

## Wechseljahre: Pflanzliche Alternativen auf dem Prüfstand

*Auch in Zeiten des grossen Vertrauensverlustes in die Hormonersatztherapie sind klimakterische Beschwerden wirksam zu behandeln. Was man von pflanzlichen Präparaten wie Soja-, Rotklee- oder Cimicifuga-racemosa-Extrakten erwarten kann, diskutierten Experten auf einer Pressekonferenz des Komitees Forschung Naturmedizin in München.*

MARTIN BISCHOFF

Etwa 80 Prozent aller Frauen in den Wechseljahren klagen über neurovegetative klimakterische Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweissausbrüche oder Schlafstörungen. Seitdem die Women's Health Initiative (WHI) und die Million Women Study ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs, Herzinfarkte, Schlaganfälle und Thrombosen als Langzeitfolgen einer Hormonersatztherapie gezeigt haben, haben Phytopharmaka gegen solche Beschwerden «Hochkonjunktur».

### **Soja- und Rotkleeextrakte: Unsicherer Effekt, ...**

Zur Wahl stehen Präparate mit gesicherter östrogenen Wirkung. Dazu zählen Extrakte aus Sojabohnen oder Rotklee mit Isoflavonen als Wirkstoffe. Diese Produkte sind meist als Nahrungsergänzungsmittel oder bilanzierte Diäten im Handel erhältlich. Die Hersteller verweisen darauf, dass die Präparate Eigenschaften selektiver Östrogenrezeptor-Modulatoren besitzen, das heisst, an der Mamma und am Endometrium nicht östrogen wirken, wohl aber im Hypothalamus, am Knochen und im Herz-Kreislaufsystem. Sie hätten deshalb einen Effekt gegen Hitzewallungen und schützten vor Osteoporose sowie Arteriosklerose, ohne wie Hormone das Risiko für Brust- und Endometriumkrebs zu erhöhen.

Beides hält einer Überprüfung aber nicht in allen Punkten stand. Obwohl Soja- und Rotklee-Produkte nicht den strengen Bestimmungen zur Herstellung von Arznei-

mitteln unterliegen, gibt es dazu eine Reihe klinischer Studien. Wie Professor Wolfgang Wuttke, Göttingen, erläuterte, haben 21 von 28 doppelblinden plazebokontrollierten Studien keinen signifikanten Effekt gegen klimakterische Beschwerden gefunden, eine Studie fand sogar einen signifikant schlechteren Wirkungseffekt als Placebo. Erheblich sei in allen Studien der Placeboeffekt mit 30 bis 60 Prozent gewesen.

### **... Risiko nicht ausgeschlossen**

Aufgrund ihrer schwachen östrogenen Wirkung besitzen Soja- und Rotkleeextrakte aber durchaus ein gewisses Risikopotenzial für Brust, Gebärmutter und Gefässe. Die Extrakte beziehungsweise der Hauptwirkstoff Genistein stimuliert in vitro und in vivo das Wachstum von Mammakarzinomzellen ähnlich wie Östradiol. Nur bei sehr hoher Dosierung wird das Wachstum offenbar durch einen inhibitorischen Effekt auf die Tyrosinkinase unterdrückt. Sojaextrakte und reine Isoflavone stimulieren ausserdem wie Östradiol die Endometriumproliferation. In einer Untersuchung wurde eine erhöhte Inzidenz der Endometriumhyperplasie nach fünfjähriger Einnahme von Sojaprodukten festgestellt.

Tierexperimentell gut belegt sind aber antiosteoporotische Effekte von Soja und Isoflavonen. Auch beim Menschen gibt es Hinweise darauf. Wie Östradiol scheinen Soja-/Rotklee-Extrakte (bzw. die enthaltenen Isoflavone) an gesunden Arterien eine gefässprotektive Wirkung zu haben. Als Erklärung für die erhöhte

Herzinfarkt- und Schlaganfallinzidenz im WHI-Studienkollektiv nimmt man heute an, dass Östradiol speziell vorgeschädigte Gefässe ungünstig beeinflusst. Dies könnte auch für pflanzliche Präparate mit östrogenen Wirkung gelten.

### **Cimicifuga zeigt dosis- abhängige Wirkung**

Die Hersteller der zweiten Produktgruppe, vor allem von standardisierten Extrakten von Cimicifuga racemosa, setzen in ihrer Argumentation vor allem darauf, dass diese Präparate keine Östrogene enthalten. Extrakte aus dem Wurzelstock der Traubensilberkerze (Cimicifuga racemosa) werden seit über 200 Jahren zur Behandlung klimakterischer Beschwerden eingesetzt. Sie werden heute zu den selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) gezählt, die gewebespezifisch östrogenagonistisch oder -antagonistisch wirken. Cimicifuga-Extrakte fehlen zum Beispiel eine stimulierende Wirkung auf das Brustgewebe. Wirksamkeit gegen klimakterische Beschwerden und Verträglichkeit von Cimicifuga racemosa sind durch Studien an mehr als 2800 klimakterischen Frauen belegt. Professor Reinhard Saller, Zürich, stellte eine weitere plazebokontrollierte Phase-III-Studie (1) vor, die mit dem neu entwickelten Cimicifuga-Extrakt Ze 450 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden insgesamt 180 Frauen über 40 Jahren mit klimakterischen Beschwerden. Die Teilnehmerinnen erhielten für zwölf Wochen entweder jeden Morgen zwei Tabletten Ze 450 (insgesamt 13 mg),

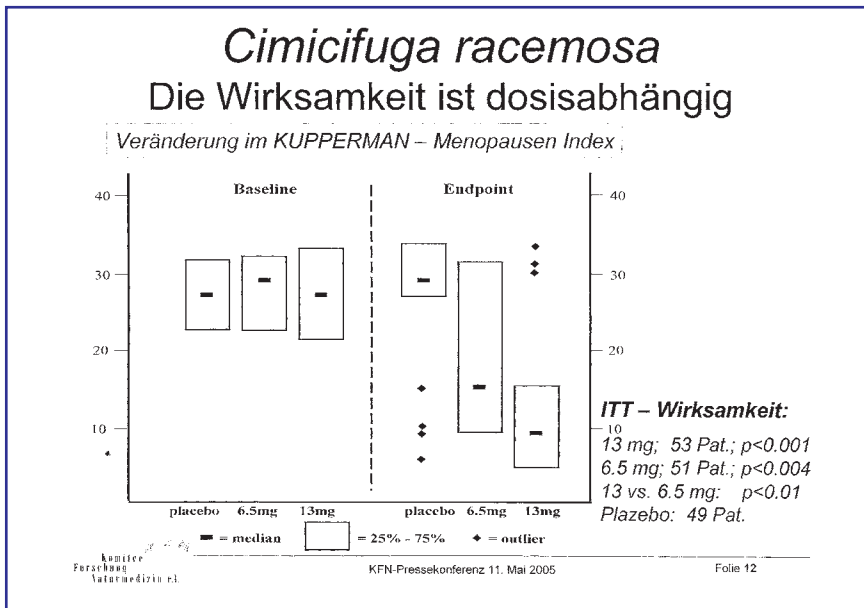


Abbildung: Deutliche dosisabhängige Linderung klimakterischer Beschwerden (= Abnahme des Kupperman Menopausen Index) in neuer, plazebokontrollierter Phase-III-Studie.

eine Tablette Ze 450 plus ein Plazebo oder zwei Tabletten Plazebo. Die Wirksamkeit der Medikation wurde primär mit dem Kupperman Menopausen Index vor Beginn und am Ende der Studie bewertet, welcher die klimakterischen Symptome nach ihrer Schwere klassifiziert.

Wie Saller berichtete, verringerten sich die Wechseljahrsbeschwerden – Hitzewallungen, Schweissausbrüche, Schlafstörungen, Nervosität und Gelenkschmerzen – dosisabhängig (vgl. Abbildung). Mit den deutlichen Linderungen der Symptome korrelierte die verbesserte Lebensqualität, welche mittels einer visuellen Analogskala die Frauen selbst beurteilten.

Bei den Patientinnen, bei denen der Kupperman Menopausen Index um mehr als 50 Prozent abnahm (Response-Kriterium), betrug er knapp 70 Prozent bei Gabe von 13 mg, 40 Prozent bei Gabe von 6,5 mg und weniger als 10 Prozent bei Plazebo. Sicherheitsrelevante Probleme traten in dieser Studie nicht auf.

### **Kombination mit Johanniskraut günstig**

Bei Cimicifuga-Extrakten sind ferner serotonerge, dopaminerge und gabaerge zentrale Wirkungen dokumentiert, welche leicht stimmungsaufhellend wirken, was bei klimakterischen Symptomen oft erwünscht ist. Bei ausgeprägteren psychischen Symptomen sind Cimicifuga-Extrakte allein oft nicht ausreichend wirksam, die zusätzliche Gabe eines chemischen Antidepressivums wäre zu stark, so Dr. med. Konrad Übelhack, Berlin. Die ideale Ergänzung aus dem Bereich der Phytotherapie stellt ein Johanniskrautextrakt (*Hypericum perforatum*) dar. Hier gibt es auch die Möglichkeit einer fixen Kombination.

In einer doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Untersuchung (2) wurden 301 Frauen zwischen 45 und 60 Jahren mit einer fixen Kombination aus Cimicifuga-Extrakt und einem Monografie-konform dosierten ethanolischen Johanniskrautextrakt eingesetzt. Die Teilnehmerinnen der Studie litten seit

mindestens drei Monaten an klimakterischen Beschwerden, die in den letzten beiden Monaten nicht behandelt worden waren. Sie erhielten zunächst für acht Wochen 2 x 2 Tabletten des Extraktes oder eines Plazebos pro Tag, danach 2 x 1 Tabletten Verum oder Plazebo für weitere acht Wochen. Der Wert auf der Menopause Rating Scale (MRS) nahm signifikant von 0,46 auf 0,23 ab. Diese Reduktion um mehr als die Hälfte ist vergleichbar mit den bekannten Erfolgen einer Hormonersatztherapie. Bereits nach acht Wochen zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Unter Plazebo kam es nur zu einem Rückgang von 0,46 auf 0,37, das heisst um knapp 20 Prozent. Der HAMD-Score als Mass für die Depressivität verringerte sich klinisch relevant von knapp 19 auf 11 Punkte, also um mehr als 40 Prozent, unter Plazebo nur auf 16,5, also um fast 13 Prozent. Die überwiegende Zahl von Patientinnen bezeichnete die Wirksamkeit des Verums als gut oder sehr gut. Die Mehrheit der Frauen in der Plazebogruppe berichtete dagegen über nur mässige bis fehlende Wirkung. Bezüglich Verträglichkeit gab es keine relevanten Gruppenunterschiede. ■

Martin Bischoff

#### Quellen:

Pressekonferenz «Wechseljahre: Pflanzliche Alternativen auf dem Prüfstand». München, 11. Mai 2005.

Beide Studien (1, 2) in Press.