

*Wolfgang Wuttke, Göttingen*

## Statement zum Thema

### **Wie sicher sind pflanzliche Präparate zur Therapie klimakterischer und postmenopausaler Beschwerden?**

In jüngster Zeit sind aufgrund der von der *Women's Health Initiative* (WHI) und der *Million Women Study* publizierten Daten eine heftige Werbekampagne zur Promotion von pflanzlichen Präparaten für die Therapie klimakterischer und postmenopausaler Beschwerden und Erkrankungen entbrannt. Dabei hat die Industrie zwei Strategien entwickelt:

- ✓ Präparate, meistens Nahrungsergänzungsmittel, aus Soja und Rotklee enthalten Isoflavone mit gesicherter östrogenen Wirkung.
  - Vielen dieser Präparate werden selektive Östrogenrezeptor-Modulator-Eigenschaften zugesprochen, mit fehlender östrogenen Wirkung in der Mamma und im Endometrium, wohl aber mit östrogenen Wirkungen im Hypothalamus (Prävention von *hot flushes*) im Skelettsystem (Prävention von Osteoporose) und im Herz-Kreislaufsystem (Prävention von Arteriosklerose).
- ✓ Andere Firmen haben erarbeitet, dass ihre Produkte (in erster Linie Cimicifuga-racemosa-Medikamente) keine Östrogene enthalten.
  - So wurden für Cimicifuga racemosa serotoninerge, dopaminerge, gabaerge ZNS-Wirkungen und SERM-Wirkungen, die nicht über Östrogenrezeptoren (ER's) vermittelt werden gezeigt.

Soja- und Rotklee-Produkte sind Nahrungsergänzungsmittel oder bilanzierte Diäten und unterliegen deshalb nicht den strengen Bestimmungen des BfArMs zur Herstellung von Medikamenten. Auch ein Wirksamkeitsnachweis aber auch Sicherheitsnachweise sind nicht erforderlich.

Es gibt dennoch eine große Zahl von klinischen Studien.

## **Studienlage der Soja- und Rotkleeprodukte**

Da psychosomatische Ereignisse extrem anfällig gegenüber einer Placebowirkung sind, Placebowirkungen zwischen 30 bis 60 Prozent sind bei Studien der psychosomatischen klimakterischen Beschwerden die Regel, werden in den anhängenden Tabellen nur placebokontrollierte Studien berücksichtigt.

In der großen Mehrzahl der doppelblind placebokontrollierten Studien hatten Soja/Rotkleeprodukte keine statistisch signifikanten Wirkungen auf klimakterische Beschwerden, wobei erneut hervorzuheben ist, dass Placebopräparate genauso stark wirksam waren, die klimakterischen Beschwerden zu reduzieren. Wenn der Arzt also überzeugend genug ist, ein Placebopräparat als wirksam anzupreisen, wird der Erfolg auch nicht ausbleiben.

In den bisher publizierten 28 doppelblind placebokontrollierten Studien wurde in 21 Studien keine positive Wirkung gefunden. In einer Studie war das Präparat signifikant schlechter in der Wirkung als Placebo. In allen Studien wurde ein 30- bis 50-prozentiger Placeboeffekt beschrieben (siehe anhängende Tabellen).

Zahlreiche Studien mit Soja/Rotklee-Extrakten bzw. dem hauptsächlich darin vorkommenden Genistein stimulierten wie Östradiol (E2) das Wachstum von Mammakarzinom-Zellen *in vitro* und *in vivo*. Nur in sehr hoher Dosierung konnte das Wachstum inhibiert werden, hier kommt eine nicht-östrogene Tyrosinkinasehemmung zum Tragen.

Sojaprodukte machen sich häufig das „japanische Phänomen“ für Werbungszwecke zueigen. Japanerinnen haben seltener Mammakarzinome als weiße US-Amerikanerinnen. Japanerinnen decken ihren Proteinbedarf überwiegend aus Sojaprodukten. Wenn sie nach Amerika migrieren, hat die nächste Generation genauso häufig Mammakarzinome wie die weiße US-amerikanische Bevölkerung. Da die in Amerika geborenen Japanerinnen, wie weiße Amerikanerinnen, mehr Fleisch statt Sojaprodukte zu sich nehmen lag der Schluss nahe, dass Inhaltstoffe von Soja dafür verantwortlich sind. Mammakarzinominzidenz ist also bei Japanerinnen nicht genetisch, sondern umwelt-, wahrscheinlich nahrungsbedingt niedriger als bei Amerikanerinnen. In weiteren Migrationsstudien konnte allerdings gezeigt werden, dass dieser Schutz am größten ist, wenn zur Zeit der Pubertät Soja in größeren Mengen aufgenommen wird; japanische Mädchen, die postpubertär in

die USA emigrierten, hatten deutlich weniger Mammakarzinome. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass die sich entwickelnde Brustdrüse - wenn mit Isoflavonen zur Zeit der Pubertät exponiert - vor karzinogen induzierten Mammakarzinomen geschützt ist.

*In vitro* wie *in vivo* stimulieren Soja/Isoflavonextrakte und die darin vorkommenden reinen Isoflavone wie E2 das uterine Wachstum und zahlreiche östrogenregulierte Gene. Eine derartige Stimulation des Uterus, insbesondere des Endometriums ist bei Frauen in zahlreichen Studien nach kurz bis mittelfristiger Applikation von Soja/Rotklee/Isoflavonen nicht gezeigt worden, jedoch ist in einer italienischen Studie eine 3,37 prozentige Inzidenz von Endometriumhyperplasie nach 5-jähriger Einnahme von Sojaprodukten festgestellt worden, während bei den Placebo-Patientinnen keine Hyperplasie gesehen wurde. Eine Endometriumhyperplasie prädisponiert zum Endometrium-(Uterus)-Karzinom.

Soja und Isoflavone haben, wie E2, wahrscheinlich eine antiosteoporotische Wirkung. Dieses ist tierexperimentell (Ratte, Affe) gut belegt. Auch beim Menschen scheint sich durch Soja/Rotklee/Isoflavone eine antiosteoporotische Wirkung abzuzeichnen.

Tierexperimentelle und Untersuchungen an Frauen scheinen zu belegen, dass Soja/Rotkleeextrakte bzw. darin enthaltene Isoflavone in nicht arteriosklerotisch vorgeschädigten Arterien protektiv wirken (i.e. antiarteriosklerotische Wirkungen haben), das hat Östradiol auch. Es wird zurzeit vermutet, dass arteriosklerotisch vorgeschädigte Gefäße durch Östradiol ungünstig beeinflusst werden (siehe erhöhte Herzinfarkt- und Schlaganfallinzidenz in beiden Armen des überalterten WHI-Studienkollektivs). Entsprechende Untersuchungen zu älteren menopausalen Frauen liegen noch nicht vor.

### **Zusammenfassung**

- Soja/Rotklee/Isoflavone haben nach der derzeitigen internationalen Studienlage keine oder nur schwach ausgeprägte positive Wirkungen auf psychovegetative klimakterische Beschwerden (insbesondere nicht auf aufsteigende Hitzewallungen).

- An anderen Organen scheinen Isoflavone schwache östrogene Wirkungen auszuüben, die jedoch möglicherweise mit den gleichen positiven wie auch negativen Eigenschaften der Östrogene, die zur Hormontherapie Verwendung finden, behaftet sind.

***Daraus ergibt sich folgende Frage: Warum sollen Ärzte oder Apotheker Soja/Rotklee/Isoflavone empfehlen, wenn sie doch wahrscheinlich auf klimakterische Beschwerden nicht wirken, jedoch möglicherweise ein noch nicht näher definiertes Risikopotenzial für die Brust, die Gebärmutter und die Gefäße beinhalten?***

*Prof. Dr. med. Wolfgang Wuttke  
Universitäts-Frauenklinik Göttingen  
Abteilung Klinische und Experimentelle Endokrinologie  
Robert-Koch-Str. 40  
D - 37075 Göttingen  
ufkendo@med.uni-goettingen.de*