprattutto per i progestinici, il termine «effetto di classe» è scorretto e può confondere.
- Non è necessario né ragionevole limitare arbitrariamente la durata d'uso della MHT.
- Ogni MHT deve essere rivalutata annualmente.
- Donne con insufficienza ovarica prematura (IOP; < 40 anni di età) e menopausa prematura (< 45 anni di età) senza controindicazioni devono ricevere la MHT fino al raggiungimento dell'età menopausale media (51 anni di età).
- La terapia sostitutiva con androgeni dovrebbe essere riservata alle donne con sintomi di insufficienza androgenica (specialmente riduzione del desiderio sessuale e riduzione dell'eccitazione).

Raccomandazioni per l'uso della MHT in donne con menopausa tempestiva

1. Sindrome climaterica

1.1. Sintomi sistemici

- In caso di disturbi vasomotori e atrofia urogenitale, la MHT individualizzata è la terapia più efficace a prescindere dall'età e ha il suo massimo beneficio entro i primi 10 anni dopo la menopausa.
- Per il trattamento di sintomi vegetativi come i disturbi vasomotori (vampate di calore, sudorazione improvvisa) e i disturbi del sonno è spesso sufficiente un dosaggio più basso di quelli medi usati abitualmente in precedenza (vedere sopra).
- Allo stesso tempo possono essere migliorati anche altri sintomi da carenza di estrogeni (p. es. stanchezza, irritabilità, nervosismo, umore depresso, calo di rendimento, disturbi della sessualità) in modo da riuscire a mantenere la qualità della vita.
In caso di sintomi depressivi, la somministrazione di estrogeni per via transdermica è più efficace.
- Gli estrogeni orali antagonizzano la prevalenza androgenica postmenopausale e quindi inibiscono i sintomi di androgenizzazione quali acne, seborrea, irsutismo e perdita di capelli.
- La MHT ha un effetto favorevole su pelle e mucose grazie alla reidratazione e al miglioramento della sintesi di collagene. Inoltre, nelle donne in terapia ormonale menopausale l'aumento di peso corporeo associato all'età è inferiore rispetto a quello di donne che non ricevono questa terapia.

1.2. Sintomi urogenitali

- Per le donne con atrofia vaginale sintomatica (secchezza, prurito, secrezioni, dispareunia, infezioni vaginali), la terapia estrogenica vaginale a basse dosi è più efficace della MHT sistemica e va quindi preferita.
- In caso di terapia estrogenica vaginale a dosaggi (molto) bassi non è necessario associare alcun progestinico per la protezione endometriale.
- Gli estrogeni vaginali riducono l'incidenza delle infezioni recidivanti delle vie urinarie.
- La MHT locale vaginale e quella sistemica riducono i sintomi della vescica iperattiva, ma non quelli dell'incontinenza da sforzo.

2. Prevenzione delle fratture

- Durante la MHT, il rischio di fratture correlate all'osteoporosi diminuisce significativamente del 25-40% (dosaggio medio; NNT = 7) per tutte le localizzazioni.
Nelle donne con aumentato rischio di fratture (FRAX®), la MHT costituisce quindi la terapia di

- prima scelta anche nei casi asintomatici.
- La MHT contribuisce a mantenere l'altezza e il turgore dei dischi intervertebrali.
- Per i preparati per la MHT a dosaggio basso e molto basso mancano dati sulle fratture.
- L'inizio di una MHT al solo scopo di prevenire le fratture non è raccomandato dopo i 60 anni di età. D'altra parte, una MHT individualizzata e finalizzata alla sola prevenzione delle fratture può essere proseguita oltre i 60 anni, a condizione che si tenga conto dei possibili benefici e rischi a lungo termine rispetto alle terapie alternative non ormonali.
- In caso di osteoporosi manifesta (con frattura) è necessario un trattamento specifico (p. es. con bifosfonati, SERM, denosumab, teriparatide), i cui effetti a lungo termine non sono stati però ancora studiati a sufficienza.
- Nella menopausa prematura (prima dei 45 anni di età) e nell'insufficienza ovarica prematura (prima dei 40 anni di età), una MHT a medio dosaggio può mantenere la densità ossea e prevenire l'aumento del rischio di fratture.
- Il tibolone riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali a partire da un dosaggio di 1,25 mg/die nelle donne di età superiore a 60 anni.

3. Cardiopatia coronarica

- Le patologie cardiovascolari sono la causa più comune di morbilità e mortalità nelle donne in post-menopausa.
- Importanti misure di prevenzione primaria sono la disassuefazione dal fumo, la riduzione del peso corporeo, l'abbassamento della pressione arteriosa, l'esercizio fisico aerobico regolare e il controllo dei disturbi del metabolismo glucidico e lipidico.
- La MHT riduce l'insulino-resistenza e il rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 2. La diminuzione della insulino-resistenza migliora numerosi fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, come la dislipidemia o la sindrome metabolica, e rallenta i processi aterosclerotici delle pareti dei vasi arteriosi.
- La monoterapia estrogenica a medio dosaggio riduce significativamente il rischio di CC e la mortalità totale nelle donne che iniziano la MHT a un'età < 60 anni o entro 10 anni dopo la menopausa («finestra di opportunità»).
- L'avvio della somministrazione combinata di estrogeni e progestinici entro la finestra di opportunità mostra un effetto da neutro a positivo, a seconda del progestinico utilizzato.
- La sola prevenzione cardiovascolare primaria non è un'indicazione per la MHT.
- La MHT per la prevenzione secondaria e in presenza di cardiopatia coronarica sintomatica è controindicata.

4. Eventi cerebrovascolari (ECV)

- Con la MHT orale, il rischio aggiuntivo di ictus cerebrale ischemico attribuibile alla MHT aumenta con l'età.
Non esiste una «finestra di opportunità».
- Nello studio WHI e in ampi studi osservazionali, il rischio assoluto per le donne < 60 anni di età rimane basso, con 1-2 casi su 10 000 anni-donna. Un ECV durante la MHT è quindi raro.
- Dopo i 60 anni di età, il rischio di ECV con la MHT orale può diventare significativo.
- Questo ulteriore aumento del rischio può tuttavia essere evitato, se si escludono le pazienti con preesistenti fattori di rischio per gli ECV (p. es. con l'ausilio del Framingham Stroke Risk Score).
- Con una MHT transdermica a dosaggi bassi o medi, il rischio è inferiore (UGPD).
L'E2 transdermico dovrebbe pertanto essere preferito per le donne con rischio basale più elevato.

5. Tromboembolia venosa (TEV)

- Nelle donne più giovani, il rischio assoluto di TEV è basso (35-44 anni: 3-5 TEV per 10 000 anni-donna; a 50 anni è di circa 50 TEV/10 000 anni-donna). È positivamente associato a sovrappeso, fumo, trombofilia e immobilizzazione. Non esiste una «finestra di opportunità».
- Nel gruppo di 50-59 anni di età trattato con MHT, il rischio aggiuntivo di TEV con CEE+MPA (estrogeni equini coniugati + medrossiprogesterone acetato) è di 11 casi e con soli CEE è di 4 casi ogni 10 000 anni-donna (studio WHI).
- Nei primi mesi dopo l'inizio della terapia si riscontra il rischio più elevato, che successivamente torna a ridursi.
- Con una MHT transdermica a dosaggi bassi o medi il rischio è inferiore o non aumentato (studi francesi, UGPD).
- La durata d'uso e il tipo / dosaggio di progestinico in combinazione con gli estrogeni possono influenzare il rischio di TEV. Con il progesterone micronizzato e il didrogesterone il rischio sembra essere più basso che con i progestinici sintetici. Questi, a loro volta, hanno effetti diversi a seconda del tipo.

6. Sistema nervoso centrale

- Le conseguenze a lungo termine di una MHT iniziata nella perimenopausa o all'inizio della postmenopausa sulle funzioni cognitive e sulla demenza sono ancora ampiamente sconosciute. Una MHT iniziata tardivamente (> 65 anni) potrebbe avere un effetto negativo sulle funzioni cognitive.
- Una MHT iniziata intorno alla menopausa e proseguita per un massimo di 10 anni potrebbe essere associata a un minor rischio di contrarre la malattia di Alzheimer.

7. Carcinoma mammario

Solo estrogeni

- Nello studio WHI, il rischio di cancro al seno e la mortalità per cancro al seno nella fase di intervento (7-7,4 anni) non sono ridotti significativamente nelle donne isterectomizzate in trattamento con soli CEE.
- La mortalità per cancro al seno con i soli CEE diminuisce significativamente di 5 casi per 10 000 anni-donna dopo un follow-up mediano di 11,8 anni e si riduce significativamente di 7 casi per 10 000 anni-donna dopo 13 anni.
- In tutti e tre gli studi WHI, DOPS e NHS non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di cancro al seno e della mortalità per cancro al seno con l'uso della monoterapia estrogenica per periodi di osservazione cumulativi fino a 13, 16 e 19 anni.
- Con una monoterapia estrogenica protratta per ≥ 20 anni è stato osservato un aumento del rischio di cancro al seno nelle donne normopeso ma non in quelle sovrappeso e obese (NHS).

Estrogeno + progestinico

- La MHT combinata può eventualmente aumentare il rischio di cancro al seno.
- I risultati corretti (hazard ratio; IC 95%) hanno indicato un rischio di cancro al seno di 1,02 (0,77-1,36) con CEE+MPA dopo una fase d'intervento di 5,6 anni per le donne senza precedente assunzione di ormoni.
- Pertanto, con CEE+MPA il rischio di cancro al seno nelle donne che utilizzano per la prima volta una terapia ormonale non è aumentato nei primi 5,6 anni di trattamento. Dopo di che, il rischio comincia ad aumentare.
- Nello studio WHI, dopo un periodo di osservazione cumulativo di 13 anni, nelle donne trattate con CEE+MPA sono stati osservati 9 casi di cancro al seno invasivo in più ogni 10 000 anni-donna

rispetto al gruppo di controllo.

- Al contrario, con E2+NETA (studio DOPS), il rischio di carcinoma mammario non aumenta entro il periodo di osservazione di 16 anni.
- Il progesterone micronizzato e il didrogesterone potrebbero essere associati a un rischio inferiore rispetto ai progestinici sintetici.
- L'entità dell'aumento del rischio con la somministrazione combinata di estrogeno + progestinico dipende quindi dal tipo di progestinico utilizzato e dalla durata d'uso.
- Per quanto riguarda il rischio di cancro al seno non sembra esserci alcuna differenza tra la somministrazione orale e quella transdermica di estrogeni.
- L'aumento del rischio di cancro al seno associato alla MHT, descritto nella letteratura, varia ampiamente, ma è mediamente basso (< 0,1% all'anno, corrispondente a un'incidenza di < 1 caso ogni 1000 donne per anno di utilizzo).

Estrogeni dopo il carcinoma mammario

- Sebbene non siano disponibili dati basati sull'evidenza, in caso di disturbi importanti, è possibile somministrare estrogeni locali a basso dosaggio per via vaginale dopo un carcinoma mammario.
- I dati sulla sicurezza della MHT nelle donne sopravvissute al cancro al seno sono contraddittori. Pertanto, la MHT dopo il cancro al seno non è raccomandata. Tuttavia, può essere presa in considerazione in caso di qualità della vita pessima e inaccettabile e dopo fallimento delle terapie alternative non ormonali, previa consultazione dell'oncologo curante.

Tibolone

- In uno studio controllato randomizzato sulla prevenzione dell'osteoporosi, il tibolone (1,25 mg/die) ha ridotto significativamente del 68% il rischio di carcinoma mammario nelle donne senza cancro al seno.
- In uno studio di registro finlandese, il tibolone non ha ridotto significativamente il rischio lifetime di cancro al seno in donne sane.
- In uno studio controllato randomizzato, il tibolone (1,25 mg/die) ha invece aumentato significativamente del 40% il tasso di recidiva nelle donne dopo un cancro al seno.

SERM

- Il raloxifene riduce significativamente il rischio di carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali.

8. Carcinoma dell'endometrio

- Tutte le monoterapie a base di estrogeni inducono una stimolazione dose-dipendente dell'endometrio. Ciò aumenta il rischio di carcinoma endometriale fino a 9 volte.
- L'associazione di un progestinico sufficientemente dosato previene questo effetto.
- Per proteggere l'endometrio, le donne con utero intatto devono quindi essere trattate per via sistemica con un progestinico o con progesterone micronizzato alla dose di trasformazione (in caso di somministrazione ciclica almeno 12 giorni/mese).
In alternativa, può essere utilizzata una spirale progestinica intrauterina (20 µg di LNG/die).
- La somministrazione combinata continua di E+P comporta una riduzione dell'incidenza di iperplasia e carcinoma endometriali rispetto ai controlli non trattati.
- Una MHT con progestinico assunto solo ogni 3 mesi (cosiddetto ciclo lungo) non offre una protezione ottimale dell'endometrio.
- Sebbene non siano disponibili dati basati sull'evidenza, in caso di disturbi importanti e per permettere i controlli ginecologici, alle donne dopo un carcinoma dell'endometrio è possibile somministrare estrogeni locali a basso dosaggio per via vaginale.
- Il tibolone e i SERM raloxifene e bazedoxifene non modificano il rischio di iperplasia o carcinoma endometriale.

9. Carcinoma ovarico

- I tipi di MHT utilizzati nei vecchi studi epidemiologici caso-controllo e di coorte variano notevolmente. L'aumento del rischio attribuibile alla sola somministrazione di estrogeno è pari a 0,6 donne su 1000 per 5 anni di assunzione. Con somministrazione di E+P, il rischio non cambia in modo significativo.
- Precedenti meta-analisi giungono alla stessa conclusione.
- Nell'unico studio controllato randomizzato (studio WHI) condotto finora sono disponibili solo dati relativi alla somministrazione di CEE+MPA. Il RR aumenta a 1,58 (non significativo) dopo 5,6 anni e a 1,24 (non significativo) dopo un follow-up cumulativo di 13 anni (fase di intervento più fase post-intervento). L'aumento del rischio di carcinoma ovarico attribuibile alla MHT rilevato nello studio WHI è di 0,75 donne su 1000 per 5 anni di assunzione (statisticamente non significativo) o 0,25 donne all'anno.
- Nel Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, il rischio per le donne di età compresa tra 60 e 64 anni è inferiore a quello rilevato nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni. Per quest'ultimo gruppo può essere calcolato un rischio assoluto di circa 1 donna su 10 000 per anno di utilizzo, con un tasso basale di 1,2 donne su 1000 per 5 anni e un aumento del rischio assoluto di 0,55 donne su 1000 per 5 anni.
- Da una rianalisi dei dati indicati nel Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer emerge un aumento dell'incidenza di carcinoma ovarico pari a 0,12 casi per 1000 donne all'anno, con un aumento della mortalità compreso tra 0,18 e 0,12 casi per 1000 donne all'anno. Tuttavia, questa analisi presenta notevoli difetti di plausibilità a causa della mancanza di dati su importanti fattori d'influenza in alcuni studi alla base dell'analisi.

10. Altri carcinomi ginecologici, endometriosi

- Per i carcinomi della cervice, della vulva e della vagina non vi sono evidenze che la MHT ne modifichi il rischio.
- Endometriosi: l'effetto della MHT su una endometriosi diagnosticata non è stato studiato sistematicamente. Tuttavia, un'anamnesi di pregressa endometriosi non è una controindicazione per una MHT combinata continua.

11. Carcinomi non ginecologici, colecisti

- Carcinoma del colon: nello studio WHI, come nello studio BCDDP, è stata rilevata una riduzione significativa dei carcinomi del colon in seguito a somministrazione orale combinata di CEE+MPA, ma non con monoterapia orale con CEE.
- La MHT transdermica non sembra diminuire l'incidenza di carcinoma del colon.
- Carcinoma polmonare: non vi sono evidenze epidemiologiche di una variazione del rischio di carcinoma correlato alla MHT.
- Colecisti: non sono note variazioni nell'incidenza di carcinoma in seguito a MHT. Tuttavia, il rischio di colelitiasi e colecistectomia aumenta in caso di MHT orale (ma non transdermica).

12. Mortalità

- Meta-analisi di studi controllati randomizzati, compresi i dati dello studio WHI e di studi osservazionali, dimostrano che con i soli CEE si osserva una riduzione significativa della mortalità complessiva nelle donne di età inferiore a 60 anni.
- Tutti gli studi controllati randomizzati e gli studi osservazionali dimostrano una riduzione della

mortalità complessiva, nel caso in cui le partecipanti siano trattate prima dei 60 anni di età o entro i primi 10 anni dopo la menopausa («finestra di opportunità»).

- Nello studio DOPS, la mortalità totale non diminuisce significativamente con E2 e con E2+NETA (E2: RR 0,29; IC 95%: 0,16-1,06; E2+NETA: RR 0,75, IC 95%: 0,36-1,59).
- Viceversa, lo studio NHS, in linea con altri studi, dimostra che l'ovariectomia bilaterale in donne di età inferiore a 50 anni è associata a un aumento della mortalità a lungo termine.
- Con CEE+MPA, la mortalità complessiva non aumenta.
- Due studi controllati randomizzati (WHI e DOPS) rilevano che dopo un periodo di osservazione di 13 anni risp. 16 anni, oltre alla riduzione della mortalità complessiva si ha anche una riduzione significativa della mortalità cardiaca e della mortalità per carcinoma mammario.

Studio WHI: Women's Health Initiative Trial (studio)

DOPS: Danish Osteoporosis Study

NHS: Nurses' Health Study

UGPD: UK General Practice Research Database

BCDDP: Breast Cancer Detection Demonstration Project

Livello di evidenza

- Ia** Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi controllati e randomizzati.
- Ib** Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato e randomizzato.
- Ila** Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato, ben disegnato, ma senza randomizzazione.
- Ilb** Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale ben disegnato.
- III** Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione o di casi.
- IV** Evidenza ottenuta da rapporti o opinioni di esperti e/o da esperienza clinica di specialisti rinomati.

Grado di raccomandazione

- A** In letteratura, che deve essere globalmente di buona qualità e coerente, esiste almeno uno studio controllato e randomizzato che abbia condotto alla raccomandazione in questione (livello di evidenza Ia, Ib).
- B** Sull'argomento della raccomandazione sono disponibili studi clinici ben controllati, ma non randomizzati (livello di evidenza Ila, Ilb, III).
- C** Esistono evidenze basate su rapporti o pareri di gruppi di esperti e/o sull'esperienza clinica di specialisti rinomati. Non sono disponibili studi clinici di alta qualità direttamente applicabili (livello di evidenza IV).
- !** **Buona pratica**
La buona pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo di esperti che ha redatto l'opinione degli esperti / la linea guida – tradotto dall'inglese (fonte: RCOG Guidelines n. 44, 2006).

Bibliografia: inclusa nella versione integrale

Dichiarazione di conflitti di interessi:

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser:

membro di Advisory Board o referente in simposi con il contributo di AMGEN, Bionorica, HEXAL, Daiji Sankyo.

Dr. med. Regula Bürki:

nessuno

Prof. Dr. med. Christian De Geyter:

esperto del gruppo ESYMA (Advisory Board) dal 2013, Fondation GenSuisse (gruppo di lavoro diagnostica genetica) dal 2012, Diagnostica Roche International Ltd per l'AMH, MSD Merck Sharp & Dohme AG per il tibolone.

Prof. Dr. med. Bruno Imthurn:

membro dell'Advisory Board di Zeller Medical AG (per la cimicifuga)

Dr. med. Katharina Schiessl:

nessuno

Dr. med. Isabelle Streuli: nessuno

PD Dr. med. Petra Stute:

MSD (conferenza) / Kade Besins (conferenza) / Vifor (conferenza) / Roche (Advisory Board) / Zeller (advisory board) / Pfizer (conferenza) / Schaper & Brümmer (conferenza) / Jenapharm (conferenza) / Aristo Pharma (conferenza) / Effik (conferenza) / Medinova (conferenza, studio)

PD Dr. med. Dorothea Wunder:

nessuno

La Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO elabora linee guida e opinioni degli esperti con la più grande cura; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può assumere la responsabilità dell'esattezza e dell'eshaustività del contenuto. Le informazioni dei produttori devono essere rispettate in tutti i casi, in particolare le indicazioni relative alla posologia.

Dal punto di vista della Commissione, le linee guida e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche nel momento della loro stesura. Gli utilizzatori devono tenere conto delle modifiche sopravvenute nel frattempo.