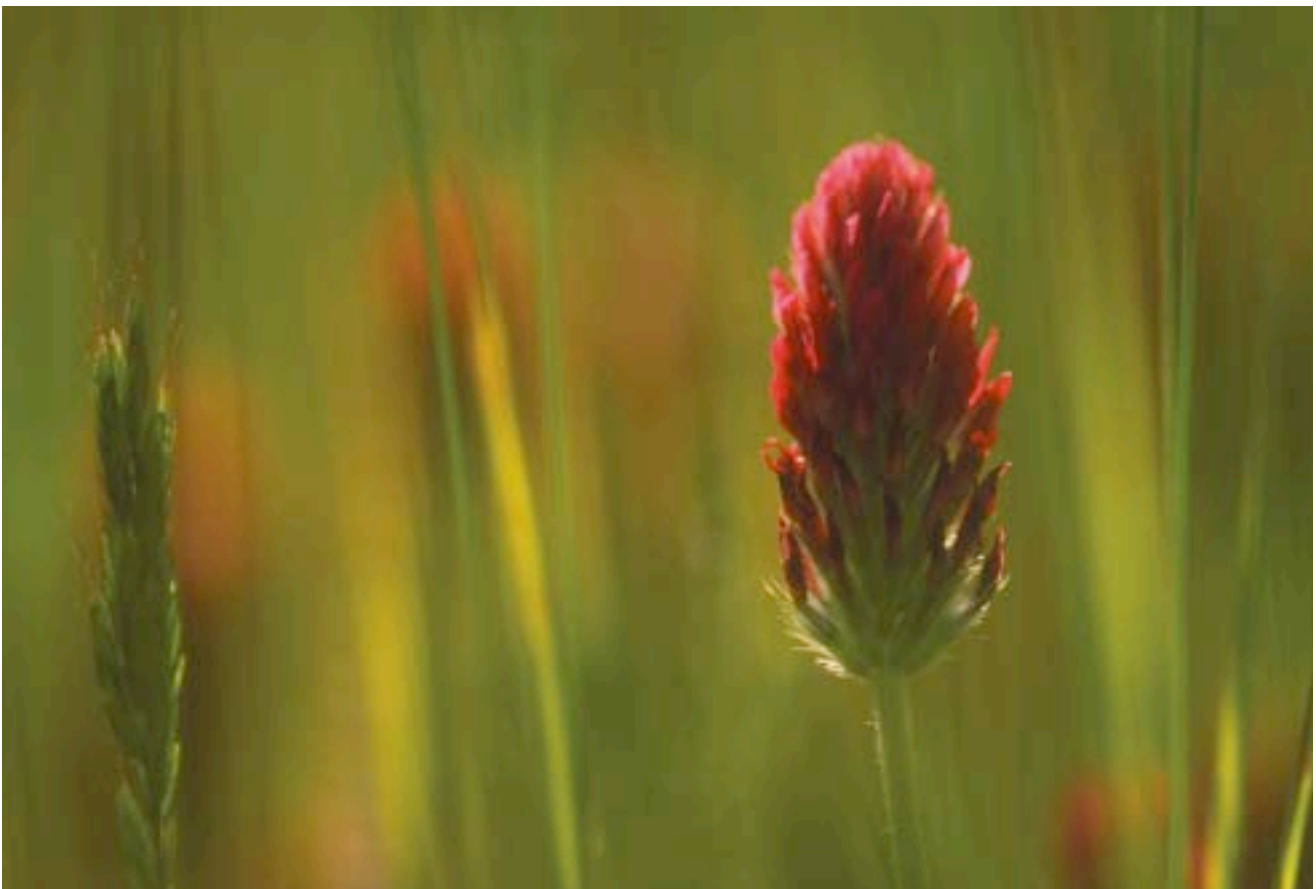


Phytoöstrogene: Eine sichere Alternative zur HRT ?

In sechs von zehn randomisierten Studien haben Phytoöstrogene keinen Effekt auf klimakterische Beschwerden gezeigt; das gilt speziell für Frauen nach einem Mammakarzinom. Der proliferative Effekt der Phytoöstrogene auf den Uterus und die Brust wurde in vitro und in vivo sowohl bei geringen als auch bei hohen Dosen beobachtet. **Von Edgar Petru***



© CORBIS INT.

Hauptgruppen der Phytoöstrogene und deren Vertreter in der Nahrung/Nahrungsergänzungsmitteln

Phytoöstrogene	Vertreter	Nahrungsbestandteile bzw. -ergänzungsmittel, in denen sie enthalten sind	Anmerkungen
Isoflavone	Genistein, Daidzein	Soja, Bohnen, Linsen	Wichtigster Anteil der Phytoöstrogene in unserer Nahrung
Lignane	Enterolacton, Enterodiol	Leinsamen	Zweitwichtigste Quelle der Phytoöstrogene in unserer Nahrung
Coumestine	Coumestrol	Rotklee	In Kapselform erhältlich
Cimicifuga racemosa	-	Cimicifuga Wurzelstock	In Tabletten- oder Tropfenform erhältlich
Agnus castus	-	Mönchspfeffer	In Tropfenform, Kapselform erhältlich

Tab. 1

Einfluss der Phytoöstrogene auf klimakterische Beschwerden ansonsten gesunder Frauen

Tab. 2 fasst die Ergebnisse Placebo-kontrollierter randomisierter Studien zusammen.

Effekt der Phytoöstrogene auf klimakterische Beschwerden postmenopausaler Patientinnen

Untersuchtes Phytoöstrogen	Dosis/Tag	Dauer der Therapie (Monate)	Anzahl der Patientinnen	Effekt auf die klimakterischen Beschwerden	Autoren
Soja-Eiweiss	60 g/ Tag	3	104	Günstig	Albertazzi et al. 1998
Isoflavone	100 mg/ Tag	4	80	Günstig	Han et al. 2002
Blütenpollen + Gelee Royale	3x1 bis 1x1 Tbl./Tag	3	67	Hitzewallungen nicht gebessert, jedoch Leistungsfähigkeit, Kopfschmerzen, Harninkontinenz und trockene Vagina verbessert	Szanto et al. 1994
Soja-Isoflavone	2 Kpsl./ Tag	3	72	Kein Effekt; ebenso die Lebensqualität nicht verbessert	Paterson et al. 2003
Isoflavone	82 oder 57 mg/Tag	3	252	Kein Effekt; ebenso die Lebensqualität nicht verbessert	Tice et al. 2003

Tab. 2

Klinische Problematik und Fragestellung

Wechselbeschwerden können das Allgemeinbefinden von Frauen stark negativ beeinflussen. Dies gilt nicht nur für Patientinnen in der natürlichen oder chirurgischen Menopause, sondern besonders für jene, die sich wegen eines Mammakarzinoms einer antihormonellen Therapie mit Tamoxifen oder Aromatase-Hemmern +/- GnRH-Analoga oder einer Chemotherapie unterziehen (müssen).

Die vor kurzem publizierten Studien "Women's Health Initiative" und "One Million Women Study" haben trotz mehrerer methodischer Studienmängel dazu geführt, dass die Indikation zu einer Hormonersatztherapie heute strenger gestellt wird als noch vor Jahren.

In der Praxis stellt sich somit heute mehr denn je die Frage, ob nicht Phytoöstrogene in der Lage wären, Wechselbeschwerden auf "natürliche Weise" zu reduzieren, ohne dabei einen proliferativen Effekt auf den Uterus und das Brustgewebe auszuüben. Phytoöstrogene sind natürlich vorkommende, pflanzliche SERMS (selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren) mit struktureller und funktioneller Ähn-

lichkeit zu 17- β -Östradiol. Es gibt Hunderte verschiedener Phytoöstrogene.

Wirkmechanismus der Phytoöstrogene

☞ Selektive Östrogenrezeptormodulation durch vornehmliche Bindung an den Östrogenrezeptor-Beta. Damit erklären sich positive Wirkungen auf die Osteoporose und das Gefäßsystem. Diese sind durch randomisierte Studien belegt (Han et al. 2002, Morabito et al. 2002). Weiters weisen Phytoöstrogene positive Wirkungen auf kognitive Funktionen auf.

- ☞ Hemmung verschiedener Enzyme wie die Aromatase, Tyrosinkinase oder die 17- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase.
- ☞ Reduktion freier endogener Sexualhormone und Erhöhung des Sexualhormon-bindenden Globulins.
- ☞ Antioxidative Eigenschaften.

Zusammenfassend ergab sich bei sechs von zehn randomisierten Studien ein fehlender Effekt der Phytoöstrogene auf die klimakterische Beschwerdesymptomatik. Dies gilt besonders für Patientinnen mit Mammakarzinom. ▶

Einfluss der Phytoöstrogene auf die klimakterischen Beschwerden von Patientinnen mit Mammakarzinom

Tab. 3 dokumentiert die Eckdaten der Placebo-kontrollierten Studien zum Effekt der Phytoöstrogene auf klimakterische Beschwerden von Patientinnen mit Mammakarzinom.

Effekt der Phytoöstrogene auf die klimakterischen Beschwerden von Patientinnen mit Mammakarzinom

Untersuchtes Phytoöstrogen	Dosis/Tag	Dauer der Therapie (Monate)	Anzahl der Patientinnen	Effekt auf die klimakterischen Beschwerden	Autoren
Cimicifuga racemosa	20 mg/ Tag	12	136	Günstig	Munoz et al. 2003
Cimicifuga racemosa	2 Tbl / Tag	2	85	Kein Effekt	Jacobson et al. 2001
Soja-Tabletten(Isoflavone, v.a. Genistein)	150 mg/ Tag	1	177	Kein Effekt	Quella et al. 2000
Soja-Getränke (Isoflavone)	90 mg/ Tag	3	123	Kein Effekt	Van Patten et al. 2002
Isoflavone	114 mg/ Tag	3	62	Kein Effekt, ebenso Lebensqualität nicht verbessert	Nikander et al. 2003

Tab. 3

► **Proliferative Effekte von Phytoöstrogenen auf den Uterus und das Mammagewebe**

Aus onkologischer Sicht sind neben klinischen Effekten auf klimakterische Beschwerden vor allem mögliche proliferative Effekte auf den Uterus und die Brust relevant. Bei der Durchsicht der Daten zu den Phytoöstrogenen fanden sich in mehr als der Hälfte aller in vitro und in vivo-Studien wachstumshemmende Effekte (Wuttke et al. 2002), in etwa einem Viertel bis einem Drittel aller Arbeiten neutrale Effekte und im Rest der Studien proliferative Effekte. Sie werden selektiv in diesem Artikel dargestellt.

Einfluss von Phytoöstrogenen auf den Uterus

Mehrere tierexperimentelle Studien weisen proliferative in vivo-Effekte des Phytoöstrogens Coumestrol auf den Uterus mit Erhöhung dessen Gewichts aus (Burdette et al. 2002, Medlock et al. 1995, Whitten et al. 1994, Liu et al 2001).

Einfluss von Phytoöstrogenen auf das weibliche Brustgewebe

In der Folge werden selektiv jene Studien dargestellt, bei denen proliferative Wirkungen beobachtet wurden. Der proliferative Effekt verschiedener Phytoöstrogene in vitro und in vivo wurde sowohl bei geringen als auch bei hohen Dosen an Phytoöstrogenen beobachtet (in vivo Studien: Allred et al. 2001, Han et al. 2002, Hsieh et al. 1998, Ju et al. 2001, Liu et al. 2001, Tamir et al. 2001).

In vivo-Experimente bei trächtigen Mäusen und Ratten, die in der Schwangerschaft Genistein erhielten, ergaben eine signifikante Zunahme der Mammaepitheldichte und eine Reduktion der epithelialen Differenzierung (Hilakivi-Clarke et al. 1998) beziehungsweise duktale und alveoläre Hyperplasien (Delclos et al. 2001). Eine Zunahme der Dichte des Mammaepithels begleitet von einer Erhöhung der Epidermal Growth Factor Rezeptor (EGFR)- und Progesteronrezeptor-Expression wurde nach Genistein-Applikation bei präpuber-

tären Ratten beobachtet (Cotroneo et al. 2002). Auch signifikante immunologische Effekte konnten nach sc.-Gabe von 8 mg/kg/Tag Genistein, einer Dosis, die zu Serum-Genistein-Spiegeln wie bei Soja-gefütterten Kindern führt, beobachtet werden. So kam es bei diesen Dosen zu einer bis 80prozentigen Reduktion der Thymozyten und einer ausgeprägten Reduktion der T-Helfer-Zellen (Yellayi et al. 2002).

Interaktion von Phytoöstrogenen mit Tamoxifen

Die simultane Gabe von Tamoxifen und Genistein in vitro ergab relevante Interaktionen dieser beiden Substanzen. Während Tamoxifen einen Zellzyklus-Stopp in der G1-Phase bewirkte, antagonisierten niedrige Dosen von Genistein den Tamoxifen-Effekt in vitro (Jones et al. 2002). In vivo-Experimente ergaben zusätzlich, dass diätetisches Genistein die Antitumor-Wirkung von Tamoxifen zu reduzieren beziehungsweise aufzuheben vermag (Ju et al. 2002).

Interpretation der beschriebenen Studienergebnisse

Bisher war man vielfach der Meinung, dass die im asiatischen Raum beschriebene niedrigere Inzidenz des Mammakarzinoms unter anderem auf den vielfach höheren Konsum von Phytoöstrogenen in der Nahrung zurückzuführen ist. Die beschriebenen Studiendaten belegen unter bestimmten Bedingungen proliferative Effekte verschiedener Phytoöstrogene auf Uterus und Brustgewebe. Offenbar macht es einen großen Unterschied, ob die Exposition gegenüber Phytoöstrogenen bereits im Kleinkindesalter beginnt und lebenslang erfolgt oder ob relativ hohe Dosen erst im späteren Lebensalter zugeführt werden. Außerdem dürften andere Merkmale des Lebensstils wie beispielsweise geringere Adipositas, weniger Fleischkonsum oder mehr Fischkonsum im asiatischen Raum eine Rolle spielen.

Die selektiv dargestellten proliferativen Effekte von Phytoöstrogenen auf den Uterus und die Brust sind ernst zu nehmen. Zusammenfassend lässt sich sagen:

Einfluss von Phytoöstrogenen auf das Endometrium

In Tab. 4 sind die proliferativen in vivo-Effekte verschiedener Phytoöstrogene auf das Endometrium aufgelistet.

Proliferative in vivo Effekte verschiedener Phytoöstrogene auf das Endometrium

Untersuchtes Phytoöstrogen	Experimentelle Bedingungen	Tierspezies	Effekt auf das Endometrium	Anmerkungen	Autoren
Genistein	50 mg/kg KG/Tag p.o. x 28 Tage	Ovarektomierte Ratten	Erhöhung der uterusabhängigen Gen-Expression tumortragender Ratten	Zusätzlich Uterusgewichtserhöhung	Diel et al. 2001
Genistein	50 mg/kg/Tag x 5 Tage	Neugeborene Mäuse	Nach 18 Monaten 35% Inzidenz von Adenokarzinomen des Uterus	Effekt vergleichbar mit jenem von Diethylstilb-östrol (31% Inzidenz)	Newbold et al. 2001
Verschiedenste Phytoöstrogene	Exzessiver Genuss über 2 Jahre	39-jährige Patientin	Endometriumkarzinom-Entwicklung		Johnson et al. 2001

Tab. 4

In vivo-Effekte von Phytoöstrogenen auf das Brustdrüsengewebe prämenopausaler Patientinnen

Untersuchte Phytoöstrogene	Dosis	Dauer der Applikation	Anzahl der Patientinnen	Endpunkt der Untersuchung, Interpretation Ergebnisse	Autoren
Diätetisches Soja	60 g inkl. Isoflavon 45 mg/Tag	14 Tage	84	Mamillensekret: Reduktion von Apolipoprotein D + Erhöhung der pS2 mRNA-Expression	Hargreaves et al. 1999
Käufliches Sojaprotein	38 g Soja inkl. 38 mg Genistein	6 Monate	24	Mamillensekretion: 2-6-fache Zunahme! Anstieg des Plasma-Östradiol-Spiegels Sekretzytologie: In 29% epitheliale Zellhyperplasie	Petrakis et al. 1996
Diätetisches Soja	60 g inkl. 45 mg Isoflavone	14 Tage	48 mit benignen oder malignen Mammaläsionen	Mamma-Biopsie: Anstieg von Ki-67 Anstieg des (3H)-Thymidin-Labeling Index	McMichael-Phillips et al. 1998

Tab. 5

⚠ Unser heutiger Wissensstand über Phytoöstrogene ist noch sehr lückenhaft. Dies betrifft das Alter, ab dem eine solche Therapie erfolgen soll, die Dosis und Applikationsdauer sowie die Art des Phytoöstrogens.

⚠ Phytoöstrogene haben vor allem bei Brustkrebspatientinnen keinen entscheidenden Effekt auf die klimakterischen Beschwerden.

⚠ Nach dem heutigen Wissensstand sind Phytoöstrogene in ihrer Gesamtheit nicht als harmlos einzustufen, was proliferative Effekte auf den Uterus und das Mammagewebe angeht.

⚠ Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patientinnen, die wegen eines Mammakarzinoms Tamoxifen erhalten, der günstige Effekt dieses Medikaments durch Phytoöstrogene beeinträchtigt wird.

⚠ Bis weitere Daten zu den Phytoöstrogenen das Gegenteil beweisen, sollten Phytoöstrogene (als Nahrungsergänzungsmittel und ohne Rezeptpflicht) in Apotheken sowie Diät- und Reformhäusern nicht unkontrolliert abgegeben werden dürfen.

⚠ Phytoöstrogene sollten beim Menschen nur in kontrollierten Studien weiter untersucht werden.

Empfehlungen zur Behandlung von Wechselbeschwerden

Zunächst versuchen, die Wechselbeschwerden nicht-hormonell durch Änderung des Lebensstils zu lindern:

- ⚠ Jogging möglichst viermal eine Stunde pro Woche,
- ⚠ Beendigung des Nikotinkonsums,
- ⚠ Reduktion des Alkoholkonsums.

Sollten diese Maßnahmen keine Linderung bewirken:

- ⚠ Versuch mit Homöopathie (zum Beispiel Pulsatilla),
- ⚠ Gabe von Clonidin (Catapressan®) - Tabl. abends bzw. von
- ⚠ Antidepressiva wie Venlafaxin (Efectin®), Fluoxetin (Fluctine®), Paroxetin (Seroxat®) beziehungsweise Antiepileptika wie Gabapentin (Neurontin®).

Die letztgenannten Medikamente haben sich in randomisierten Studien einer Placebo-Medikation als überlegen erwiesen.

⚠ Bei Dyspareunie, Scheidentrockenheit und/oder Genitalatrophie können vaginale Östrogenpräparate großzügig angewendet werden. Diese Form der Lokalthherapie birgt kein erhöhtes Brustkrebsrisiko in sich!

⚠ Die Hormonersatztherapie (HRT) ist nach wie vor die effektivste Behandlung zur Linderung von Wechselbeschwerden. Sie sollte jedoch erst nach dem Fehlschlagen der genannten Therapieversuche und erst nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung über das Nutzen-Risiko-Verhältnis eingesetzt werden. Dabei muss die Patientin Mitverantwortung übernehmen. Eine HRT sollte generell so kurz wie möglich und in einer möglichst niedrigen Dosis verabreicht werden.

⚠ Unter HRT sind regelmäßige gynäkologische Kontrollen einschließlich der Brust sowie Mammographiekontrollen unerlässlich.

⚠ Frauen mit Brustkrebs und starken Wechselbeschwerden sollten bestärkt werden, an der unter anderem in Österreich an den meisten großen gynäkologischen Kliniken beziehungsweise Abteilungen

laufenden randomisierten "LIBERATE-Studie" mit Tibolon (Liviel®) versus Placebo teilzunehmen. Nur so wird es in absehbarer Zeit möglich sein, die Frage zu klären, ob diese gewebspezifische HRT bei Brustkrebspatientinnen ohne onkologische Nachteile verabreicht werden kann. ■

Literatur beim Verfasser

*) Univ. Prof. Dr. Edgar Petru,
Geburtshilflich-gynäkologische
Universitätsklinik Graz, Dept. konserv. Onkologie,
Auenbruggerplatz 14, 8036 Graz,
Email: edgarpetru@uni-graz.at

