

Cimicifuga-racemosa-Extrakt Ze 450 bei Wechseljahrsbeschwerden

Eine pflanzliche, nichthormonale Alternative

**W.D. KAISER¹, R. MARTIN², R. SCHELLENBERG³,
E. SCHRADER⁴, R. SALLER⁵**

Einleitung

Bei den Wechseljahrsbeschwerden stehen häufig die vasomotorischen Störungen in Form von Hitzewallungen und Schweißausbrüchen im Vordergrund des Beschwerdebildes. Begleitet werden diese Symptome unter anderem von Nervosität, Reizbarkeit, Erschöpfung, Schlafstörungen und Gelenkschmerzen (17). Da dieser Lebensabschnitt der Frau durch Umstellungen im Haushalt der Geschlechtshormone charakterisiert ist, schien die Substitution dieser Hormone die 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, häufigen 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). Ins 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 Pflanzensäure 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 (Cimifemin®) zu erbringen. Geprüft wurde die dosisabhängige Überlegenheit des Extrakts im Vergleich zu Placebo bei Frauen mit menopausalen Beschwerden. Die Bewertung erfolgt mithilfe des Kupperman-Indexes (K-Index), eines validierten und akzeptierten Messinstruments.

Material und Methoden

Die Studie wurde prospektiv, randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert in Parallelgruppen durchgeführt. Das Alter

Zusammenfassung

Für den neu entwickelten Cimicifugaextrakt 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 und plazebokontrolliert 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, das mittels Kupperman-Index (K-Index) bewertet wurde. Sekundäre Zielvariable waren die Lebensqualität und die Responderrate. Die Therapie erfolgte über zwölf Wochen. Morgens wurden entweder 2 Tabletten Verum, 1 Tablette Verum und 1 Tablette Placebo oder 2 Tabletten Placebo eingenommen. Die Verumtablettten enthielten 6,5 mg des Extrakts Ze 450.

Am Ende der Prüfung ergab sich eine signifikante Verbesserung des K-Indexes für die 13-mg Gruppe ($p < 0,001$) und die 6,5-mg-Gruppe ($p < 0,001$) relativ zu Placebo. Die 13-mg-Gruppe war der 6,5-mg-Gruppe ebenfalls signifikant überlegen ($p < 0,001$). Die Responderraten betragen 7 Prozent (Placebo), 38 Prozent (6,5-mg-Gruppe) und 63 Prozent (13-mg-Gruppe). Es gab nur wenige Nebenwirkungen, die ohne Bezug zur Dosis waren.

¹ Nordhäuser Strasse, Erfurt ² Brüder Grimm Strasse, Bad Soden Saalmünster
³ Talstrasse, Hüttenberg ⁴ Langgasse, Pohlheim ⁵ Universitätsspital Zürich

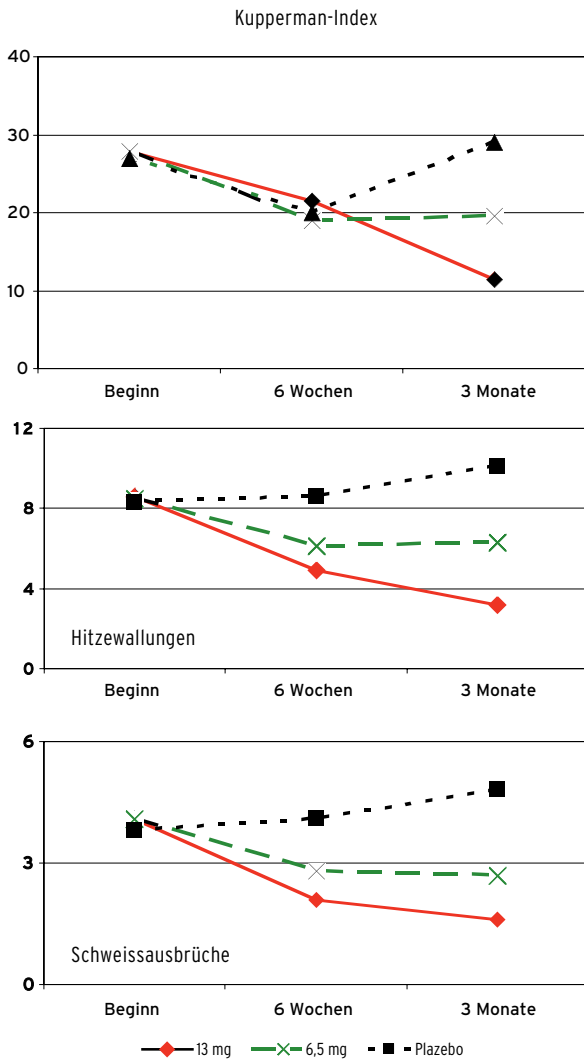


Abbildung 1: Zeit- und dosisabhängiger Verlauf des Summenwerts des K-Indexes (oben) sowie der Einzelsymptome Hitzewallungen beziehungsweise Schweißausbrüche für die drei Prüfungsgruppen

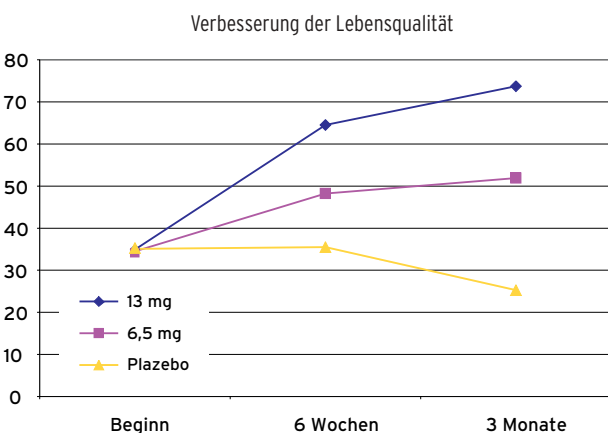


Abbildung 2: Zeit- und dosisabhängiger Verlauf der selbst eingeschätzten Lebensqualität auf der visuellen Analogskala (VAS) in den 3 Prüfungsgruppen

der aufzunehmenden Patientinnen war ≥ 40 Jahre. Die Frauen litten an typischen menopausalen Beschwerden in unveränderter Qualität und Intensität über die letzten zwei 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, konsumierende 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. 13 mg Extrakt aus dem Cimicifuga-Wurzel-Stock, DEV: 4,5–8,5:1; Ethanol 60 Vol.-%) oder Plazebo für zwölf Wochen. Der Cimicifuga-Extrakt Ze 450 enthält mindestens 6 Prozent 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 $1-\beta = 90$ Prozent 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 zwölf 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 nach zwölf Wochen Therapie eine signifikante Überlegenheit beider Verumgruppen im Vergleich zu Plazebo (13 mg: $p < 0,0001$; 6,5 mg $< 0,001$). Das Ergebnis in der 13-mg-Gruppe war dem in der 6,5-mg-Gruppe ebenfalls signifikant überlegen ($p < 0,01$). Im zeitlichen Verlauf zeigte sich, dass die Symptome Hitzewallungen und Schweißausbrüche bereits nach sechs Wochen eine Dosisabhängigkeit erkennen lassen, obwohl der K-Index als Ganzes eine Trennung nach sechs Wochen noch nicht aufweist (Abbildung 1).

Die erlebte Verbesserung der Lebensqualität lässt einen vergleichbaren Zusammenhang von Dosis und Zeit erkennen (Abbildung 2). Die Responderraten betragen 7 Prozent in der Plazebogruppe, 38 Prozent in der 6,5-mg-Gruppe und 63 Prozent in der 13-mg-Gruppe und zeigten ebenfalls die dosisabhängige

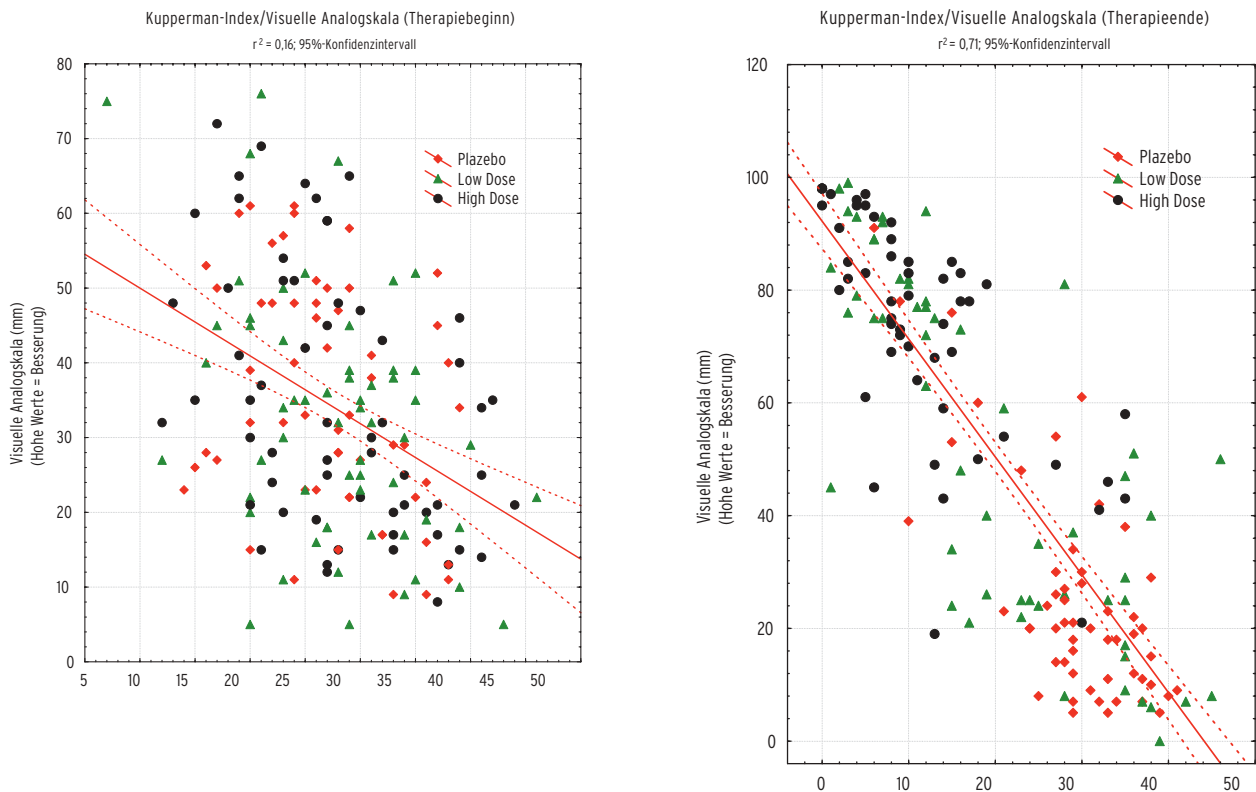


Abbildung 3: Die Werte der Selbsteinschätzung aller Patientinnen, aufgetragen gegen den jeweiligen K-Index vor Therapie (links) und am Ende der Therapie (rechts).

Überlegenheit des Verums. Sofern man die individuell eingeschätzte Lebensqualität dem K-Index zuordnet, findet man beim Einschluss in die Studie eine einzelne Punktwolke (Abbildung 3, links). Am Therapieende sieht man deutlich voneinander abgesetzt zwei prominente Cluster, einerseits die 13-mg-Gruppe (geringer K-Index, hoher VAS-Wert) und andererseits die Plazebogruppe (hoher K-Index, kleiner VAS-Wert). Die Therapiegruppe, die 6,5 mg erhielt, streut hingegen relativ breit (Abbildung 3, rechts).

Es gab 4 Studienabbrüche (Plazebo: 2; 6,5-mg-Gruppe: 1; 13-mg-Gruppe: 1) und 14 unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Plazebo: 6; 6,5-mg-Gruppe: 4; 13-mg-Gruppe: 4) von leichter Ausprägung. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen zeigten also keine Dosisabhängigkeit.

Diskussion

Mit der vorliegenden Studie konnte die klinische Überlegenheit des neu entwickelten Cimicifuga-Extrakts Ze 450 gegenüber Plazebo belegt werden. Diese Überlegenheit war dosisabhängig, wodurch die Wirksamkeit in der Indikation zusätzlich unterstrichen wird. Sechs Wochen nach Therapiebeginn lagen die Summenwerte des K-Indexes für alle drei Gruppen noch eng beieinander. Dies mag dem generellen Plazeboeffekt angelastet werden. Alle Patientinnen waren über die Möglichkeit informiert, Verum in unterschiedlicher Stärke oder Plazebo zu

erhalten. Mit zunehmender Dauer der Therapie differenzierten sich die Schweregrade der Symptomausprägung deutlicher, und am Endpunkt nach zwölf Wochen Therapie ergab sich für den Summenwert ein signifikanter Dosisbezug. Betrachtet man die vasomotorischen Symptome Hitzewallungen und Schweissausbrüche separat, so ist bereits nach sechs Wochen Therapiedauer ein klarer Dosisbezug erkennbar. Das dürfte für die betroffenen Patientinnen einen wichtigen Beitrag zum Therapieerfolg bedeuten.

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 Abbildung 3. Diese zeigt eine relativ homogene Ausgangssituation, die durch die Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien erreicht wurde. Zum Ende der Therapie gibt es jedoch eine deutliche Differenzierung, wobei besonders die Cluster, die 13 mg Extrakt respektive Plazebo darstellen, deutlich voneinander getrennt sind.

Neben der Wirksamkeit spielt auch die Sicherheit eine wichtige Rolle für den Einsatz eines Pflanzenextrakts als Therapeutikum. Der Einsatz von Cimicifugaextrakten unterschiedlicher Zusammensetzung wird generell als nebenwirkungsarm bewertet (7, 8). Ein Interaktionspotenzial, das heisst Verstärkung oder Abschwächung therapeutischer Wirkungen

anderer Medikamente, scheint ebenfalls nicht vorhanden zu sein, zumindest nicht in jenem 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 beziehungsweise 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. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit dem Cimicifugaextrakt Ze 450 ein wirksamer und sicherer Extrakt zur Behandlung von menopausalen Beschwerden zur Verfügung steht. ■

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Reinhard Saller
Institut für Naturheilkunde
Departement Innere Medizin
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
Tel. 044-255 24 60
Fax 044-255 43 94
E-Mail: reinhard.saller@usz.ch

Interessenlage: Die Studie wurde von der Herstellerfirma finanziert.

Referenzen:

- Burdette JE, Liu J, Chen SN, Fabricant DS, Piersen CE, Barker EL, Pezzuto JM, Meseca A, van Breenen RB, Farnsworth NR, Bolton JL; Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem* 51: 5661-5670 (2003).
- Fugata SE, Church CO; Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann Pharmacother* 38: 1482-1499 (2004).
- Garita-Hernandez M, Calzado MA, Caballero FJ, 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 pathways. *Planta Med* 72(4): 317-123 (2006).
- Geller SE, Studee L; Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: what works, what does not. *J Women's Health* 14 (7): 634-649 (2005).
- 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* 77: 415-426 (2005).
- 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* 34: 69-74 (2006).
- Huntley A, Ernst E, A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause* 10: 58-64 (2003).
- Huntley A; The safety of black (Actaea racemosa, Cimicifuga racemosa). *Expert Opin Drug Safety* 3(6): 615-623 (2004).
- 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* 54: 3242-3253 (2006).
- Kronenberg F, Fugh-Berman; Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 137: 805-813 (2002).
- Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, van Breenen RB, Bhat KPL, Booth N, Constantinou AI, Pezzuto JM, Fong HHS, Farnsworth NR, Bolton J. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 49: 2472-2479 (2001).
- Nelson H; Postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. *JAMA* 291: 1621-1625 (2004).
- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Non-hormonal therapies for menopausal hot flashes; *JAMA* 295: 2057-2071 (2006).
- Ness J, Aronow WS, Beck G; Menopausal symptoms after cessation of hormone replacement therapy. *Maturita* 53: 356-361 (2006).
- 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* 52: 134-146 (2005).
- North American Menopause Society (NAMS); Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 11: 11-33 (2004).
- Osmer R, Kraft K; Phytotherapie bei Wechseljahresbeschwerden. *Pharm Unserer Zeit* 33: 384-391 (2004).
- Osmer R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH; Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 105: 1074-1083 (2005).
- Wang HK, Sakurai N, Shih CY, Lee KH; LC/TIS_MS fingerprint profiling of Cimicifuga species and analysis of 23-epi-26-deoxyactein in Cimicifuga racemosa commercial products. *J Agric Food Chem* 53: 1379-1386 (2005).