

KOOPERATION PHYTOPHARMAKA GbR



Cimicifuga racemosa

In der deutschen Apotheker Zeitung wird die klinische Studie von Newton et al. 2006 kurz besprochen, wobei die Schlussfolgerung der Autoren, dass Cimicifuga vasomotorische Symptome bei Patientinnen in der Prä- und Postmenopause im Gegensatz zu einer Hormonersatztherapie nicht wirksam reduziert, übernommen wird. Geprüft wurde in der Studie auf eine Reduktion der vasomotorischen Symptome durch eine der fünf folgenden Therapieoptionen, die über einen Zeitraum von insgesamt 12 Monaten verabreicht wurden:

- (1) Cimicifuga-Extrakt (CimiPure®, Hersteller Pure World Inc., Hackensack, NJ), 160 mg Extrakt/Tag,
- (2) Ein Multibotanicum mit 200 mg Traubensilberkerzenextrakt/Tag und neun anderen Komponenten (Progyne®, Progena, Albuquerque, NM),
- (3) die gleiche Tablette wie unter 2 und zusätzliche Beratung, um eine erhöhte Zufuhr von Soja mittels Nahrung zu gewährleisten,
- (4) konventionelle Hormonersatztherapie (HRT; 0,625 mg konjugierte Estrogene mit oder ohne Medroxyprogesteron; dieser Arm wurde 2002 vorzeitig beendet, als die Daten der Women's Health Initiative [WHI]-Studie publiziert wurden),
- (5) Placebo.

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten fünfarmigen Studie wurden 351 Frauen im Alter von 45 bis 55 Jahren behandelt.

Eingeschlossen wurden in die Studie Frauen mit mindestens zwei vasomotorischen Symptomen pro Tag (Hitzewallungen und/oder Nachtschweiß). Die Frauen mussten zudem den Schweregrad bewerten. Die Symptome wurden vor Behandlungsbeginn und nach drei, sechs und 12 Monaten erfasst.

Die Autoren berichteten über einen deutlichen Therapieerfolg mit einer Reduktion sowohl der Flush-Inzidenz als auch des nächtlichen Schwitzens nur in der HRT-Gruppe, mit den anderen Therapieregimen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zur Placebo-Gruppe.

Die Studie weist - trotz des positiven Kommentars des Editors - folgende gravierende Mängel auf:

1. Der Zielparameter „vasomotorische Störungen“: Gemäß der Guideline der FDA müssen Frauen mindestens 7-8 Hitzewallungen (Hot Flushes) pro Tag haben, um in Untersuchungen zur Therapie vasomotorischer Störungen eingeschlossen werden zu können. In die vorliegende Studie wurden jedoch Patientinnen mit mindestens zwei Hot Flushes pro Tag **oder** nächtlichen Schweißausbrüchen eingeschlossen.
2. Das Kollektiv ist in Bezug auf die Ausprägung der vasomotorischen Symptomatik und auch hinsichtlich des Hormonstatus inhomogen, da sowohl prämenopausale als auch postmenopausale Frauen in die Studie aufgenommen wurden. In der Prä- und Perimenopause schwanken die physiologischen Estrogenspiegel erheblich, in der Postmenopause finden sich dagegen stabil niedrige Estrogenspiegel.
3. Das Spektrum des klimakterischen Syndroms umfasst neben den vasomotorischen Problemen weitere Symptome, z.B. depressive Verstimmung, Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen. Dieses wird üblicherweise mit dem Kuppermann-Index bewertet. Durch die Beschränkung auf die vasomotorischen Störungen ist in der Studie von Newton et al. nur ein Teil der klinisch relevanten Symptome erfasst worden.
4. Statistische Auswertung:
 - Die Anzahl der Frauen pro Gruppe war schon initial relativ gering (ca. 80, nur 32 in der Hormonersatzgruppe), d.h. die statistische Power reichte nur aus, um starke Effekte der Therapie zu sehen. Deshalb ist insbesondere das Einschlusskriterium „mindestens zwei vasomotorische Störungen pro Tag“ problematisch. Die Fallzahlen fielen während der einjährigen Therapiephase auf etwa 74/Gruppe ab, damit nahm die Möglichkeit ab, eine statistische Signifikanz der Outcomes zu erreichen: Kleine Änderungen in der Symptommhäufigkeit (z. B. unter 1,5 Hitzewallungen/Tag) konnten nicht erfasst werden.
 - Die Streuung der Anzahl vasomotorischer Störungen im Kollektiv war sehr groß (3,7; SD). Dies ist dadurch bedingt, dass je Frau im Mittel (Median) zu Studienbeginn 6,5 vasomotorische Störungen pro Tag auftraten, als Einschlusskriterium aber bereits 2 genügten (Tabelle 1 Newton et al. 2006).
 - Wegen der Inhomogenität des Kollektivs ist die Validität der Gesamtauswertung fragwürdig. Dass die Wahl des Kollektivs das Outcome deutlich beeinflussen kann, zeigt die Arbeit von Frei-Kleiner et al. (2005), die im Übrigen **nicht** die

Autoren Newton et al. behaupten. Bei Auswertung des Gesamtkollektivs ergab sich zwar kein signifikanter Vorteil gegenüber Placebo, die Auswertung eines Subkollektivs mit vergleichsweise ausgeprägteren Beschwerden zeigte jedoch eine signifikante Besserung im Vergleich zu Placebo. Eine derartige Subgruppenanalyse hätte sich auch bei dem inhomogenen Patientengut der Studie von Newton et al. angeboten, wurde jedoch nicht durchgeführt.

- Die Hälfte der untersuchten Frauen befand sich bei Studienbeginn in der Prämenopause, davon erreichten 46,6% während der Studie die Menopause. Damit hat sich die Zusammensetzung des Kollektivs im Verlauf der Studie massiv verändert, der Wechsel zum Postmenopausenstadium wurde statistisch jedoch nicht berücksichtigt.
- Die Verblindung ist zumindest für die Gruppe der mit der HRT behandelten Frauen fragwürdig, denn die Hysterektomierten in dieser Gruppe erhielten nur Estrogene, die anderen eine Estrogen-Gestagentherapie. Zudem wurde für 16 Patienten in der HRT-Gruppe die Verblindung während der Studie aufgehoben, der Zeitpunkt lässt sich nicht aus der Arbeit entnehmen. Es ist aber anzunehmen, dass dies relativ früh erfolgte, da für die HRT typische Beschwerden (Spannungsgefühl in den Brüsten, irreguläre Blutungen) schon in den ersten Monaten nach Therapiebeginn auftreten. Zudem wurden die Frauen, die ab dem Zeitpunkt der Publikation der WHI-Studie in den HRT-Arm aufgenommen wurden, darüber aufgeklärt, dass sie Hormone erhielten.
- Vor die Wahl gestellt, an einer vier- oder fünfarmigen Studie (ohne bzw. mit HRT) teilzunehmen, entschieden sich die Patientinnen mit mittelschweren bis starken Beschwerden vermehrt für die fünfarmige Studie, weil die Chance einer Placebothherapie dadurch vermindert wurde. Das führte dazu, dass sich die Patientinnen mit mindestens mittelschweren Beschwerden in der HRT-Gruppe konzentrierten (38% im Vergleich zu 26% der Patientinnen der Cimicifugagruppe). Da die HRT-Gruppe somit initial die höchste Rate vasomotorischer Beschwerden aufwies, war auch eine stärkere Abnahme der Beschwerden in der HRT-Gruppe wegen des Phänomens der „regression to the mean“ zu erwarten.

Der in der Studie eingesetzte Cimicifuga-Extrakt ist nicht ausreichend definiert. Da beispielsweise Angaben zum Verhältnis von Droge zu Extrakt fehlen, ist ein Bezug auf die äquivalente Drogenmenge und ein Vergleich auf die wirksame Tagesdosis von 40mg Droge (Monographie der Kommission E) damit nicht möglich.

Die Autoren leiten die Dosierung für das Cimicifuga-Präparat von der Menge an Triterpenglykosiden in der Tagesdosis (5mg in 160mg CimiPure[®] versus 2-4mg in Remifemin[®]) ab. Dies ist nicht sachgerecht, da die Triterpenglykoside nicht allein für die Wirkung verantwortlich sind. Der Gesamtextrakt ist der Wirkstoff und ein Vergleich von Präparaten ist generell nur über gleiche Mengen an nativem Extrakt, der zudem pharmazeutisch äquivalent sein muss, möglich. In der Studie wurden jedoch 160mg (nativ?) Tagesdosis an Extrakt mit Ergebnissen aus Untersuchungen mit 5mg nativem Remifemin[®] Extrakt verglichen.

Ebenso ist auch die Zusammensetzung des Multibotanicums aus den publizierten Angaben nicht nachvollziehbar und wurde deshalb auch nicht in die jetzige Beurteilung einbezogen.

Aus den aufgeführten methodischen Mängeln ergibt sich, dass die Aussagekraft dieser Studie allenfalls gering ist. Eine Übertragung der Ergebnisse auf andere Cimicifuga-Zubereitungen ist nicht möglich.

Literatur

Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer Ch, Birkhauser M (2005).

Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial.

Maturitas 16, 397-404.

Newton, KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J (2006)

Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy or placebo. A randomised trial.

Ann Intern Med 145, 869-879.

AG Wirksamkeit/ Unbedenklichkeit
Kooperation Phytopharmaka
Vorsitzende Frau Prof. H. Winterhoff