

Phytotherapie mit *Cimicifuga racemosa* versus Hormonersatztherapie aus der Sicht der evidenzbasierten Medizin und der gynäkologischen Praxis



Christine Bodmer

Einleitung

Im klinischen Alltag – bei der Betreuung von peri- und postmenopausalen Frauen – ist *Cimicifuga racemosa* (CR) ein oft verwendetes pflanzliches Arzneimittel. Wie die Hormonersatztherapie (HET) kommt es bei der Behandlung der verschiedenen Facetten des klimakterischen Syndroms zum Einsatz.

Die Entscheidung, wann welche der beiden Behandlungsmöglichkeiten zum Einsatz kommt, ist einerseits abhängig vom Alter der Frau sowie von den bei ihr vorliegenden Komorbiditäten und andererseits von ihren persönlichen Wünschen.

Eignung für *Cimicifuga*

Frauen ab einem Alter von 50/55 Jahren mit einem klimakterischen Syndrom und ohne Hinweis auf eine notwendige spezifische Osteoporoseprophylaxe eignen sich gut für die Therapie mit *Cimicifuga racemosa*. Innerhalb von 3 bis 6 Monaten verbessert sich der Symptomenkomplex (insbesondere die Wallungen und Schweissausbrüche) je nach Studie signifikant gegenüber der Baseline. Es scheint, dass besonders diejenigen Frauen mit ausgeprägter Symptomatik, das heisst solche mit einem hohen Kupperman-Index, am effektivsten auf CR reagieren (1, 2). Die *Abbildung* aus der Arbeit von J. Drewe, C. Zimmermann, C. Zahner (1) verdeutlicht das.

Mammakarzinom

Auch für Frauen, die an einem Mammakarzinom leiden oder gelitten haben und die ein klimakterisches Syndrom aufweisen, ist CR – unabhängig von Alter und Knochenstatus – ein geeignetes pflanzliches Arzneimittel zur Linderung der Symptomatik (3). Es handelt sich um eine Gruppe von Frauen, bei denen eine HET a priori eh kaum je infrage käme, ist doch das Mammakarzinom eine Kontraindikation für eine HET. Interessanterweise zeigen zudem In-vitro-Untersuchungen einen antiproliferativen Effekt von CR auf MCF-7-Zellen sowie einen apoptosefördernden Effekt in estrogenrezeptorpositiven wie auch -negativen Zelllinien (4–6). Und schliesslich konnte eine grössere Studie (n = 400 Frauen) zeigen, dass die mammografische Dichte, ein Mammakarzinomrisikofaktor, unter CR innerhalb eines Jahres nicht angestiegen ist; das im Gegensatz zur kontinuierlich-kombinierten HET (7).

Die Wirksamkeit von CR im Sinne der evidenzbasierten Medizin

Trotz weit verbreiteter Anwendung von CR im klinischen Alltag und dem Vorliegen von interessanten experimentellen In-vitro-Untersuchungen ist die wissenschaftlich dokumentierte Wirksamkeit von CR im Sinne der evidenzbasierten Medizin nur ungenügend nachgewiesen. Reviews sowie randomisierte, kontrollierte Studien mit CR zeigen widersprüchliche Resultate (8, 9). Verschiedene Gründe dafür werden diskutiert:

- ◆ Das Vorliegen von hochqualifizierten Studien (RCT) ist zahlenmässig dürftig.
- ◆ Die Studiendauer ist mit 3 bis 6 (bis höchstens 12) Monaten relativ kurz. Entsprechend können keine Aussagen über Langzeitauswirkungen im positiven wie auch im negativen Sinne gemacht werden.
- ◆ Der Plazeboeffekt bei der Behandlung des klimakterischen Syndroms darf nicht unterschätzt werden; er ist sehr

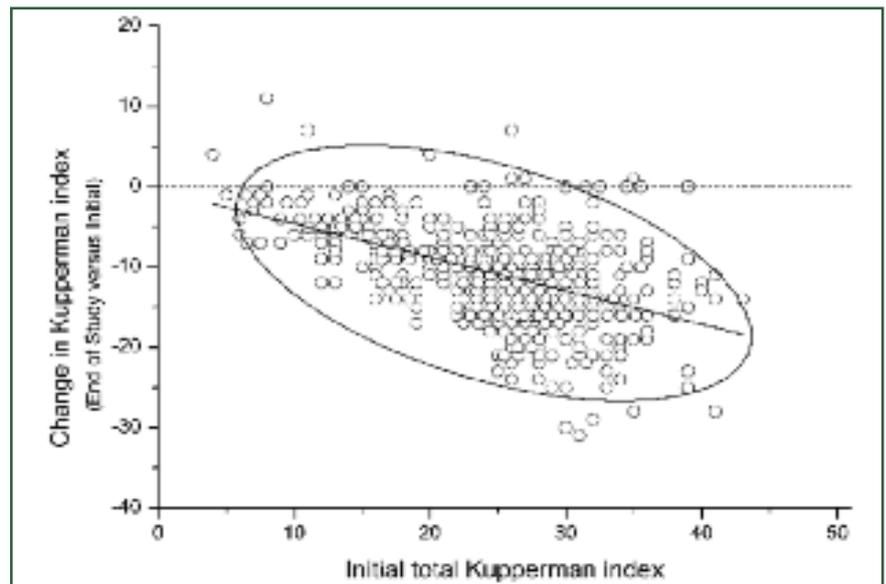


Abbildung: Die Auswirkung von CR (13 mg Ze 450/Tag über 9 Monate) auf den Kupperman-Index. Aus der Arbeit (1) von Drewe J, Zimmermann C, Zahner C. The effect of a *Cimicifuga racemosa* extracts Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – an observational study. *Phytomedicine* 20 (2013) 659–666.

gross. Studien ohne Placebovergleichsgruppe (oder eine andere Vergleichsgruppe) sind deshalb vom wissenschaftlichen Standpunkt her insuffizient.

- ◆ Unterschiedliche Endpunkte in den verschiedenen Studien (wie z.B. vaginale Trockenheit, vaginale Blutung oder vaginaler Pruritus) können in den Reviews nicht miteinander verglichen werden.

Unterschiedliche CR-Extrakte

Schliesslich wurden in den verschiedenen Studien unterschiedlichste Extrakte von CR angewendet, die sich nicht miteinander vergleichen lassen. Diesbezüglich ist allerdings ein in diesem Jahr neu veröffentlichter Reviewartikel zu erwähnen (10), eine Arbeit, in der erstmals nach Extrakten unterschieden wurde. Dabei kommen die Autoren zum Schluss, dass nur als Arzneimittel registrierte CR-Präparate nachweisbar wirksam sind. Die beste Evidenz für Effektivität wurde beim isopropanolischen CR-Extrakt gefunden (9 klinische Studien mit insgesamt 9391 Teilnehmerinnen), während die Evidenz für Effektivität beim ethanolischen Extrakt BNO 1055 (2 klinische Studien mit insgesamt 420 Teilnehmerinnen) etwas geringer ausfiel.

Nebenwirkungen unter CR

Die Inzidenz von Nebenwirkungen unter CR in den Studien ist niedrig (11); sie liegt bei rund 5 Prozent. Es handelt sich in den meisten Fällen um leichte Nebenwirkungen wie Kopfweg, Nausea, Vomitus, Müdigkeit, Gelenksbeschwerden und Blutungen. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind selten und können kaum je eindeutig auf CR zurückgeführt werden. Beschrieben werden unter anderem diverse Leberaffektionen wie Hepatitis, Lebersversagen und so weiter (meist lagen in diesen Fällen bestehende Leberfunktionsstörungen vor); aber auch Einzelfälle wie tonisch-klonische Krämpfe, kutanes Pseudolymphom, kutane Vaskulitis, Multiorganversagen, anaphylaktisches faziales Ödem, schwere Asthenie und Muskelversagen werden erwähnt.

Osteoporose

Die Datenlage bezüglich CR und Knochen ist sehr beschränkt, weshalb Frauen ab einem Alter von 50 Jahren mit einem klimakterischen Syndrom, die gleichzeitig einer Osteoporoseprävention respektive -therapie bedürfen, sinnvollerweise eine HET empfohlen werden sollte, vorausge-

setzt, es liegen keine Kontraindikationen vor. Unter Estrogenen steigt die Knochendichte an (16–18). Die Dichtezunahme ist dosisabhängig (19). Die Frakturaten sinken (20, 21): nicht vertebrale Frakturen um 27 Prozent (Metaanalyse von Torgerson). Die Hazard Ratio (HR) für eine Hüftfraktur unter HET lag in der WHI-Studie bei 0,66 (signifikant) (22). Die Odds Ratio für eine Wirbelfraktur unter HET lag in der PERF-Studie bei 0,47 (signifikant) (23). Der präventive Effekt bezüglich Knochendichte und osteoporotischer Frakturen kann über Jahre hinweg erhalten bleiben (PERF-Studie) (23).

Knochendichte

Die wenigen placebokontrollierten Studien mit CR, bei denen die Knochendichte der Frauen gemessen wurde, zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen der CR-Gruppe und der Placebogruppe im Hinblick auf die Knochendichte (12). Allerdings zeigen humane laborchemische Untersuchungen unter Studienbedingungen, dass der Knochen turnover nicht nur durch die weiblichen Hormone, sondern auch durch CR beeinflusst wird (13, 14): Unter konjugierten Estrogenen sinken die Crosslaps, das heisst, die Osteoklastenaktivität wird gehemmt. Unter CR steigt die knochenspezifische alkalische Phosphatase, das heisst, die Osteoblastenaktivität wird stimuliert. Interessanterweise können Tierversuche an ovariectomierten Ratten im Gegensatz zu den humanen Untersuchungen zeigen, dass es nicht nur unter einer Estradiolgabe, sondern auch unter CR zu einer Zunahme der trabekulären Knochendichte kommt; allerdings ist die Knochendichtezunahme unter Estradiol ausgeprägter als unter CR (15).

HET bei früher Menopause

Handelt es sich um Frauen vor dem 45./50. Altersjahr mit einem klimakterischen Syndrom ist die Gabe einer HET – unabhängig vom Knochenstatus – sinnvoll, vorausgesetzt, es liegen keine Kontraindikationen vor. Die HET bei früher oder vorzeitiger Menopause trägt dazu bei, sowohl die Morbidität als auch die Mortalität zu senken. Denn junge, postmenopausale Frauen ohne HET haben eine erhöhte Morbidität (Osteoporoserisiko mit seinen Folgen sowie Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung) und Mortalität (24, 25).

Risiken einer HET

Die Risiken einer HET sind individuell abzu-

klären und selbstverständlich auch gegenüber dem Nutzen abzuwägen. Zu den wichtigsten Risiken gehören das Brustkrebsrisiko, das kardiovaskuläre Risiko und das Thromboserisiko (22, 26, 27).

- ◆ Das Brustkrebsrisiko steigt unter einer kontinuierlich-kombinierten HET leicht, aber signifikant an; nach 5,6 Jahren Therapie liegt die HR bei 1,24 (WHI-Studie). Unter der Estrogenmonotherapie sinkt das Risiko und ist nach 10,7 Jahren signifikant erniedrigt: HR 0,77 (WHI-Studie).
- ◆ Das kardiovaskuläre Risiko ist im kombinierten Estrogen-Gestagen-Arm der WHI-Studie nach 5,6 Jahren signifikant erhöht: Die HR liegt bei 1,29. Mitentscheidend für dieses Resultat ist das hohe Durchschnittsalter von 63,2 Jahren zu Beginn der WHI-Studie. Im Follow-up sinkt die HR wieder und liegt nach 7,9 Jahren noch bei 1,11 (n.s.). Eine Subgruppenanalyse zeigt, dass Frauen, die innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause respektive im Alter von weniger als 60 Jahren mit der HET begonnen haben, kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen (28).

Unter einer Estrogenmonotherapie besteht zu keinem Zeitpunkt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

- ◆ Das Thromboserisiko ist unter einer peroralen HET auf das 2- bis 3-Fache der Norm erhöht, vor allem, wenn es sich um eine kontinuierlich-kombinierte HET handelt (weniger unter der Estrogenmonotherapie). Im Gegensatz dazu erhöht die transdermale HET das Thromboserisiko nicht.
- ◆ Wichtig zu wissen ist, dass die Gesamtmortalität (Metaanalyse von Salpeter) unter einer HET bei Frauen, welche die Therapie erst nach dem abgeschlossenen 60. Altersjahres begonnen haben, nicht ansteigt; dass aber bei Frauen, die vor dem 60. Altersjahr mit einer HET begonnen haben, diese Gesamtmortalität (RR 0,61) signifikant gesenkt wird (29, 30).
- ◆ Die *Tabelle* zeigt alle Risiken, die im Rahmen einer HET auftreten können, im Überblick. Es handelt sich um Daten, die während und nach der WHI-Studie gesammelt wurden (22).

Fazit

Je nach Alter, bestehenden Komorbiditäten und individuellen Wünschen der Frauen können sowohl *Cimicifuga racemosa* als auch die Hormonersatztherapie zur Be-

Tabelle: WHI: Übersicht über die verschiedenen Risiken:

1. nach der aktiven Interventionsphase: 5,6 Jahre (mean) im Estrogen-Gestagen-Arm und 7,1 Jahre im Estrogenarm sowie
2. als «overall»-Outcome, das heisst nach der aktiven Phase und der Follow-up-Zeit: Für den Estrogen-Gestagen-Arm sind das insgesamt 11 Jahre betreffend Brustkrebsrisiko und 7,9 Jahre betreffend die andern Outcomes; für den Estrogenarm sind das 10,7 Jahre.

Outcome	Estrogen plus progestin vs. placebo		Estrogen alone vs. placebo	
	Events during intervention phase HR (95%-CI)	Events, overall HR (95%-CI)	Events during intervention phase HR (95%-CI)	Events, overall HR (95%-CI)
Invasive breast cancer	1,24 (1,01 to 1,54)	1,25 (1,07 to 1,46)	0,80 (0,62 to 1,04)	0,77 (0,62 to 0,95)
Coronary heart disease	1,29 (1,02 to 1,63)	1,11 (0,94 to 1,11)	0,91 (0,75 to 1,12)	0,95 (0,82 to 1,11)
Stroke	1,41 (1,07 to 1,85)	1,28 (1,05 to 1,56)	1,39 (0,62 to 1,04)	1,19 (0,98 to 1,43)
Pulmonary embolus	2,13 (1,39 to 3,25)	1,66 (1,22 to 2,25)	1,34 (0,87 to 2,06)	1,18 (0,87 to 1,60)
Endometrial cancer	0,83 (0,47 to 1,47)	0,78 (0,52 to 1,16)	Not applicable	Not applicable
Colorectal cancer	0,56 (0,38 to 0,81)	0,75 (0,57 to 1,00)	1,12 (0,77 to 1,63)	1,15 (0,81 to 1,64)
Hip fracture	0,66 (0,45 to 0,98)	0,78 (0,60 to 1,00)	0,61 (0,41 to 0,91)	0,92 (0,71 to 1,18)
Global index	1,15 (1,03 to 1,28)	1,12 (1,03 to 1,21)	1,01 (0,91 to 1,12)	1,03 (0,95 to 1,11)
Dementia	2,05 (1,21 to 3,48)	Not reported	1,49 (0,83 to 2,66)	Not reported
Deaths (all causes)	0,97 (0,81 to 1,16)	1,04 (0,91 to 1,18)	1,04 (0,89 to 1,22)	1,02 (0,91 to 1,15)

Chlebowski RT und Anderson GL; J Natl Cancer Inst 2012 April 4; 104(7): 517–527.

handlung des klimakterischen Syndroms angewendet werden. Jede Behandlung hat ihre Stärken und Schwächen. Es gilt, eine saubere individuelle Nutzen-Risiko-Analyse durchzuführen.

Welche Therapie auch immer – das Wichtigste ist, dass die Frau hinter der gewählten Therapie stehen kann!

Anschrift der Referentin

Dr. med. Christine Bodmer

FMH Gynäkologie und Geburtshilfe, spez.

Reproduktionsmedizin und gyn. Endokrinologie

Praxis für Women's Health

Bethesda Spital Basel

Gellertstrasse 142

4052 Basel

christine_bodmer@bluewin.ch

Referenzen:

1. Drewe J, Zimmermann C, Zahner C. The effect of a Cimicifuga racemosa extracts Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – an observational study. *Phyto-medicine* 2013; 20: 659–666.
2. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer Ch, Birkhäuser M. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 2005; 51: 397–404.
3. Rostock M et al. Black cohosh (Cimicifuga racemosa) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints – a prospective observational study. *Gynecological Endocrinology*, 2011 October; 27(10): 844–848.
4. Garita-Hernandez M et al. The Growth Inhibitory Activity of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 is Mediated through Estrogen and Progesterone Receptors-Independent Pathways. *Planta Med* 2006; 72: 317–323.
5. Hostanska K, Nisslein T, Freudenstein J, Reichling J, Saller R. Cimicifuga racemosa extract inhibits proliferation of estrogen receptor-positive and negative human breast carcinoma cell lines by induction of apoptosis. *Breast Cancer Res Treat* 2004 Mar; 84(2): 151–60.
6. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation. *Menopause* 2004; 11(3): 281–289.

7. Raus K, Brucker C, Gorkow C, Wuttke W. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (Actaea or Cimicifuga racemosa extract) CR BNO 1055. *Menopause* 2006 Jul-Aug; 13(4): 678–91.
8. Borelli F, Ernst E. Black cohosh (Cimicifuga racemosa) for menopausal symptoms: A systematic review of its efficacy. *Pharmacological Research* 2008; 58: 8–14.
9. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; Issue 9.
10. Beer AM, Neff A. Differentiated Evaluation of Extract-Specific Evidence on Cimicifuga racemosa's Efficacy and Safety for Climacteric Complaints. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 860602. Epub 2013 Aug 25. Review.
11. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (Cimicifuga racemosa): a systematic review of adverse events. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008 November.
12. Bebenek M. et al. Effect of exercise and Cimicifuga racemosa (CR BNO 1055) on bone mineral density, 10-year coronary heart disease risk, and menopausal complaints: the randomized controlled Training and Cimicifuga racemosa Erlangen (TRACE) study. *Menopause* 2010 Jul; 17(4): 791–800.
13. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003 Mar 14; 44 Suppl 1: S67–77.
14. Wuttke W, Gorkow C, Seidlová-Wuttke D. Effects of black cohosh (Cimicifuga racemosa) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogen-controlled study. *Menopause* 2006; Vol. 13, No. 2.
15. Seidlová-Wuttke D et al. Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas* 2003; 44 (Suppl. 1): S39–S50.
16. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981 Feb 28; 1(8218): 459–61.
17. The writing group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276: 1389–1396.
18. Lippuner K et al. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17 beta-estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997 May; 12(5): 806–12.

19. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low-dose micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Feb; 166(2): 479–88.
20. Torgerson DJ et al. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001 Jun 13; 285(22): 2891–7.
21. Cauley JA et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003 Oct 1; 290(13): 1729–38.
22. Chlebowski RT, Anderson GL. Changing concepts: Menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012 Apr 4; 104(7): 517–527.
23. Bagger YZ et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004 Apr; 34(4): 728–35.
24. Svejme O, Ahlberg HG, Nilsson JA, Karlsson MK. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women. *BJOG* 2012 Jun; 119(7): 810–816.
25. Rivera CM et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009 Jan-Feb; 16(1): 15–23.
26. Manson JE et al. for the WHI Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003 Aug 7; 349(6): 523–34.
27. Roach RE et al. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013 Jan; 11(1): 124–131.
28. Rossouw JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007 Apr 4; 297(13): 1465–77.
29. Salpeter SR et al. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006 April; 21(4): 363–366.
30. Salpeter SR et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004 Jul; 19(7): 791–804.
31. Geller SE et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomised controlled trial. *Menopause* 2009; 16(6): 1156–1166.
32. Jacobson JS et al. Randomized Trial of Black Cohosh for the Treatment of Hot Flashes Among Women With a History of Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 19, No 10 (May 15), 2001: pp 2739–2745.