

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Kongreß der Deutschen Menopause Gesellschaft 2005, 17. und 18. Juni 2005, Münster. Abstracts von freien Vorträgen und Poster

*Journal für Menopause 2005; 12 (2) (Ausgabe für Deutschland)
11-19*

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



KONGRESS DER DEUTSCHEN MENOPAUSE GESELLSCHAFT 2005

17. und 18. Juni 2005, Münster – Freie Vorträge und Poster –
Abstracts in alphabetischer Reihenfolge der Erstautoren

KONGRESS
DER DMG



ABSTRACTS

EINFLUSS VERSCHIEDENER PFLANZLICHER MENOPAUSEPRÄPARATE AUF DIE TAMOXIFEN- INDUZIERTE INHIBITION DER PROLIFERATION MENSCHLICHER BRUSTKREBSZELLEN *IN VITRO*

C. Bodinet, J. Freudenstein
Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG,
Salzgitter, Deutschland

Fragestellung: Die öffentliche Diskussion über die Sinnhaftigkeit der Hormonersatztherapie hat dazu geführt, daß viele Frauen nach alternativen Therapien suchen. Arzneimittel aus Traubensilberkerze (*Actaea = Cimicifuga racemosa*) haben eine lange Tradition in der Behandlung klimakterischer Beschwerden. Auch andere Pflanzen wie Soja oder Rotklee, deren Wirksamkeit im Unterschied zu *Cimicifuga* zweifelhaft ist und die meist nur als Nahrungsergänzungsmittel vermarktet werden, sind inzwischen weit verbreitet. Vor allem Brustkrebspatientinnen, die unter natürlichen oder durch die Therapie mit Tamoxifen induzierten menopausalen Beschwerden leiden, benötigen wirksame pflanzliche Präparate mit gut dokumentierter Verträglichkeit. Angesichts dieser Tatsache ist es von enormer Wichtigkeit, diese hinsichtlich ihrer möglichen Interaktionen mit Tamoxifen und ihrer potentiellen estrogenartigen Effekte auf Brustkrebszellen zu untersuchen.

Angewandte Methodik: Verschiedene kommerziell verfügbare pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel auf der Basis von Soja und Rotklee sowie Arzneimittel aus *Cimicifuga racemosa* wurden in einem etablierten *In-vitro*-Brustkrebsmodell (MCF-7) untersucht. Der Einfluß der Präparationen auf die Proliferation der estrogenabhängig wachsenden humanen Brustkrebszellen wurde durch Messung des Einbaus von radioaktiv markiertem Thymidin bestimmt. Um eine postmenopausale Situation zu simulieren, wurden die Experimente primär unter Estrogenmangelbedingungen durchgeführt. Um eine mögliche Beeinflussung der Tamoxifenwirkung zu evaluieren, wurden parallel Tests unter gleichzeitiger Anwesenheit von Estradiol und Tamoxifen durchgeführt.

Ergebnisse und Diskussion: Unter Estrogenmangelbedingungen förderten die soja- und rotkleeenthaltenden Präparate das Wachstum der humanen Brustkrebs-

zellen. Darüber hinaus antagonisierten sie die proliferationshemmende Wirkung von Tamoxifen. Im Unterschied dazu stimulierte das auf Basis eines isopropanolischen Spezialextraktes hergestellte *Cimicifuga-racemosa*-Präparat (Remifemin®) die Proliferation von humanen Brustkrebszellen nicht und verstärkte sogar die antiproliferative Wirkung von Tamoxifen.

Im Unterschied zu *Cimicifuga racemosa* enthalten Soja und Rotklee Isoflavon-Phytoestrogene wie Genistein und Daidzein. Diese ähneln in ihrer Struktur den Estrogenen und weisen einen den Estrogenen vergleichbaren Wirkmechanismus auf, sodaß auch mit estrogenähnlichen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Dies wurde durch die vorliegenden MCF-7-Ergebnisse bestätigt. Im Vergleich dazu zeigt der iCR-Spezialextrakt Remifemin® bei gesicherter klinischer Wirksamkeit ein deutlich besseres Sicherheitsprofil. Dies sollte bei der Auswahl alternativer Behandlungsmethoden für Brustkrebspatientinnen mit klimakterischen Beschwerden berücksichtigt werden.

WECHSELJAHRESTHERAPIE OHNE HORMONE – ERGEBNISSE EINER AKTUELLEN ANWENDUNGS- BEOBACHTUNG

V. Briese¹, U. Stammwitz², M. Friede²,
U. Stefanelli³, H. H. Henneicke-von
Zepelin²

¹Universitätsfrauenklinik am Klinikum
Südstadt, Rostock, ²Schaper & Brümmer
GmbH & Co. KG, Salzgitter, ³Fachinstitut
für Statistik, Würzburg, Deutschland

Pflanzliche Arzneimittel finden bei der Behandlung klimakterischer Beschwerden zunehmend Beachtung. Gerade nach der Veröffentlichung der Ergebnisse der WHI-Studie ist das Interesse an der Traubensilberkerze zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden gestiegen. Zahlreiche klinische Studien belegen die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Traubensilberkerzenextrakten sowohl gegenüber einer Placebomedikation als auch im Vergleich mit konventioneller Hormonersatztherapie (HRT).

Remifemin® und Remifemin® plus enthalten einen isopropanolischen Extrakt aus der Traubensilberkerze, *Cimicifuga racemosa* (iCR). Monopräparate aus dieser Droge, wie Remifemin® (stand.

auf Extraktgehalt entspr. 20 mg Dragée/Tablette) werden im Rahmen klimakterischer Beschwerden primär bei neurovegetativen Symptomen, wie Hitzeattacken, verwendet. Remifemin® plus ist eine Kombination aus Traubensilberkerze (iCR, entspr. 1 mg Triterpenglykoside) und Johanniskraut, *Hypericum perforatum* (stand. auf 0,25 mg Gesamthypericin pro Dragée). Die zusätzliche Johanniskrautkomponente in monographiekonformer Dosierung weist eine antidepressive Wirksamkeit auf, die in zahlreichen klinischen Studien belegt wurde.

Die hier vorgestellte prospektive Anwendungsbeobachtung vertieft unsere Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Präparate bei einer größeren Anzahl von Patientinnen im Rahmen der routinemäßigen ärztlichen Versorgung. Es wurden insgesamt 6141 Frauen, die über klimakterische Beschwerden klagten, über einen Zeitraum von ca. 6 Monaten mit Remifemin® (n = 3027) bzw. Remifemin® plus (n = 3114) behandelt. Eine Zwischenuntersuchung wurde nach ca. 3 Monaten durchgeführt. Die klinische Wirksamkeit der Präparate wurde mittels einer allgemein akzeptierten, validierten und in jüngster Zeit häufig verwendeten Meßmethode, der MRS I (Menopause Rating Scale) verifiziert. Um etwaige Unterschiede im Wirkungsprofil der beiden Medikamente aufzuzeigen, wurde als Hauptzielparameter der Subscore „Psyche“ der MRS I nach 3 Monaten Therapie festgelegt. Als statistisches Modell wurde prospektiv eine Co-Varianzanalyse mit der Medikation als Faktor (Remifemin® vs Remifemin® plus) und folgenden Co-Variaten festgelegt: Ausgangswert im Subscore „Psyche“, Menopausenstatus, Antiestrogen-therapie, Propensity-Score (dieser gibt die Wahrscheinlichkeit eines einzelnen Patienten an, einem bestimmten Medikament zugeordnet zu werden), und Zeit seit Absetzen einer HRT. Der Therapieverlauf wurde zusätzlich mit der validierten CGI-2-Skala (Clinical Global Impressions) beurteilt. Die Arzneimittelsicherheit wurde über die Inzidenz unerwünschter Ereignisse sowie mittels einer 4stufigen Skala zur Verträglichkeit erfaßt.

Die Patientinnen waren im Mittel 52 ± 7 Jahre alt, klimakterische Beschwerden bestanden durchschnittlich seit 2,5 Jahren. Mit HRT waren 27 %, mit Phytotherapeutika 8 % der Patientinnen vor-



behandelt. 8 % der Patientinnen wiesen Brustkrebs in der Anamnese auf. Die beiden Medikationsgruppen unterschieden sich nicht wesentlich hinsichtlich demographischer und sonstiger Ausgangsdaten mit Ausnahme der psychischen Störungen: Ausgeprägte depressive Verstimmungen und Nervosität wurden häufiger mit Remifemin® plus behandelt.

Nach 3monatiger Behandlung waren unter beiden Medikamenten die Symptome, ebenso wie der MRS-Gesamtscore und die Subscores „Soma“, „Psyche“, „Atrophie“ und „Hot Flushes“, signifikant reduziert. Zwischen 3 und 6 Monaten blieb das therapeutische Ergebnis stabil. In der CGI-2-Skala zeigten 91 %/94 % der Patientinnen nach 3/6 Monaten eine Besserung.

Die Co-Varianzanalyse des Hauptzielparameters wies nach 3 Monaten in der Subskala „Psyche“ für Patientinnen, die mit Remifemin® plus behandelt wurden, einen besseren Therapieeffekt aus gegenüber der Medikation mit dem Cimicifuga-Monopräparat ($p < 0,0001$). Die standardisierte Differenz nach Cohen zur Bewertung der Stärke des Effektes zeigt einen klinisch relevanten Unterschied zugunsten des Kombinationspräparates.

Die Verträglichkeit von Remifemin® wurde in 52 % der Fälle von den Ärzten als „sehr gut“ und in 40 % als „gut“ bewertet. Für Remifemin® plus gaben die Ärzte in 55 % der Fälle eine „sehr gute“ und in 38 % eine „gute“ Verträglichkeit an. Bei 2 % der Patientinnen wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Bei 0,16 % der Patientinnen wurde das unerwünschte Ereignis als mögliche Nebenwirkung klassifiziert.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Remifemin® und Remifemin® plus ein breites therapeutisches Spektrum abdecken. Remifemin® wird bei vornehmlich neurovegetativen Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüchen und Schlafstörungen verwendet, wohingegen Remifemin® plus bei zusätzlich auftretenden ausgeprägten psychischen Beschwerden Anwendung findet. Auf der Basis eines großen Patientenkollektivs wird ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis der Medikationen konstatiert.

PROSPEKTIVE ANWENDUNGSBEOBACHTUNG MIT EINEM *CIMICIFUGA-RACEMOSA*-EXTRAKT (REMIFEMIN®) BEI MAMMA-CA-PATIENTINNEN MIT KLIMAKTERISCHEN BESCHWERDEN UNTER THERAPIE MIT TAMOXIFEN

J. Fischer¹, H. H. Bartsch², A. Mumm², R. Saller³, U. Stammwitz⁴, M. Rostock²
¹St. Josefsklinik, Innere Abteilung, Offenburg, ²Klinik für Tumorbiologie, Freiburg, Deutschland, ³Dpt. für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich, Schweiz, ⁴Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG, Salzgitter, Deutschland

Durch die Therapie des Mammakarzinoms mit Zytostatika, GnRH-Analoga, Aromatasehemmern oder Antiestrogenen können eine iatrogene Ovarialinsuffizienz mit besonders heftigen Symptomen induziert oder die bereits bestehenden Beschwerden erheblich aggraviert werden. Vor allem vasomotorische Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität der Patientinnen.

Eine Estrogensubstitution gilt in dieser Situation – insbesondere bei hormonrezeptorpositiven Tumoren – als kontraindiziert. Viele Patientinnen suchen deshalb nach anderen Therapiemöglichkeiten. Am häufigsten fällt dabei – zumindest im deutschsprachigen Raum – die Wahl auf einen phytotherapeutischen Extrakt aus *Cimicifuga racemosa*, der Traubensilberkerze, deren Wirksamkeit bei klimakterischen Beschwerden bereits in einer Vielzahl von wissenschaftlichen Untersuchungen überprüft worden ist. In einem unserer Untersuchungen vorgeschalteten Screening an 272 Mamma-Ca-Patientinnen gaben 27 % an, bereits ein *Cimicifuga-racemosa*-Präparat einzunehmen. Bezogen auf die Patientinnen unter Tamoxifen-Therapie waren es sogar 38 %.

Präklinische Untersuchungen zu *Cimicifuga racemosa* deuten auf einen selektiven estrogenrezeptormodulierenden Effekt (SERM) und lassen zusätzlich eine zentralnervöse dopaminerge Wirkung vermuten. Während experimentelle und klinische Daten zur Arzneimittelsicherheit auch bei Mamma-Ca-Patientinnen vorliegen, fehlen aussagekräftige Untersuchungen zur Wirksamkeit bei Tamoxifen-assoziierten klimakterischen Beschwerden.

In einer Anwendungsbeobachtung in der Klinik für Tumorbiologie (Freiburg) soll-

ten erste systematische Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eines isopropanolischen *Cimicifuga-racemosa*-Extraktes (Remifemin®) bei Mamma-Ca-Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden unter Hormontherapie mit Tamoxifen gewonnen werden.

Der Extrakt wurde über 6 Monate in der empfohlenen Dosierung (2 × 1 Tablette/d) angewendet. Bei einem Teil der Patientinnen wurde im Verlauf der Beobachtung die Dosis variiert.

Inhalt der Untersuchung war die Erfassung des Beschwerdebildes vor sowie 1, 3 und 6 Monate nach Behandlungsbeginn anhand der Menopausen-Rating-Skala (MRS II; Selbstbeurteilungsskala). Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden von der Patientin jeweils anhand einer 5stufigen Skala bewertet.

47 Patientinnen konnten zur Wirksamkeit im Sinne einer ITT-Analyse ausgewertet werden. Die Frauen waren im Mittel 56 Jahre alt und normal- bis leicht übergewichtig. Bei drei Viertel der Frauen wurde ein postmenopausaler Zustand dokumentiert. Die Tumor-Erstdiagnose lag durchschnittlich 8,6 Monate zurück. Vorwiegend handelte es sich um estrogenrezeptorpositive, invasiv-duktales Mammakarzinome der Stadien I oder IIA mit mäßigem Differenzierungsgrad. Alle Frauen waren operiert, meist brusterhaltend, der größte Anteil war strahlentherapeutisch und hormonell, ca. die Hälfte auch chemotherapeutisch vorbehandelt.

Bei Aufnahme in die Anwendungsbeobachtung waren bei 4 Patientinnen bereits Metastasen diagnostiziert worden. Begleiterkrankungen wurden bei 29 Frauen dokumentiert. Die Tamoxifen-Behandlung war durchschnittlich 4 Monate nach Tumor-Erstdiagnose und 4 Monate vor Eintritt in die Anwendungsbeobachtung aufgenommen worden.

Die dominierenden Symptome zu Therapiebeginn waren Hitzewallungen und Schwitzen mit einer im Mittel starken Ausprägung, gefolgt von Schlafstörungen sowie körperlicher und geistiger Erschöpfung mit mittelstarker Symptomatik. Die psychischen Symptome (depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Ängstlichkeit) waren leicht ausgeprägt. Etwa zwei Drittel der Patientinnen wiesen beim MRS-Summenscore eine „schwere Symptomatik“ auf.



Von 47 Frauen brachen 12 die Behandlung bzw. die Dokumentation im Laufe von 6 Monaten ab. Bei 22 Patientinnen wurde ein unerwünschtes Ereignis registriert, von diesen brachen 4 die Therapie vorzeitig ab. Insbesondere wurde im Beobachtungszeitraum kein Tumorrezidiv bekannt. Ein eindeutiger Kausalzusammenhang zwischen unerwünschtem Ereignis und der Einnahme von Remifemin® (UAW) wurde ärztlicherseits in keinem Fall hergestellt. Die Verträglichkeit von Remifemin® wurde in keinem Fall schlecht, von rund 90 % der Frauen sogar mit „sehr gut“/„gut“ beurteilt.

Von den meisten Patientinnen wurde die Wirksamkeit von Remifemin® als „gut“ bis „befriedigend“ eingestuft. Nach einem Monat errechnete sich eine Responderate („sehr gute“/„gute“/„befriedigende“ Wirksamkeit) von 68,1 %, als letzte Beurteilung (LOCF) von 70,2 %. Abbrecherinnen und Nichtabbrecherinnen unterschieden sich bei der subjektiven Beurteilung der Wirksamkeit nicht signifikant.

Der MRS-II-Summscore wurde im Verlauf der Remifemin®-Behandlung statistisch signifikant reduziert. Das gleiche gilt für die Subscores „Vegetativ-somatische Beschwerden“ sowie „Psychische Beschwerden“. Beim Subscore „Urogenitale Beschwerden“ waren keine Änderungen festzustellen.

Im speziellen Kollektiv der über lange Zeit mit einem Antiöstrogen behandelten Frauen scheint der *Cimicifuga-racemosa*-Extrakt Remifemin® offenbar die massiv auftretende klimakterische Symptomatik, insbesondere neurovegetative Symptome wie Hitzewallungen und psychische Folgeerscheinungen wie depressive Verstimmungen, deutlich zu bessern. Nicht alle Patientinnen sprechen ausreichend auf die Behandlung an – mit 20–30 % Therapieversagern muß gerechnet werden. Zu berücksichtigen ist, daß die meisten Patientinnen bereits mehrere Monate vor Aufnahme der Remifemin®-Behandlung unter Tamoxifen standen und die damit assoziierten klimakterischen Beschwerden – insbesondere Hitzewallungen – bereits massiv ausgeprägt waren.

Zusammenfassend ergeben sich bereits nach vier Wochen Einnahmezeit deutliche Hinweise auf eine Wirksamkeit des *Cimicifuga-racemosa*-Extraktes bei

Mamma-Ca-Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden unter Tamoxifen. Diese sollten in Folgeprojekten – d. h. in prospektiv randomisierten, möglichst doppelblinden klinischen Studien weiter überprüft werden.

HORMONE UND KOGNITION: HABEN GESCHLECHT, ZYKLUS UND HORMONSTATUS EINFLUSS AUF KOGNITIVE FUNKTIONEN? EINE 3-T-fMRT-STUDIE

C. Konrad, A. I. Engelen, S. Schöning, A. Kersting, S. Schäfer, H. Kugel, P. Ohrmann, E. Pletziger, P. Beizai, V. Arolt
IZKF-Forschungsgruppe 4, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und Institut für klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster, Deutschland

Fragestellung: Die Frage, ob kognitive Funktionen wie Sprache und räumliche Vorstellung durch Geschlecht, Zyklus oder Sexualhormone beeinflusst werden, ist bislang ungeklärt. Die Untersuchung dieser Zusammenhänge ist insbesondere im Hinblick auf die Substitution von Sexualhormonen klinisch relevant. Wir untersuchten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), ob Geschlecht, menstrueller Zyklus und Hormonstatus einen Einfluß auf die Neurobiologie von Sprachgenerierung und mentalen Rotationsaufgaben haben.

Methodik: 15 gesunde Männer und 15 gesunde Frauen ohne Hormoneinnahme nahmen teil. Frauen wurden zweimal, midluteal und perimenstruell, untersucht. In einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen wurden Sprachgenerierungsaufgaben und Mentale Rotationsaufgaben im Wechsel mit einer Kontrollbedingung durchgeführt (Phillips 3T Gyroscan, Multislice-EPI mit TR3s, TE50ms, 3,5 mm × 3,5 mm × 3,5 mm Voxel). Am gleichen Tag wurden die Sexualhormone im Serum bestimmt. Die fMRT-Daten wurden mittels SPM2 (Wellcome Dept., Cogn. Neurology, London) analysiert. Bislang wurden Daten von 8 gesunden Männern und 8 gesunden Frauen zwischen 23 und 45 Jahren ausgewertet, weitere Analysen folgen.

Ergebnisse und Diskussion: Sowohl in den Sprachgenerierungsaufgaben als auch in den mentalen Rotationsaufgaben kam es in allen Gruppen zu hochsignifi-

kanter Aktivierung in typischen Gehirnarealen, wie z. B. lateralen frontalen Arealen, medialen frontalen und cingulären Arealen, temporalen, parietalen, okzipitalen und zerebellären Arealen. Die Lokalisation der Gehirnaktivierung war bei allen Gruppen sehr ähnlich. Ausmaß und Signifikanz der Hirnaktivierung zeigten aber auch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen und Zykluszeitpunkten. Diese Daten werden im Kontext der aktuellen Literatur zu Steroidhormonen und Kognition bei Frauen diskutiert.

DIE ROLLE DER GESTAGENE BEIM OVARIALKARZINOM – IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN

E. Krämer, H. Seeger, F.-U. Deuringer, A. O. Mueck
Schwerpunkt für Endokrinologie und Menopause, Universitätsfrauenklinik, Tübingen, Deutschland

Fragestellung: Die Rolle der Gestagene bei der Genese des Ovarialkarzinoms ist unklar, eher protektive Effekte wurden ihnen zugeschrieben. Für den kombinierten Arm der WHI-Studie war allerdings eine (nicht signifikante) Zunahme des Risikos verzeichnet worden. Dies könnte auf eine proliferative Wirkung der Gestagene auf präexistente Karzinomzellen hinweisen. Es ist dabei unklar, ob ein Unterschied zwischen verschiedenen Gestagenen besteht. Neben den Sexualhormonen sind sicher auch Wachstumsfaktoren bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms von Bedeutung, bislang jedoch kaum untersucht. In der vorliegenden Studie haben wir die Wirkung von Progesteron (P), Medroxyprogesteronacetat (MPA) und Norethisteron (NET) auf das Wachstum von Ovarialkarzinomzellen allein und in Gegenwart einer Wachstumsfaktorenmischung getestet.

Methodik: Für die Experimente wurden menschliche Ovarialkarzinomzellen (OVCA3-Zellen) verwendet. Die Gestagene wurden in den Konzentrationen 10^{-8} bis 10^{-5} M getestet. Die Mischung der Wachstumsfaktoren bestand aus EGF, FGF und IGF-I, jeweils in einer Konzentration von 10–12 M. Die Inkubationszeit betrug 3 und 7 Tage. Die Proliferationsrate wurde mittels ATP-Test bestimmt.

Ergebnisse: Nach 3 Tagen Inkubation war mit den Wachstumsfaktoren allein ein



Anstieg der Proliferation um 50 % zu beobachten. Mit Progesteron allein fand sich keine signifikante Veränderung gegenüber dem Kontrollwert, wohingegen mit NET und MPA ein sign. Anstieg bei 1 und 10 μM bzw. bei 1 μM erfolgte. In Gegenwart von Wachstumsfaktoren war keines der Gestagene in der Lage, die Stimulierung der Proliferation zu verhindern. Nach 7 Tagen Inkubation zeigte sich mit Wachstumsfaktoren allein der 50%ige Proliferationsanstieg unverändert. Mit MPA allein wurde in der Konzentration von 10 μM ein hemmender Effekt gegenüber dem Kontrollwert beobachtet, für NET und P fanden sich keine Effekte. In Gegenwart von Wachstumsfaktoren war allerdings wiederum keines der Gestagene in der Lage, einen hemmenden Effekt zu bewirken.

Schlussfolgerung: Aus unseren Untersuchungen kann keine protektive Rolle der Gestagene hinsichtlich der Proliferation präexistenter Ovarialkarzinomzellen abgeleitet werden. Bei hohen Konzentrationen, die in Gewebe unter hohen Dosierungen erreicht werden können, sind demgegenüber proliferative Effekte für bestimmte synthetische Gestagene nicht auszuschließen. Im gleichen Modell verhielt sich Progesteron neutral. Weitere Untersuchungen erscheinen sehr lohnenswert, um offensichtliche Unterschiede der Wirkungen verschiedener Gestagene weiter abzuklären.

ENDOGENER OPIOIDTONUS BEI POSTMENOPAUSALEN FRAUEN UNTER DIFFERENZIERTER HORMONERSATZTHERAPIE

B. Krause
Gemeinschaftspraxis Belkien/Krause,
IVF-Zentrum Münster, Deutschland

Fragestellung: Der Verlust des endogenen Opioidtonus und die Restoration dieser endogenen Opioide durch den Beginn einer Hormonersatzbehandlung bei Frauen mit natürlicher Menopause ist ein bekanntes Phänomen.

Es wird sowohl der Einfluß verschiedener Präparate auf das Ausmaß der Wiederherstellung der endogenen Opioide als auch der Umfang des negativen Feed-back nach Beginn einer Hormonbehandlung untersucht.

Methode: Dazu wurden 27 Patientinnen nach natürlicher Menopause in die Studie aufgenommen. Vor Beginn der Substitution erfolgte ein Naloxontest zur Bestimmung des basalen Opioidtonus. Im Anschluß begann die Substitutionstherapie. Jeweils 9 Frauen erhielten Sisare[®], Trisequens[®] oder Klimonorm[®]. Im 3. Einnahmezyklus wurde am 8. Einnahmetag (Estrogenphase) und 19. Einnahmetag (Estrogen-Gestagen-Phase) der Naloxontest wiederholt. Die Gonadotropinantwort auf die Opioidrezeptorblockade während der Substitution wurde mit dem Ergebnis des Naloxontests vor Beginn der Substitution verglichen.

Ergebnisse: Alle Präparate bewirkten erwartungsgemäß einen signifikanten Rückgang der basalen Gonadotropinsekretion ($p \leq 0,001$). Allerdings war dieses Absinken der basalen FSH-Sekretion unter Sisare während der Estrogenphase deutlich geringer als bei den beiden anderen Präparaten. In der Estrogen-Gestagen-Phase fand sich kein Unterschied mehr. Ein ähnliches Phänomen fand sich unter Trisequens bei der basalen LH-Sekretion, allerdings wurde keine Signifikanz erreicht.

Der Anstieg der Gonadotropinsekretion durch die Opioidrezeptorblockade fand sich in der Trisequensgruppe deutlich stärker ausgeprägt als in den beiden anderen Gruppen, die lediglich uncharakteristische Veränderungen der Gonadotropinspiegel zeigten. Dieser Anstieg der Gonadotropine in der Trisequensgruppe wurde in der Estrogen-Gestagen-Phase nicht verstärkt.

Schlussfolgerungen: Das Absinken der Gonadotropine nach Beginn einer Substitutionstherapie, u. a. durch eine Wiederherstellung des zentralen Opioidtonus, bei Patientinnen mit natürlicher Menopause ist bekannt. Allerdings scheint es in Abhängigkeit vom eingesetzten Präparat deutliche Unterschiede im Ausmaß der Wiederherstellung der zentralen Opioidaktivität im mediobasalen Hypothalamus zu geben. Dies kann nicht dem verwendeten Gestagen (19-Nor-Testosteronderivat oder Progesteronderivat) zugeschrieben werden, die eingesetzte Estradiolform (konjugiertes oder mikronisiertes Estradiol) scheint die bestimmende Komponente für die Restoration der endogenen Opioide zu sein.

URODYNAMISCHE EFFEKTE EINES ISOPROPANOLISCHEN EXTRAKTES DER TRAUBENSILBERKERZE (ICR)

T. Nißlein¹, J. Freudenstein¹, A. Gessler²
¹Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG, Salzgitter, ²Poliklinik für Kleine Haustiere der Georg-August-Universität Göttingen, Deutschland

Fragestellung: Harninkontinenz zählt innerhalb des menopausalen Beschwerdekompleses zu den Symptomen, welche die größten psychischen Probleme nach sich ziehen. Neben konservativen Therapieverfahren (Beckenbodentraining, Verhaltenstherapie) und operativen Eingriffen gibt es medikamentöse Behandlungsansätze. Hierbei werden systemische Estrogenpräparate, α_2 -Adrenergika oder Parasympatholytika verwendet, die aber zum einen oft nur eine unzureichende Symptomverbesserung bewirken und zum anderen regelmäßig mit Nebenwirkungen, v. a. zentralnervöser Art, assoziiert sind. Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse aus klinischen Studien belegen dies weiter deutlich, daß mit synthetischer Hormonersatztherapie zwar ein Kurzzeiterfolg erzielt werden kann, der vermutlich auf estrogene, d. h. proliferative Effekte am Urogenitalepithel zurückzuführen ist. Auf längere Sicht hingegen erhöht die Estrogentherapie sogar das Risiko, später im Leben an Harninkontinenz zu erkranken. Aus diesem Grund ist eine zunehmende Zahl an menopausalen Frauen auf der Suche nach einer sicheren, nebenwirkungsarmen Alternative, die sowohl zur kurzfristigen Symptomverbesserung als auch zur langfristigen Rezidivprophylaxe der Harninkontinenz geeignet ist. Ein isopropanolischer Extrakt (iCR) aus dem Wurzelstock von *Actaea (= Cimicifuga) racemosa*, Traubensilberkerze, ist ein seit langem in Europa etabliertes Medikament zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden.

Angewandte Methodik: Hier untersuchten wir, inwieweit iCR Symptome der Harninkontinenz in einem natürlichen Therapiemodell aufheben kann, sowie – in einem experimentellen Modell – welche pathophysiologischen Mechanismen für die subjektive Symptomverbesserung verantwortlich sind. Als Therapiemodell bot sich die sterilisierte Hündin an,



die, bei ebenfalls „postmenopausalem“ Hormonstatus, in einer vergleichbaren Inzidenz (~ 20 %) Harninkontinenz entwickelt. Als experimentelles Modell kam die katheterisierte, ovariectomierte Ratte zum Einsatz. Hier wurde am narkotisierten Tier in Laparotomie die Harnblase durch die Blasenwand katheterisiert. In einem 2-Kanal-Katheter befand sich zum einen ein Druckaufnehmer, während durch den zweiten Kanal isotone körperwarme Kochsalzlösung mit einem Volumenstrom von 1,2 ml/h infundiert wurde.

Der Druckanstieg wurde automatisch festgehalten, jede Miktion konnte am deutlichen Druckabfall festgestellt werden.

Ergebnisse und Schlußfolgerungen: Bei neun sterilisierten Hündinnen stellte sich nach etwa 2 Wochen Therapie mit iCR in einer Dosis von ca. 20 mg Droge/10 kg KGW eine deutliche Verbesserung der Inkontinenzsymptomatik ein. Während die meisten Tiere nicht über einen mehrmonatigen Zeitraum beobachtet werden konnten, war bei zwei Tieren der Therapieerfolg sogar noch nach 12 Monaten Dauertherapie festzustellen. Untersuchungen an katheterisierten weiblichen Ratten zeigten, daß iCR nach zwei Wochen Therapie den durch die Ovariectomie reduzierten, maximal – vor Miktion – tolerierbaren Blaseninnendruck steigern kann. Dieser entspricht nach Therapie wieder dem intakten Ratten und ist signifikant höher als der von unbehandelten, ovariectomierten Kontrolltieren.

Die getestete Dosierung entspricht, unter Zugrundelegung des Körpergewichtes, dem ca. 3- bis 5fachen der derzeit empfohlenen Tagesdosis und wurde in klinischen Studien als unbedenklich eingestuft. Somit bietet iCR in einer vermutlich geringgradig zu erhöhenden Dosierung eine Option zur Therapie der postmenopausalen Harninkontinenz, die dringend in klinischen Studien untersucht werden sollte.

APOPTOSEINDUKTION DURCH TRITERPEN-GLYKOSIDE UND ZIMTSÄUREESTER AUS EINEM EXTRAKT VON *ACTAEA RACEMOSA* IN MENSCHLICHEN BRUSTKREBSZELLEN

T. Nißlein¹, J. Freudenstein¹, R. Saller², K. Hostanska²
¹Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG, Salzgitter, Deutschland, ²Abteilung für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich, Schweiz

Fragestellung: In einer Vielzahl von Publikationen wurde vom antiproliferativen Effekt berichtet, den ein isopropanolischer Extrakt (iCR) aus dem Wurzelstock von *Actaea (= Cimicifuga) racemosa* (Traubensilberkerze) auf die menschliche, estrogenabhängige Brustkrebszelllinie MCF-7 ausübt. Kürzlich konnte nun gezeigt werden, daß diese Proliferationshemmung auf die Induktion von programmiertem Zelltod, Apoptose, zurückzuführen ist. Zu untersuchen war nun die Frage, inwieweit diese Apoptoseinduktion den beiden Hauptfraktionen aus iCR, den Triterpenglykosiden (TTG) und den Zimtsäureestern (CAE) zuzuschreiben ist.

Angewandte Methodik: Die antiproliferative Wirkung von TTG und CAE wurde mittels des enzymbasierten WST-1-Assays in MCF-7-Zellen untersucht und deren metabolische Aktivität quantifiziert.

Charakteristika zytotoxischer Effekte, und hier v. a. die Unterscheidung zwischen früh- und spätapoptotischen bzw. nekrotischen Zellen, wurden mittels Durchflußzytometrie detektiert. Neben dem veränderten Lichtstreuverhalten wurde v. a. die Bindung von Annexin V an (apoptosetypische) Phosphatidylserinreste quantifiziert.

Ergebnisse und Schlußfolgerungen: In MCF-7-Zellen führte eine 72stündige iCR-Behandlung zu einer dosisabhängig reduzierten Zellproliferation. Die IC₅₀ lag hier bei 55,3 µg/ml Trockenrückstand, was theoretisch 19,3 µg/ml TTG oder 2,7 µg/ml CAE entspräche.

Ebenso wie der Gesamtextrakt iCR, führten die beiden angereicherten Fraktionen, TTG und CAE, zu einer Reduktion des Zellwachstums. Die IC₅₀ für TTG lag bei 59,3 µg/ml, die IC₅₀ für CAE bei 26,1 µg/ml. Apoptose wurde durch TTG

ab einer Konzentration von 25 µg/ml verursacht und durch CAE ab einer Konzentration von 5 µg/ml. Während somit für iCR die IC₅₀ für Proliferationshemmung und für Apoptoseinduktion vergleichsweise gut übereinstimmen, kommt es bereits in deutlich niedrigeren Konzentrationen von TTG und CAE zu Apoptoseinduktion, ohne daß hier schon Proliferationshemmung zu sehen wäre. Somit zeigte diese Studie erstmals, daß die beiden Hauptinhaltsstoffgruppen von iCR, TTG und CAE, unabhängig voneinander die Proliferation estrogenabhängiger Brustkrebszellen hemmen und daß die Induktion von Apoptose ein hierbei zugrundeliegender Mechanismus ist. Sowohl hinsichtlich der Hemmung der Zellproliferation als auch hinsichtlich der Induktion von Apoptose stellten sich die Zimtsäureester (CAE) als die wirksamere der beiden Fraktionen heraus. Unter Berücksichtigung der deutlich höheren Gehalte an TTG im Gesamtextrakt kommt diesen aber vermutlich eine zumindest ebenso große Bedeutung zu.

PLACEBOKONTROLLIERTE STUDIE ZUR WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT EINES ISOPROPANOLISCHEN CIMICIFUGA-EXTRAKTES BEI KLIMAKTERISCHEN BESCHWERDEN

R. Osmer¹, H.-H. Henneicke-von Zepelin², M. Friede², E. Liske², J. Schnitker³, J. Freudenstein²
¹Städtisches Krankenhaus Hildesheim, ²Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG, Salzgitter, ³Institut für Angewandte Statistik, Bielefeld, Deutschland

Mehrere klinische Prüfungen zeigen, wie die Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*) bei klimakterischen Beschwerden eingesetzt werden kann. Die bisherigen Wirksamkeitsbelege sollten in dieser Studie unter aktuellen Qualitätsstandards verifiziert werden.

Diese randomisierte, multizentrische, doppelblinde und placebokontrollierte klinische Prüfung untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines isopropanolischen Cimicifuga-Extraktes (Remifemin®) bei klimakterischen Beschwerden. Insgesamt wurden 304 Patientinnen randomisiert und erhielten über einen Zeitraum von 12 Wochen täglich entweder Tabletten, die einer Tagesdosis



von 40 mg Traubensilberkerze entsprechen, oder Placebo. Als primärer Zielparameter diente die Veränderung zur Baseline in der Menopause-Rating-Scale I (MRS I). Weitere Zielparameter waren die Veränderungen in den Subscores und Variablen zur Sicherheit.

Beide Gruppen zeigten keine Unterschiede der Baseline. Der isopropanolische Cimicifuga-Extrakt war im Vergleich zu Placebo wirksam ($p < 0,001$) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Einsetzens der Symptomatik ($p = 0,014$) und des FSH-Spiegels zu Beginn ($p = 0,011$). Die Effektgröße betrug 0,03–0,05 MRS-Einheiten. Dieses ähnelt den Ergebnissen einer kürzlich durchgeführten HRT-Studie (0,036 MRS-Einheiten) und kann daher als klinisch relevant eingestuft werden. Frauen in der Frühphase des Klimakteriums profitieren mehr als solche in späteren Phasen. Das größte Ausmaß an Wirksamkeit des isopropanolischen Cimicifuga-Extraktes zeigte der Subscore „Hitzewallungen“, gefolgt von den Subscores „Atrophie“ und „Psyche“. Die somatischen Beschwerden wurden nicht beeinflusst. Weder bei unerwünschten Ereignissen noch bei Laborbefunden oder Verträglichkeit gab es relevante Gruppenunterschiede. Die Compliance war in beiden Gruppen vergleichbar hoch ($> 90\%$).

Der isopropanolische Cimicifuga-Extrakt (Remifemin®) ist wirksam und sicher zur Linderung von klimakterischen Beschwerden, besonders bei Frauen im Frühstadium des Klimakteriums.

DAS VERLEUGNETE KLIMAKTERIUM. EINE UNTERSUCHUNG BEI PATIENTINNEN ZU BEGINN DES KLIMAKTERIUMS IN EINER GYNÄKOLOGISCHEN PRAXIS

V. Pramataroff, B. Strauß
Institut für Medizinische Psychologie,
Universität Jena, Deutschland

Frauen im Alter von 45–55 Jahren, die das Ausbleiben der Regelblutung beharrlich als Schwangerschaftszeichen deuten, sind in der Praxis gut bekannt, haben in der Literatur aber bisher keine Beachtung gefunden.

Untersucht wurden 62 Patientinnen einer gynäkologischen Praxis in zwei Gruppen:

Frauen, die ihr Klimakterium im oben geschilderten Sinne nicht akzeptierten ($n = 32$) und Frauen, welche die Symptome des Klimakteriums richtig zuordnen konnten ($n = 30$). Ziel der Untersuchung war es, die betroffenen Frauen als homogene Gruppe zu beschreiben und zu ermitteln, welche Persönlichkeitsfaktoren und Einstellungen sie kennzeichnen.

Eine Vorstudie mit qualitativen Interviews zeigte die Vielfältigkeit biographischer Hintergründe der Verleugnung des Klimakteriums. Sie mündete in eine empirische Untersuchung mit Hilfe mehrerer Fragebögen zum Körpererleben, zur Sexualität, zur Persönlichkeit und zum Klimakteriumserleben.

Im Ergebnis konnte die Homogenität der Untersuchungsgruppe bestätigt werden. Es wurde nachgewiesen, daß die „Verleugnerinnen“ im Mittel einen niedrigeren Ausbildungsstand haben und weitaus seltener berufstätig sind. Weiter fanden sich erhöhte Neurotizismus-Werte, ein konservativeres Erleben von Sexualität, ein gestörtes Selbstbild bzw. Körpererleben sowie eine geringere Offenheit und Flexibilität bei den Frauen, die ihr Klimakterium nicht wahrnehmen.

Diskutiert wird dieser Befund vor dem Hintergrund einer gesellschaftlichen Verleugnung des Alterwerdens.

WIRKUNGEN VON ESTRADIOL, TAMOXIFEN UND 2-METHOXYESTRADIOL AUF TNF- α INDUZIERTE VERÄNDERUNGEN VON MARKERN FÜR TUMORWACHSTUM UND TUMORINVASION VON BRUSTKREBSZELLEN

H. Seeger, A. O. Mueck
Schwerpunkt für Endokrinologie und
Menopause, Universitätsfrauenklinik
Tübingen, Deutschland

Fragestellung: Tumorassoziierte Makrophagen setzen eine Reihe von Botenstoffe frei, die zu Wachstum und Invasion von Tumoren beitragen können, wie z. B. TNF- α . Diese Chemokine induzieren z. B. die Synthese von MCP-1, VEGF und MMPs, Stoffe, die die extrazelluläre Matrix umbauen bzw. die Bildung von neuen Blutgefäßen unterstützen können. Die Wirkung von Estradiol auf diese TNF- α -induzierten Veränderungen wurden bisher noch wenig untersucht, ge-

nauso wenig wie antiestrogene Substanzen wie Tamoxifen oder der endogene Estradiolmetabolit 2-Methoxyestradiol.

Methodik: Für die Zellkulturen wurde die MCF-7-Zell-Linie verwendet. Zunächst wurden Veränderungen von TNF- α und Estradiol (E2) allein und in Kombination auf die Marker MCP-1, VEGF und MMP-9 untersucht. Anschließend wurde die Wirkung von 4-Hydroxytamoxifen (4HT) und 2-Methoxyestradiol (2ME) in den Konzentrationen 1 und 10 μM in Gegenwart von TNF allein und in Kombination mit Estradiol getestet. Die Marker wurden im Zellüberstand mittels ELISA gemessen.

Ergebnisse: TNF bewirkte eine 3- bis 4fache Erhöhung von MCP-1 gegenüber dem Kontrollwert, MMP-9 und VEGF wurden um 30 bzw. 40 % erhöht. E2 allein hatte keinen Effekt auf MCP-1, reduzierte leicht die Synthese von MMP-9 und erhöhte die Synthese von VEGF um 20 %. In Kombination mit TNF war durch E2 eine weitere Stimulierung von MCP-1 und VEGF zu verzeichnen, wohingegen die MMP-9-Synthese gegenüber dem Wert von TNF allein nicht verändert war. 2ME konnte nur die TNF-induzierten Veränderungen auf MCP-1 signifikant reduzieren, 4HT war in der Lage, MCP-1 und MMP-9 zu beeinflussen. In Kombination mit E2 konnte 2ME nur hinsichtlich MCP-1 und MMP-9 einen hemmenden Effekt erzielen, wohingegen 4HT die Veränderungen auf alle Marker reduzieren konnte.

Schlußfolgerung: Estradiol hat in Gegenwart von TNF- α Wirkungen auf Marker wie MCP-1 und VEGF, die das Tumorstadium stimulieren können. Vermutlich sind diese Wirkungen rezeptorvermittelt, da Tamoxifen eine stärkere hemmende Wirkung ausüben konnte als der endogene Estradiolmetabolit, 2-Methoxyestradiol, der nur eine geringe Rezeptoraffinität aufweist. Unsere Untersuchungen zeigen allerdings, daß Estradiol im Vergleich zu bestimmten Chemokinen – wie TNF- α – nur eine marginale Wirkung auf Tumorstadium und Tumorstadium ausübt. Dies weist darauf hin, daß ein unter Estrogen-therapie in einigen epidemiologischen Studien beobachtetes erhöhtes Brustkrebsrisiko weniger auf die Estrogene zurückzuführen sein könnte als vielmehr auf die Präsenz von tumorassoziierten Makrophagen und deren Fähigkeit, bestimmte Chemokine zu synthetisieren.



EIN ISOPROSPANOLISCHER EXTRAKT DER TRAUBENSILBERKERZE (iCR) STIMULIERT DIE EXPRESSION VON OSTEOPROTEGERIN IN PRIMÄREN HUMANEN OSTEOBLASTEN

V. Viereck¹, C. Gründker¹, K.-H. Frosch²,
T. Nißlein³, L. C. Hofbauer⁴, G. Emons¹
¹Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
²Abt. Unfallchirurgie, Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Georg-August-
Universität Göttingen, ³Schaper & Brümmer
GmbH & Co. KG, Salzgitter, ⁴Abt.
Endokrinologie/Diabetologie, Philipps-
Universität Marburg, Deutschland

Fragestellung: Trotz nachgewiesener positiver Effekte auf das Knochengewebe werden synthetische Hormonersatzpräparate nicht mehr zur Vorbeugung oder Therapie einer postmenopausalen Osteoporose empfohlen. Die Ursache dafür liegt in der nach langjähriger Hormonersatztherapie gesteigerten Häufigkeit von kardiovaskulären und thromboembolischen Erkrankungen sowie von Brustkrebs. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß bestimmte Phytotherapeutika über Eigenschaften verfügen, die sie als selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERM) ausweisen. Dazu gehören eine positive Beeinflussung von Wechseljahresbeschwerden, wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche, eine Verminderung von pathologisch gesteigertem Knochenabbau und die gleichzeitige Abwesenheit von unerwünschten, potentiell gefährlichen Nebenwirkungen an Uterus oder Brust. Ein isopropanolischer Extrakt (iCR) aus dem Wurzelstock (Rhizom) der Traubensilberkerze (*Actaea, syn. Cimicifuga racemosa*) wird seit vielen Jahren als bewährtes pflanzliches Medikament zur Behandlung klimakterischer Beschwerden eingesetzt. Trotz erster positiver Ergebnisse aus Osteoporose-Tiermodellen ist der Effekt von iCR auf den Knochenmetabolismus noch ungeklärt.

Angewandte Methodik: Der „receptor activator of nuclear factor- κ B ligand“ (RANKL) ist unabdingbar für die Bildung und Aktivierung von Osteoklasten, während Osteoprotegerin (OPG) die Effekte von RANKL antagonisiert. 17β -Estradiol, ebenso wie das Phytoestrogen Genistein, ist in der Lage, in Osteoblasten die Bildung von RANKL und OPG zu modulieren.

Ziel vorliegender Untersuchung war es, die Effekte von iCR (Extraktstoffgehalt

75 mg/ml) auf OPG und RANKL in primären menschlichen Osteoblasten (hOB) zu ermitteln. Mittels semiquantitativer RT-PCR wurden die mRNA-Steady-State-Level und mittels ELISA die Proteinkonzentrationen quantifiziert.

Ergebnisse und Schlußfolgerungen: Unter serumfreien Bedingungen steigerte die iCR-Behandlung von hOB sowohl den mRNA-Level als auch die Proteinkonzentration von OPG um das 2- bis 3fache. Dieser Effekt war dosisabhängig und zeigte ein Maximum bei einer 10^{-6} -fachen Verdünnung von iCR ($p < 0,001$) nach 24–48 h. Versuche zur Kinetik zeigten, daß die Steigerung der OPG-Proteinbiosynthese in Osteoblasten um das 3- bis 5fache ($p < 0,001$) bereits nach 12 h festzustellen ist. Die Expression von RANKL war vergleichsweise niedrig und wurde durch iCR nicht moduliert. Interessanterweise steigerte iCR jedoch die Level verschiedener Differenzierungsmarker in Osteoblasten. Die Aktivität an alkalischer Phosphatase sowie die Expression von Osteocalcin wurde um das 4- bzw. 3fache gesteigert ($p < 0,001$).

Zusammenfassend zeigen unsere Daten, daß ein isopropanolischer Extrakt der Traubensilberkerze die Bildung von OPG in Osteoblasten auf verschiedenen Ebenen moduliert, was zur Hemmung des Knochenabbaus durch Osteoklasten beitragen könnte. Da die Bildung von OPG gleichzeitig mit der Reifung der Osteoblasten assoziiert ist, könnte unsere Beobachtung mit der durch iCR gesteigerten Differenzierung von Osteoblasten in Zusammenhang stehen.

GENREGULATORISCHE EFFEKTE VON EXTRAKTEN AUS *CIMICIFUGA RACEMOSA* IN DER HYPOPHYSE DER RATTE *IN VITRO* UND *IN VIVO*

J. Wober, M. Krumbholz, G. Vollmer
Molekulare Zellphysiologie und Endokrinologie, Technische Universität
Dresden, Deutschland

Pflanzenextrakte als mögliche Alternative zur Hormonersatztherapie geraten immer mehr in das Blickfeld des öffentlichen Interesses, stellen sie doch eine Behandlungsmöglichkeit für Frauen dar, denen synthetische Estrogenpräparate beispielsweise wegen hormonabhängiger Tumoren verwehrt sind. Bisher ist

jedoch die molekulare und zelluläre Wirkungsweise dieser Substanzen noch recht wenig verstanden. Dies gilt besonders für die Hypophyse, die als zentrales Organ innerhalb der hypothalamisch/hypophysären/gonadalen Achse über hormonelle, negative Rückkopplungsmechanismen die Physiologie nahezu aller Organe mitbeeinflussen kann.

Ziel dieser Untersuchung war es, geeignete estrogenregulierte Gene in der Hypophyse zu finden, die zum Nachweis möglicher estrogener Eigenschaften des Wurzelstockextraktes der Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*, CR) dienen können.

Dazu etablierten wir zunächst ein *In-vitro*-Hypophysenmodell der Ratte, die somatolaktotrophe Zell-Linie GH3. Mittels Realtime-RT-PCR untersuchten wir die Wirkung putativer Estrogene auf die Expression ausgewählter estrogenresponsiver Gene in Abhängigkeit von Zeit und Konzentration. Die Zellkulturen wurden mit Estradiol (E2) sowie dem isopropanolischen (iCR, Remifemin®) und einem ethanolischen (eCR) Extrakt aus CR behandelt und die Genexpressionsmuster von TERP-1 (truncated estrogen receptor product-1) und PRL (Prolaktin) wurden ermittelt. Als Negativkontrolle dienten mit dem Lösungsmittel Ethanol behandelte Zellen. Sowohl E2 als auch beide CR-Extrakte zeigten eine signifikante Aufregulation der untersuchten Gene. ICI 182,780 (ICI, Faslodex®), ein Antagonist des Estrogenrezeptors, inhibierte diese Effekte signifikant.

Vorläufige Ergebnisse aus *In-vivo*-Untersuchungen bestätigen die Auswahl von TERP-1 und PRL als Markergene. DA/Han-Ratten wurden für zwei Wochen täglich mit Ethanol (Kontrollgruppe), E2 und iCR entweder allein oder in Kombination mit ICI behandelt. In den Hypophysen der mit E2 behandelten Tiere wurde ein etwa 45facher Anstieg der TERP-1- und ein etwa 16facher Anstieg der PRL-Genexpression gegenüber der Kontrolltiergruppe beobachtet. Durch ICI konnte dieser Effekt unterdrückt werden. Im Gegensatz dazu wurden in den mit iCR behandelten Tieren keine Veränderung der TERP-1-Expression und nur eine schwache Aufregulation der PRL-Genexpression festgestellt. Mögliche physiologische Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der Experimente *in vitro* und *in vivo* werden diskutiert.



Mit dem vorgestellten kombinierten *In-vitro*/*In-vivo*-Hypophysenmodell sind wir erstmalig in der Lage, estrogenagonistische oder -antagonistische Wirkungen von Pharmaka auf die Hypophyse auf molekularer Ebene zu untersuchen und diese mit den klinischen Effekten zu korrelieren. Die gewonnene Information wird einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis des Wirkmechanismus und zur Nutzen-Risiko-Bewertung von Phytopharmaka in der Frauenheilkunde leisten.

PHARMAKOEPIDEMIOLOGISCHE KOHORTENSTUDIE ZUR ANWENDUNG VON REMIFEMIN®/REMIFEMIN® PLUS BEI PATIENTINNEN MIT MAMMAKARZINOM EINSCHLIESSLICH HORMONREZEPTORPOSITIVER TUMOREN

H.-H. Henneicke-von Zepelin¹,
H. Becher², D. Schröder-Bernhard³,
U. Stammwitz¹

¹Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG, Salzgitter, ²Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, ³IMS HEALTH GmbH & Co. OHG, Frankfurt/Main, Deutschland

Eine Vielzahl der Patientinnen, bei denen ein Mammakarzinom diagnostiziert wird, leidet gleichzeitig unter hormonomangelbedingten klimakterischen Beschwerden. Primäre und adjuvante TumortheraPIen können diese Beschwerden – insbesondere vasomotorische Symptome – noch verschlimmern. Selbst postmenopausale Patientinnen ohne akute Wechseljahrsymptomatik können erneut mit Beschwerden konfrontiert werden [1]. Aus Sicherheitsgründen scheidet eine Hormonersatztherapie zumindest bei estrogenrezeptorpositiven Tumoren aus [2, 3]. Für die beiden pflanzlichen Gynäkologika Remifemin® und Remifemin® plus, die einen isopropanolischen Cimicifuga-Extrakt enthalten, besteht keine Kontraindikation bezüglich estrogenabhängiger Tumoren in der Anamnese, da in experimentellen und klinischen Studien keine estrogenen Effekte nachgewiesen werden konnten [4–7]. Die Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen geben ebenfalls keine Hinweise auf die Förderung von Rezidiven bei Patientinnen mit Brustkrebs. Die hier präsentierte Untersuchung steuert weitere Humandaten bei.

Die Studienpopulation dieser datenbankbasierten, vergleichenden Kohortenstudie

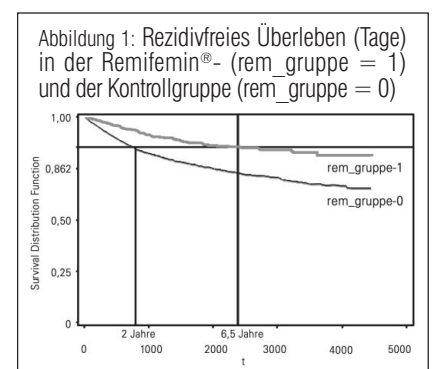
mit zurückverlegtem Anfangspunkt bestand aus Frauen mit Mammakarzinom (einschließlich hormonrezeptorpositiver Tumoren) in der Anamnese, die zwischen 1992 und 2003 in einer der IMS®-„Disease Analyzer“-mediplus®-Datenbank [8] angeschlossenen Praxis behandelt wurden. Es wurden Daten aus 1511 Praxen (1278 Allgemeinmediziner, Praktiker, Internisten und 233 Gynäkologen) analysiert. Die Gesamtzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom betrug 47.795. Fälle mit primär metastasierendem Tumor, nicht bestätigter Verdachtsdiagnose, anderen Primärtumoren vor Mammakarzinom, Verordnung anderer Cimicifuga-Präparate oder einer Beobachtungsdauer von weniger als 6 Monaten wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Zielkriterium war die tumorfreie Überlebenszeit nach der Diagnose Mammakarzinom. Rezidive wurden anhand von ICD-Codes, spezifischen Therapiemaßnahmen oder Freitexteinträgen in der Datenbank gesichert. Primäre Einflussvariable war die Behandlung mit Remifemin®/Remifemin® plus nach Diagnosestellung bzw. Primärtherapie eines Mammakarzinoms. Es handelte sich um eine Nichtunterlegenheitsstudie. Als Konvention waren ein Fehler erster Art von 0,05 und ein Äquivalenzintervall von $\pm 25\%$ zugrunde gelegt. Dies entspricht bei einem Risikoverhältnis als Zielparame-ter einem Intervall von 0,8–1,25 ($H_0: RR > 1,25$). Die statistische Auswertung erfolgte mit Kaplan-Meier-Schätzungen und mittels einer Überlebenszeitanalyse im „Proportional-Hazards-Modell“. Als relevante Covariablen wurden berücksichtigt: Alter bei Diagnosestellung, Tamoxifen-Therapie, Anzahl der Datenbankeinträge pro Jahr, Jahr der Diagnosestellung, Anwendung weiterer Naturheilverfahren.

In die Analyse wurden 18.861 Brustkrebspatientinnen eingeschlossen. Von diesen wurden 1102 Patientinnen der Remifemin®-/Remifemin®-plus-Gruppe und 17.759 der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Patientinnen waren bei Diagnose im Mittel 61,4 Jahre alt. Die mittlere Beobachtungszeit zwischen Diagnosestellung und letztem Datenbankeintrag betrug 3,6 Jahre, bei den Remifemin®-/Remifemin®-plus-Anwenderinnen durchschnittlich 4,6 Jahre. Insgesamt zeigte sich eine hohe Konsistenz der Daten. Es ergaben sich keine Hinweise für eine fehlende Validität oder Repräsentativität der Datenbank „Disease Analyzer“ für die zu

analysierenden Fragestellungen. Die Hypothese einer relevanten Erhöhung des Rezidivrisikos unter/nach Remifemin®-/Remifemin®-plus-Behandlung konnte, im Vergleich zu nicht mit diesen Medikamenten behandelten Frauen, verworfen werden.

Vielmehr zeigte der direkte Gruppenvergleich insgesamt und in allen Altersklassen geringere Rezidivraten bei Remifemin®-/Remifemin®-plus-Patientinnen. Während bereits zwei Jahre nach Erstdiagnose 14 % der Frauen in der Kontrollgruppe ein Rezidiv entwickelt hatten, wurde diese Rezidivrate in der Remifemin®-/Remifemin®-plus-Gruppe erst nach 6,5 Jahren erreicht (Abb. 1). Der Effekt auf die Rezidivrate, angegeben als Risikoverhältnis (HR), betrug 0,83 (95%-Konfidenzintervall 0,69–0,99).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich unter Remifemin®/Remifemin® plus ein 17 % geringeres Risiko für ein Rezidiv. Dieser Effekt war in allen durchgeführten Subgruppenanalysen konsistent. Auch diese Analyse spricht somit für die Anwendungssicherheit von Remifemin®/Remifemin® plus bei Brustkrebspatientinnen. Durch die Nutzung der mediplus®-Datenbank konnten bislang nicht verfügbare Fallzahlen und Nachbeobachtungszeiträume realisiert werden.



Literatur:

1. Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2357–63.
2. Rauthe G, De Waal JC, Engel J, Gutschow K, Höss C. Behandlungsmöglichkeiten von klimakterischen Beschwerden bei Patientinnen mit Mammakarzinom. *Internist Prax* 2003; 43: 295–300.



3. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453–5.

4. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCAP): *Cimicifuga racemosa* (Black Cohosh). In: ESCOP Monographs. Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.

5. Osmers R, Kraft K. Phytotherapie bei Wechseljahresbeschwerden. *Pharm Unserer Zeit* 2004; 22: 384–91.

6. Boblitz N, Liske E, Wüstenberg P. Black cohosh: efficacy, effect and safety of *Cimicifuga racemosa* in gynecology. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2000; 140: 107–14.

7. Zierau O, Bodinet C, Kolba S, Wulf M, Vollmer G. Antiestrogenic activities of *Cimicifuga racemosa* extracts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80: 125–30.

8. Dietlein G, Schröder-Bernhardi D. Use of the mediplus patient database in healthcare research. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 130–3.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

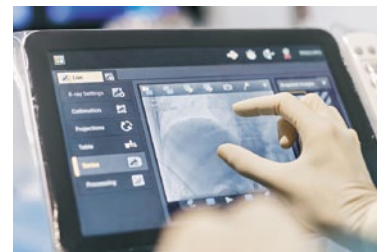
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)