

Der Traubensilberkerzen-Spezialextrakt BNO 1055 bei menopausalen Beschwerden

Klinische Studien bestätigen Wirksamkeit und Sicherheit

Der vorliegende Beitrag ist eine Zusammenfassung von zwei Artikeln, die klinische Studien vorstellen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit des Actea-(Cimicifuga-)Spezialextraktes BNO 1055 als pflanzliche Alternative für die Hormonersatztherapie zur Behandlung menopausaler Symptome bestätigen.

Christoph Bachmann

Einleitung

Zur Behandlung menopausaler Beschwerden wurden während langer Zeit Hormone als Mittel der Wahl eingesetzt (1–5). Wegen der bekannten möglichen Nebenwirkungen dieser Behandlungsart (6–8) sind in den letzten Jahren natürliche, nicht östrogene Arzneimittel zur Behandlung menopausaler Beschwerden ins Zentrum des Interesses gerückt. Solche alternative Behandlungen sind pflanzliche Extrakte aus Soja (*Glycine max*), Rotklee (*Trifolium pratensis*) oder Traubensilberkerze (*Actea* bzw. *Cimicifuga racemosa*)¹ (CR). Beim Soja könnten wegen der Isoflavone Daidzein und Genistein östrogene Nebenwirkungen auftreten. Bei Frauen, die während fünf Jahren Soja in hohen Dosen eingenommen hatten, wurde eine Endometriumhyperplasie in 3,37 Prozent der Fälle (versus 0% in der Referenzgruppe) beobachtet (9).

¹ Anmerkung der Redaktion: Der botanische Name der Traubensilberkerze lautete lange *Cimicifuga racemosa*. Er wurde dann aber auf den botanisch korrekteren Namen *Actea racemosa* geändert. (vgl. phytotherapie 2003[1]; 3: 25–27).

2003 wurde nachgewiesen, dass CR-Extrakte Substanzen enthalten, die an Serotoninrezeptoren binden. Das wurde als Wirkmechanismus bei der Linderung der Hitzewallungen angenommen (10). Trotzdem ist der genaue Wirkmechanismus der CR-Extrakte zur Linderung von Östrogenmangel-bedingten Symptomen noch nicht genau geklärt.

BNO 1055

Einer der erhältlichen Traubensilberkerzen-Extrakte ist der Spezialextrakt BNO 1055. Es handelt sich um einen Trockenextrakt (58% V/V Wasser/Alkohol) vom Rhizom von *Actea racemosa* (Traubensilberkerze) (vgl. Angaben am Schluss des Artikels). Jede Filmtablette enthält 6,50 mg Nativextrakt entsprechend 40 mg getrockneter Arzneipflanze.

Rauš et al. 2006

In der letzten Zeit sind zwei klinische Studien erschienen, die die Sicherheit und Wirksamkeit von BNO 1055 zur Therapie gegen menopausale Beschwerden bestätigen. Die eine davon wurde von Rauš et al. 2006 veröffentlicht (11). Sie wurde geplant, um bei der Anwendung von CR-Extrakten eine mögliche Endometriumhyperplasie und allfällige weitere erhebliche Wirkungen auf das Endometrium zu erfassen, weiter, um die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von BNO 1055 (CR-Extrakt) in einer 12-monatigen Behandlung zu überprüfen.

Die offene, prospektive Multizenterstudie wurde in 44 gynäkologischen Praxen und Kliniken (ambulante Patientinnen) in Tschechien und Polen zwischen 2002 und 2004 durchgeführt. Für eine 12-monatige Studiendauer wurden 300 Probandinnen benötigt. Dazu wurden 400 Frauen in die Studie aufgenommen. Es wurden total sieben Visiten durchgeführt: Visite 1 (Wochen -4 bis -1), Visite 2 (Tag 0 = Baseline), Visite 3 (4 Wochen nach Visite 2), Visite 4 (13 Wochen nach Visite 2), Visite 5

(26 Wochen nach Visite 2), Visite 6 (39 Wochen nach Visite 2) und Visite 7 (52 Wochen nach Visite 2).

Es wurden genau beschriebene, auf die Studie abgestimmte Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert.

Bei den Visiten 1 und 7 sowie im Fall einer vorzeitigen Unterbrechung und beim Auftreten einer Metrorrhagie wurde eine Endometriumbiopsie gemacht und auf genau definierte Weise geprüft. Die Dicke des Endometriums wurde bei den Visiten 1, 5 und 7 sowie im Falle einer vorzeitigen Unterbrechung auch auf genau definierte Weise gemessen.

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde aufgezeichnet. Die validierte Menopausen-Rating-Scale II (MRS II) wurde von den Patientinnen von den Visiten 2 bis 7 mit Angaben über klimakterische Beschwerden ergänzt. Die Häufigkeit und Schwere von Hitzewallungen wurden gemäss genauen Vorgaben täglich in einem Patientinnentagebuch erhoben.

Von den 400 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen konnte die primäre Zielvariable von 375 ausgewertet werden.

Resultate:

Endometriumbiopsien: Keine der entnommenen Biopsien wies eine Veränderung mit pathologischer Relevanz auf. Deshalb betrug der Wert dieser Zielvariable 0,0 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,011.

Endometriumdicke: Bei keiner der 335 Probandinnen, von denen auch die zweite Biopsieentnahme ausgewertet werden konnte, wurde eine Verdickung des Endometriums festgestellt.

Hitzewallungen: Verglichen mit Baseline, verminderten sich die Hitzewallungen im Verlauf der 52 Behandlungswochen um 80 Prozent.

Weitere körperliche Befunde: Alle bei 59 Probandinnen während der Behandlung aufgetretenen Vaginalblutungen erwiesen sich als harmlos. Bei allen andern körperlichen Befunden konnte keine Veränderung zu den bei

Baseline erhobenen Werten festgestellt werden. Nur bei 1 Patientin wurde im Verlauf der Behandlung eine pathologische Veränderung der Brust gefunden, doch konnte ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament ausgeschlossen werden. Bei den Laborparametern mit Bezug auf den Knochenmetabolismus zeigte BNO 1055 eine antiresorptive Eigenschaft. Während der Studie erhöhten sich die Werte von Gesamtcholesterol und LDL. Dieses potenzielle Risiko zur Förderung von KHK wurde aber durch eine Erhöhung von HDL kompensiert. Die signifikante Erhöhung der TG sollte gemäss den Autoren der Studie weiter untersucht werden.

Die Autoren schlossen aus den Resultaten dieser Studie, dass zum ersten Mal mit dem Goldstandard für Biopsie die Sicherheit für den Cimicifuga-Spezial-extrakt BNO 1055 in Bezug auf Veränderungen des Endometriums bewiesen werden konnte. Die Abwesenheit von Veränderungen der Dichte des Brustgewebes deutet auf keine Erhöhung des Risikos für Brustkrebs hin. Die Verminderung der Hitzewallungen um 80 Prozent bedeutet eine Wirksamkeit von BNO 1055 bei menopausalen Beschwerden.

Wuttke et al. 2003

Das Ziel dieser 2003 erschienenen Studie (12) war, zu untersuchen, ob der CR-Spezialextrakt BNO 1055, verglichen mit einer Standardhormontherapie (CE) und Plazebo, klimakterische Beschwerden verbessert und auf die vaginale Mukosa sowie auf den Knochenmetabolismus einen positiven östrogenen Effekt hat, ohne uterotrophe Wirkungen zu zeigen. Es handelte sich um eine doppelblinde, randomisierte, plazebo- und vergleichskontrollierten Parallelgruppen-Multizenterstudie, bei der die Daten von 62 Frauen mit genau definierten Einschluss- und Ausschlusskriterien (BNO 1055: n = 20; CE: n = 22; Plazebo: n = 20) ausgewertet wurden, die während 12 Wochen BNO 1055, CE oder Plazebo erhielten. Daten wurden an Baseline, in den Wochen 4, 8 und 12 erhoben.

Die drei Studienpräparate waren:

BNO 1055 entsprechend 40 mg Arzneipflanze täglich (zweimal täglich 1 Tablette)

Oestrofeminal[®] entsprechend 0,3 mg CE (zweimal täglich 1 Tablette)

Plazebotabletten (zweimal täglich 1 Tablette).

Wirksamkeit/Verträglichkeit

Die Menopausen-Rating-Scale (MRS) wurde als primäre Zielvariable gewählt und von den Patientinnen bei Baseline sowie nach 4, 8 und 12 Wochen evaluiert. Während der Run-in-Phase sowie während der Studie führten die Probandinnen ein Tagebuch mit Angaben über menopausale Symptome. Ebenfalls bei Baseline sowie nach 4, 8 und 12 Wochen wurden verschiedene Laborparameter bestimmt und gynäkologische Untersuchungen (Endometriumdicke, Vaginalabstrich, Vaginalepithelium) durchgeführt.

Resultate

Endometriumdicke: In der BNO-1055-Gruppe sowie in der Plazebo-Gruppe blieb die Endometriumdicke während der 12-wöchigen Behandlung unverändert, währenddem sie in der CE-Gruppe signifikant zunahm.

MRS-Parameter: Beim Gesamtscore aller zehn Parameter zeigte sich BNO 1055 ebenso wirksam wie CE und gegenüber Plazebo signifikant überlegen. Wenn man die Parameter in drei Gruppen («Hitzewallungen», «Psyche», «Atrophie») zusammenfasst, findet man differenzierte Resultate:

Bei der Gruppe «Hitzewallungen» ist der Unterschied zwischen CE und Plazebo signifikant. Zwischen BNO 1055 und Plazebo ist er merklich, aber nicht signifikant. Bei «Psyche» war die Verbesserung bei CE und BNO 1055 stärker als bei Plazebo, jedoch nicht signifikant. Bei «Atrophie» wurde mit BNO 1055 gegenüber Plazebo eine signifikante Verbesserung erreicht, während CE der Signifikanz nahe kam.

Die Laborparameter des Knochenabbaus zeigten für CE und BNO 1055 eine vergleichbare nützliche Wirkung. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase, der metabolische Marker für die Knochenbildung, blieb in der Plazebo- und der CE-Gruppe unverändert und nahm in der BNO-1055-Gruppe signifikant zu. Als einzig weiterer erhobener klinischer Parameter wurden die TG von CE und BNO 1055 tendenziell erhöht.

Die Häufigkeit von milden bis moderaten unerwünschten Ereignissen war in allen drei Gruppen vergleichbar, und es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.

Die Resultate zeigen für BNO 1055 bei postmenopausalen Frauen erwünschte SERM-Wirkungen, jedoch keine Wirkung auf den Uterus, sodass es als unwahrscheinlich erscheint, dass

der Traubensilberkerzen-Extrakt den Uterus so stimuliert, dass sich daraus ein Karzinom entwickeln kann. BNO 1055 übt in der Vagina eine erwünschte, leicht östrogene Wirkung aus. CE und BNO 1055 führen zu einer signifikanten Verbesserung von klimakterischen Beschwerden. Beide Präparate wirken günstig auf den Knochenmetabolismus.

Wuttke et al. 2006

Hier handelt es sich nicht um eine neue Studie, sondern um die Publikation von Resultaten sekundärer Zielvariablen der Studie von Wuttke et al. 2003.

Untersuchte Parameter

Bei Baseline sowie nach den Wochen 4, 8 und 12 wurden Blutproben entnommen zur Bestimmung von Parametern des Knochenabbaus (knochenspezifische alkalische Phosphatase; CrossLaps), von LH, FSH und SBHG, Parametern des Lipidstoffwechsels (Gesamtcholesterol, HDL, LDL, TG).

Bei Baseline und nach 12 Wochen wurde der Reifegrad des Vaginalepitheliums als Mass für eine östrogene Wirkung bestimmt. Weiter wurden verschiedenste Blutparameter bei Baseline und am Ende der Behandlung bestimmt. Blutdruck, Herzschlag und Körpergewicht wurden bei jeder Visite gemessen.

Resultate

Die ermittelten Resultate wurden statistisch ausgewertet.

Hormone und SBGH: Die Konzentration an 17-Betaestradiol (E2) war in der CE-Gruppe nach 4, 8 und 12 Wochen signifikant höher als in der Plazebo-Gruppe und der BNO-1055-Gruppe. CE drückte den FSH-Spiegel zu jedem Zeitpunkt der Messungen nach Baseline gegenüber BNO 1055 signifikant hinunter. Auf die LH-Konzentration hatte CE keinen Einfluss. BNO 1055 beeinflusste die beiden Hormone in keiner Weise. In der Plazebo- sowie der BNO-1055-Gruppe wurde jeweils eine leichte Abnahme der SHGB-Konzentration festgestellt, in der CE-Gruppe hingegen ein signifikanter Anstieg.

Knochenabbau-Marker: In der Plazebo-Gruppe zeigte sich ein leichter, aber nicht signifikanter Anstieg der CrossLaps-Konzentration, nicht aber in der BNO-1055-Gruppe. Die mit CE behandelten Probandinnen zeigten eine signifikante Abnahme an CrossLaps nach 4 und 12 Wochen.

Vaginalzytologie: Die Behandlung mit CE bewirkte gegenüber Placebo eine signifikante Zunahme an Oberflächenzellen, während BNO 1055 zu einer leichten Zunahme führte, die sich nahe der Signifikanz bewegte.

Lipidmetabolismus: Während die übrigen Lipidparameter von CE und CR BN 1055 nicht beeinflusst wurden, führten die beiden Behandlungen zu einer signifikanten Erhöhung von TG.

Hämatologie, klinische Chemie und Koagulation: Bei den erhobenen klinischen Parametern konnte kein Einfluss der Behandlungsmethoden festgestellt werden. Auch die Koagulationsparameter erfuhren keine Veränderung.

Blutdruck und Herzschlag: Die obigen Aussagen können auch auf den Blutdruck und den Herzschlag angewendet werden.

Die Autoren schlossen aus diesen Resultaten, dass der Traubensilberkerzen-Spezialextrakt BNO 1055 eine anti-osteoporotische Wirkung haben kann. Ausserdem hat er eine erwünschte östrogenähnliche Wirkung auf die Vaginalschleimhaut. Die Serumwerte der Leberenzyme und der Hämostasefaktoren weisen darauf hin, dass BNO 1055 keine Wirkung auf die Leber hat.

Zusammenfassung

Diese beiden klinischen Studien, die eine offen, die andere randomisiert, doppelblind und vergleichskontrolliert, belegen übereinstimmend die Wirksamkeit des Actea-racemosa-Spezialextraktes BNO 1055 bei menopausalen Beschwerden und ausserdem, dass er die Endometriumdicke nicht beeinflusst und eine positive Wirkung gegen den Knochenabbau zeigt. Beide Studien beobachteten eine signifikante Erhöhung der Triglyzeride. Wuttke et al. konnten keine Veränderung der übrigen Lipidparameter beobachten, Rauš et al. ermittelten eine Erhöhung des Gesamtcholesterols und des LDL, was aber von einer Erhöhung des HDL kompensiert wird. Wuttke et al. über-

prüften auch die Beeinflussung von FSH, LH und SHGB. Auf FSH und LH übte BNO 1055 keine Veränderung aus, die Konzentration von SHGB nahm leicht ab. Der Spezialextrakt führte zu einer leichten Zunahme der vaginalen Oberflächenzellen.

Rauš et al. konnten keine Zunahme der Dichte des Brustgewebes feststellen.

Schlussfolgerung

Aufgrund der Resultate dieser beiden Studien können folgende Schlüsse gezogen werden:

- Der Traubensilberkerzen-Spezialextrakt BNO 1055 ist zur Behandlung menopausaler Beschwerden geeignet.
- Er beeinflusst weder die Endometriumdicke noch die Dichte des Brustgewebes, stellt also im Gegensatz zu den konjugierten Östrogenen kein Krebsrisiko dar.
- Ausser den TG verändert BNO 1055 keine Laborparameter. ■

Anschrift des Autors:

Dr. Christoph Bachmann
Hirschmattstrasse 46
6003 Luzern
c.a.bachmann@bluewin.ch

Literaturreferenzen:

1. Kronenberg F.: Hot flashes: phenomenology, quality of life, and search for treatment options, *Exp Gerontol* 1994; 29: 319–336.
2. Freedman R.: Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005; 23: 117–125.
3. Tataru I.V., Meldrum D.R., Lu K.H., Frumar A.M., Judd H.L.: LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash, *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 152–154.
4. Shanafelt T.D., Barton D.L., Adjei A.A., Loprinzi C.L.: Pathophysiology and treatment of hot flashes, *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1207–1218.
5. Bachmann G.A.: Vasomotor flushes in menopausal women, *Am J Obst Gynecol* 1999; 180: 312–316.
6. Hulley S., Grady D., Bush T. et al.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women, *Heart and Estrogen/progestin Replacement study (HERS) Research Group, JAMA* 1998; 280: 605–613.

7. Roussouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial, *JAMA* 2002; 288: 321–333.

8. Alving B.: NIH asks participants in Women's Health Initiative Estrogen-Alone Study to stop study pills, begin follow-up phase, 2004. Available at: www.nih.gov/news/pr/mar2004/nhlbi-02/htm. Accessed August 3, 2005.

9. Unfer V., Casini M.L., Costabile L., Magnosa M., Gerli M., Di Renzo G.C.: Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study: *fertil Steril* 2004; 82: 145–148, quiz 265.

10. Burdette J.E., Liu J., Chen S.N. et al.: Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor, *J Agric Food Chem* 2003; 51: 5661–5670.

11. Rauš K., Brucker C., Gorkow C., Wuttke W.: First-time proof of endometrial safety of special black cohosh extract (Actea or Cimicifuga racemosa extract) CR BNO 1005, *Menopause* 2006(4); 13: 678–691.

12. Wuttke W., Seidlová-Wuttke D., Gorkow C.: The Cimicifuga preparation BNO 1005 vs. Conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers, *Maturitas* 2003 (Suppl 1): 67–77.

Angaben zum im Artikel beschriebenen Präparat:

Markenname in der Schweiz:
Klimadynon® Filmtabletten

Vertrieb in der Schweiz:
Biomed AG

Mittlere Tagestherapie-Kosten:
Fr. 0.66
(wirtschaftlichste Packung)

Krankenkassenkategorie: SL

SL = Spezialitätenliste
C = Komplementärliste/
Zusatzversicherung
N = Negativliste
H = keiner Kategorie zugeordnet

Kontaktadresse für weitere Informationen über das Produkt:
Biomed AG
Überlandstrasse 199
8600 Dübendorf
biomed@biomed.ch