

Wechseljahre: Studienergebnisse mit *Cimicifuga*

Susanne Frei-Kleiner

Meine Damen und Herren

Ich werde Ihnen im Rahmen meines Referates aktuelle klinische Studien mit *Cimicifuga racemosa*-Extrakten vorstellen, so auch erste Ergebnisse einer soeben abgeschlossenen klinischen Studie unseres Instituts.

Wechseljahre

Natürliche hormonelle Fluktuationen sind typisch für die Wechseljahre, wie sie übrigens auch in anderen Lebensphasen der Frau vorkommen. Sie lassen sich als dreiphasigen Übergangsprozess be-

schreiben, wie in *Abbildung 1* dargestellt. In der ersten Phase reduziert sich die Inhibinsekretion, was zu einem Anstieg des FSH-Spiegels führt. Häufig nimmt die Progesteronproduktion in dieser Zeit ab. Eine zweite Phase zeichnet sich durch schwankende Östrogenspiegel und damit gekoppelt schwankende FSH- und LH-Spiegel aus. Die anovulatorischen Zyklen nehmen zu.

In der dritten Phase bleiben die Ovulationen ganz aus. Die Eifollikel reagieren nicht mehr auf die Sekretion der Gonadotropine. Der Östrogenspiegel fällt auf einen tiefen Wert.

Vasomotorische, psychische und somatische Symptome werden mit den endokrinen Veränderungen, hauptsächlich mit dem reduzierten Östrogenspiegel, in Verbindung gebracht. Es ist schwierig, diese eher unspezifischen Symptome in ihrer Kausalität zu klären. Ihre Zugehörigkeit wird zum Teil kontrovers diskutiert. Restriktiv betrachtet, gelten als klimakterische Beschwerden diejenigen, die eine eindeutige Östrogenabhängigkeit aufweisen, wie Hitzewallungen, Schweissausbrüche, urogenitale Veränderungen und, als mittel- und langfristige Folge, Osteoporose.

Die Substitution mit Östrogenen, meist in Kombination mit Gestagenen, als so genannte Hormonersatztherapie wird aufgrund der Ergebnisse umfangreicher kontrollierter klinischer Studien bei klimakterischen Beschwerden als sehr wirksam und, kurzfristig angewendet, als sicher angesehen. Hingegen ist die längerfristige Hormonersatztherapie seit der Veröffentlichung von Zwischenergebnissen der Women's-Health-Initiative als risikoreicher als bisher einzustufen. Die Raten der Hüftfrakturen und des Dickdarmkarzinoms waren im Vergleich zur Placebogruppe in der Östrogen-Gestagen-Gruppe zwar geringer. Hingegen traten in der Verumgruppe häufiger Brustkrebs, Herzinfarkte, Schlaganfälle und Venenthrombosen auf.

Diese aktuellen Ergebnisse tragen zu einer weiteren Verunsicherung der Frau mit Wechseljahrbeschwerden hinsichtlich der Therapiewahl bei, obwohl das absolute Risiko relativ gering ist.

Cimicifuga racemosa als Alternative?

Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass viele Frauen in der Menopause und behandelnde ÄrztInnen nach sichereren Therapiealternativen Ausschau halten. Extrakte aus dem Wurzelstock von *Cimicifuga racemosa*, der Traubensilberkerze, könnten eine solche Alternative darstellen (*Abbildung 2*).

Inserat

Abbildung 1:
dreiphasiger Übergangsprozess

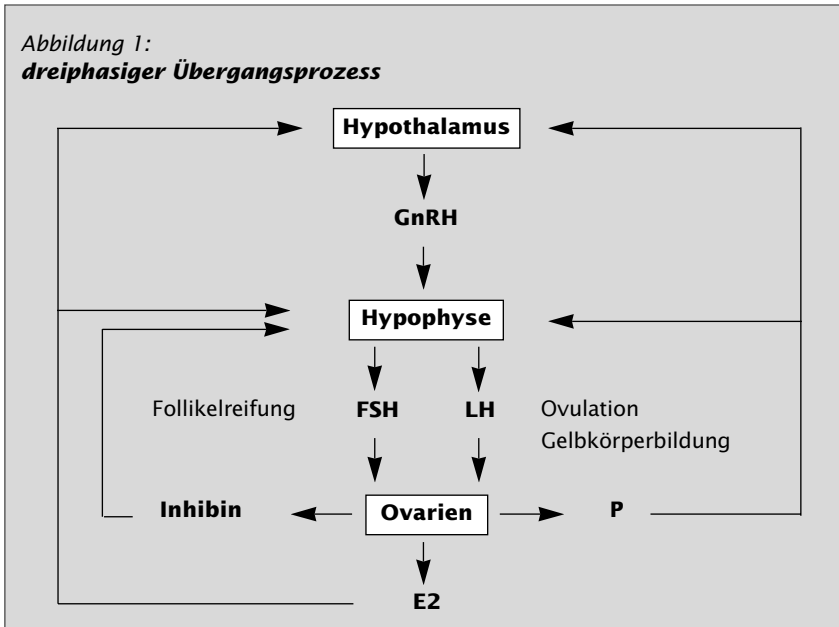


Abbildung 2:
Cimicifuga racemosa



Es wurden in neuerer Zeit umfangreiche präklinische Studien mit *Cimicifuga-racemosa*-Extrakten an Zellmodellen und am Tier durchgeführt. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass gewebespezifische östrogene Wirkungen möglich sind.

Neben diesen Wirkungen sind neulich zentralnervöse Effekte nichtöstrogener Natur beobachtet worden. Dabei soll es sich um dopaminagonistische Wirkungen handeln, die über D2- beziehungsweise D3-Rezeptoren vermittelt werden. Allerneueste Untersuchungen lassen vermuten, dass auch progestagene Wirkungen von *Cimicifuga-racemosa*-Extrakten

möglich sind. Alles sinnhafte Wirkqualitäten in der Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden! Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit der in klinischen Studien, Anwendungsbeobachtungen und Fallbeschreibungen festgestellten Besserung klimakterischer Beschwerden bei guter Verträglichkeit. Eine genauere Analyse der Studien zeigte jedoch, dass keine dieser meist älteren Untersuchungen den heutigen Anforderungen entspricht.

Dies hat in den letzten Jahren neben uns auch weitere Arbeitsgruppen veranlasst, klinische Studien mit *Cimicifuga-racemosa*-Präparaten durchzuführen, die

dem heutigen Anspruch der guten klinischen Praxis (GCP) genügen sollen.

Studie Cr 99

(Die ausführlichen Studienergebnisse werden zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht.)

Unsere Studie war als multizentrischer, randomisierter, plazebokontrollierter Doppelblindversuch angelegt. Die Prüfmedikation bestand aus einem monografiekonformen *Cimicifuga-racemosa*-Extrakt. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. 45- bis 60-jährige menopausale Frauen mit ≥ 3 Hitzewallungen täglich wurden in die Studie aufgenommen. Hauptzielkrite-

Inserat

rien waren der Kupperman Index und die Hitzewallungen als Wochensummscore. 122 von 129 Patientinnen konnten zur Wirksamkeitsanalyse herangezogen werden.

Bei einer Subgruppe von Patientinnen mit einem Kupperman-Index von ≥ 20 , was einem klimakterischen Beschwerdebild von mindestens mittlerer Ausprägung entspricht, zeigte sich eine statistisch signifikante mittelgrosse Überlegenheit der *Cimicifuga-racemosa*-Behandlung im Vergleich zur Plazebobehandlung bezüglich dieses Indexes sowie eine fast im mittelgrossen Bereich liegende Überlegenheit hinsichtlich des Wochensummscores der Hitzewallungen. Dies trotz der relativ kleinen Fallzahl von 35 beziehungsweise 18 Patientinnen in dieser Subgruppe!

Während in der *Cimicifuga-racemosa*-Gruppe eine Abnahme von 48 Prozent beobachtet werden konnte, lag die Abnahme in der Plazebogruppe bei 29 Prozent. Die Verumgruppe mit einem Kupperman-Index von <15 bei Behandlungsende gilt als beschwerdefrei (siehe *Abbildung 3*). Im Weiteren wurde eine kleine, fast an der Grenze zu mittelgross gelegene Überlegenheit beim Kriterium des Wochensummscores der Hitzewallungen der *Cimicifuga-racemosa*-Behandlung in der gleichen Subgruppe beobachtet. In der Verumgruppe betrug die Abnahme 61 Prozent und in der Plazebogruppe 46 Prozent.

Damit fanden sich in unserer Studie deutliche Hinweise einer Überlegenheit der *Cimicifuga-racemosa*-Behandlung im Vergleich zu Plazebo. Hingegen konnte der konfirmative Nachweis einer Überlegenheit des Verumpräparats gegenüber Plazebo in Bezug auf das Gesamtkollektiv nicht erbracht werden.

Prävalenz und Schwere unerwünschter Ereignisse waren in den beiden Therapiegruppen vergleichbar.

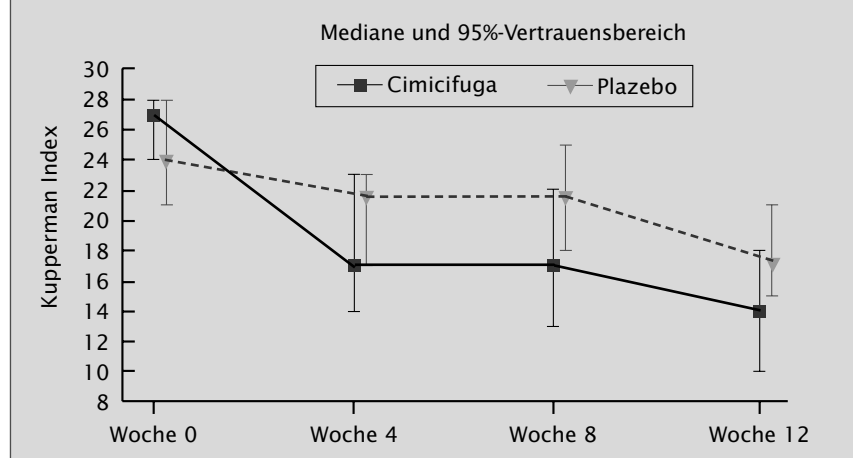
Weitere aktuelle klinische Studien

Ich möchte Ihnen drei weitere klinische Studien mit zwei anderen *Cimicifuga-racemosa*-Extrakten bei Wechseljahrsbeschwerden vorstellen. Sie sind in jüngster Zeit veröffentlicht worden (siehe *Abbildung 4*).

Jacobson 2001

Die Studie von Jacobson et al. aus dem Jahr 2001 verglich die Wirksamkeit einer

Abbildung 3:
Ergebnisse zur Wirksamkeit Cr 99 Subgruppe Kupperman-Index ≥ 20



60-tägigen Therapie eines *Cimicifuga-racemosa*-Extraktes mit Plazebo. Zusätzlich wurden die beiden Therapiegruppen bezüglich Tamoxifen-Anwendung stratifiziert. Visiten fanden bei Behandlungsbeginn, nach 30- und nach 60-tägiger Behandlung statt.

Als Hauptzielkriterium wurde die Anzahl der über vier Tage erfassten Hitzewallungen herangezogen, die jeweils vor dem Zeitpunkt der Visiten erhoben wurde.

Weitere Kriterien waren ein Gesamtscore, der Anzahl und Ausprägung der Hitzewallungen erfasste, sowie ein Index, der klimakterische Symptome dokumentierte, ähnlich dem Kupperman-Index.

Als Einschlusskriterien galten Frauen >18 Jahre, Mammakarzinom in der Anamnese, Primärtherapie abgeschlossen ≥ 2 Monate sowie tägliche Hitzewallungen.

Wesentlich dabei ist, dass 72 Prozent der Studienteilnehmerinnen zusätzlich unter einer Tamoxifen-Therapie standen. 85 Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen.

Die Daten von 68 Patientinnen konnten zur Wirksamkeitsanalyse herangezogen werden. Mit 20 Prozent war eine relativ hohe Rate von Ausfällen zu verzeichnen. Die Anzahl der Hitzewallungen reduzierte sich unter beiden Therapien. Es wurde eine Abnahme um 27 Prozent beobachtet. Zwischen der Verum- und der Plazebobehandlung konnte kein Unterschied festgestellt werden. Eine Analyse der einzelnen Symptome des verwendeten Indexes zeigte ebenfalls eine Verbesserung unter Verum und Plazebo. Für keines der Symptome wies die Ver-

umgruppe im Vergleich zur Plazebogruppe eine statistisch signifikante Besserung auf, ausser für die Schweißausbrüche. Aufgrund der Vielzahl durchgeführter statistischer Tests könnte dieses Ergebnis sehr wohl eine Zufallssignifikanz, ein so genannter Serendip-Effekt sein.

Die als Sicherheitsvariablen herangezogenen Serumwerte der Gonadotropine veränderten sich weder in der Verum- noch in der Plazebogruppe unter der Therapie. Tamoxifen-Verwenderinnen zeigten zu Beginn und bei Therapieende statistisch signifikant tiefere Werte als Nichtverwenderinnen. Solche Effekte sind bereits in der Literatur beschrieben worden. Gemäss den Autoren ist es unwahrscheinlich, dass die unerwünschten Ereignisse – insgesamt 13 – im Zusammenhang mit der Prüfmedikation standen.

Liske 2002

Nun zur nächsten Untersuchung, die mit dem gleichen Extrakt durchgeführt wurde, wie es in der vorherigen Untersuchung verwendet wurde. In dieser randomisierten, nichtkontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit einer zwölfwöchigen, bei einem Grossteil der Patientinnen einer 24-wöchigen Therapie eines *Cimicifuga-racemosa*-Extrakts in zwei unterschiedlichen Dosierungen verglichen.

Als Hauptzielkriterium wurde der Kupperman-Index herangezogen. Weitere Zielparame- ter waren eine Selbstbeurteilungs-Depressions-Skala sowie Werte bezüglich vaginaler Zytologie und Serumspiegel von Hormonen, die in der

menopausalen Übergangsphase Veränderungen erfahren können.

Frauen im Alter zwischen 42 und 60 Jahren mit einem Kupperman-Index, der einer mittleren Ausprägung der klimakterischen Beschwerden entspricht, wurden in die Prüfung aufgenommen. Die Ausschlusskriterien waren denen unserer Studie ähnlich. 152 Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen. Fast alle Patientinnen konnten zur Wirksamkeitsanalyse nach zwölfwöchiger Therapie herangezogen werden. Die Ausfallsrate lag mit 13 Prozent in der Norm.

Der Kupperman-Index reduzierte sich unter beiden Dosierungen stark. Zwischen den beiden Dosierungen liess sich kein Unterschied feststellen. Eine Analyse der Nebenzielkriterien zeigte bezüglich Selbstbeurteilungs-Depressions-Skala ebenfalls eine Verbesserung. Die beiden Dosierungen waren auch hier vergleichbar. Keine Veränderungen konnten bei den übrigen Variablen gefunden werden.

Die Verträglichkeit war in den allermeisten Fällen gut. Die unerwünschten Ereignisse, insgesamt 19 Fälle (13%), meist von leichtem oder mässigem Schweregrad, zeigten gemäss der Autoren keinen kausalen Zusammenhang mit den Prüfmedikationen.

Wuttke 2002

Die Angaben zur neuesten Untersuchung sind spärlich. Sie wurden erstmals an einem Kongress Mitte Oktober 2002 in Berlin vorgestellt. In dieser dreiarmligen, randomisierten, kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit einer zwölfwöchigen Therapie eines weiteren *Cimicifuga-racemosa*-Extrakts mit der von konjugierten Östrogenen und Plazebo verglichen. Insgesamt nahmen nur 64 Patientinnen an der Studie teil. Die Aufteilung zu den einzelnen Therapiegruppen geht aus dem Abstract nicht hervor. Visiten fanden bei Behandlungsbeginn und nach zwölfwöchiger Therapie statt. Allfällige weitere Visiten wurden nicht erwähnt.

Als Hauptzielkriterium wurde die Menopause-Bewertungsskala entsprechend dem in unserer Studie verwendeten Nebenzielkriterium herangezogen. Weitere Variablen als Nebenzielkriterien waren Dicke des Endometriums, vaginale Zytologie, Hormone und Knochenmarker. Genauer zu den Ein- und Ausschlusskriterien und zur Studienpopulation geht aus dem Abstract nicht hervor.

Der *Cimicifuga-racemosa*-Extrakt war bezüglich der Menopausen-Bewertungsskala gleich wirksam wie die verwendeten konjugierten Östrogene und, statistisch nicht signifikant, wirksamer als Plazebo, wobei von einem grossen Plazeboeffekt berichtet wird. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase war statistisch signifikant erhöht in der *Cimicifuga-racemosa*-Gruppe, verglichen mit der Plazebogruppe, was von den Autoren als potenziell knochensparender Effekt gedeutet wurde. Weiter zeigte die Analyse der Nebenzielkriterien keine Veränderung hinsichtlich Dicke des Endometriums unter dem Pflanzenextrakt. Hingegen wurde ein leichter östrogenen Effekt bezüglich vaginalzytologischer Parameter beobachtet.

Keine Erwähnung finden Angaben zur Verträglichkeit im Abstract.

Zusammenfassung

In unserer Untersuchung Cr 99 ergaben die Wirksamkeitsdaten eine Überlegenheit von *Cimicifuga racemosa* gegenüber Plazebo hinsichtlich des Kupperman-Indexes und der Hitzewallungen in einer Subgruppe, nämlich bei Patientinnen mit einem Kupperman Index von ≥ 20 , das heisst mit stärkeren menopau-

salen Beschwerden. Hingegen konnte der konfirmative Nachweis einer Überlegenheit hinsichtlich des Gesamtkollektivs nicht erbracht werden.

Die Studie von Jacobson bei Patientinnen mit vorgängigem Mammakarzinom zeigte keine Überlegenheit des Pflanzenextrakts, ausser hinsichtlich eines Nebenzielkriteriums, den Hitzewallungen, in einer verschiedene Symptome erfassenden Skala.

In der Studie von Liske wurde eine sehr starke Abnahme des Kupperman-Indexes unter zwei verschiedenen Dosierungen beobachtet. Hier fehlte die Kontrolle. Das Ausmass des Plazeboeffekts, beziehungsweise der positiven Erwartungshaltung der Studienteilnehmerinnen, die über die aktive Prüfmedikation aufgeklärt wurden, ist hier nicht bekannt.

Die neueste klinische Prüfung von Wuttke wies eine vergleichbare Wirksamkeit von *Cimicifuga racemosa* und konjugierten Östrogenen auf, und diese war, statistisch nicht signifikant, grösser als die von Plazebo. Allerdings war die Fallzahl so klein, dass Unterschiede zwischen den Therapien kaum aufzudecken waren. Von Interesse sind erste Hinweise bezüglich knochensparendem Effekt.

Was die Sicherheit anbelangt, kann von gut verträglichen Extrakten gesprochen werden. Die Rate unerwünschter Ereignisse war gering beziehungsweise mit jener von Plazebo vergleichbar.

Die vorgestellten Studien liefern wichtige Hinweise zur Wirksamkeit von drei verschiedenen *Cimicifuga-racemosa*-Extrakten hinsichtlich der Symptome von Wechseljahrbeschwerden.

Es existieren noch keine Langzeituntersuchungen bezüglich Wirkungen zum Beispiel an Brust und Gebärmutter. Im Sinne einer evidenzbasierten Betrachtung lassen sich diese Ergebnisse jedoch nicht verallgemeinern. Sie sollten deshalb durch weitere Studien bestätigt werden.

Meine Damen und Herren, besten Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Anschrift der Referentin:

Dipl. chem. Susanne Frei-Kleiner

Institut für pharmazeutische Biologie

Universität Basel

Benkenstr. 254

4108 Witterswil

Abbildung 4:

Weitere aktuelle klinische Studien

- Jacobson J.S. et al.: J Clin Onc 2001; 19: 2739–2745
Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer.
- Liske E. et al.: J Women's Health Gender Med 2002; 11: 163–174
Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (Cimicifuga racemosa rhizoma): A 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect.
- Wuttke W. et al.: Abstract Kongress Berlin 10.–12.10.2002
The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens and placebo in a double blind placebo controlled study – clinical results and additional pharmacological data.