

## Opinione degli esperti n. 51

### Commissione di garanzia della qualità

Presidente Prof. Dr. med. Daniel Surbek

## Terapia non ormonale delle vampate di calore in menopausa

Consultazione: - Gruppo di lavoro di ginecologia, endocrinologia e medicina riproduttiva  
- Società svizzera di fitoterapia medica

**Autori: P. Stute, R. Bürki, V. Geissbühler**

<p><b>1 Introduzione</b></p> <p>Le vampate di calore sono tra i disturbi più comuni durante il climaterio. Oltre alla convenzionale terapia ormonale della menopausa (MHT, dall'inglese menopausal hormone therapy) (Opinione degli esperti n. 42), sono disponibili approcci terapeutici del campo della medicina complementare e della farmacoterapia non ormonale [1, 2]. I gruppi target sono le donne che non desiderano la MHT e le donne per le quali la MHT è controindicata, come le pazienti affette da cancro al seno. Quando si applicano le affermazioni seguenti, va tenuto presente che una riduzione significativa delle vampate di calore non è sinonimo di assenza di sintomi. Dal momento che il trattamento delle vampate di calore nelle donne dopo la diagnosi di cancro al seno rappresenta una sfida particolare, le evidenze per queste donne vengono trattate separatamente.</p>	<p>Livello di evidenza</p>
<p><b>2 Intervento sullo stile di vita</b></p> <p>Tecniche di raffreddamento come abbigliamento a strati («vestirsi a cipolla»), uso di ventagli, ventilatori, acqua fredda, elementi refrigeranti sotto il cuscino, riduzione della temperatura ambiente; nessuno studio clinico.</p> <p>Prevenzione di fattori scatenanti quali alcol e cibi/bevande piccanti o bollenti; nessuno studio clinico.</p> <p>Lo sport non esercita alcun influsso sulle vampate di calore.</p> <p>Lo yoga non esercita alcun influsso sulle vampate di calore.</p> <p>Una perdita di peso (almeno il 10% del peso iniziale) è associata (dopo 1-2 anni) alla riduzione o alla cessazione delle vampate di calore [3]. Questo vale anche per le donne affette da cancro al seno [4].</p>	<p>IV</p> <p>IV la la lb</p>
<p><b>3 Medicina complementare</b></p> <p><b>3.1 Terapia cognitivo-comportamentale</b></p> <p>Affermazione chiave: la terapia cognitivo-comportamentale riduce significativamente le vampate di calore. Questo vale anche per le donne affette da cancro al seno.</p> <p><b>3.2 Tecniche mente-corpo (mind body medicine)</b></p> <p>La gestione dello stress basata sulla consapevolezza (mindfulness-based stress reduction) riduce in modo non significativo l'intensità delle vampate di calore e la compromissione soggettiva che ne deriva.</p> <p>La tecnica di respirazione (paced respiration) non ha alcuna influenza sulla frequenza e sull'intensità delle vampate di calore.</p> <p>Gli esercizi di rilassamento (relaxation) non sono sufficientemente efficaci contro le vampate di calore.</p> <p>L'ipnosi riduce significativamente la frequenza e l'intensità delle vampate di calore. Questo vale anche per le donne affette da cancro al seno.</p>	<p>lb</p> <p>lb la lb</p>
<p><b>3.3 Isoflavoni (fitoestrogeni)</b></p> <p>Affermazione chiave: gli isoflavoni della soia possono ridurre le vampate di calore [5]. Vengono raccomandati 50-60 mg di isoflavoni al giorno [6] o almeno 30 mg di genisteina al giorno.</p> <p>Gli isoflavoni sono fito-SERM non steroidei che si legano preferenzialmente al recettore beta degli estrogeni. La soia è la principale fonte di isoflavoni, i cui principali rappresentanti sono la genisteina, la daidzeina, la gliciteina, la biochanina A e la formononetina. La daidzeina viene metabolizzata a equolo (isomero S[-] dell'equolo biologicamente attivo e isomero R[+] dell'equolo biologicamente inattivo) dalla flora batterica intestinale solo in circa un terzo delle donne. Sono state pubblicate almeno quattro metanalisi e review sistematiche con diverse conclusioni [2, 5, 7-9]. Quattro di cinque metanalisi hanno dimostrato l'assenza di una superiorità significativa degli isoflavoni della soia rispetto al placebo per quanto riguarda l'efficacia contro le vampate di calore. Gli isoflavoni della soia non esercitano alcun influsso sulle vampate di calore nelle donne con cancro al seno (n=4 studi controllati randomizzati). La sicurezza degli isoflavoni nelle donne affette da cancro al seno non è stata studiata a sufficienza.</p>	<p>la</p> <p>lb</p>

### 3.4 Medicamenti fitoterapeutici e micronutrienti

Messaggi chiave: gli estratti del rizoma della cimicifuga (*Cimicifuga racemosa*) riducono significativamente le vampate di calore nel periodo peri- e postmenopausale rispetto al placebo [2].

Gli estratti del rizoma della cimicifuga (*Cimicifuga racemosa*) riducono significativamente le vampate di calore nelle donne in premenopausa con cancro al seno (in terapia con tamoxifene) [10].

La crema di estratto di radici di dioscorea (*Dioscorea villosa*) non esercita alcun influsso sulle vampate di calore.

Il dong quai (4,5 g/die) non esercita alcun influsso sulle vampate di calore.

L'olio di semi di enotera (*Oenothera biennis*; 500 mg/die) non esercita alcun influsso sulle vampate di calore.

L'estratto di semi di lino (1 g/die) o i semi di lino nel pane (25 g/die) non hanno alcun influsso sulle vampate di calore.

Gli estratti di radici di ginseng (*Panax ginseng*) non hanno alcun influsso sulle vampate di calore.

Gli estratti di coni di luppolo (*Humulus lupulus*; 100 e 250 mcg/die di 8-prenilnaringenina) non hanno alcun influsso sulle vampate di calore.

Le radici di maca (*Lepidium meyenii*) riducono le vampate di calore; tuttavia, i risultati degli studi sono troppo eterogenei da consentire una valutazione conclusiva.

Gli acidi grassi omega-3 (1100 mg/die di EPA + 150 mg/die di DHA) riducono le vampate di calore; tuttavia, i risultati degli studi sono troppo eterogenei da consentire una valutazione conclusiva.

La cimicifuga (*Cimicifuga racemosa*) è uno dei medicamenti fitoterapeutici più comunemente utilizzati per il trattamento delle vampate di calore in menopausa. Tra i meccanismi d'azione vengono ipotizzati effetti SERM-simili, antiossidanti, antinfiammatori e serotoninergici [11]. Un'analisi Cochrane non ha mostrato alcuna differenza nella riduzione delle vampate di calore rispetto al placebo [12]. Tuttavia, non sono state effettuate correzioni, ad es. in base all'indicazione, al dosaggio e alla regolamentazione (medicamenti, integratori alimentari). Gli studi clinici randomizzati (RCT) che soddisfacevano i requisiti di FDA ed EMA hanno mostrato per lo più una riduzione significativa delle vampate di calore nelle donne sane in perimenopausa e postmenopausa (n=8 PC-RCT) [2] e nelle donne in premenopausa affette da cancro al seno trattate con tamoxifene (n=1 RCT) [10]. Per quanto noto, la somministrazione di cimicifuga a donne affette da cancro al seno non è associata a un aumento del rischio di recidiva.

Altri medicamenti fitoterapeutici orali impiegati contro le vampate di calore sono i seguenti: radici di dioscorea (*Dioscorea villosa*) (n=1 PC-RCT) [13], dong quai (*Angelica sinensis*) (n=1 PC-RCT) [14], enagra comune (*Oenothera biennis*) (n=2 PC-RCT) [15, 16], semi di lino (*Linum usitatissimum*) (n=2 PC-RCT) [17, 18], ginseng (*Panax ginseng*) (n=4 PC-RCT) [19], luppolo (*Humulus lupulus*) (n=3 PC-RCT) [20, 21, 22], maca (*Lepidium meyenii*) (n=4 PC-RCT) [23], acidi grassi omega-3 (n=2 PC-RCT) [24, 25], estratto di corteccia di pino (n=1 PC-RCT) [26] ed estratto di rabarbaro siberiano ERr 731 (*Rheum rhaponticum*) (n=2 PC-RCT) [27, 28].

### 3.5 Agopuntura

Affermazione chiave: l'agopuntura può essere raccomandata per la terapia delle vampate di calore.

L'agopuntura fa parte della medicina tradizionale cinese. In una review sistematica e metanalisi di 16 RCT, l'agopuntura è risultata meno efficace della MHT e non superiore all'agopuntura fittizia, ma significativamente più efficace dell'assenza di terapia (controlli) [29]. Una meta-analisi di 12 RCT è giunta a un risultato opposto, dimostrando una riduzione significativa della frequenza e dell'intensità delle vampate di calore in menopausa [30]. Una metanalisi di 12 studi non ha dimostrato alcuna riduzione significativa delle vampate di calore nelle donne con cancro al seno [31]. Tuttavia, in una review sistematica concernente pazienti oncologiche, l'agopuntura è risultata associata a un miglioramento significativo di affaticamento, disturbi del sonno, dolori e qualità di vita [32].

### 3.6 Blocco del ganglio stellato

Affermazione chiave: il blocco del ganglio stellato può eventualmente ridurre le vampate di calore. Questo vale anche per le donne affette da cancro al seno.

Per eseguire il blocco del ganglio stellato, il terapeuta del dolore o l'anestesista inietta un anestetico locale (ad. es. bupivacaina) sotto monitoraggio ecografico all'altezza di C6. Il meccanismo d'azione contro le vampate di calore non è chiaro. Gli effetti collaterali (emorragia, convulsioni) sono molto rari. In quattro studi in aperto non controllati, dopo un unico intervento di blocco del ganglio stellato le vampate di calore sono diminuite del 45-90% per un periodo da 6 settimane ad alcuni mesi [33-36]. Un RCT non ha evidenziato

lb

alcun effetto sulla frequenza complessiva delle vampate di calore, ma ha mostrato una riduzione significativa delle vampate di calore da moderate a molto gravi (frequenza + intensità) rispetto al gruppo di controllo fittizio [37]. In una review di cinque studi non controllati e di un RCT su donne affette da cancro al seno è stata descritta una riduzione delle vampate di calore del 34-52% [38].

la

## 4 Farmacoterapia non ormonale

### 4.1 Antidepressivi

Affermazione chiave: gli SSRI e gli SNRI riducono significativamente le vampate di calore rispetto al placebo. Questo vale anche per le donne affette da cancro al seno.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) come la paroxetina e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) come la (des)venlafaxina riducono significativamente le vampate di calore in menopausa in donne sane [39] e affette da cancro al seno [40]. La dose iniziale è di 10 mg/die (obiettivo: 10-20 mg/die) per la paroxetina e di 37,5 mg/die (obiettivo: 37,5-150 mg/die) per la venlafaxina. L'effetto subentra entro le prime due settimane di trattamento. I possibili effetti collaterali dose-dipendenti sono secchezza delle fauci, disturbi del sonno, nausea, cefalea e stordimento, che spesso regrediscono dopo 1-2 settimane. I pensieri suicidari nei primi mesi sono rari. Il rischio di fratture può risultare aumentato [41]. È d'obbligo usare cautela nella malattia bipolare, nell'epilessia non controllata, nell'insufficienza epatica o renale, nell'ipertensione insufficientemente controllata e nella terapia concomitante con altri SSRI o SNRI. Le controindicazioni comprendono l'anamnesi di sindrome neurolettica o serotoninergica e alcuni medicinali concomitanti come gli inibitori delle MAO. Nelle donne che dopo il cancro al seno vengono trattate con tamoxifene, a causa della possibile inibizione dell'enzima CYP2D6 e della riduzione dell'effetto del tamoxifene si dovrebbe evitare la somministrazione della paroxetina (un SSRI) e, in sostituzione, dovrebbe essere somministrata (des)venlafaxina (un SNRI) [2, 42, 43].

la

### 4.2 Anticonvulsivanti

Affermazione chiave: il gabapentin e il pregabalin riducono significativamente le vampate di calore rispetto al placebo. Questo vale anche per le donne affette da cancro al seno.

Gli anticonvulsivanti gabapentin e pregabalin riducono significativamente le vampate di calore in menopausa in donne sane [44] e affette da cancro al seno [45]. La posologia iniziale del gabapentin è di 0-0-0-300 mg/die, che può essere gradualmente aumentata dopo 3 giorni a 0-0-0-600 mg/die e poi a 300-0-0-600 mg/die (obiettivo: 900-2400 mg/die). La posologia iniziale del pregabalin è di 0-0-0-50 mg/die (obiettivo: 150-300 mg/die). I possibili effetti collaterali dose-dipendenti sono stordimento, cefalea (spesso autolimitante dopo 2-4 settimane) e pensieri suicidari [42].

la

### 4.3 Antipertensivi

Affermazione chiave: la clonidina riduce significativamente le vampate di calore rispetto al placebo.

La clonidina è un agonista alfa-2-adrenergico ad azione centrale che riduce le vampate di calore in menopausa più del placebo [42, 43, 46, 47]. Viene usata raramente a causa di possibili effetti collaterali quali ipotensione, capogiri, cefalea, stipsi e secchezza delle fauci.

## 5 Raccomandazioni per la pratica clinica [42]

- La paziente dovrebbe essere informata che il successo della terapia non significa necessariamente assenza di sintomi. L'obiettivo principale è infatti di ridurre la frequenza e l'intensità delle vampate di calore. Nella maggior parte degli studi si osserva un effetto placebo elevato (fino al 50%).
- Nella maggioranza dei casi, gli studi di medicina complementare e farmacoterapia non ormonale sono stati condotti solo per un breve periodo di tempo (di solito 8-24 settimane, max. 1 anno), per cui mancano dati di efficacia e sicurezza a lungo termine.
- L'impiego di farmacoterapie non ormonali è soggetto all'uso off-label.
- Tutte le farmacoterapie non ormonali dovrebbero essere iniziate con il dosaggio più basso e poi essere aumentate gradualmente secondo necessità per evitare/ridurre al minimo gli effetti collaterali.
- Tutte le farmacoterapie non ormonali dovrebbero essere terminate gradualmente nel corso di 1-2 settimane per evitare sintomi da astinenza.
- La decisione a favore o contro un approccio terapeutico non ormonale dipende da anamnesi, terapie concomitanti, beneficio aggiuntivo auspicato e preferenze della paziente.

- La terapia scelta dovrebbe essere verificata regolarmente, ad es. all'inizio dopo 3 mesi e poi ogni 6-12 mesi.
- Le misure descritte si riferiscono solo alla terapia delle vampate di calore e non offrono alcuna protezione contro altre complicanze a lungo termine della carenza di estrogeni come l'osteoporosi e l'atrofia urogenitale.
- Per le donne affette da cancro al seno sono disponibili tutte le menzionate opzioni terapeutiche, ad eccezione degli isoflavoni (dati insufficienti sulla sicurezza dopo il cancro al seno) e degli SSRI in concomitanza con la terapia con tamoxifene (interazione farmacologica).

## 6 Bibliografia:

presso le autrici

Data: 23 agosto 2017

Livello di evidenza	Grado di raccomandazione
<b>Ia</b> Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi controllati e randomizzati.	<b>A</b> 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>Ib</b> Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato e randomizzato.	<b>B</b> Sull'argomento della raccomandazione sono disponibili studi clinici ben controllati, ma non randomizzati (livello di evidenza IIa, IIb, III).
<b>IIa</b> Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato, ben disegnato, ma senza randomizzazione.	<b>C</b> 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).
<b>IIb</b> Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale ben disegnato.	<b>Buona pratica</b> La buona pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo di esperti che ha redatto l'opinione degli esperti / la linea guida.
<b>III</b> Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione o di casi.	
<b>IV</b> Evidenza ottenuta da rapporti o opinioni di esperti e/o da esperienza clinica di specialisti rinomati.	

Tradotto dall'inglese (fonte: RCOG Guidelines n. 44, 2006)

**Bibliografia:** presso gli autori

### Dichiarazione di conflitti di interessi:

Petra Stute:

MSD: Advisory Board

Kade Besins: attività di conferenze, advisory board, borsa di studio per la ricerca

Zeller Max&Söhne: attività di conferenze, advisory board, borsa di studio per la ricerca

Schaper&Brümmer: borsa di studio per la ricerca

Medinova: borsa di studio per la ricerca

Schaer Pharma: attività di conferenze, borsa di studio per la ricerca

Mylan: redazione di un opuscolo per medici

Jenapharm: attività di conferenze

Vifor: attività di conferenze

Dr. Wolff: attività di conferenze, ricerca (responsabile della sperimentazione clinica e del centro studi)

Regula Bürki: nessun conflitto di interessi

Verena Geissbühler: nessun conflitto di interessi

*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.*