

Wechseljahresbeschwerden: *Cimicifuga racemosa*

***Cimicifuga racemosa* zeigt sich als eine pflanzliche, nicht hormonale Alternative bei Wechseljahresbeschwerden.**

Einleitung

Bei den Wechseljahresbeschwerden stehen häufig die vasomotorischen Störungen in Form von Hitzewallungen und Schweissausbrüchen im Vordergrund des Beschwerdebildes. Begleitet werden die-se Symptome u. a. von Nervosität, Reizbarkeit, Erschöpfung, Schlafstörungen und Gelenksschmerzen.¹⁷ Da dieser Lebensabschnitt der Frau durch Umstellungen im Haushalt der Geschlechtshormone charakterisiert ist, schien die Substitution dieser Hormone eine logische Therapieoption (Hormone-Replacement-

Therapy: HRT). Diese Therapie wurde häufig langfristig weitergeführt in der Hoffnung, dadurch eine Prävention gegenüber Osteoporose und Herz-Kreislauf-Beschwerden zu erzielen, häufige Komplikationen in der Postmenopause. Nach Bekanntwerden der ersten Ergebnisse der Women's Health Initiative (WHI) kam es zu Korrekturen in den Therapiekonzepten.^{12,16} In den Therapierichtlinien wird HRT nur noch bei akuten menopausalen Beschwerden empfohlen, nicht jedoch für die Prävention. Nach Beendigung einer HRT können die menopausalen Beschwerden neuerlich auftreten.¹⁴ In das Zentrum der Pharmakotherapie rückten nicht hormonale Alternativen zur Behandlung insbesondere der vasomotorischen Störungen, darunter Antidepressiva (SSRI, Clonidin, Venlafaxin, Gabapentin), Soja und Rotklee sowie *Cimicifuga racemosa*.^{2, 4, 10, 13} Von den pflanzlichen Zubereitungen enthalten Soja und Rotklee Phytoöstrogen, wohingegen *Cimicifuga* frei davon ist.¹¹ *Cimicifuga* wirkt als kompetitiver Ligand und partieller Agonist an zentralen Serotoninrezeptoren.¹¹ In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit bei Wechseljahresbeschwerden nachgewiesen.^{10, 18}

Als mögliche aktive Inhaltsstoffe werden die Triterpenglykoside sowie einige Pflanzensäuren angesehen. Da die Zusammensetzungen der kommerziell erhältlichen Extrakte aus *Cimicifuga racemosa* bezüglich der angenommenen aktiven Stoffe nicht identisch sind,^{9,19} dürfte auch mit Schwankungen in ihrer klinischen Wirksamkeit zu rechnen sein.^{10,15} Daher liegt es nahe, die verschiedenen Extrakte auch separat auf ihre klinische Wirksamkeit zu prüfen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Nachweis der klinischen Wirksamkeit für den neu entwickelten Extrakt Ze 450 zu erbringen. Geprüft wurde die dosisabhängige Überlegenheit des Extraktes im Vergleich zu Placebo bei Frauen mit menopausalen Beschwerden. Die Bewertung erfolgte mit Hilfe des Kupperman-Index (K-Index), ein validiertes und akzeptiertes Messinstrument.

Material und Methoden

Die Studie wurde prospektiv, randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert in Parallelgruppen durchgeführt. Das Alter der aufzunehmenden Patientinnen war ≥ 40 Jahre. Die Frauen litten an typischen menopausalen Beschwerden in unveränderter Qualität und Intensität über die letzten 2 Wochen. Die in die Prüfung aufgenommenen Frauen hatten einen K-Index von ≥ 20 Punkten. Nicht aufgenommen in die Studie wurden Patientinnen, die während der Prämenopause an Depressionen, Angststörungen, vasomotorischen Erkrankungen oder Schilddrüsenerkrankungen litten. Die Einnahme von Hormonpräparaten, konsumptive Erkrankungen, Alkoholabusus und Organtransplantationen stellten weitere Ausschlusskriterien dar. Für den Prüfplan lag ein positives Votum (21/02) von der Ethikkommission der Hessischen Landesärztekammer vor.

Die Patientinnen erhielten jeweils morgens entweder Ze 450 (6,5 bzw. 13mg Extrakt aus dem *Cimicifuga*-Wurzelstock, DEV: 4,5-8,5:1; Ethanol 60 Vol.-%) oder Placebo für 12 Wochen. Der *Cimicifuga*- Extrakt Ze 450 enthält mindestens 6% Triterpenglykoside. Die Tabletten waren nach Form und Aussehen nicht zu unterscheiden.

Die primäre Prüfvariable war die Veränderung im K-Index. Nach in der Literatur vorliegenden Daten zum K-Index wurde eine Gruppengröße von 60 Patientinnen pro Arm errechnet, damit bei einer statistischen Power von $1-\beta=90\%$ und einer Irrtumswahrscheinlichkeit des α -Fehlers von 0,05 bei zweiseitiger Fragestellung ein signifikantes Ergebnis zu erhalten war. Sekundäre Prüfvariablen waren die Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch die Patientinnen mittels einer visuellen Analogskala (VAS) und die Responderrate (Verbesserung im K-Index $\geq 50\%$).

Resultate

Insgesamt 232 Patientinnen wurden gescreent und davon 180 in die Prüfung aufgenommen. 31 Patientinnen schieden vor Ende der Prüfung nach 12 Wochen aus. Die Verteilung zwischen den Prüfungsgruppen bezüglich menopausaler Beschwerden, Lebensalter, Körpergewicht und -größe sowie Body-Mass-Index war ausgewogen. Die ausgeprägtesten menopausalen Beschwerden waren Hitzewallungen (89%) sowie Irritabilität und Schlafstörungen (jeweils 83%). Die Laborparameter waren für alle Patientinnen innerhalb des physiologischen Bereichs.

Die Prüfung des Hauptzielparameters (K-Index) ergab von 12 Wochen Therapie eine signifikante Überlegenheit beider Verumgruppen im Vergleich zu Placebo (13mg: $p < 0,0001$; 6,5mg: $p < 0,001$). Das Ergebnis in der 13mg-Gruppe war dem in der 6,5mg-Gruppe ebenfalls signifikant überlegen ($p < 0,01$). Im zeitlichen Verlauf zeigt sich, dass die Symptome Hitzewallungen und Schweissausbrüche bereits nach 6 Wochen eine Dosisabhängigkeit erkennen lassen,

obwohl der K-Index als Ganzes eine Trennung nach 6 Wochen noch nicht aufweist (Abb. 1).

Die erlebte Verbesserung der Lebensqualität lässt einen vergleichbaren Zusammenhang nach Dosis und Zeit erkennen (Abb. 2). Die Responderrate war 7% (Placebo), 38% (6,5mg-Gruppe) und 63% (13mg-Gruppe) und zeigt ebenfalls die dosisabhängige Überlegenheit des Verums. Sofern man die individuell eingeschätzte Lebensqualität dem K-Index zuordnet, findet man beim Einschluss in die Studie eine einzelne Punktwolke (Abb. 3a). Am Therapieende sieht man deutlich voneinander abgesetzt 2 prominente Cluster, einerseits die 13mg- Gruppe (geringer K-Index, hoher VAS-Wert) und andererseits die Placebogruppe (hoher K-Index, kleiner VAS-Wert). Die Therapiegruppe, die 6,5mg erhielt, streut relativ breit (Abb. 3b).

Es gab 4 Studienabbrüche (Placebo: 2; 6,5mg-Gruppe: 1; 13mg-Gruppe: 1) und 14 unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Placebo: 6; 6,5mg-Gruppe: 4; 13mg-Gruppe: 4) von leichter Ausprägung. Die UAWs zeigten keine Dosis- abhängigkeits.

Diskussion

Mit der vorliegenden Studie konnte die klinische Überlegenheit des neu entwickelten Cimicifuga-Extraktes Ze 450 gegenüber Placebo belegt werden. Diese Überlegenheit war dosisabhängig, wodurch die Wirksamkeit in der Indikation zusätzlich unterstrichen wird. 6 Wochen nach Therapiebeginn lagen die Summenwerte des K-Index für alle 3 Gruppen noch eng beieinander. Dies mag dem generellen Placeboeffekt angelastet werden. Alle Patientinnen waren über die Möglichkeit informiert, Verum in unterschiedlicher Stärke oder Placebo zu erhalten. Mit zunehmender Dauer der Therapie differenzierten sich die Schweregrade der Symptomausprägung deutlicher und am Endpunkt nach 12 Wochen Therapie ergab sich für den Summenwert ein signifikanter Dosisbezug. Betrachtet man die vasomotorischen Symptome Hitzewallungen und Schweissausbrüche separat, so ist bereits nach 6 Wochen Therapiedauer ein klarer Dosisbezug erkennbar. Das dürfte für die betroffenen Patientinnen ein wichtiger Beitrag zum Therapieerfolg sein.

Die subjektiv erlebte Verbesserung der Lebensqualität zeigt einen vergleichbaren Zeitverlauf und Dosisbezug. Die gute Übereinstimmung zwischen subjektiv erlebter Befindlichkeit und der Symptombewertung im K-Index zeigt sich auch in der Clusterbildung der Abb. 3 a, b. Die Abbildung zeigt eine relativ homogene Ausgangssituation, die durch die Ein- bzw. Ausschlusskriterien erreicht wurde. Zum Ende der Therapie gibt es jedoch eine deutliche Differenzierung, wobei besonders die Cluster, die den 13mg-Extrakt bzw. Placebo darstellen, weit voneinander getrennt sind.

Neben der Wirksamkeit spielt auch die Sicherheit eine wichtige Rolle für den Einsatz eines Pflanzenextraktes als Therapeutikum. Der Einsatz von Cimicifuga-Extrakten unterschiedlicher Zusammensetzung wird generell als nebenwirkungsarm bewertet.^{7, 8}

Ein Interaktionspotenzial, d.h. Verstärkung oder Abschwächung therapeutischer Wirkungen anderer Medikamente, scheint ebenfalls nicht vorhanden zu sein, zumindestens nicht in dem Konzentrationsbereich, der bei therapeutischer Verwendung erreicht wird.^{5, 6} Weiterhin bleibt zu untersuchen, ob es durch Hormonrezeptoren vermittelte Wirkungen gibt. Diese Frage hat Bedeutung, da manche Tumoren in ihrem Wachstum durch Östrogen bzw. auch Progesteron stimuliert werden können. Für den Extrakt Ze 450 sind kürzlich umfangreiche Untersuchungsergebnisse berichtet worden,³ die eindeutig belegen, dass dieser Extrakt Krebszelllinien, die auf eine Aktivierung von Östrogen- oder Progesteronrezeptoren mit einem vermehrten Wachstum reagieren, nicht stimuliert. Im Gegenteil, durch Gabe von Östrogen oder Progesteron induziertes Wachstum dieser Zellen wird durch den Extrakt dosisabhängig gehemmt.

Zusammenfassung

Für den neu entwickelten Cimicifuga-Extrakt Ze 450 sollte in einer klinischen Prüfung die Überlegenheit im Vergleich zu Placebo bei Frauen mit menopausalen Beschwerden geprüft werden. Die Prüfung erfolgte prospektiv, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert in Parallelgruppen. Die Auswahl der Patientinnen folgte etablierten Kriterien, sie waren ≥ 40 Jahre alt und gaben ihr Einverständnis schriftlich. Von 232 gescreenten Patientinnen wurden 180 (je 60 in drei Studienarme) aufgenommen. Primäre Zielvariable war eine Verbesserung des klinischen Beschwerdebildes, welches mittels Kupperman-Index (K-Index) bewertet wurde. Sekundäre Zielvariablen waren die Lebensqualität und die Responderrate. Die Therapie erfolgte über 12 Wochen. Morgens wurden entweder 2 Tabletten Verum, eine Tablette Placebo oder 2 Tabletten Placebo eingenommen. Die Verum-Tabletten enthielten 6,5mg des Extraktes Ze 450. Am Ende der Prüfung ergab sich eine signifikante Verbesserung des K-Index für die 13mg-Gruppe ($p < 0,0001$) und die 6,5mg-Gruppe ($p < 0,001$) relativ zu Placebo. Die 13mg-Gruppe war der 6,5mg-Gruppe ebenfalls signifikant überlegen ($p < 0,01$). Die Responderrate war 7% (Placebo), 38% (6,5mg-Gruppe) und 63% (13mg-Gruppe). Es gab nur wenige Nebenwirkungen, die ohne Bezug zur Dosis waren.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit dem Cimicifuga-Extrakt Ze 450 ein wirksamer und sicherer Extrakt zur Behandlung von menopausalen Beschwerden zur Verfügung steht.

Zeitabhängiger Verlauf

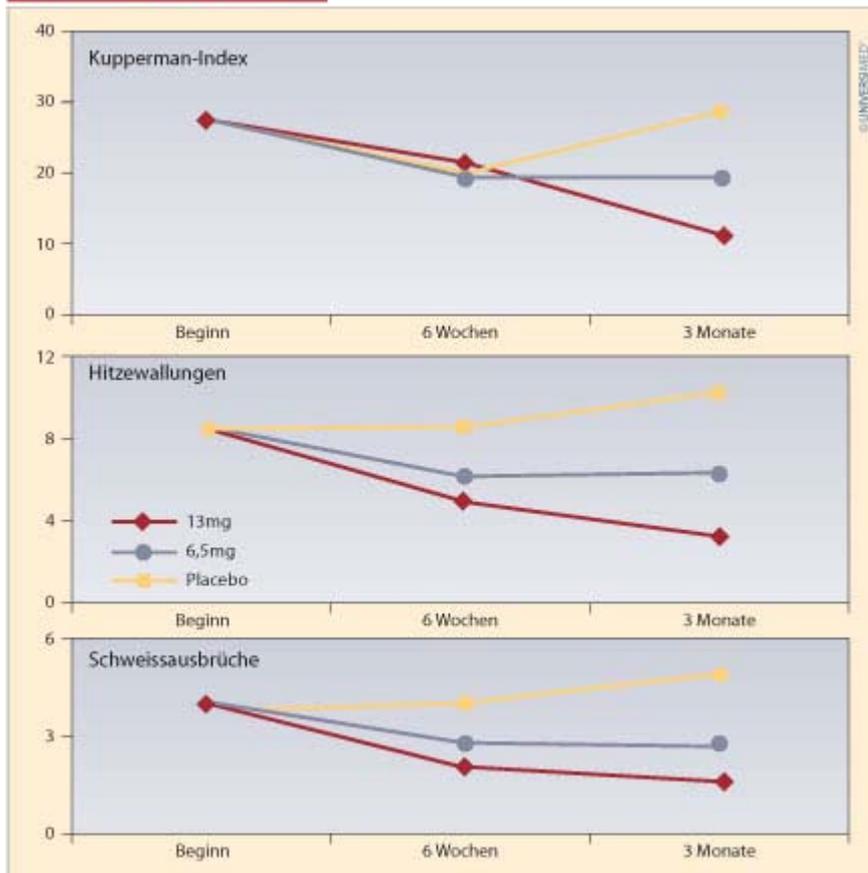


Abb. 1: Zeit- und dosisabhängiger Verlauf des Summenwertes des K-Index (oben) sowie der der Einzelsymptome Hitzewallungen bzw. Schweissausbrüche für die 3 Prüfungsgruppen

Verbesserung der Lebensqualität (VAS)

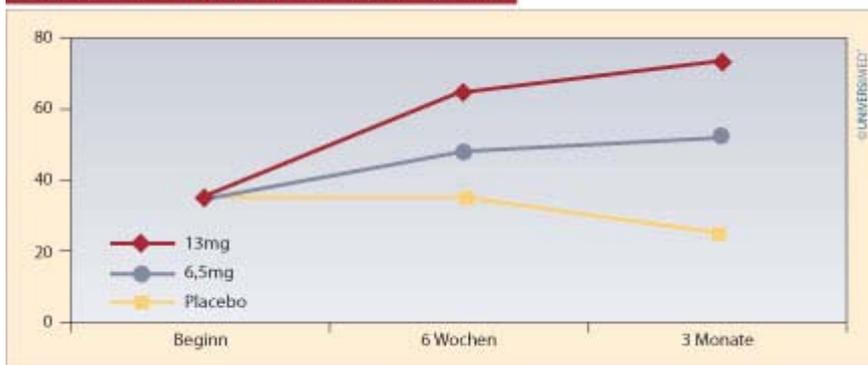


Abb. 2: Zeit- und dosisabhängiger Verlauf der selbst eingeschätzten Lebensqualität (VAS) in den 3 Prüfungsgruppen

Kupperman-Index

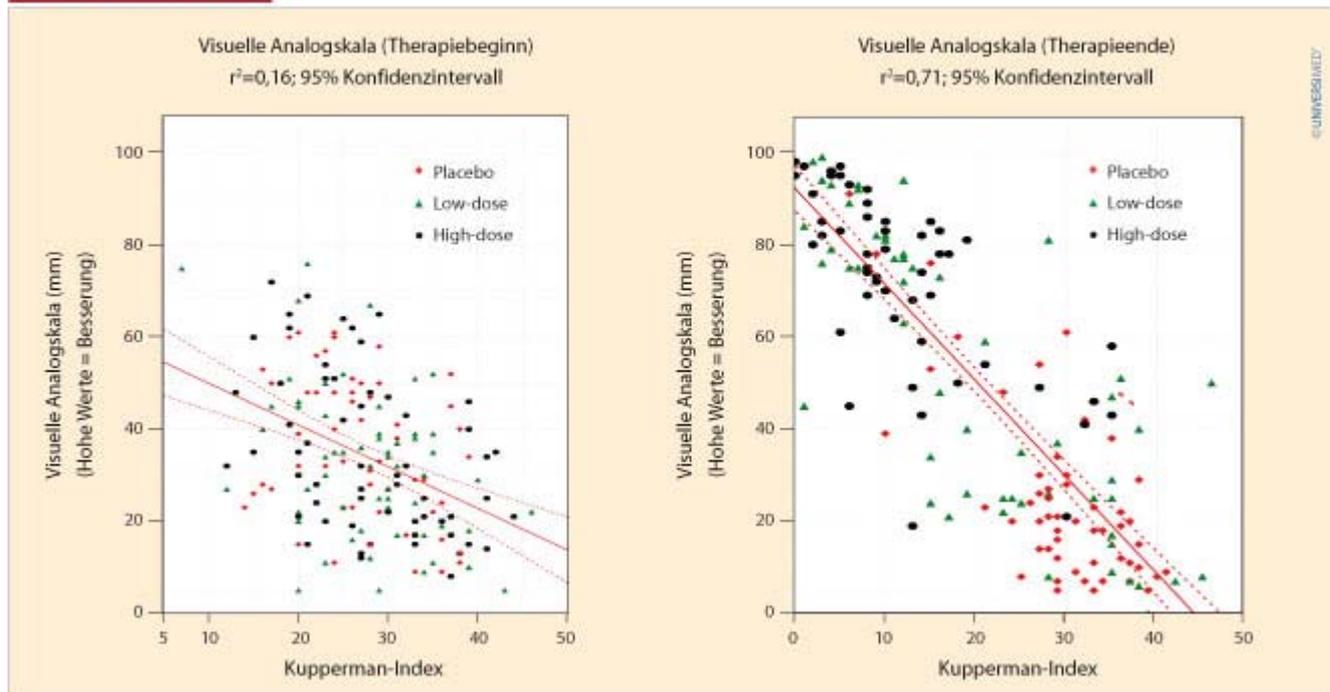


Abb. 3: Die Werte der Selbsteinschätzung aller Patientinnen aufgetragen gegen den jeweiligen K-Index vor Therapie (3a) und am Ende der Therapie (3b)

Referenzen:

- ¹ Burdette JE, Liu J, Chen SN, Fabricant DS, Pierson CE, Barker EL, Pezzuto JM, Meseca A, van Breemen RB, Farnsworth NR, Bolton JL: Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 5661–5670
- ² Fugata SE, Church CO: Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1482–1499
- ³ Garita-Hernandez M, Calzado MA, Caballero F J, Macho A, Munoz E, Meier B, Brattström A, Appel K: The growth inhibitory activity of the *Cimicifuga racemosa* extract Ze 450 is mediated through estrogen and progesterone receptors-independent path-ways. *Planta Med* 2006; 72(4): 317–123
- ⁴ Geller SE, Studee L: Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: what works, what does not. *J Women's Health* 2005; 14 (7): 634–649
- ⁵ Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry B, Khan IA, Shah A: In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 415–426
- ⁶ Gurley BJ, Barone GW, Williams DK, Carrier J, Breen P, Yates CR, Song P, Hubbard MA, Tong Y, Cheboyina S: Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) and black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) supplementation on digoxin pharmacokinetics in humans. *Drug metabol disposition* 2006; 34: 69–74
- ⁷ Huntley A, Ernst E: A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause* 2003; 10: 58–64
- ⁸ Huntley A: The safety of black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*). *Expert Opin Drug Safety* 2004; 3(6): 615–623
- ⁹ Jiang B, Kronenberg F, Nuntanakorn P, Qiu MH, Kenelly EJ: Evaluation of the botanical authenticity and phytochemical profile of black cohosh products by high-performance liquid chromatography with selected ion monitoring liquid chromatography-mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 3242–3253
- ¹⁰ Kronenberg F, Fugh-Berman A: Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137: 805–813
- ¹¹ Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, van Breemen RB, Bhat K P L, Booth N, Constantinou AI, Pezzuto J M, Fong HHS, Farnsworth NR, Bolton J: Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 2472–2479
- ¹² Nelson H: Postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. *JAMA* 2004; 291: 1621–1625

¹³ Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L: Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes; JAMA 2006; 295: 2057–2071

¹⁴ Ness J, Aronow WS, Beck G: Menopausal symptoms after cessation of hormone replacement therapy. Maturitas 2006; 53: 356–361

¹⁵ Newton KM, Reed S, Grothaus L, Ehrlich K, Guiltinan J, Ludman E, LaCroix AZ: The herbal alternatives for menopause (HALT) study: background and study design. Maturitas 2005; 52: 134–146

¹⁶ North American Menopause Society (NAMS): Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2004; 11: 11–33

¹⁷ Osmer R, Kraft K: Phytotherapie bei Wechseljahresbeschwerden. Pharm Unserer Zeit 2004; 33: 384–391

¹⁸ Osmer R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin H H: Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. Obstet Gynecol 2005; 105: 1074–1083

¹⁹ Wang HK, Sakurai N, Shih CY, Lee K H: LC/TIS-MS fingerprint profiling of Cimicifuga species and analysis of 23-epi-26-deoxyactein in Cimicifuga racemosa commercial products. J Agric Food Chem 2005; 53: 1379–1386

Autor:

Kaiser WD¹, Martin R², Schellenberg R³, Schrader E⁴, Saller R⁵

¹Nordhäuser Strasse, Erfurt, ²Brüder-Grimm Strasse, Bad Soden-Salmünster, ³Taltrasse, Hüttenberg, ⁴Langgasse, Pohlheim, ⁵Universitätsspital Zürich

Korrespondenzadresse: Prof. R. Saller, Inst. f. Naturheilkunde, Dept. Innere Medizin, Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich, Tel.: +41/1/255-2460; Fax: +41/1/255-4394; E-Mail: reinhard.saller@usz.ch

fch080208