

IL TRATTAMENTO DEI SINTOMI MENOPAUSALI: NON TUTTI I NUTRACEUTICI SONO UGUALI

Carolina Bottoni

sabato 7 dicembre 2019

Bonus Pastor

la **MENOPAUSA** da un'altra **prospettiva**



DIRETTORE SCIENTIFICO

Giovanni Scambia

*Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli,
IRCCS Roma*



FARMACI

Matrici complesse

Singole molecole estrattive, sintetiche, biotecnologiche

Azione terapeutica, preventiva



SOSTANZE AD ATTIVITÀ FARMACOLOGICA PRESENTI IN ALIMENTI

Caffeina e droghe caffeiche

Capsaicina nel peperoncino rosso



NUTRIENTI USATI COME FARMACI

PUFA-3 (omega-3)

Vitamine



NUTRACEUTICI

Prodotti nutrizionali che offrono benefici salutari e medici, non sono sostanze di sintesi o chimiche, ma contengono nutrienti (spesso in forma concentrata); per lo più assegnati alla categoria degli alimenti.

PHARMA-NUTRITION INTERFACE

Healthy

Prevention of (chronic) Disease

Unhealthy

Diseased

Treatment of (chronic) diseases

Traditional
Diet

Functional
Food

Dietary
supplement

Pharma-
ceutical

Nutrition

Pharma-Nutrition Interface

Pharma



NUTRACEUTICA OGGI: DIMENSIONI DELLA RICHIESTA E DEL MERCATO



- Surveys suggest that 50% to 80% of midlife women use nonhormonal therapies for VMS .
- Most midlife women indicate that they do not feel fully informed or have concerns about various treatment options.
- A national survey of 781 midlife women revealed that:
 - ❖ 75% of them did not feel fully informed about herbal products,
 - ❖ 64% had concerns or were not sure about herb-drug interactions
 - ❖ 61% did not feel confident about herbal product dosing.

Indagine online sulla conoscenza e percezione del valore dei nutraceutici

Domanda <u>Hai mai preso un nutraceutico?</u>	N° Risposte	
	1699	
• Sì	816	48%
• No	883	52%

Domanda <u>Cosa ti aspetti da un nutraceutico?</u>	Risposte
Stare meglio in modo naturale	58%
Stare meglio senza gli effetti indesiderati dei farmaci	64%
Correggere gli errori alimentari	44%
Migliorare la qualità della vita	68%
Ridurre i rischi per la salute	55%
Sia ben tollerato	69%

Indagine online sulla conoscenza e percezione del valore dei nutraceutici

Domanda <u>Come scegli o sceglieresti un nutraceutico?</u>	N° Risposte	
	1699	86%
Guardo gli ingredienti		76%
Guardo il costo		65%
Chiedo consiglio al farmacista		80%
Chiedo consiglio al medico		44%
In genere ne parlo con le amiche		72%
Mi informo su internet		76%
Leggo le pubblicità sui giornali		62%

FARMACI /NUTRACEUTICI: IL GIUSTO APPROCCIO

Certificazione materie prime

EFSA (European Food Safety Authorities)
ISO (certificatori dei siti di produzione)
Autorità Sanitarie Statali
QA aziende committenti

Certificazione prodotti finiti

ISO (certificatori dei siti di produzione)
Autorità Sanitarie Statali (es. FDA)
QA aziende committenti

Le materie prime ed il prodotto finito, devono essere conformi

Normativa TSE/BSE (assenza agente eziologico encefalopatia spongiforme bovina)
Assenza Allergeni
Assenza OGM (organismi geneticamente modificati)
Assenza Solventi Residui

La qualità e' identificata da alcuni termini

GMP: norme di buona manifattura
(=tracciabilità delle merci e delle attività)

Specifiche: tutti i componenti devono essere definiti secondo standard di qualità chimico-fisica e microbiologica

Convalide : correttezza dei procedimenti

Studi di stabilità : verifica la conformità dei prodotti nel tempo

Dimostrazione di efficacia e sicurezza del nutraceutico

Sperimentazione preclinica: deve essere condotta in accordo alle *Good Laboratory Practice* (GLP)
Sperimentazione clinica su soggetti sani: deve essere condotta in accordo alle *Good Clinical Practice* (GCP)

EFSA (European Food Safety Authorities) **autorizza la commercializzazione del nutraceutico a livello europeo, previa valutazione scientifica**

NUTRACEUTICA OGGI

ATTENZIONE ...

al fatto che i prodotti naturali utilizzati siano:

- **realizzati da aziende farmaceutiche** che adottano ***standard* di titolazione e di controllo molto elevati**
- **progettati sulla base di ricerche scientifiche** utilizzando principi attivi altamente biodisponibili e bioattivi
- **rispondenti ai dosaggi indicati dalla più qualificata ricerca scientifica** mondiale

Alternative and complementary therapies for the menopause

Francesca Borrelli, Edzard Ernstb

CAM

Alternative and complementary medicine

has been defined by the National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) as

“a group of diverse medical and health care systems, practices, and products that are not generally considered to be part of conventional medicine”.

NCCAM classifies CAM into five major groups : alternative medical systems, mind–body interventions, biologically based therapies, manipulative and body based methods, and energy therapies

Acupuncture	Two systematic reviews [47,48]	No evidence of any significant effect on menopausal symptoms
Calcium	Several RCTs and a systematic review [84]	Significant reduction of bone loss
DHEA	Several RCTs	Results inconsistent
Fibre	Several RCTs	Discrepancy in results on hypocholesterolemia effects
Herbal remedies ^a	/	/
Homeopathy	Systematic review [54]	No conclusive evidence of a benefit on vasomotor symptoms
Physical exercise	Systematic review [89] Several systematic reviews [92–94]	No evidence of effects on vasomotor symptoms Combination of walking with other exercise modalities has positive effect on bone mineral density
Phytoestrogens	Systematic review for isoflavones [4] 4 RCTs for lignans [10–13]	No evidence of any significant effect on menopausal symptoms
Plant sterols and stanols	Several RCTs	Effective in reducing LDL-C and total cholesterol plasma levels
Probiotics and prebiotics	Several RCTs	Discrepancy in results
Vitamins	Systematic reviews [72,73,83]	Vitamin D (in combination with calcium) and vitamin K significantly reduce the incidence of fractures

Natural drug	Clinical evidence	Possible mechanism	Comments
Black cohosh (Cimicifuga racemosa L.)	Six randomized, double blind controlled trial	Partial agonist at the 5HT1A and m-opiate receptors	No clinical evidence in reducing climacteric symptoms, although a beneficial effect in early climacteric women seems to occur
Wild yam (Dioscorea villosa L.)	Randomized, placebo-controlled, double blind, cross-over trial	Contain diosgenin, a precursor of progesterone	No significant difference in hot flash and night sweats

Alternative and complementary therapies for the menopause

Francesca Borrelli ^{a,*}, Edzard Ernst ^b

Maturitas 66 (2010) 333–343

- ❖ **Regular fiber intake** **reduces** serum total cholesterol in hypercholesterolemic postmenopausal women.
- ❖ **vitamin K +calcium** and **vitamin D** or a combination of walking with other **weight-bearing exercise** in reducing BMD loss and the incidence of fractures in PM women.
- ❖ **Black cohosh** ->effective in relieving hot flashes, in early menopause.
- ❖ **Phytoestrogen** including isoflavones and lignans, appear to have only minimal effect on hot flashes but **have other positive health effects, e.g. on plasma lipid levels and bone loss.**

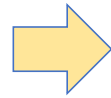
MAIN CAM THERAPIES USED TO ALLEVIATE PERIMENOPAUSAL SYMPTOMS

CAM therapy	Clinical evidence	Comments
Calcium	Several RCTs and a systematic review	Significant reduction of bone loss
DHEA	Several RCTs	Results inconsistent
Fibre	Several RCTs	Discrepancy in results on hypocholesterolemic effects
Phytoestrogens	Systematic review for isoflavones; RCTs for lignans	No evidence of any significant effect on menopausal symptoms
Equolo	Several randomized, double blind study	Significant reduction of hot flushes and other menopausal symptoms
Plant sterols and stanols	Several RCTs	Effective in reducing LDL-C and total cholesterol plasma levels
Probiotics and prebiotics	Several RCTs	Discrepancy in results
Vitamins	Systematic reviews	Vitamin D (in combination with calcium) and vitamin K significantly reduce the incidence of fractures

RUOLO NUTRACEUTICA

RISCHIO

INTERMEDIO



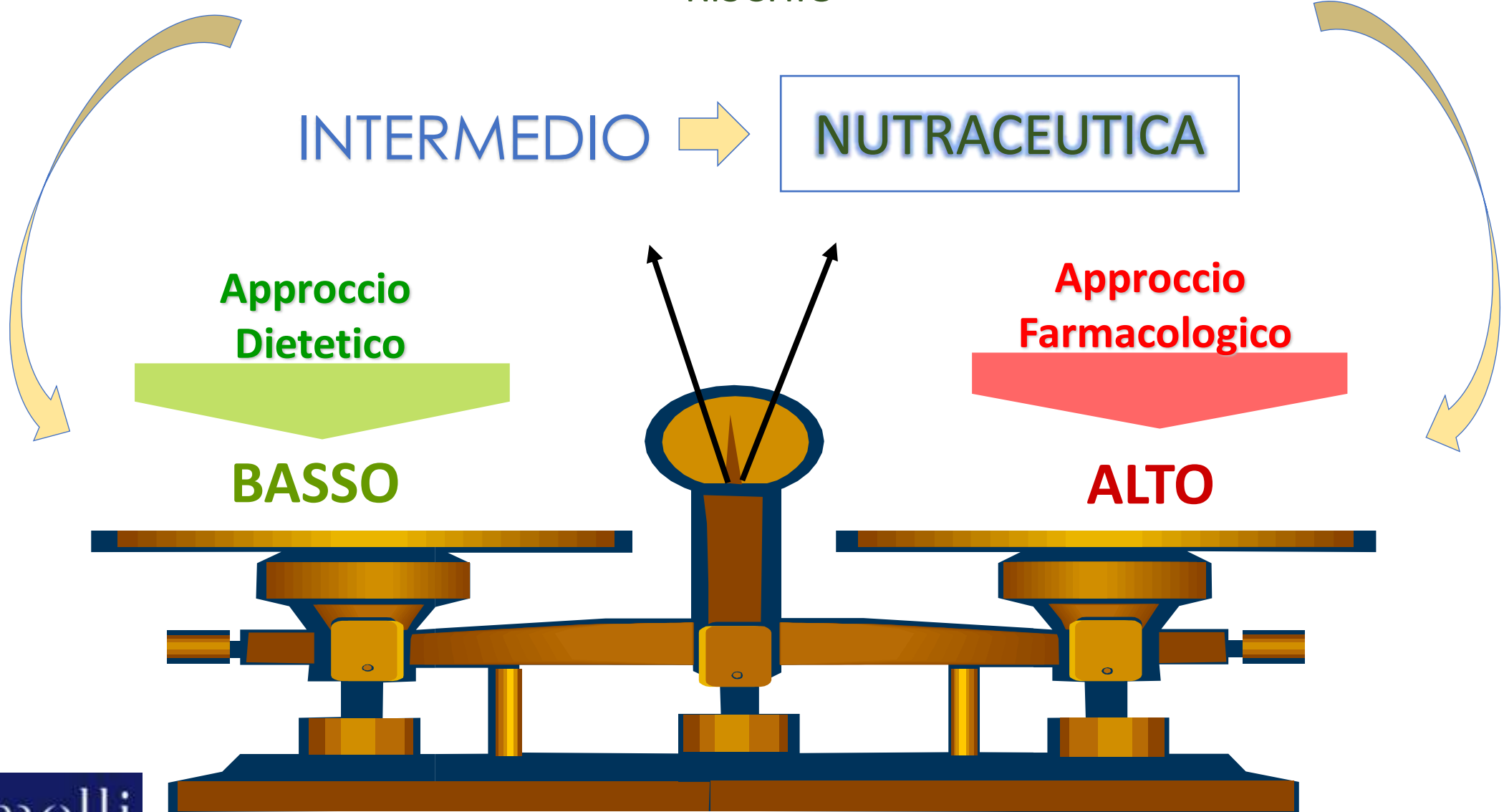
NUTRACEUTICA

Approccio
Dietetico

BASSO

Approccio
Farmacologico

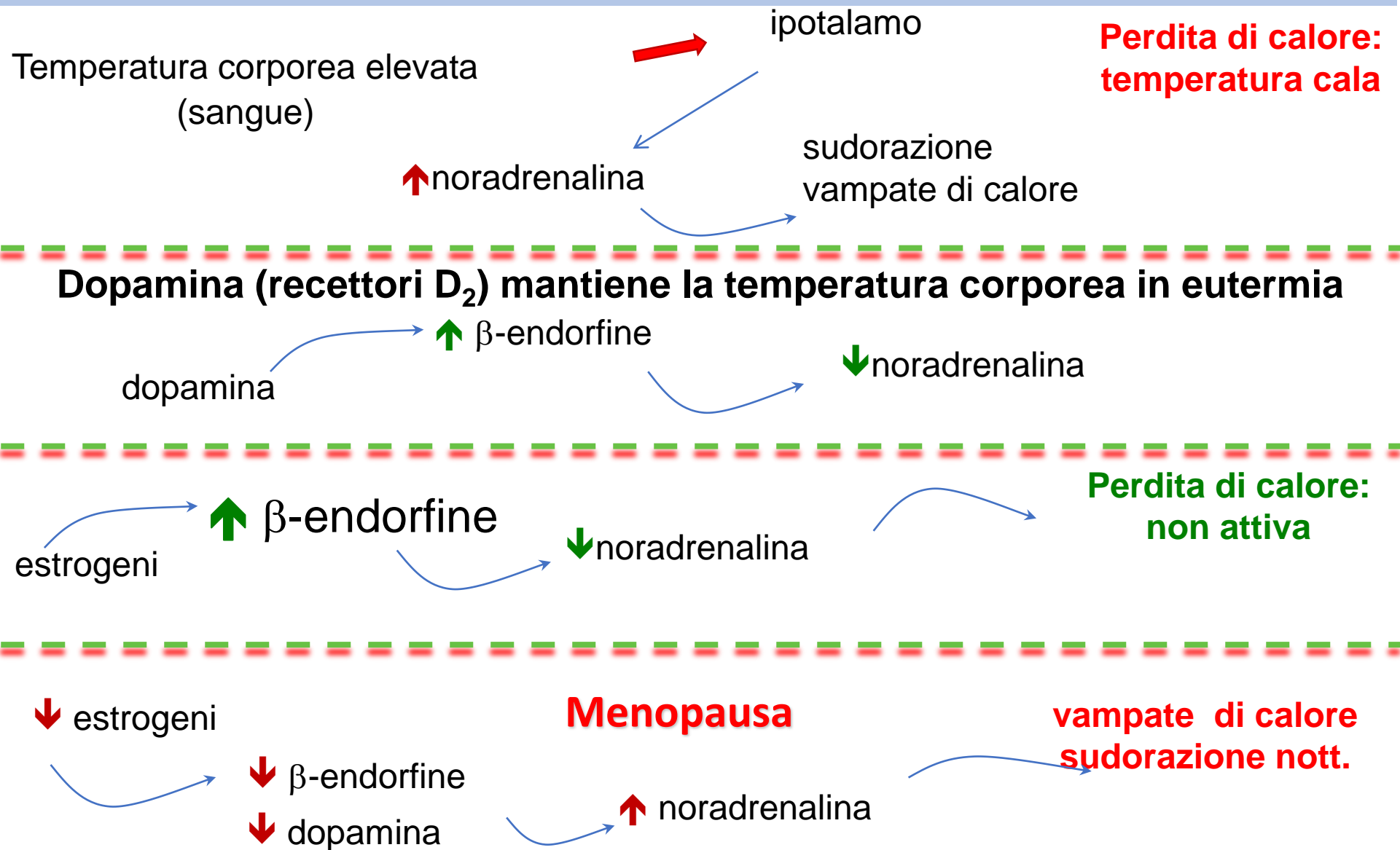
ALTO



- ❖ Negli stati occidentali, le donne hanno un tasso di sopravvivenza sempre più elevato, trascorrendo 1/3 della loro vita in carenza di estrogeni. Il 70% di loro mostra sintomatologia climaterica.
- ❖ I sintomi vasomotori come vampate e sudorazioni notturne costituiscono un problema comune in donne in peri- e postmenopausa e sono associati ad una diminuzione della qualità di vita.
(Karen M. Goldstein, Syst Rev. 2016 Apr 7;5(1):56.)
- ❖ Le vampate e le sudorazioni notturne sono sintomi sperimentati nell'80% delle donne in peri- e post menopausa.
(Woods NF, Mitchell ES Am J Med. 2005 Dec 19)
- ❖ L'età media di comparsa dei sintomi vasomotori è di 51 anni, e frequentemente possono durare più di 7 anni.

(Avis NE et Al., Study of Women's Health Across the Nation JAMA Intern Med. 2015 Apr)

Termoregolazione corporea



GREENE CLIMACTERIC SCALE

La Greene Climateric Scale fornisce una rapida quantificazione dei sintomi climaterici. Può essere utilizzata per valutare i cambiamenti dei diversi sintomi, prima e dopo un trattamento per la menopausa. Si considerano 3 principali aree:

Scale	Number of Items	Item Numbers
Psychological - Anxiety	6	1-6
Psychological - Depression	5	7-11
Somatic	7	12-18
Vasomotor	2	19, 20

Not at all = 0
A little = 1
Quite a bit = 2
Extremely = 3

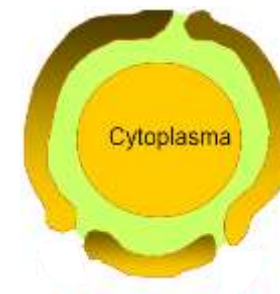


GREENE CLIMACTERIC SCALE

SYMPTOMS		Not at all 0	A little 1	Quite a bit 2	Extremely 3
Psychological	1. Heart beating quickly or strongly				
	2. Feeling tense or nervous				
	3. Difficulty in sleeping				
	4. Excitable				
	5. Attacks of anxiety, panic				
	6. Difficulty in concentrating				
	7. Feeling tired or lacking in energy				
	8. Loss of interest in most things				
	9. Feeling unhappy or depressed				
	10. Crying spells				
	11. Irritability				
Somatic	12. Feeling dizzy or faint				
	13. Pressure or tightness in head				
	14. Parts of body feel numb				
	15. Headaches				
	16. Muscle and joint pains				
	17. Loss of feeling in hands or feet				
	18. Breathing difficulties				
Vasomotor	19. Hot flushes				
	20. Sweating at night				
	21. Loss of interest in sex				

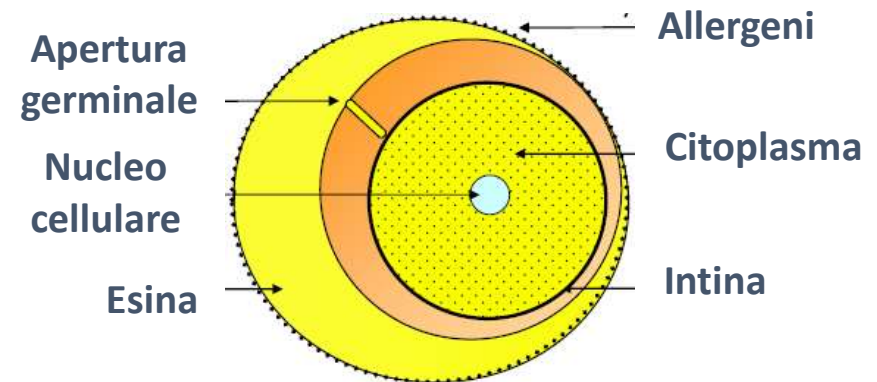
- Il polline ed i pistilli provengono da **specie selezionate**;
- La **coltivazione e la raccolta** viene effettuata secondo le raccomandazioni dell'EMA;
- **L'estrazione citoplasmatica** (componente attiva del granulo del polline) è effettuata in accordo con le GMP;
- La **filtrazione** rende possibile la separazione dalla capsula esterna che può essere potenzialmente allergenica.

**Granulo di polline
maturo**



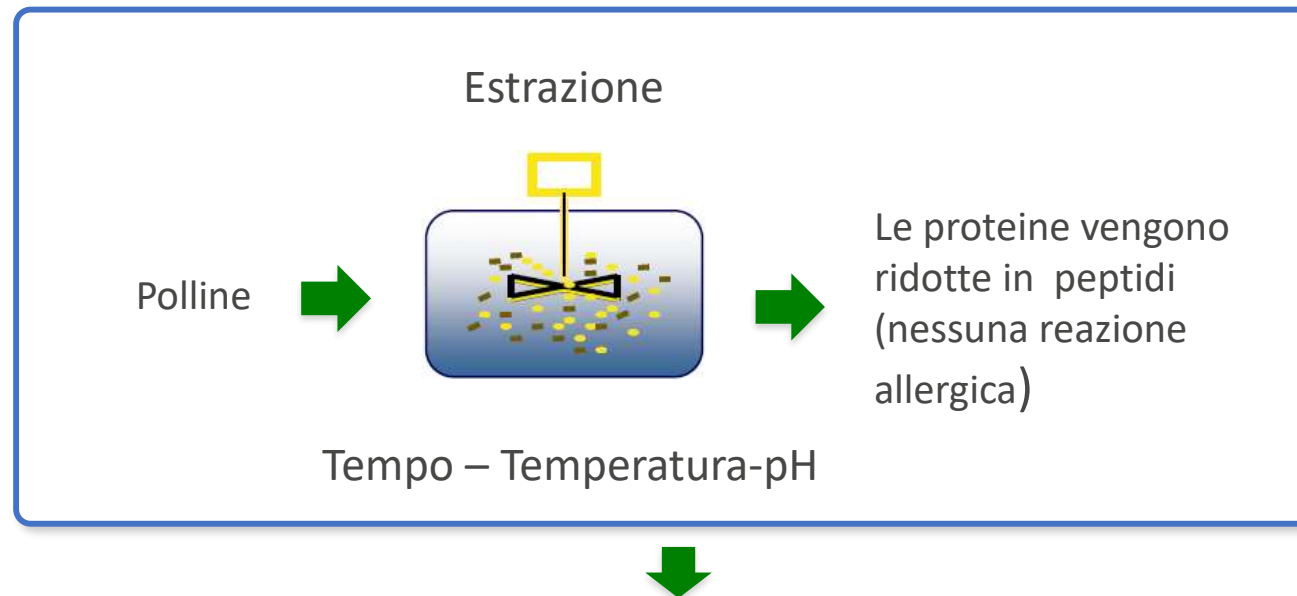
Contiene 3 agenti attivi :

- ❖ Estratto di polline purificato (GC Fem)
- ❖ Mix di polline citoplasmatico ed estratti di pistillo (PI 82)
- ❖ **Vitamina E**



L'ESTRATTO DI POLLINE

- Permette l'eliminazione di potenziali allergeni determinando l'assoluta sicurezza d'uso e nessuna controindicazione per i pazienti allergici.
- Assicura una concentrazione standard di agenti attivi in ogni compressa: 40 mg di GC Fem + 120 mg di PI + 5 mg di vitamina E



Abbattimento degli allergeni

Menopausa e disturbi del metabolismo

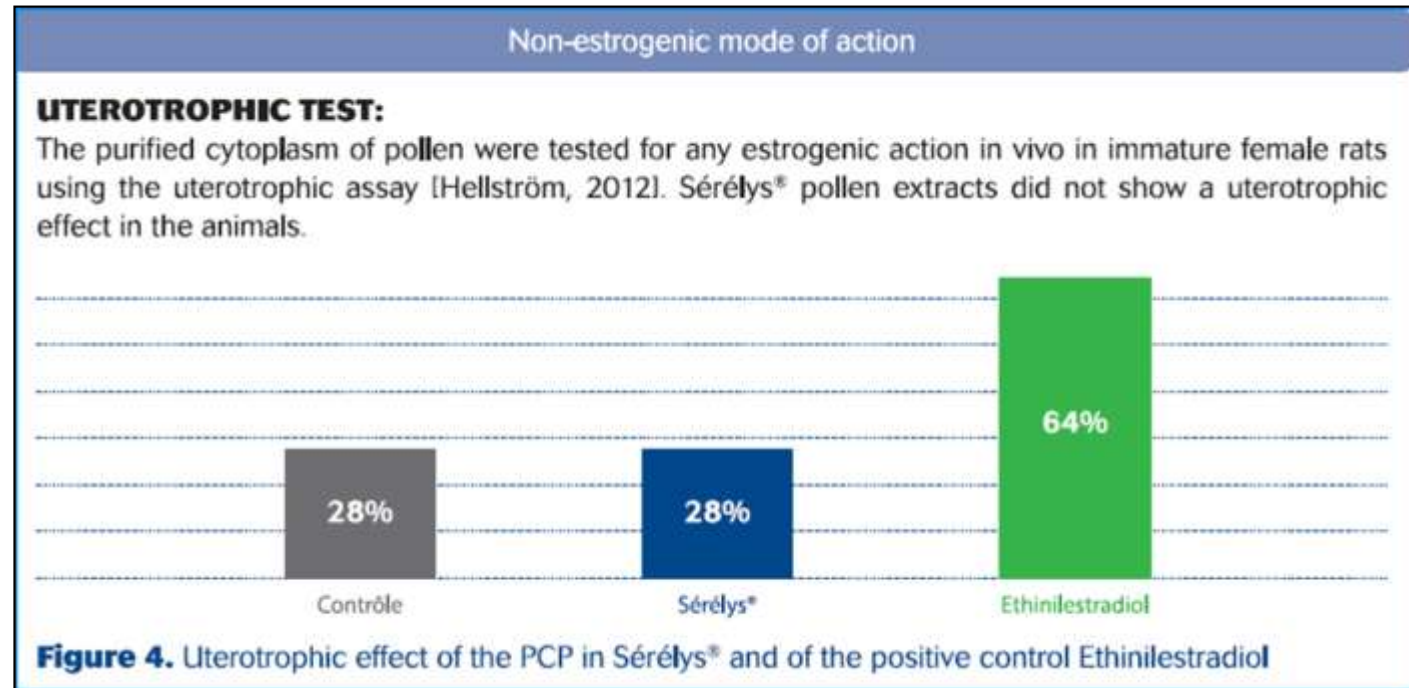
Elia D. et al. Genesis. 2008 November; 135: pp 12-15



- ❖ Sembra avere un effetto stimolante sui neuroni **serotoninergici** che controllano la temperatura corporea, l'umore ed altri effetti.
- ❖ Allevia i sintomi agendo a livello del sistema nervoso centrale similmente alla Paroxetina ed ad altri SSRI, che sembrano essere efficaci sui sintomi menopausali.
- ❖ L'area degli anti-radicali liberi deve ancora essere esplorata in relazione al potente effetto antiossidante dell'estratto di polline.
- ❖ Dosaggi ematici di FSH, estrogeni, testosterone e SHBG (Sex hormone-binding globulin) effettuati durante studi clinici non hanno evidenziato variazioni delle loro concentrazioni nei pazienti in terapia con estratto di polline.

L'ESTRATTO DI POLLINE: MECCANISMO D'AZIONE

- ❖ Dosaggi ematici di FSH, estrogeni, testosterone e SHBG (Sex hormone-binding globulin) effettuati durante studi clinici non hanno evidenziato variazioni delle loro concentrazioni nei pazienti in terapia con estratto di polline.



EFFETTI SULLE VAMPATE

Il trattamento a base di estratto di polline, riduce le vampate di calore e migliora la qualità della vita nelle donne in menopausa: studio randomizzato controllato verso placebo a gruppi paralleli.

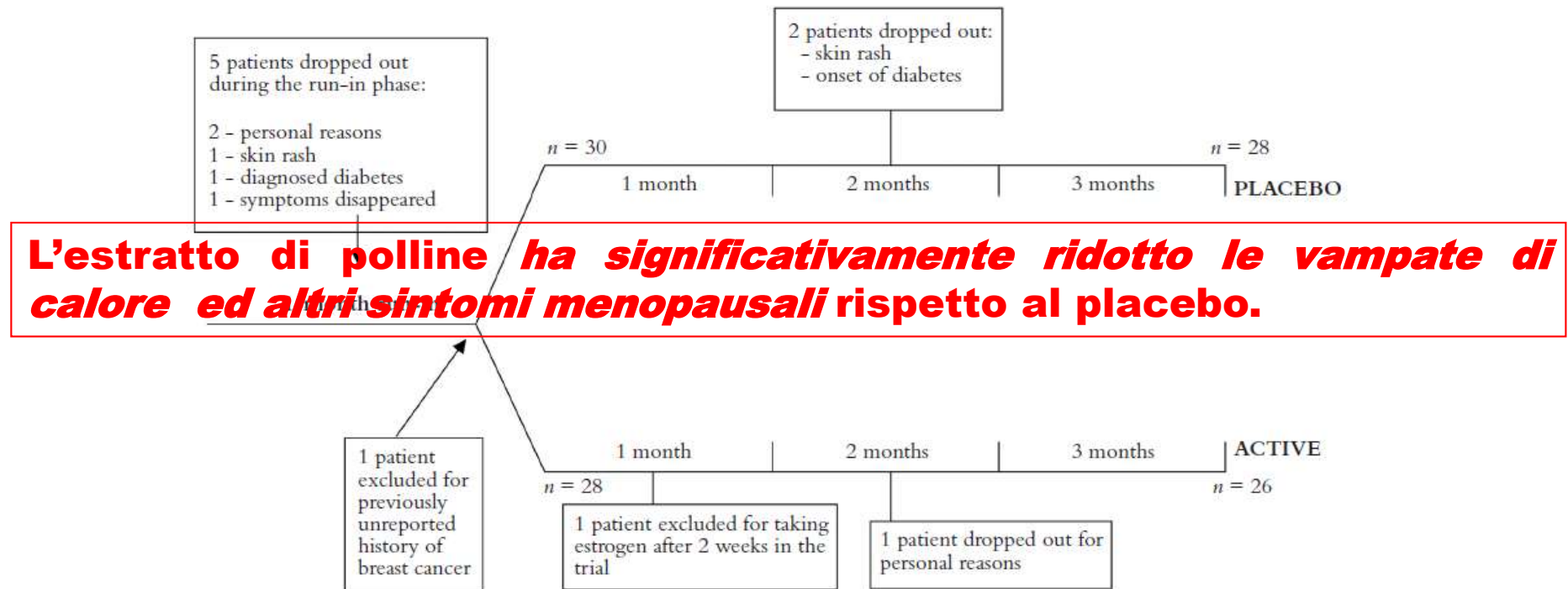
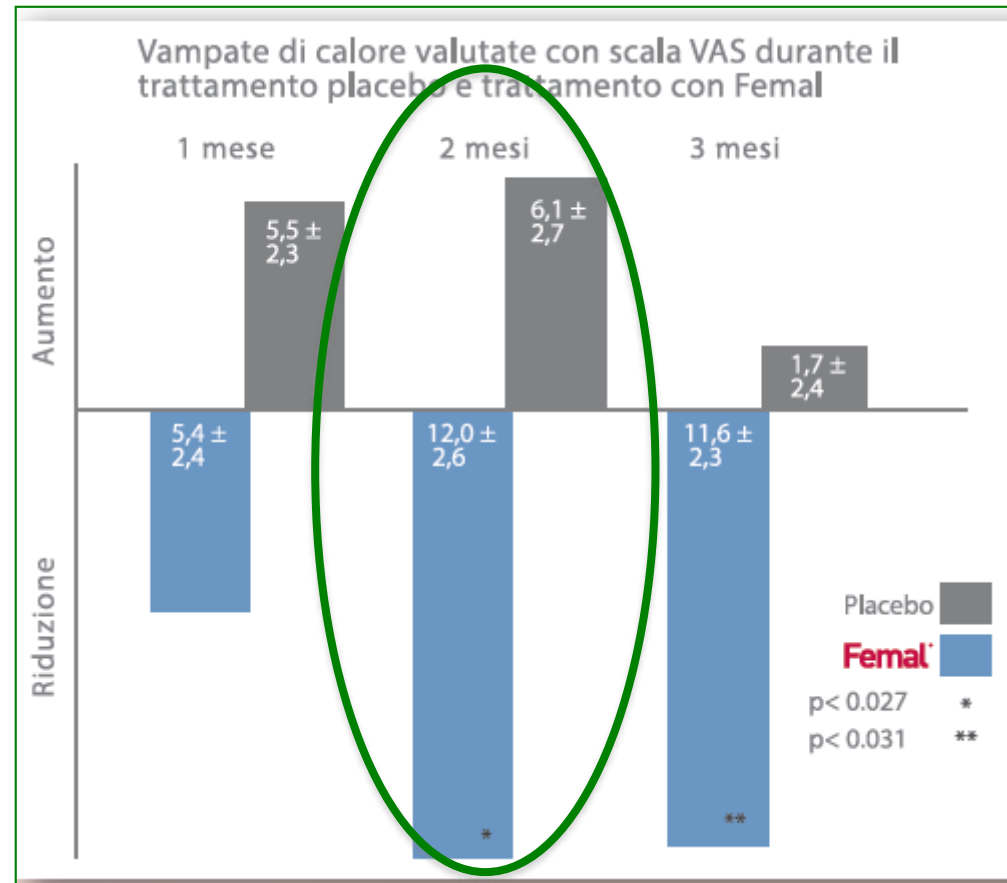


Figure 1 Flow-chart giving the design of the study and the drop-outs

EFFETTI SULLE VAMPATE



L'estratto di polline *ha significativamente ridotto le vampate di calore ed altri sintomi menopausali* rispetto al placebo.

TOLLERABILITÀ ED EFFICACIA

Valutazione della tollerabilità e dell'efficacia dell' estratto di polline nelle donne in menopausa dopo 12 settimane di trattamento.

Al momento dell'arruolamento:

- Il **68% aveva vampate di calore frequentemente** tra le 3 e le 6 volte al giorno o più di 6 episodi al giorno
- Il 32% aveva vampate da 0 a 2 episodi al giorno, di cui **il 3.4 % dei pazienti non manifestava vampate di calore**

Alla fine dello studio:

- Il **14.3% aveva vampate di calore frequentemente**, tra le 3 e le 6 volte al giorno o più di 6 episodi al giorno
- L'85,6% aveva da 0 a 2 episodi al giorno di cui il **25,9% dei pazienti non manifestava vampate di calore**

TOLLERABILITÀ ED EFFICACIA: RISULTATI

Tutti i parametri studiati ed in particolare ***le vampate di calore e le sudorazioni notturne sono migliorati significativamente*** tra la prima visita (C1) e la seconda (C2), ***effettuata dopo 84 giorni***.

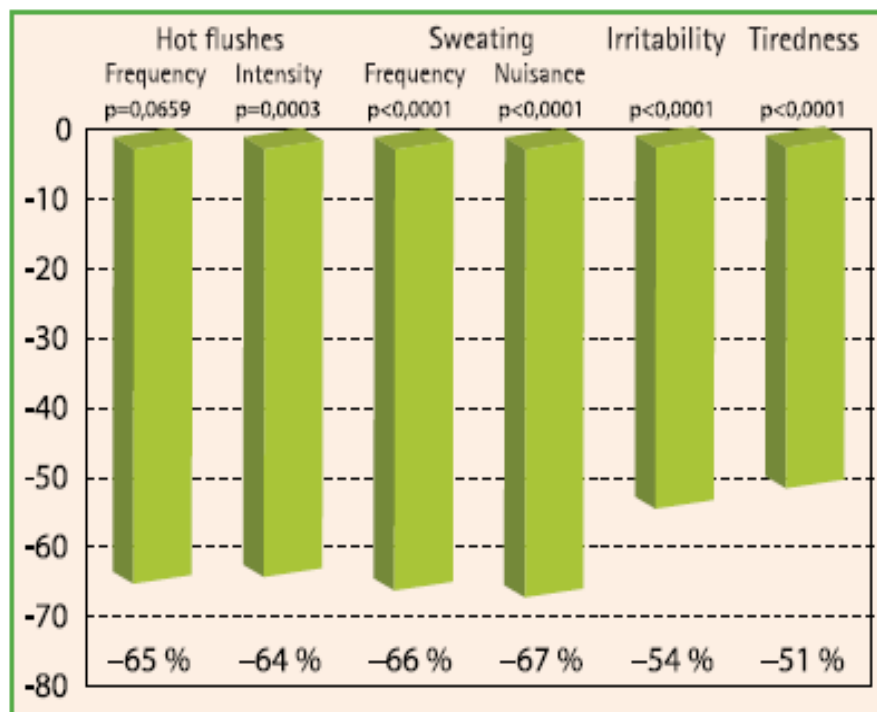


Figure 3: Reduction in symptoms on J84

Intensity of hot flushes

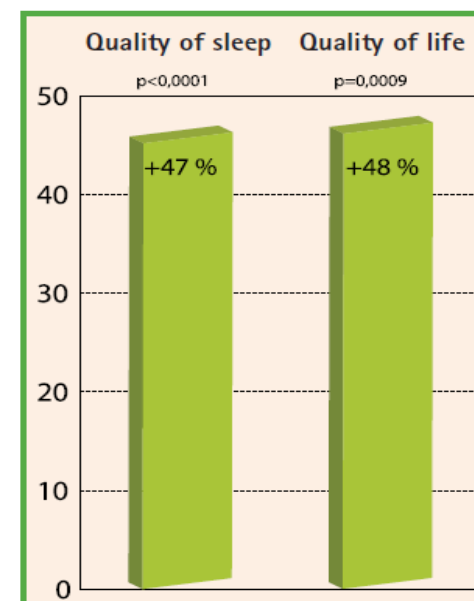
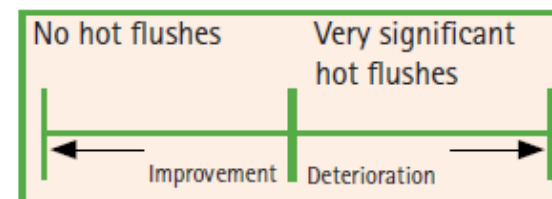


Figure 4: Improvement in the quality of sleep and quality of life on J84

Menopausa e disturbi del metabolismo: *sleep and quality of life on J84*

TOLLERABILITÀ ED EFFICACIA: RISULTATI

❖ La **tollerabilità** è stata valutata sulla base degli effetti collaterali riportati dalle pazienti e dei dati emersi durante l'esame clinico:

- **Eccellente per il 98.32%;**
- Buona per nessuna di loro;
- Discreta per lo 0.96%: irritabilità ed iperattività, disturbi gastrici conclusi con l'interruzione del trattamento, prurito e glaucoma;
- Scarsa per il 0.72 % dei pazienti.

Tolerance

1. *Excellent*
2. *Good*
3. *Average*
4. *Poor*

UN'ALTERNATIVA NON-ESTROGENICA ALLA TERAPIA ORMONALE

L'estratto di polline ad alti dosaggi ($500 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$) non ha causato alcuna crescita endometriale in ratti immaturi di sesso femminile.

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society
Vol. 19, No. 7, pp. 825-829
DOI: 10.1097/gme.0b013e31824017bc
© 2012 by The North American Menopause Society

The pollen extract —a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms

Ann-Cathrin Hellström, MD, PhD,¹ and Jonas Muntzing, PhD²

TABLE 2. Uterotropic effect of the pollen extracts in Femal, PI 82 and GC FEM, and its vehicle, and of the positive control ethinylestradiol and its vehicle

	Treatment ^b					
	Com oil	Ethinylestradiol $0.3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$	Ethinylestradiol $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$	CMC 0.5%	PI 82,GC FEM $5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$	PI 82,GC FEM $500 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$
Uterus weight, mg ^a						
With luminal fluid	36 ± 4	41 ± 5	64 ± 9^c	42 ± 9	36 ± 5	38 ± 6
Without luminal fluid	28 ± 3	33 ± 4	52 ± 8^c	32 ± 6	28 ± 4	29 ± 6

CMC, carboxymethylcellulose.

^aMean \pm SD (n = 10).

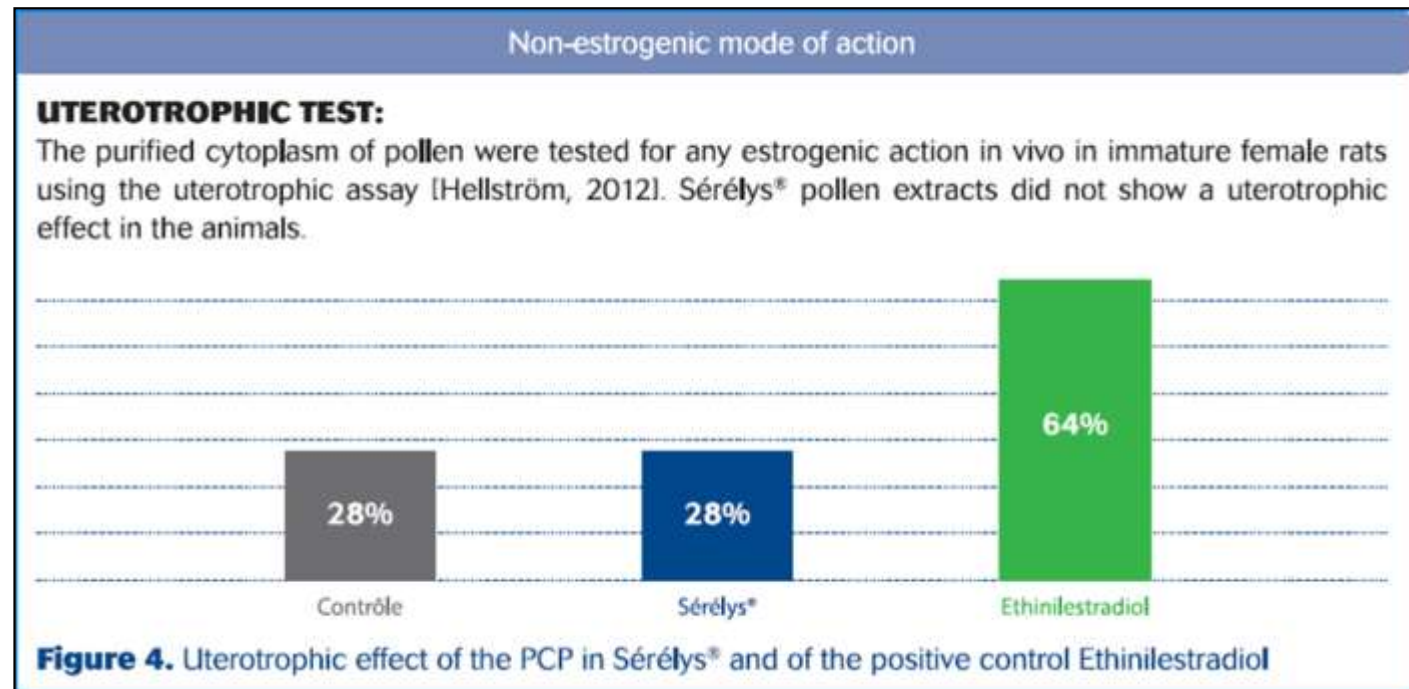
^bBy gavage once daily for 3 days.

^c $P < 0.01$ when compared with the uterine weight of the corn oil vehicle group.

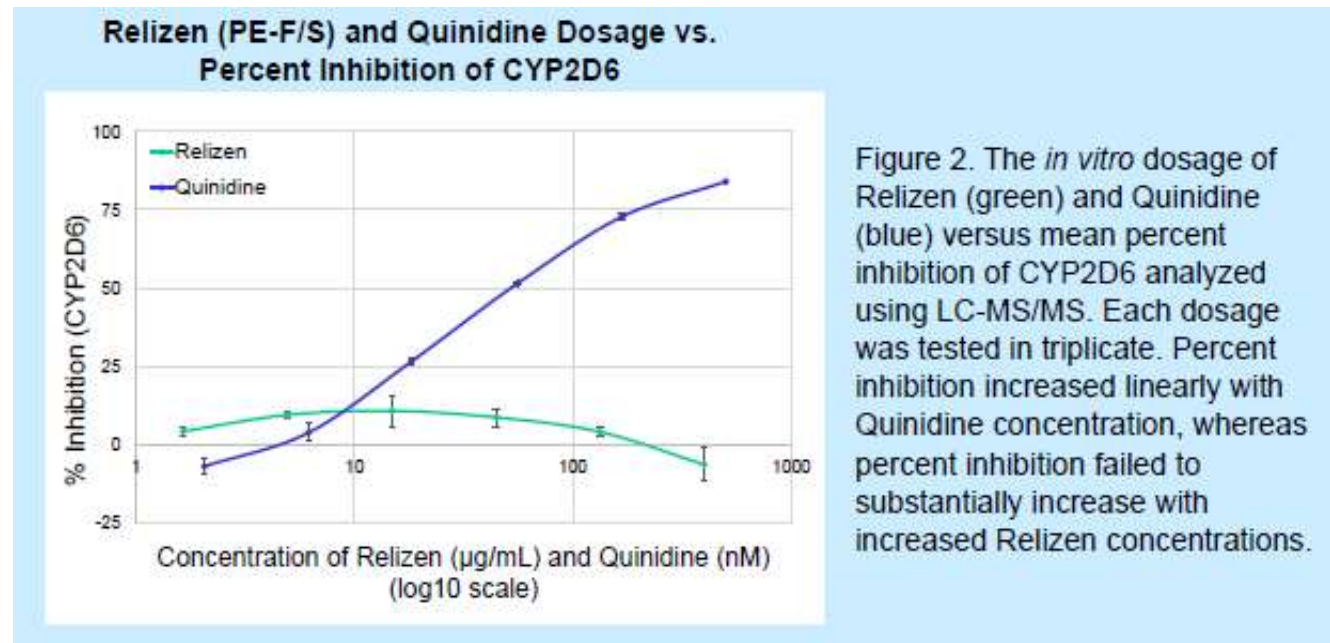
UN'ALTERNATIVA NON-ESTROGENICA ALLA TERAPIA ORMONALE

- ❖ Dosaggi ematici di FSH, estrogeni, testosterone e SHBG (Sex hormone-binding globulin) effettuati durante studi clinici non hanno evidenziato variazioni delle loro concentrazioni nei pazienti in terapia con estratto di polline.

SAFETY



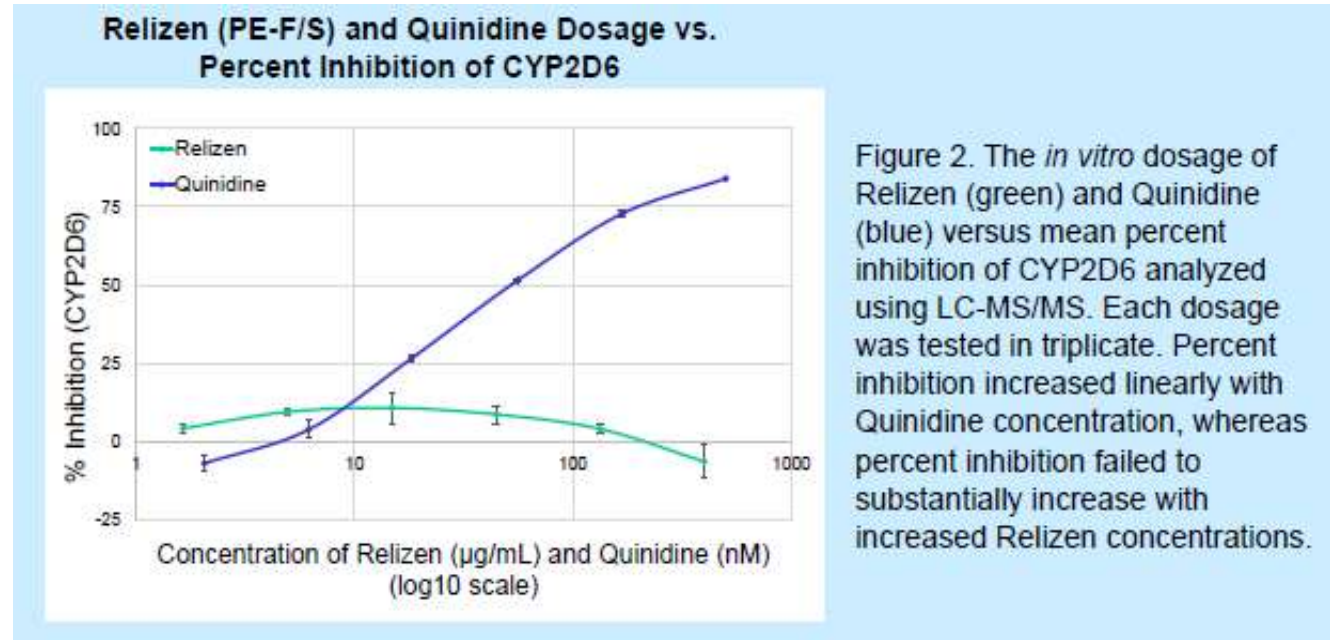
L'estratto di polline non interferisce con il tamoxifene



L'estratto di polline *non evidenzia inibizione del complesso enzimatico CYP*. Questo dato può avere un importante utilità clinica nelle donne che utilizzano tamoxifene per il trattamento del Carcinoma mammario o in chemioprevenzione che hanno sintomi vaso motori.

DOES THE POLLEN EXTRACT, A NON-HORMONAL TREATMENT FOR VASOMOTOR SYMPTOMS, INHIBIT CYP2D6 ENZYME SYSTEM?

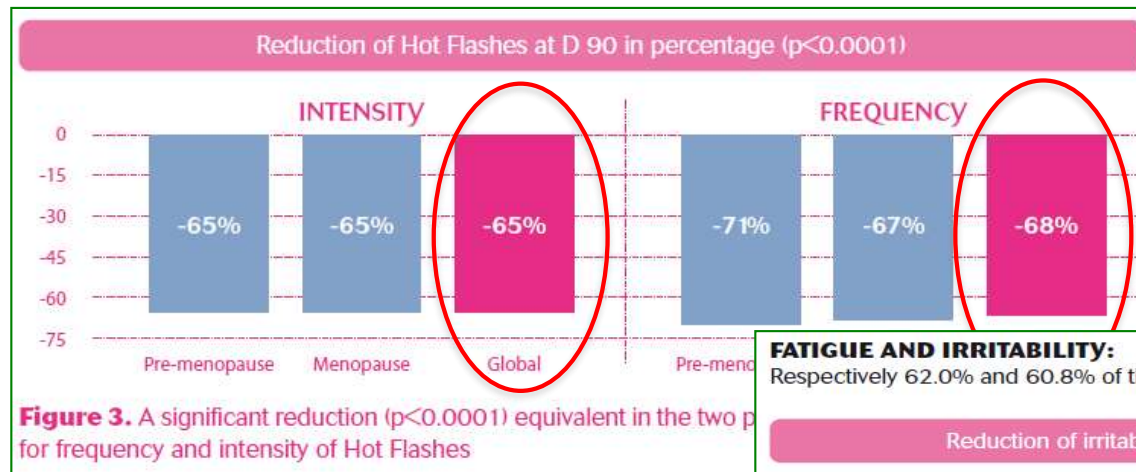
L'estratto di polline non interferisce con il tamoxifene



Gli *anti-depressivi* (Fluoxetina e Paroxetina) hanno dimostrato di mitigare i sintomi vasomotori indotti da Tamoxifene, ma sono potenti inibitori del CYP2D6 e possono ridurre l'efficacia del Tamoxifene stesso.

A NON-HORMONAL TREATMENT, EFFICIENT AND SAFE ON SYMPTOMS DURING PRE-MENOPAUSE AND MENOPAUSE

- Studio in aperto: **324 pazienti**
- Trattamento: ***The pollen extract 2cpr/die per 3 mesi***
- Valutazione: Sintomatologia climaterica con **scala VAS + questionario**



EFFICACY

FATIGUE AND IRRITABILITY:

Respectively 62.0% and 60.8% of the patients have experienced improvement in irritability and fatigue.

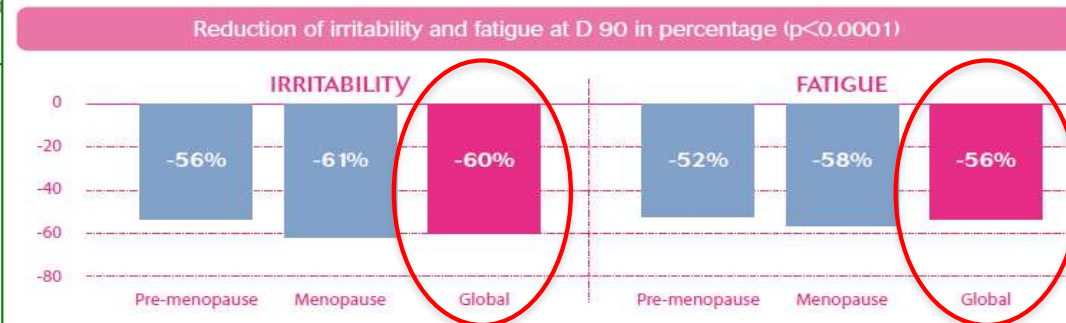


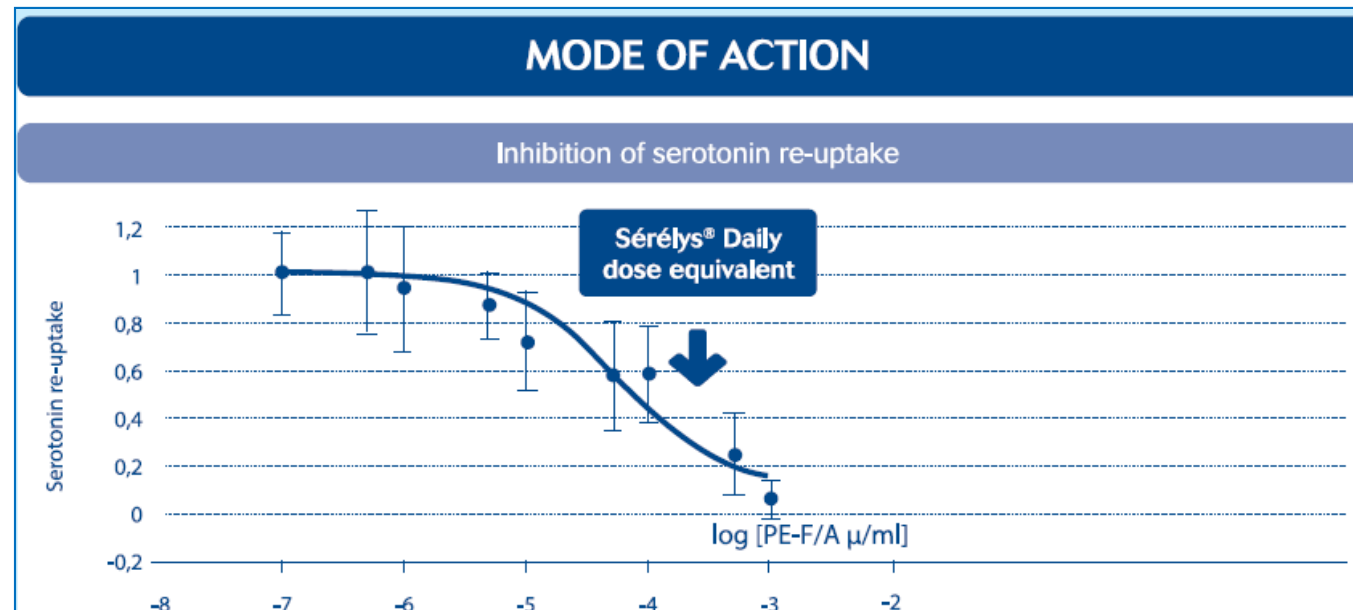
Figure 4. A significant reduction ($p < 0.0001$) equivalent in the two patient groups has been shown for irritability and fatigue

A NON-HORMONAL TREATMENT, EFFICIENT AND SAFE ON SYMPTOMS DURING PRE-MENOPAUSE AND MENOPAUSE

L'estratto di polline inibisce il re-uptake della serotonina nelle sinapsi della regione corticale in modello animale

Curva Concentrazione-risposta PE-F/A uptake della Serotonina

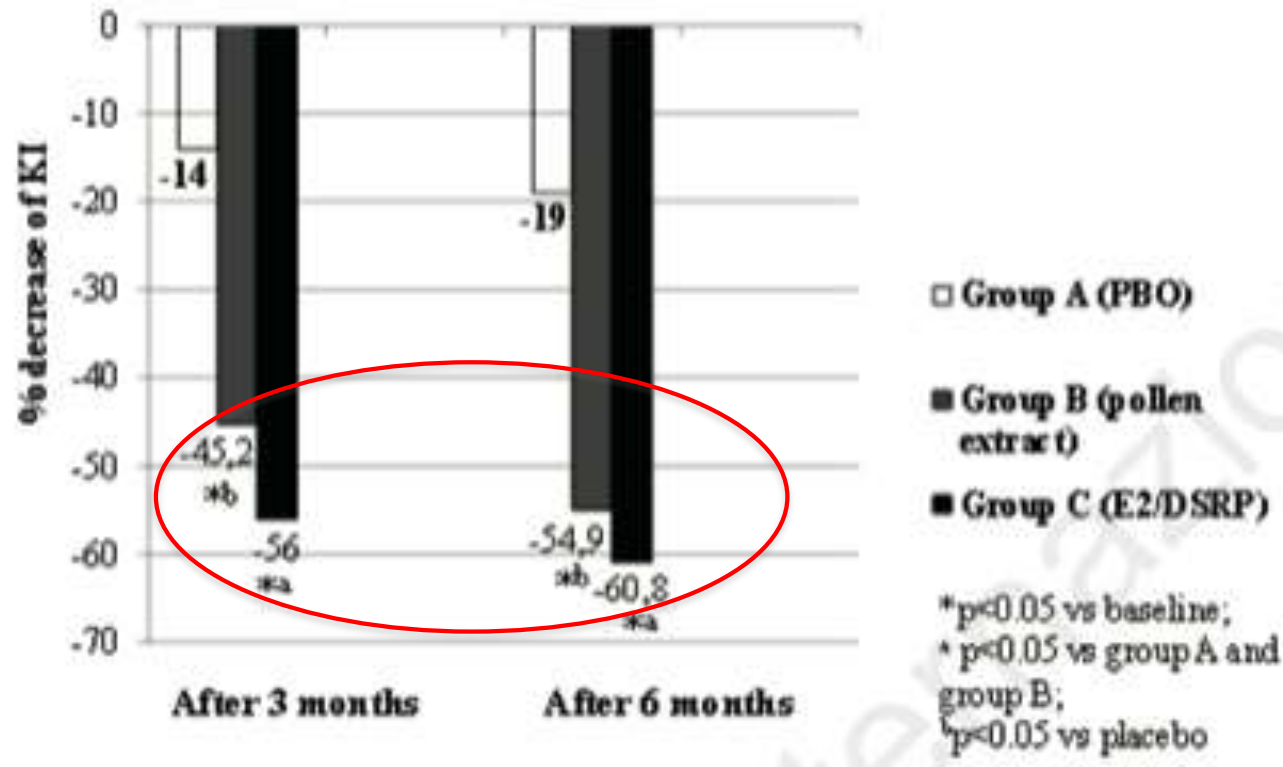
MODE OF ACTION



Menopausa e disturbi del metabolismo

Druckman R., EMAS 2015 abs

“GC Fem, PI 82, vitamin E” in menopause treatment: benefits for peri- and postmenopausal neurovegetative symptoms



Lo studio conferma che HRT è il gold standard per il trattamento dei sintomi menopausali, con effetti positivi sui sintomi neurovegetativi. Dovrebbe essere considerata in caso di controindicazione a HRT o preferenza del paziente.

CONCLUSIONI

- Meccanismo di azione: inibizione re-uptake della serotonina.
- Efficace sui sintomi climaterici.
- Opzione non estrogenica per ridurre la sintomatologia e migliorare la QoL in donne in pre- e post-menopausa.
- Possibile uso in pazienti con ca mammario → non interferenza con Tamoxifene, alta tollerabilità, assenza di attività estrogenica.



Menopausa e disturbi del metabolismo

- Aumentare il periodo di osservazione
- Ampliare gli obiettivi degli studi scientifici
- Riduzione dei costi
- Adeguato counselling alle pazienti



CIMICIFUGA RACEMOSA

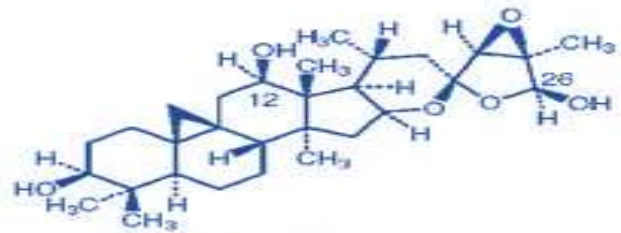


- *Appartenente alla famiglia delle Ranunculaceae, è originaria delle foreste decidue del Nord America orientale*
- *Ottenuto tramite estrazione con isopropanolo (40%) (iCR)*
- *E' composta da più di 40 glicosidi triterpenici e fenolici.*
- *Il nome deriva dal fatto che il suo forte odore allontana le cimici.*

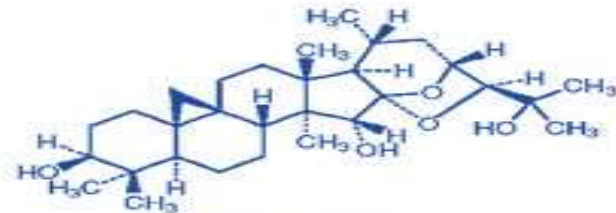
Non contiene fitoestrogeni



CHIMICA DEL PREPARATO



Acteol



Cimigenol



Actein



Cimicifugoside

*(Modified from the WHO Monograph on Rhizoma
Cimicifugae Racemosae)*

I glicosidi della cimicifuga sono ciclo-artenoli a struttura steroidea esterificati con xilosio.



CIMICIFUGA RACEMOSA

- Proprio in virtù della diversa purezza degli estratti disponibili (etanolico, fenolico, isopropanolico..), l'unico attualmente in commercio, coperto da brevetto internazionale, è l'estratto **ISOPROPANOLICO** di CR
- La metodica estrattiva si avvale del **rizoma** della pianta (parte meno ricca di derivati estrogenici) e come solvente per estrattivo alcol isopropilico al 40%
- Grazie a questo metodo estrattivo si ottiene un **estratto assolutamente privo di fitoestrogeni** e ricco di principi attivi

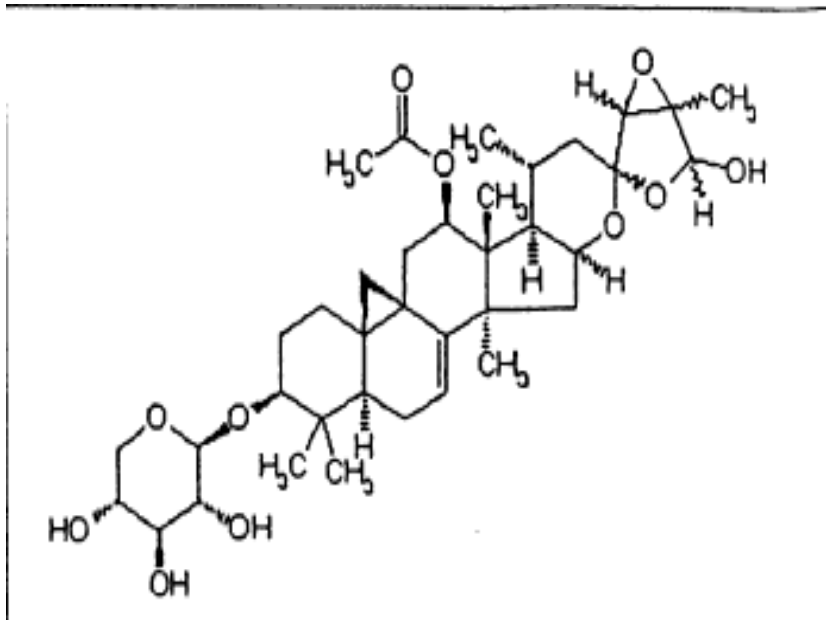
In altri paesi del mondo, CR è registrata come **farmaco e quindi sottoposta a controlli di farmacovigilanza**

Terapie alternative e complementari della menopausa



STORIA DELLA CR

- Nel 2001, *l'ACOG* ammette l'uso di CR per il trattamento della sintomatologia vasomotoria post-menopausale (Livello di evidenza C)



La maggior parte degli studi disponibili, sulla base di misurazioni standardizzate, (KI) hanno dimostrato un effetto di CR sovrapponibile al trattamento estrogenico a basso dosaggio
(Nappi et al 2005)

- sui sintomi tipici del climaterio, come
 - **vampate,**
 - **sudorazioni notturne e**
 - **alterazioni del tono dell'umore** (AZIONE CENTRALE)



DOSAGGIO & EPATOTOSSICITA'

- Il dosaggio attualmente consigliato, è **40 mg/die** (1 cp, 2 vv al giorno da 20 mg)
- L'EMA (European Medicines Agency) e l'HMPC (Herbal Medicinal Products Committee) hanno attentamente esaminato 69 casi di sospetta epatotossicità da CR, concludendo che **non è possibile rintracciare una chiara correlazione con l'uso di tale estratto e che pertanto attualmente l'associazione tra epatotossicità e CR è da ritenersi poco probabile**

TABLE 2. Final causality assessment for BC in the study group of 69 cases of primarily suspected BC hepatotoxicity

Causality for BC	Patients with final causality assessment
Excluded (n = 27)	Cases 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 36, 40, 42, 49, 61, 63
Unlikely (n = 21)	Cases 1, 8, 11, 17, 21, 22, 23, 24, 28, 32, 33, 35, 43, 44, 45, 46, 50, 54, 62, 68, 69
Unrelated (n = 8)	Cases 34, 37, 38, 39, 55, 59, 66, 67
Unassessable (n = 12)	Cases 41, 47, 48, 51, 52, 53, 56, 57, 58, 60, 64, 65
Possible (n = 1)	Case 10

Teschke, Menopause 2010
Naser et al, 2011



Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract.

Naser B¹, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte KU, Osmers R.

Una meta- analisi di **5** studi clinici randomizzati DC che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del iCR nelle donne in perimenopausa e postmenopausa .
la funzionalità epatica e' stata valutata tramite misurazione di **GPT GOT GGT** al basale e dopo **3 e 6 mesi di trattamento**



CONCLUSIONI

I risultati di questa meta-analisi non hanno mostrato alcuna prova che iCR ha alcun effetto negativo sulla funzione epatica .



MECCANISMO D'AZIONE DI CR

Il meccanismo d'azione specifico di CR è rimasto a lungo sconosciuto

I dati attuali confermano che la CR si comporta come un SERM naturale, in grado quindi di esercitare azione estrogenica/antiestrogenica a livello dei diversi distretti tissutali

In particolare, è stata evidenziata un'azione a livello del SNC, mediata da un

-  **tono serotoninergico**

-  **tono GABAergico**

-  **tono Dopaminergico**

in grado di agire sul **set-point termoregolatorio centrale** (azione neurovegetativa sulla sintomatologia climaterica) e **sull'aumento dell'azione oppioide** con miglioramento delle alterazioni del tono dell'umore

Jarry et al 2003, Reame, 2005

DOSAGGIO & MECCANISMO D'AZIONE DI CR

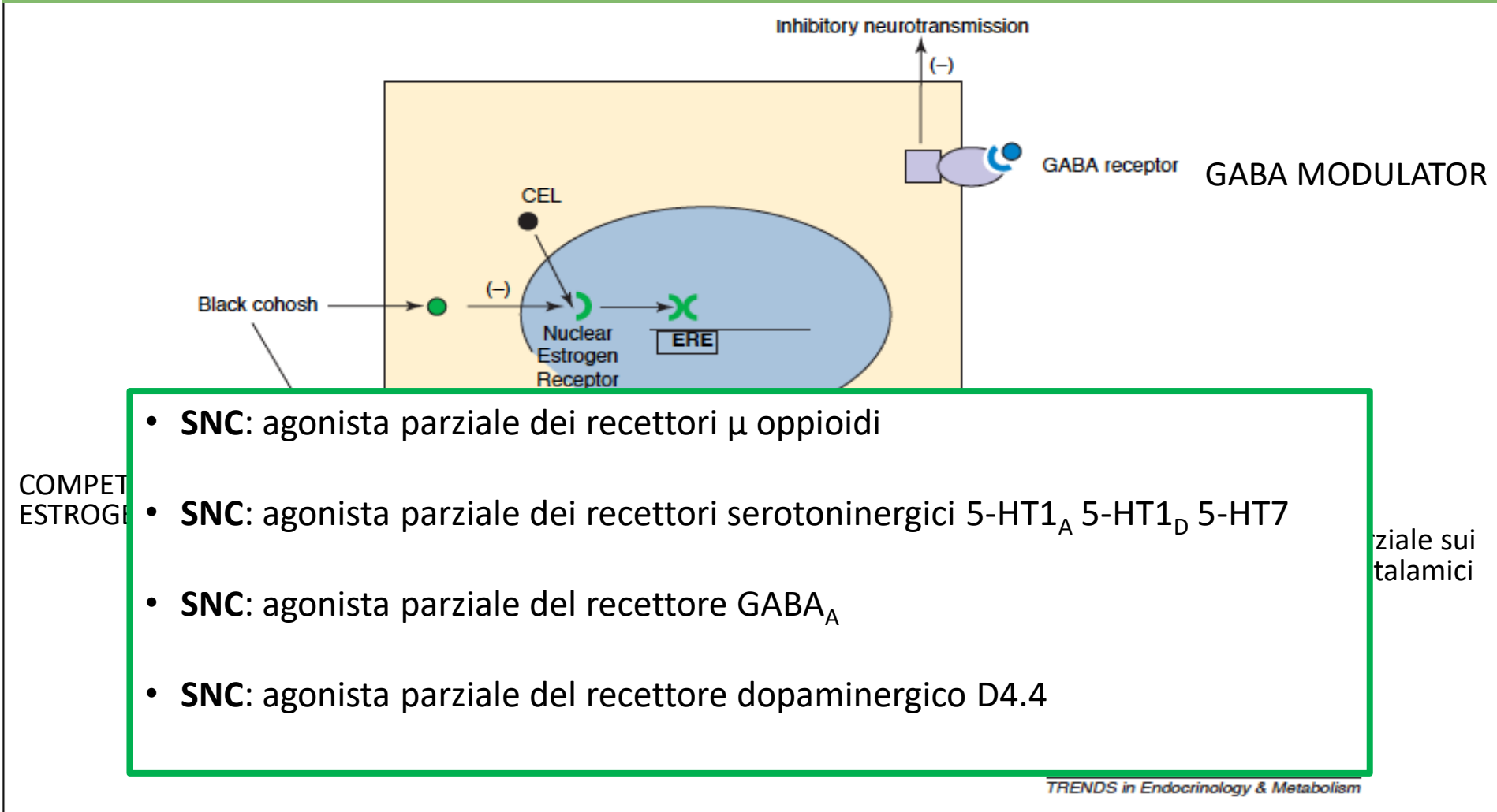
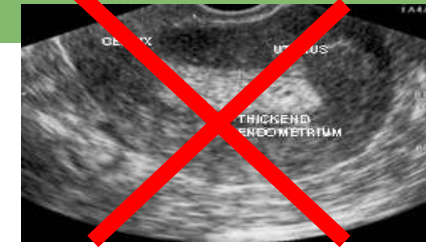
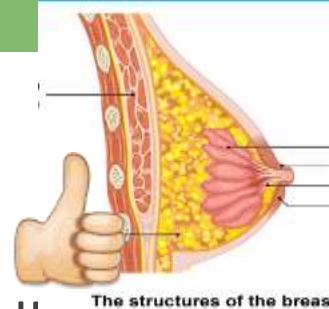


Figure 2. The effect of black cohosh on cell function has two distinct putative pathways. On the left-hand side of the figure, estrogen receptor-mediated effects depend on competing residual endogenous estrogen. In contrast to phytoestrogens, so far, only competitive inhibitory effects have been observed; no agonistic function under estrogen-free conditions has been found. In addition, on the right-hand side of the figure, neuroreceptors, such as serotonin, GABA or dopamine receptors, are further targets for black cohosh extracts. Agonistic, cAMP-increasing and/or -decreasing effects have been described, possibly exerting anti-depressive or anxiolytic effects or influencing the diurnal rhythm. These might account for the effect of black cohosh on vasomotoric and psychic disorders. CEL, competing estrogenic ligand; ERE, estrogen-responsive element; GABA, γ amino butyric acid.



CR, EFFETTI AVVERSI?



Numerosi studi confermano

- **NESSUNA** AZIONE PROLIFERATIVA a livello endometriale
- AZIONE **ANTIPROLIFERATIVA** a livello del tessuto mammario
- CR **non sembra aumentare la tossicità** dei più comuni chemioterapici utilizzati nel trattamento della neoplasia mammaria e del tamoxifene
- CR non induce cambiamenti dei livelli plasmatici di FSH, LH, Prolattina, SHBG ed estradiolo

Niblein et al, 2004

Dog et al, 2003



CR & SINTOMATOLOGIA NEUROVEGETATIVA

CR comporta un calo significativo nella sintomatologia climaterica

Oktem et al, 2007

L'opinione delle più accreditate società scientifiche sottolinea l'efficacia di azione della CR in quelle categorie di donne che presentano controindicazioni assolute all'assunzione di terapie ormonali



Studi di confronto vs tibolone mostrano un'equivalenza di azione sulla sintomatologia vasomotoria a fronte di un'azione **ininfluente** sulla densità mammaria

Bai et al, 2007

EFFICACY OF BLACK COHOSH-CONTAINING PREPARATIONS ON MENOPAUSAL SYMPTOMS: A META-ANALYSIS

Altern Ther Health
Med. 2010

- Meta-analisi dell'efficacia di CR sui sintomi menopausali
- Tra 288, sono stati Inclusi 9 studi randomizzati placebo non controllati
- Sei hanno dimostrato un miglioramento significativo nel gruppo CR rispetto al gruppo placebo .

TABLE 2 Outcome, Quality Score, and Funding Sources for Studies Included in the Review

Study No.	Principal Outcome	Measurement of the Outcome	Significance	Quality Score	Funding Source
1 ¹⁸	Kupperman Index	Intervention group: Baseline: 26.46±10.64 4 weeks: 12.46±6.96 12 weeks: 6.37±4.16 Change: 20.09±4.16 Control group: Baseline: 25.38±10.16 4 weeks: 19.63±11.09 12 weeks: 17.14±11.61 Change: 8.24±7.57	.002† <.001† <.001†	3	Private funding
2 ¹¹	Number of hot flushes	Intervention group: Baseline: 5.57±2.57 (mean number of hot flushes) 4 weeks: 43±3 (percentage change from baseline) 12 weeks: 73±5 (percentage change from baseline) Control group: Baseline: 5.06±2.98 (mean number of hot flushes) 4 weeks: 18±4 (percentage change from baseline) 12 weeks: 38±5 (percentage change from baseline)	.026†	3	The intervention capsules were donated by a private company
3 ¹⁷	Kupperman Index	Intervention group: Baseline: 30 (24 to 36) 12 weeks: 8 (6 to 10) Control group: Baseline: 31 (26 to 36) 12 weeks: 26 (23 to 29)	<.05†	5	Not mentioned
4 ¹⁶	Menopausal Rating Scale	Intervention group (change from baseline): 8 weeks: -0.16±0.13 16 weeks: -0.23±0.13		4	Private funding

4 th	Menopausal Rating Scale	<p>Intervention group (change from baseline):</p> <p>8 weeks: -0.16±0.13</p> <p>16 weeks: -0.23±0.13</p> <p>Control group (change from baseline):</p> <p>8 weeks: -0.10±0.13</p> <p>16 weeks: -0.09±0.12</p>	<p><.001†</p> <p><.001†</p>	4	Private funding
5 th	Mean change in intensity of vasomotor symptoms	<p>Black cohosh vs placebo</p> <p>3 months: -0.96 (-2.03 to 0.11)</p> <p>6 months: -0.48 (-1.63 to 0.66)</p> <p>12 months: -0.80 (-1.30 to 0.93)</p> <p>All: -0.54 (-1.47 to 0.38)</p> <p>MBA vs placebo</p> <p>3 months: 0.41 (-0.67 to 1.50)</p> <p>6 months: 0.80 (-0.36 to 1.96)</p> <p>12 months: 0.09 (-1.03 to 1.20)</p> <p>All: 0.43 (-0.50 to 1.37)</p> <p>MBAS vs placebo</p> <p>3 months: -0.53 (-1.60 to 0.54)</p> <p>6 months: 0.32 (-0.83 to 1.47)</p> <p>12 months: 0.49 (-0.62 to 1.60)</p> <p>All: 0.09 (-0.83 to 1.02)</p> <p>CEE vs placebo</p> <p>3 months: -4.55 (-6.51 to -2.59)</p> <p>6 months: -3.86 (-5.73 to -2.00)</p> <p>12 months: -3.76 (-5.76 to -1.76)</p> <p>All: -4.06 (-5.93 to -2.19)</p>		5	Government funding

TABLE 2, continued

Study No.	Principal Outcome	Measurement of the Outcome	Significance	Quality Score	Funding Source
6 ^{3d}	Modified Kupperman Index Scale, change at 12 weeks compared with baseline	Intervention group: Baseline: 28.1±5.7 3 weeks: 23.8±6.9 12 weeks: 20.7±8.9 Percentage change from baseline -26 (-33 to -18) Controls: Baseline: 27.9±5.8 3 weeks: 22.5±8.2 12 weeks: 20.6±8.8 Percentage change from baseline -26 (-35 to -18)	.88‡	4	Private funding
7 ^{4d}	Hot flashes, weekly weighted scores, Kupperman Index	Intervention group: 12 weeks 37% reduction in hot flashes 26% reduction in Kupperman Index Controls: 12 weeks 30% reduction in hot flashes 17% reduction in Kupperman Index		4	Not mentioned
8 ⁴ⁱ	Menopausal Rating Score I (MRS)	Beta coefficient of the regression model (including interaction terms, medically relevant model) 12 weeks Treatment: -0.0788 (-0.12 to -0.0374) MRS at baseline: -0.301 (-0.395 to -0.207)	<.001§ <.001§	5	Not mentioned
9 ^{4c}	Validated Menstrual Rating Score (MRS)	(Data extracted from graphs) Intervention group: 12 weeks Change from baseline: -1.8 (-1.7 to -2.0) Controls: 12 weeks Change from baseline for CE: -1.78 (-1.7 to -1.9) Change in baseline for placebo group: -1.5 (-1.35 to -1.6)	.0506‡ .0513‡	3	Government funding

EFFICACY OF BLACK COHOSH-CONTAINING
PREPARATIONS ON MENOPAUSAL SYMPTOMS:
A META-ANALYSIS

Altern Ther Health
Med. 2010

Preparazioni contenenti CR hanno migliorato i sintomi globali del 26% (C.I al 95% Il % -40 %)



CIMICIFUGA RACEMOSA AND BREAST CANCER



An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women

2007

Hirschberg AL, Edlund M, Svane G

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society

Studio prospettico, open, non controllato con lo scopo di determinare

- gli effetti di iCR sulla **densità mammaria**
- la **proliferazione epiteliale della mammella**
- in donne **sane**, in **menopausa spontanea**, con sintomi climaterici.
- valutazione in condizioni basali e a 6 mesi
- 74 donne in post menopausa
- assumevano 40 mg di CR al giorno



An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women

2007

Hirschberg AL, Edlund M, Svane G

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society

Sono stati valutati:

- proliferazione delle cellule mammarie utilizzando l'anticorpo monoclonale ki-67 / mib-1 mediante biopsie con ago aspirato
- densita' mammaria via esame mmx
- spessore endometrio con ECO TV.



An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women

2007

Hirschberg AL, Edlund M, Svane G

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society

risultati:

- Nessun aumento della densità mammaria e' stato dimostrato
- Non vi era alcun aumento nella proliferazione delle cellule mammarie
- La variazione media dello spessore endometriale +/- SD era 0.0 +/- 0,9 millimetri

conclusioni:

- i risultati suggeriscono che **l'estratto iCR NON causa effetti negativi sul tessuto mammario.**
- Inoltre, i dati **non indicano alcun problema endometriale** o generale di sicurezza durante i 6 mesi di trattamento.





CR & BREAST CANCER

- Numerosi studi in vitro hanno confermato l'effetto **antiproliferativo** di CR sia nelle linee cellulari MCF-7 (ER+) che nelle linee cellulari MDA-MB-453 (ER-) di adenocarcinoma mammario

Liu et al, 2001; Ju et al, 2006; Einbond et al, 2008; Rathe et al, 2003; Bodinet et al 2002

- Nessuna influenza sulla densità mammaria
Lundstrom et al, 2011



Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints – a prospective observational study

MATTHIAS ROSTOCK

Gynecological Endocrinology, 2011

A prospective observational study was carried out in 50 breast cancer patients with tamoxifen treatment (Surgery, RCT or only CHT).

Every patient received isopropanolic extract of black cohosh (1–4 tablets, 2.5 mg) for 6 months. After the first treatment phase of 4 weeks, the dosage of the study medication could be changed by patients.

Patients recorded their complaints before therapy and after 1, 3, and 6 months of therapy using the menopause rating scale (MRS II).



Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints – a prospective observational study

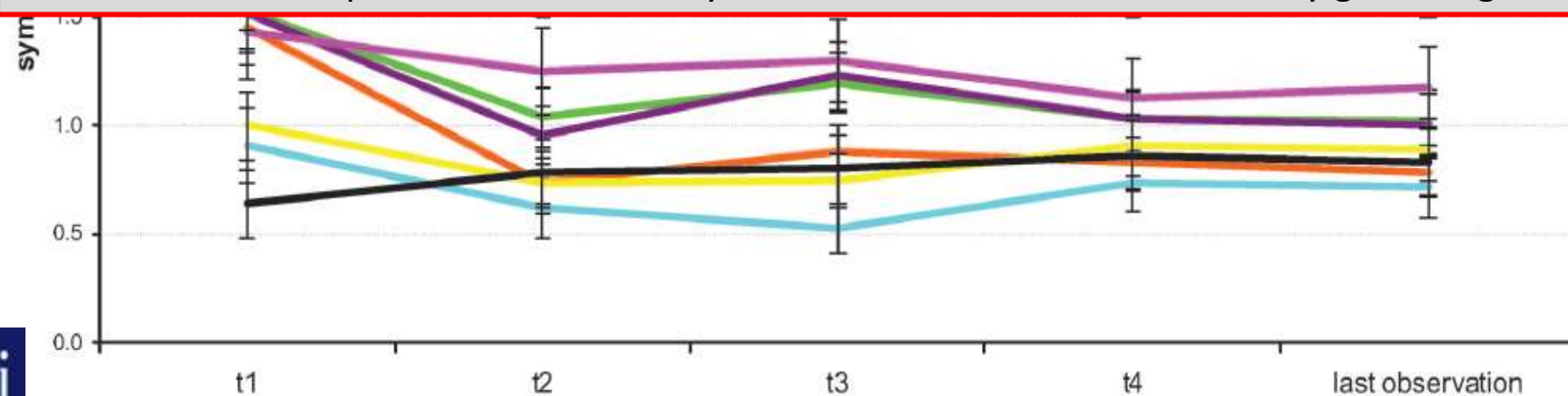
MATTHIAS ROSTOCK

Gynecological Endocrinology, 2011

M. Rostock et al.

MRS II score under black cohosh treatment from 17.6 to 13.6
Hot flashes, sweating, sleep problems, and anxiety improved, whereas urogenital and musculoskeletal complaints did not change.

In all, 22 patients reported adverse events, none of which were linked with the study medication; 90% reported the tolerability of the black cohosh extract as very good or good.



Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints – a prospective observational study

MATTHIAS ROSTOCK

Gynecological Endocrinology, 2011

Conclusions:

Black cohosh extract seems to be a reasonable treatment approach in tamoxifen treated breast cancer patients with predominantly vasomotor symptoms.

Terapie alternative e complementari della menopausa





LA CIMICIFUGA RACEMOSA E' INDICATA IN..

- Donne in menopausa con manifestazioni da carenza estrogenica
- **Donne con controindicazioni all' HRT**
- Donne che psicologicamente rifiutano l' HRT

Efficacia dimostrata sul trattamento dei sintomi neurovegetativi e psichici tipici della premenopausa e menopausa quali:

- Vampate di calore
- Sudorazione profusa
- Palpitazioni
- Vertigini
- Insonnia
- Depressione
- Irritabilità



LA CIMICIFUGA RACEMOSA E' INDICATA IN..

- Gli estratti erballi sono miscele di una moltitudine di sostanze con composizioni che possono determinare differente efficacia
- *Beer et al* (2013) ha dimostrato una chiara differenza tra prodotti medicinali registrati e standardizzati e prodotti non registrati, confermando per l'estratto isopropanolico un GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

Grazie per l'attenzione!!!

