

Alsifemin®

# Behandlung menopausaler Beschwerden mit **Soja-Isoflavonen**

Zusammenfassung wissenschaftlicher Ergebnisse  
zu Alsifemin® 100 mit dem Alsiflavin-Spezialextrakt





## VORWORT

### Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Verbreitung der Ergebnisse der HERS II, Women's Health Initiative und der Million Womens Studien (Grady et al., 2002; Rossouw et al., 2002; Beral 2003) haben viele menopausale Frauen dazu geführt, alternative Therapien gegen Hitzewallungen und andere koinzidierende Beschwerden dieser Übergangsphase zu suchen.

In bestimmten Pflanzen sind sekundäre Pflanzenstoffe (Polyphenole) enthalten, die strukturell mit Östrogenen verwandt sind. Sie kommen in Gemüse, Früchten, Vollkorn und insbesondere Hülsenfrüchten vor. Die für den Menschen wichtigsten Klassen dieser Pflanzenstoffe sind die polyphenolischen Lignane und Isoflavone. Sie unterliegen einer intensiven Verstoffwechslung durch die intestinale Mikroflora, die wesentlich die Bioverfügbarkeit von Isoflavonen und Lignanen bestimmt.

In Asien haben nur 10-20 % der Frauen Hitzewallungen, während dies bei 70-80 % der Frauen in westlichen Ländern der Fall ist. Die o.g. Polyphenole aus Nahrungsmitteln haben in physiologischen Plasmakonzentrationen entsprechend einer traditionellen asiatischen Ernährung signifikante biologische Wirkungen bei Tieren (Adlercreutz, 1995; Hawrylewicz et al., 1995; Musey et al., 1995) und Menschen (Knight 1996; Lu et al., 1996). Durch ihre Affinität zu Östrogenrezeptoren haben sie abhängig vom Östrogenstatus der Frau östrogene oder anti-östrogene Wirkungen. Ihre Struktur ist den steroidal Östrogenen ähnlich. Sie binden mit geringer Affinität (4%) an den (klassischen) Östrogen-Rezeptor-alpha (ER- $\alpha$ ) und mit hoher Affinität (87%) an den Östrogen-Rezeptor-beta (ER- $\beta$ ) (Kuiper et al., 1997; Collins et al., 1997; Hall & McDonnell 1999).

Aufgrund der unterschiedlichen Affinität der Soja-Isoflavone (Genistein, Daidzein und sein Stoffwechselprodukt Equol) zu den Rezeptoren ER-alpha und ER-beta, der unterschiedlichen Organverteilung von ER-alpha und ER-beta und der unterschiedlichen Wirkungen von Genistein, Daidzein und Equol auf den Östrogenstoffwechsel im Vergleich zu 17-beta-Östradiol kann der Begriff „Selektiver Östrogen-Rezeptor Modulatoren“ (SERM) auf Isoflavone angewendet werden.

Für ein isoflavonhaltiges Soja-Präparat, wie es in der vorliegenden Humanstudie untersucht wurde, gab es in Europa keine große klinische Studie in Bezug auf vasomotorische Effekte und auf die Sicherheit.

Deswegen initiierten wir eine klinische, multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie im Parallelgruppendesign, um die Wirksamkeit des vorliegenden isoflavonhaltigen Produktes Alsifemin® 100 (Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke, bilanzierte Diät) zur Erleichterung von Hitzewallungen/ Nachtschweiß sowie seine Sicherheit zu evaluieren.

### Rationale für die klinische Prüfung

Trotz des zunehmenden Gebrauchs von Soja-Präparaten existieren nur wenige publizierte Daten zu den Effekten von Isoflavonen auf vasomotorische Symptome bei europäischen Frauen (Albertazzi et al. 1998, Scambia et al., 2000; Albert et al. 2002, Faure et al., 2002, Crisafulli et al., 2004; D'Anna et al., 2007, Ferrari et al., 2009). Die meisten Studien wurden in den USA und Australien durchgeführt (Murkies et al., 1995; Dalais et al., 1998; Washburn et al., 1999; Kotsopoulos et al., 2000; Quella et al., 2000; Upmalis et al., 2000; Han et al., 2002; St Germain et al., 2001; Knight et al., 2001; van Patten et al., 2002; Baber et al., 1999). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sprechen für einen signifikant positiven Effekt von Soja-Isoflavonen auf Wechseljahresbeschwerden, sind aber untereinander nicht vergleichbar, da die angewendeten Dosierungen und Zusammensetzungen der Soja-Präparate, Studienmethodik und -populationen variierten. Insgesamt machen die Forschungsergebnisse deutlich, dass die Wirksamkeit eines Soja-Isoflavon-Präparates bei Wechseljahresbeschwerden erst durch eine produkteigene klinische Studie belegt ist.

### Ziele und Ergebnisse der klinischen Prüfung

Es sollte überprüft werden, ob die einmal tägliche Gabe von Sojaextrakt (Alsifemin® 100, Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke) über 12 Wochen die vasomotorische Symptomatik bei menopausalen Probandinnen gegenüber Placebo vermindert. Oft möchten Frauen in den Wechseljahren eine Hormonersatztherapie vermeiden, entweder, weil sie externe Hormongaben als einen unnatürlichen Eingriff in ihren Körper ansehen oder weil sie befürchten, ihr Brustkrebsrisiko zu erhöhen oder andere unerwünschte Wirkungen wie z.B. Thrombose, Ödeme, Übelkeit, Schwindel, etc. zu erleiden. Oft nehmen diese Frauen von sich aus Soja-Präparate in Form von z. B. Nahrungsergänzungsmitteln zu sich.

Wissenschaftliches Ziel unseres Projektes war es, den Einfluss des speziellen Soja-Präparates Alsifemin® 100 zu prüfen, welches die vasomotorische Symptomatik potentiell positiv beeinflusst und eine Alternative für Frauen darstellen könnte, für die aus medizinischen oder subjektiven Gründen eine hormonelle Substitution nicht in Frage kommt. Es bestand in diesem Sinne ein dringender Bedarf, die Wirksamkeit und Sicherheit von Alsifemin® 100 durch eine randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie bei menopausalen Frauen in Europa zu prüfen.

Die Erkenntnisse aus der Studie sind medizinisch und gesellschaftspolitisch bedeutsam, da die Wirksamkeit von Alsifemin® 100 nachgewiesen und die behandlungsbedürftigen Beschwerden (Morbiditätsprävalenz) gesenkt werden konnten (Imhof et al. Soy germ extract alleviates menopausal hot flushes: placebo-controlled double-blind trial. Eur J Clin Nutr. 2018;72(7):961-970.) und damit Kosten im Gesundheitssystem eingespart werden können. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie tragen zu Erkenntnissen bei, wie durch ein Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke die Lebensqualität und Gesundheit von Frauen in der Menopause verbessert werden können.

*Dr. Med. M. Imhof*

**Dr. med. Martin Imhof**

## INHALTSVERZEICHNIS

1. Wirksamkeit und Sicherheit von Alsifemin® mit dem Alsiflavon-Spezialextrakt bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden ..... 2
2. Sicherheit von Alsifemin® mit dem Alsiflavon-Spezialextrakt: Proliferationsstudie mit Alsifemin® 100 und MCF-7-Brustkrebszellen ..... 7
3. Alsifemin® Bioverfügbarkeitsstudie - Bioverfügbarkeit von Soja-Isoflavonen unterschiedlicher Galenik bei peri- und postmenopausalen Frauen ..... 10
4. Produktprofil Alsifemin® 100 Klima-Aktiv mit Soja-Isoflavonen ..... 13

## 1. Wirksamkeit und Sicherheit von Alsifemin® 100 mit dem Alsiflavon-Spezialextrakt bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden

12-wöchige multizentrische, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie über 12 Wochen mit 176 Frauen mit Wechseljahresbeschwerden in der Menopause, gefolgt von einer offenen 12-wöchigen Nachbeobachtungsphase unter Verum in beiden Behandlungsgruppen in 2005/2006.

### Ziel

Beobachtung der Effekte und Anwendungssicherheit von Alsifemin® 100 (Verum) auf menopauseassoziierte vasomotorische Symptome.

### Studiendesign

Doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie über 12 Wochen, gefolgt von einer 12-wöchigen offenen Nachbeobachtungsphase unter Verum in beiden Behandlungsgruppen.

(Imhof et al. Soy germ extract alleviates menopausal hot flashes: placebo-controlled double-blind trial. Eur J Clin Nutr. 2018;72(7):961-970.)

### Anzahl Studienteilnehmer (randomisiert)

176 gesunde Frauen mit Menopausebeschwerden.

### Studienziele

Untersuchung des Einflusses der Einnahme von Alsifemin® 100 mit 100 mg Isoflavonen/Tag (Alsiflavon-Spezialextrakt) über 12 Wochen auf:

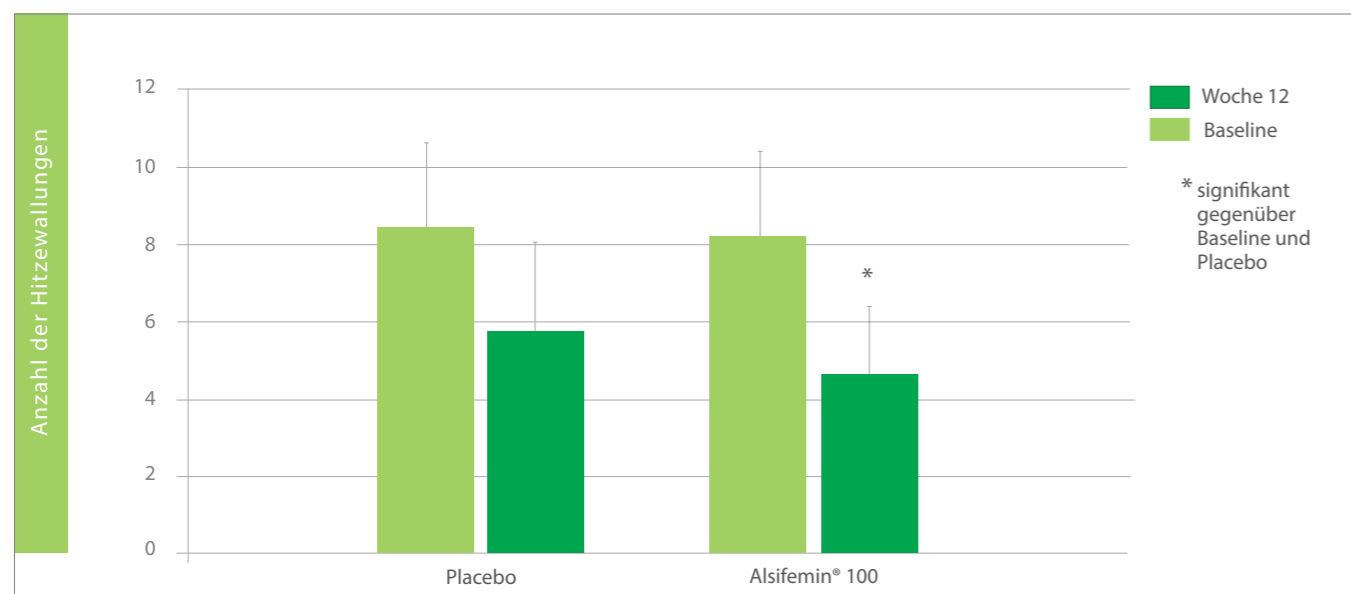
- die Zahl der Hitzewallungen (Primärparameter), ermittelt mittels Patiententagebuch
- den Schweregrad menopausaler Beschwerden, gemessen anhand der 21-stufigen Greene Climacteric Scale, labordiagnostische Sicherheitsdaten (Sekundärparameter)
- Erfassung von Sicherheitsparametern

## Studienergebnisse

### Primärparameter: Effekte auf Hitzewallungen

Zu Beginn der Untersuchung bestand zwischen der Verum- und Placebogruppe kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Häufigkeit der Hitzewallungen. Am Ende der Doppelblindphase (nach 12 Wochen) war der Unterschied zwischen den Gruppen hochsignifi-

kant zu Gunsten von Alsifemin® 100 ( $p < 0,001$ ): Während die Gesamtreduktion in der Placebogruppe 30,8% betrug, wurde die Häufigkeit von Hitzewallungen in der Verumgruppe um 43,3% verringert.



### Sekundärparameter: Greene Climacteric Scale (GCS)

Die Greene Scale reflektiert den Schweregrad menopausaler Beschwerden, einschließlich vasomotorischer Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche. Die Greene Climacteric Scale erfasst 21 Symptome auf einer Skala mit den Werten 0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = moderat und 3 = stark ausgeprägt:

- Hitzewallungen
- Nächtliche Schweißausbrüche
- Schlafstörungen
- Innere Unruhe
- Nervosität/Innere Anspannung
- Reizbarkeit
- Physische und psychische Erschöpfung
- Panikattacken
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Allgemeines Desinteresse
- Depressive Stimmungslage
- Herzrasen/Palpitationen
- Weinerlichkeit
- Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Sexuelles Desinteresse
- Gefühl der Schwäche oder Benommenheit
- Druckgefühl in Kopf oder Körper
- Schwere- oder Taubheitsgefühl in den Gliedmaßen
- Kopfschmerzen
- Gefühlverlust in Händen oder Beinen
- Schwierigkeiten mit dem Atmen

Aus den einzelnen Faktoren werden Summenscores gebildet für psychische Beschwerden, Angstbeschwerden, depressive Beschwerden, somatische Beschwerden, vasomotorische Beschwerden und sexuelle Beschwerden.

**Zu Beginn der Studie** lagen keine Unterschiede zwischen den Gruppen vor.

Zum Zeitpunkt **Woche 4** zeigte sich ein erster signifikanter Gruppenunterschied zugunsten von Alsifemin® 100 für die Parameter Hitzewallungen und Reizbarkeit.

Nach **8 Behandlungswochen** war in den meisten Einzelpunkten der GCS die Alsifemin® 100 - Gruppe der Placebogruppe hochsignifikant überlegen. Dies betraf die Parameter:

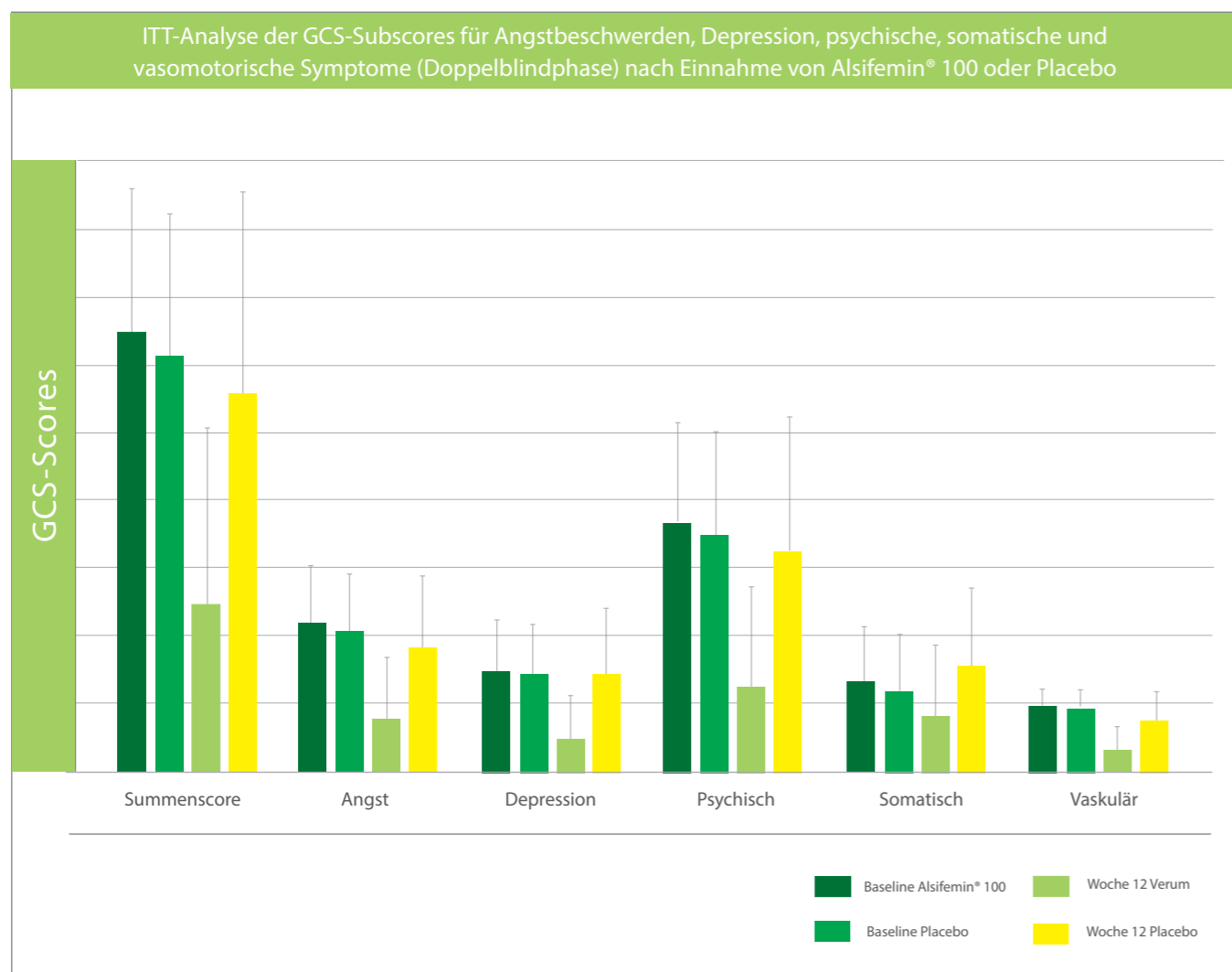
- Hitzewallungen
- Nächtliche Schweißausbrüche
- Schlafstörungen
- Innere Unruhe
- Nervosität/Innere Anspannung
- Reizbarkeit
- Physische und psychische Erschöpfung
- Panikattacken
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Allgemeines Desinteresse
- Depressive Stimmungslage
- Weinerlichkeit
- Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Sexuelles Desinteresse

Nach **12 Behandlungswochen** war am Ende der Doppelblindphase lediglich in 3 Einzelpunkten kein signifikanter Gruppenunterschied festzustellen. Keiner dieser Punkte ist für die Bewertung des Einflusses von Alsifemin® 100 auf vasomotorische Symptome von Relevanz.

Sämtliche Subscores der Skala zeigten signifikante Unterschiede zu Gunsten von Alsifemin® 100.

Nachdem alle Probandinnen ab der Woche 12 Alsifemin® 100 erhalten hatten, wurde nach 24 Wochen für kein Subscore der GCS mehr ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Alsifemin® 100 hochwirksam und effektiv mäßige bis schwere Angstbeschwerden, Depression, psychische, somatische und vasomotorische Symptome in der Menopause reduziert.



#### Unerwünschte Ereignisse

Milde unerwünschte Ereignisse wurden im Verlauf der Studie von 13 Studienteilnehmerinnen gemeldet. Nahezu alle traten in der Doppelblindphase auf und verschwanden während der offenen Phase. Ein Kausalzusammenhang mit dem Alsiflavon-Spezialextrakt kann für

die Meldungen ausgeschlossen werden, bei denen das unerwünschte Ereignis nur unter Placebo auftrat, oder aber bei fortgesetzter Einnahme nicht erneut beobachtet wurde (negatives Rechallenge-Muster).

#### Signifikante und relevante Effekte auf Sicherheitsparameter

Statistisch signifikante Effekte, die auch klinisch als relevant zu betrachten sind, zeigten sich bei:

- **Diastolischer Blutdruck:** Hier wurde eine Senkung über den Studienverlauf beobachtet, die nach 12 Wochen ihren maximalen Effekt erreicht zu haben schien. Zum Zeitpunkt Woche 12 war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant, nach weiteren 12 Wochen unter Verum in beiden Gruppen nicht mehr. Die Werte für systolischen Blutdruck verfehlten zum Zeitpunkt 12 Wochen mit  $p = 0,024$  die Signifikanz auf dem 1%-Level nur knapp.
- **Gesamtcholesterin** in Woche 12 ( $p < 0,001$ ). Die Signifikanz ging durch Senkung der Werte in der Vergleichsgruppe nach Umstellung auf Alsifemin® 100 verloren. Es handelt sich damit mit hoher Wahrscheinlichkeit um einen realen Effekt des Studienpräparates. In der Subgruppe mit Werten oberhalb des Referenzbereiches zum Zeitpunkt Baseline ergab sich für die Verumgruppe sowohl in Woche 12 als auch in Woche 24 ein statistisch signifikanter Effekt ( $p = 0,001$ ). Auch in Woche 24 wurde noch ein signifikanter Effekt beobachtet, obwohl in dieser Phase beide Gruppen Verum bekommen hatten. Dies hing mit der in der ehemaligen Verumgruppe beobachteten weiteren Verbesserung der Gesamtcholesterinwerte zusammen.

Die Absenkung in der hypercholesterinämischen Gruppe betrug unter Verum 77 (Woche 12) bzw. 84 mg/dl (Woche 24). Bereits zum Zeitpunkt 12 Wochen lagen die Durchschnittswerte im Normbereich. Die Senkung des Gesamtcholesterinspiegels war klinisch höchst relevant. In der Vergleichsgruppe sank der Gesamtcholesterinspiegel in der Placebophase zunächst um 17 mg/dl (Woche 12), und blieb damit oberhalb des Referenzbereiches. Erst nach Abschluss der offenen Verum-Phase der ehemaligen Placebo-Gruppe waren die Werte im Normbereich, mit einer Gesamtabenkung um 37 mg/dl.

- **LDL-Cholesterin** in Woche 12 ( $p = 0,003$ ). In Woche 24 war kein Gruppenunterschied mehr zu sehen, was auf einen realen Effekt der Sojazubereitung schließen lässt.

#### Fehlen signifikanter Effekte bei Sicherheitsparametern

Die Einnahme von Alsifemin® 100 hatte keinerlei statistisch signifikanten Einfluss auf

- Ruhepuls, Körpergewicht und BMI.
- Elektrolyte (Natrium, Kalium, Transferrin)
- Weibliche Sexualhormone (Prolactin, SHBG, FSH, Estradiol)
- Harnstoff-Stickstoff (BUN)
- HDL-Cholesterin und Triglyceride
- Bilirubin und Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT)
- Postprandialen Blutzucker
- Schilddrüsenparameter (TSH, T3 und T4)
- Blutbild (Thrombozyten, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile, Basophile)

#### Spezifische Risiken

Den für die Anwendung von Sojapräparaten regelmäßig debattierten Bereichen der Sicherheit von Isoflavonen an Schilddrüse, Brust und Uterus wurde durch besondere Beachtung der Laborwerte für Schilddrüsen- und Sexualhormone, sowie vaginalzytologische Untersuchungen Rechnung getragen.

Weder für Schilddrüsenhormone (TSH, T3 und T4), noch die mit dem Estrogenhaushalt im Zusammenhang stehenden Parameter (Estradiol, SHBG, Prolactin, FSH), noch für den Proliferationsgrad des Vaginalendothels wurden Hinweise auf schädliche Effekte durch Alsifemin® 100 gefunden.

#### Vaginalzytologie

Daten zur Vaginalzytologie zeigten über die gesamte Studiendauer hinweg keine Hinweise auf maligne Entartungen. Die Auswertung des Einflusses von Alsifemin® 100 erfolgte anhand des Proliferationsgrades.

Statistisch wurden zunächst die Daten zur Vaginalzellproliferation mittels des Kolmogorov-Smirnov-Testes auf Normalverteilung geprüft. Für den Gruppenvergleich der statistischen Signifikanz wurde der Mann-Whitney-U-Testes (verteilungsfrei) auf die drei Zeitpunkte Baseline, Woche 12 und Woche 24 angewandt. Beide Analysen

ergaben das Fehlen eines Einflusses von Alsifemin® 100 auf die Proliferation des Vaginalendothels. Bei Betrachtung der Einzelwerte zeigte sich in keinem einzigen Fall ein relevanter Einfluss des jeweils eingenommenen Präparates (Verum oder Placebo).

### Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die Beobachtungen aus klinischen Studien mit Sojaextrakten zur Reduktion vasomotorischer Beschwerden der Wechseljahre konnten in dieser Studie bestätigt werden. Am Effekt der isoflavonhaltigen Zubereitung Alsifemin® 100 sowohl auf die Frequenz als auch auf den Schweregrad von Hitzewallungen bestehen keine Zweifel.

Das Studiendesign erlaubte Aussagen zum Zeitpunkt des Eintretens des Effektes. Vasomotorische Symptome sprachen in dieser Studie sehr früh auf die Gabe des isoflavonhaltigen Spezialextraktes an. Bereits nach vier Wochen waren signifikante Gruppenunterschiede zugunsten von Alsifemin® 100 zu sehen.

Die Analyse der Sekundärparameter ergab weitere Auskünfte über Effekte, die von der Einnahme von Alsifemin® 100 zu erwarten sind, und solche, bei denen Effekte ausgeschlossen wurden.

Zu Letzteren zählen die vieldiskutierten „estrogenen“ Effekte auf die Proliferation des Uterusgewebes: weder wurden die weiblichen Hormonspiegel verändert, noch zeigte sich ein zytologisch nachweisbarer Effekt auf die Proliferation des Vaginalendothels über 24 Wochen.

Schließlich konnte auch kein Hinweis auf eine Beeinflussung der Schilddrüsenparameter unter Einnahme von Alsifemin® 100 beobachtet werden.

Einschränkend ist dazu zu sagen, dass eine Voraussetzung für die Studienteilnahme eine gesunde Schilddrüse war. Somit kann auf Basis dieser Studienergebnisse festgehalten werden, dass die Dosis von 100 mg Isoflavonen pro Tag die gesunde Schilddrüse nicht beeinträchtigt.

Die in dieser Studie beobachteten Effekte auf die Blutlipide decken sich mit Berichten aus der Literatur. So wurde in einer Metaanalyse von 11 Studien (Taku et al., 2007) festgestellt, dass Soja-Isoflavone den Gesamtcholesterinspiegel sowie den LDL-Spiegel geringfügig senken (3-5 mg/dl), den HDL- und Triglyceridspiegel dagegen unbeeinflusst lassen.

Die Effekte waren bei Studienteilnehmern mit erhöhten Cholesterinspiegeln stärker ausgeprägt (Taku et al., 2007). Die Resultate der Metaanalyse entsprechen den Beobachtungen aus der vorliegenden Studie: Signifikante Senkung von Gesamtcholesterin und LDL, kein Einfluss auf HDL und Triglyceride. Lediglich das Ausmaß der in dieser Studie beobachteten Senkung des Gesamtcholesterins übersteigt bei Weitem das in der Metaanalyse angegebene, relativ bescheidene und klinisch wenig relevante Ergebnis. Die hier erreichte Cholesterinsenkung mit Alsifemin® 100 war klinisch relevant.

## 2. Sicherheit von Alsifemin® mit dem Alsiflavon-Spezialextrakt: Proliferationsstudie mit Alsifemin® 100 und MCF-7-Brustkrebszellen

Dr. med. M. Imhof, Medizinische Universitätsklinik Wien AKH, Österreich. Imhof et al. Effects of soy isoflavones on 17beta-estradiol-induced proliferation of MCF-7 breast cancer cells. Toxicol In Vitro. 2008;22(6):1452-60.

### Hintergrund

In Ostasien erkrankt ein signifikant niedrigerer Prozentsatz der Bevölkerung an Brust- oder Prostatakrebs als in den sogenannten westlichen Zivilisationsländern. Dies wird mit dem höheren Anteil an Soja-Isoflavonen in der asiatischen Ernährung in Zusammenhang gebracht.

Eine Studie aus dem Jahre 2004 testete den Einfluss von 3 unterschiedlichen pflanzlichen Präparaten (Traubensilberkerze, Soja, Rotklee) auf das Wachstum von Brustkrebszellen. Ein Ergebnis war, dass 2 der Präparate (Soja, Rotklee) das Krebswachstum förderten (Bodinet C, Freudenstein J., 2004).

In der oben erwähnten Untersuchung wurde gezeigt, dass das Soja-Isoflavon Genistein bei Direktapplikation eine proliferierende Wirkung auf MCF-7 Zellen hat. Aus diesen Ergebnissen haben die Autoren geschlossen, dass Isoflavone das Risiko in sich bergen, Tumorzellen zur Proliferation anzuregen. Frauen mit einem Krebsrisiko (insbesondere für hormonabhängige Tumore), aber auch Frauen im Allgemeinen, sollten deshalb Isoflavone nicht oder nur mit besonderer Vorsicht zu sich nehmen. Verglichen wurde in diesem *in vitro* Modell unter anderem mit Cimicifuga, welches einen extrem schwachen Effekt am ER- alpha-Rezeptor zeigt.

Wir präsentieren hier die Resultate einer Untersuchung, bei der wir eine andere Hypothese verfolgen, die sowohl mit den obigen Ergebnissen in Einklang zu bringen ist, aber deren physiologische Relevanz bezüglich Tumorstadium in Frage stellt.

Isoflavone binden an Hormonrezeptoren, indem sie einen schwachen agonistisch stimulativen Effekt auf den Estrogen-Rezeptor-β sowie einen schwach antagonistischen Effekt auf den Estrogen-Rezeptor-alpha im Sinne einer geringfügigen Verdrängung des 17β-Estradiols haben. Eine Proliferation wird überwiegend über den Estrogen-Rezeptor-alpha gesteuert.

Der wesentliche Unterschied ist, dass *in vivo* die Rezeptorbesetzung durch Isoflavone immer in einem östrogenhaltigen Milieu mit unterschiedlicher Konzentration stattfindet. *In vitro* (Zellkultur) kommt im estrogenfreien Medium die agonistische Wirkung der Isoflavone am Estrogen-Rezeptor-alpha zum Tragen. Das bedeutet, dass der stimulative Effekt eines schwach aktivierten Estrogen-Rezeptor-alpha auch eine geringfügige Proliferation bewirken kann. Im estrogenhaltigen Zellkulturmedium kommt allerdings der antagonistische Effekt zur Wirkung, da die wesentlich potentere Wirkung des Estrogens am Estrogen-Rezeptor-alpha geringfügig durch das anwesende Isoflavon blockiert wird. Das bedeutet, dass im Vergleich die Kombination von Estrogen mit Isoflavonen geringer proliferativ wirkt als das Estrogen alleine. Zusätzlich gilt es zu diskutieren, ob eine proliferative Wirkung mit einem Tumorrisiko gleichgesetzt werden kann.

Als Erweiterung des Versuchsansatzes der ursprünglichen Arbeit wurden in unserer Studie Kombinationen diverser Estrogen- wie auch SojaIsoflavonkonzentrationen und zudem auch metabolisiertes Soja untersucht. Die verwendeten Testsera beinhalten alle Soja-Isoflavon-Metabolite in repräsentativen Konzentrationen, da es sich um gepoolte Sera von postmenopausalen Frauen handelt. Diesen Frauen wurde standardisiert ein Soja- bzw. Estrogenpräparat und Kombinationen der beiden in unterschiedlichen Reihenfolgen verabreicht. Damit wurde auf die Tatsache Rücksicht genommen, dass Isoflavone nach der oralen Aufnahme metabolisiert werden und an der Zelle die Metabolite und nicht das oral verabreichte Isoflavon wirkt.

Wie bereits in Vorarbeiten auf dem DNA-Chip gezeigt, konnte bestätigt werden, dass sich die Wirkung der Soja-Isoflavon-Metabolite von den verabreichten, nicht metabolisierten Soja-Isoflavonen, essentiell unterscheidet.

### Ziel

Überprüfung, ob Alsifemin® 100 (Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke) mit dem Alsiflavon-Spezialextrakt eine proliferierende Wirkung auf MCF-7-Zellen (Brustkrebszellen) hat.

### Studiendesign und Versuchsablauf

In einem der humanen Situation ähnlichen Zellkulturmodell wurde untersucht, ob Blutseren von unterschiedlich ernährten Frauen das Wachstum und die Vermehrung (Proliferation) von MCF-7-Brustkrebszellen beeinflussen.

Dafür ergänzten prämenopausale Frauen zwei Wochen lang folgendermaßen ihre Ernährung:

1. ohne Behandlung (Kontrolle)
2. Estrogene (Hormon-Ersatz-Therapie /HRT, 2 mg 17 $\beta$ -Estradiol/Tag)
3. Alsifemin® 100 (2 Kapseln/Tag, 200 mg Soja-Isoflavone)
4. Kombination von Alsifemin® 100 und Estrogenen

Das Blut dieser Frauen enthielt folglich eine physiologische (1. und 3.) oder erhöhte Konzentration an Estrogenen (2. und 4.), so dass wie im menschlichen Körper der Gesamteinfluss von Soja-Isoflavonen und Estrogenen auf das Wachstumsverhalten von Brustkrebszellen erfasst werden konnte. Die MCF-7-Zellen wurden mehrere Stunden mit den verschiedenen Blutseren versetzt und anschließend ihre Wachstumsrate bestimmt.

**Studienziele**

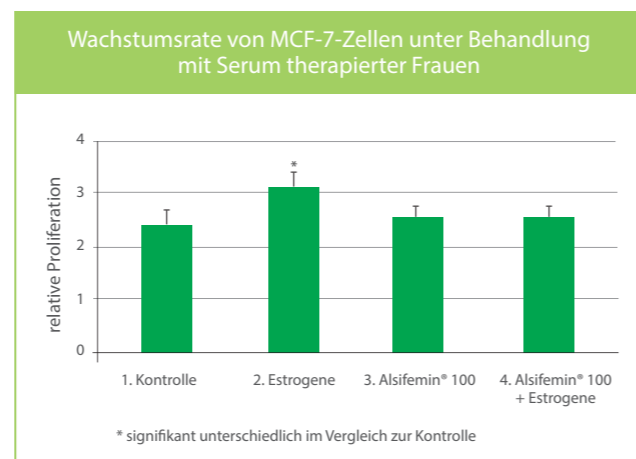
- Abklärung, ob zu testende Substanzen auf Zellen
- a) wachstumsfördernde (zur Zellteilung führende) Wirkung zeigen und
  - b) Bestimmung ab welcher Konzentration und
  - c) in welchem Ausmaß diese Wirkung eintritt.

**Studiensubstanzen und deren Kombinationen**

- 17 $\beta$ -Estradiol, direkt
- 17 $\beta$ -Estradiol metabolisiert (Humanserum)
- Sojapräparat (Alsifemin® 100), direkt
- Sojapräparat (Alsifemin® 100), metabolisiert (Humanserum) Kombinationen
- 17 $\beta$ -Estradiol und Sojapräparat (Alsifemin® 100) parallel, direkt
- Sojapräparat (Alsifemin® 100) und 17 $\beta$ -Estradiol metabolisiert (Humanserum).

**Studienergebnisse**

Alsifemin® 100 hemmt den proliferationsfördernden Effekt von Estrogenen im Zellkulturmodell. Die Grafik macht deutlich, dass im Vergleich zur Kontrolle die Einnahme von Alsifemin® 100 nicht zu einer gesteigerten Wachstumsrate von MCF-7-Brustkrebszellen führt. Die Zellen zeigen wie bei einer unbehandelten Frau ein normales Wachstum. Andererseits resultiert, wie erwartet und von anderen Forschergruppen gezeigt, die Zellbehandlung mit Blutserum von Frauen unter HRT in einer signifikanten Steigerung des Zellwachstums. Im Gegensatz dazu hebt die kombinierte Einnahme von Alsifemin® 100 und HRT diesen proliferationsfördernden Effekt der Estrogene wieder auf. Die gleichzeitige Einnahme von HRT und Alsifemin® 100 führt zu einer Unterstützung des gesunden Zellwachstums. Diese Beobachtung deckt sich mit denen der bereits genannten DNA-Untersuchung. Bei Frauen, die Alsifemin® 100 einnehmen, werden schützende Gene herauf- und proliferationsfördernde heruntergefahren. Das Serum von Frauen unter HRT enthält dagegen einen höheren Gehalt an Estrogenen, die gegenüber Frauen mit Alsifemin® 100 eine Steigerung der ungünstigen Proliferationsgene bewirken. Diese ex vivo Ergebnisse sprechen dafür, dass sich Frauen die ihre Ernährung mit Soja-Isoflavonen ergänzen, vor einer Überaktivierung proliferationsfördernder Gene schützen können.



**Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

Die Proliferations-Studie spricht für die Sicherheit von Alsifemin® 100 im menschlichen Körper. In einem Zellkulturmodell wurde untersucht, ob Blut von prämenopausalen Frauen, die entweder unbehandelt waren, oder die Hormon-Ersatz-Therapie (HRT), oder Alsifemin® 100 (2 Kapseln/Tag, 200 mg Soja-Isoflavone), oder eine Kombination aus Alsifemin® 100 und HRT eingenommen hatten, das Wachstum und die Vermehrung (Proliferation) von MCF-7-Brustkrebszellen beeinflusst. Das Blut dieser Frauen enthielt eine physiologische Menge an Estrogenen, so dass, wie im menschlichen Körper, der Gesamteinfluss von Soja-Isoflavonen und Estrogenen erfasst werden konnte. Das Blut von Frauen, die niedrige Estrogenspiegel hatten und Alsifemin® 100 eingenommen haben, führte nicht zu einer signifikanten Erhöhung der Proliferation der Brustkrebszellen. Im Gegensatz zu Blut von Frauen unter HRT, das eine signifikante Steigerung der Zellproliferation auslöste. Die Kombination von Alsifemin® 100 und Estrogenen (HRT) führte dagegen nicht zu einer Erhöhung der Wachstumsrate. Daraus lässt sich schlußfolgern, dass die Einnahme von Soja-Isoflavonen in der Menopause nicht nur sicher ist, sondern vielmehr einen wichtigen Zellschutz zu bieten scheint.

Eine absolute Novität stellen die Ergebnisse der *semi in vivo* Versuche dar, bei denen sowohl übliche Estrogenpräparate (HRT) wie auch ein Sojapräparat vom menschlichen Metabolismus prozessiert wurden. Die Ergebnisse zeigten erstmals die Wichtigkeit, das Verhalten der MCF-7-Zellen

a.) mit metabolisierten Substanzen und b.) im physiologischen Normalzustand zu untersuchen und unterstützen die dieser Studie zu Grundlage dienende Hypothese. Wir konnten die Annahme unterlegen, dass nicht metabolisiertes Soja (Alsifemin® 100) zwar im estrogenfreien Milieu schwach proliferativ auf die MCF-7-Zelle wirkt, dieser Effekt allerdings gering im Vergleich zu reiner HRT ausfällt und insbesondere die Kombination von HRT und Soja (wie sie natürlicherweise im Körper vorkommt) keine Summation der beiden Substanzen, sondern im Gegenteil eine Reduktion des reinen HRT-Effekts bewirkt. Dieser Effekt lässt sich durch die bekannte Tatsache, dass Isoflavone den für die Zellproliferation wichtigen ER-alpha-Rezeptor schwach mit blockierender Wirkung besetzt und dadurch die proliferative Wirksamkeit von HRT hemmt, erklären.

Die Annahme, dass Soja-Isoflavone durch einen gering proliferativen Effekt auf MCF-7-Zellen einen förderlichen Effekt auf Tumorwachstum haben, kann in unseren Untersuchungen nicht nachvollzogen werden. Die Kombination von metabolisiertem Soja (Alsifemin® 100) mit HRT zeigt sogar, dass unter physiologischen Umständen Soja eher einen anti-proliferativen Effekt auf MCF-7-Zellen hat. Es ist daher in weiteren Versuchen und Humanstudien der Frage nachzugehen, ob nicht sogar das Gegenteil der Fall ist, d.h. Soja-Isoflavone vor allem in der Langzeitwirkung durch einen chronisch anti-proliferativen Effekt eine ansatzweise schützende Wirkung entfalten können.

#### 4. Produktprofil ALSIFEMIN® 100 Klima-Aktiv mit Soja-Isoflavonen

Alsifemin® 100 Klima-Aktiv-Kapseln sind ein Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät). Sie enthalten einen speziell entwickelten Soja-Extrakt sowie Vitamine, Mineralstoffe und Lecithin in ausgewogener Dosierung und eignen sich zum Diätmanagement von Wechseljahresbeschwerden.

##### Alsifemin® 100 ist wirksam

Mit Alsifemin® 100 Klima-Aktiv-Kapseln wurde eine der größten Studien mit Frauen in den Wechseljahren an der Universität Wien und der Charité Berlin durchgeführt. In dieser Studie haben 176 Frauen in den Wechseljahren festgestellt, dass Alsifemin® 100 Klima-Aktiv-Kapseln die besonderen Merkmale und Eigenschaften besitzen, die typischen Beschwerden bei Frauen in den Wechseljahren zu reduzieren.

So wurden z. B.

- Hitzewallungen
- Nachtschweiß
- innere Unruhe
- sexuelles Desinteresse
- Schlafstörungen

Nach 12 Wochen deutlich reduziert.

(Imhof et al. Soy germ extract alleviates menopausal hot flashes: placebo-controlled double-blind trial. Eur J Clin Nutr. 2018;72(7):961-970.)

##### Alsifemin® 100 ist sicher

Auch die Sicherheit in der Anwendung wurde bei den Studienteilnehmerinnen untersucht und bestätigt. Alsifemin® 100 Klima-Aktiv-Kapseln haben die Eigenschaft, wirksam und sicher zu sein. Frauen mit einem bekannten Risiko für die Brust sollten eine langjährige Verwendung mit ihrem Arzt abstimmen und auf eine ausreichende Jodversorgung achten.

Die klinische Studie konnte die Sicherheit und Wirksamkeit von Alsifemin® bestätigen.

Der Wissenschaft ist schon seit langem bekannt, dass in Asien, wo Soja bereits seit Jahrtausenden zum täglichen Speiseplan gehört, Wechseljahre kaum bekannt sind.

##### Alsifemin® Soja-Extrakt ist reich an natürlichen Inhaltsstoffen aus der Sojabohne

Der für Alsifemin® speziell entwickelte Soja-Extrakt enthält wertvolle Inhaltsstoffe der Soja-Bohne. Bei der



schonenden Herstellung des speziellen Extraktes werden neben Wasser diejenigen Stoffe reduziert, die Soja zu einem besonders sättigenden Lebensmittel machen, während die wertvollen Soja-Isoflavone erhalten bleiben.

1 Kapsel enthält 250 mg Trockenextrakt aus Soja, davon 100 mg Soja-Isoflavone.

Des Weiteren enthält es ausgewählte Mikronährstoffe:

Zusammensetzung:	pro 100 g	pro Kapsel
Soja-Extrakt	32,98 g	250 mg
davon Soja-Isoflavone	13,19 g	100 mg
Vitamin A	52,8 mg RE	400 µg RE
Vitamin B1	92,3 mg	0,7 mg
Vitamin B2	0,11 g	0,8 mg
Vitamin B6	0,26 g	2 mg
Vitamin B12	0,13 mg	1 µg
Vitamin C	3,96 g	30 mg
Vitamin D	0,66 mg	5 µg
Vitamin E	0,66 g α-TE	5 mg α-TE
Folsäure	26,4 mg	200 µg
Pantothenensäure	0,79 g	6 mg
Niacin	1,19 g NE	9 mg NE
Biotin	19,8 mg	150 µg
Vitamin K	3,96 mg	30 µg
Selen	3,96 mg	30 µg
Zink	0,66 g	5 mg
Kupfer	0,13 g	1 mg
Mangan	0,13 g	1 mg
Eisen	0,66 g	5 mg
Magnesium	14,51 g	100 mg
Lecithin	3,15 g	27 mg
Natrium	0,11 g	8 mg

#### QUELLEN

**Adlercreutz H.** Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. Environ Health Perspect. 1995 Oct;103 Suppl 7:103-12.

**Albert A,** Altare C, Baró F, Buendía E, Cabero A, Cancelo MJ, Castelo-Branco C, Chantre P, Duran M, Haya J, Imbert P, Juliá D, Lanchares JL, Llana P, Manubens M, Miñano A, Quereda F, Ribes C, Vázquez F. Efficacy and safety of a phytoestrogen preparation derived from Glycine max (L.) Merr in climacteric symptomatology: a multicentric, open, prospective and non-randomized trial. Phytomedicine. 2002 Mar;9(2):85-92.

**Albertazzi P,** Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. Obstet Gynecol. 1998 Jan;91(1):6-11.

**Baber RJ,** Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. Climacteric. 1999 Jun;2(2):85-92.

**Beral V;** Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003 Aug 9;362(9382):419-27.

**Bodinet C,** Freudenstein J. Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation. Menopause. 2004 May-Jun;11(3):281-9.

**Collins BM,** McLachlan JA, Arnold SF. The estrogenic and antiestrogenic activities of phytochemicals with the human estrogen receptor expressed in yeast. Steroids. 1997 Apr;62(4):365-72.

**Crisafulli A,** Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, Adamo EB, Marini R, D'Anna R, Corrado F, Bartolone S, Frisina N, Squadrito F. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. Menopause. 2004 Jul-Aug;11(4):400-4.

**Dalais FS,** Rice GE, Wahlqvist ML, Grehan M, Murkies AL, Medley G, Aytton R, Strauss BJ. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. Climacteric. 1998 Jun;1(2):124-9.

**D'Anna R,** Cannata ML, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, Baviera G, Triolo O, Antico F, Gaudio A, Frisina N, Bitto A, Polito F, Minutoli L, Altavilla D, Marini H, Squadrito F. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. Menopause. 2007 Jul-Aug;14(4):648-55.

**Faure ED,** Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Menopause. 2002 Sep-Oct;9(5):329-34.

**Ferrari A.** Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. J Obstet Gynaecol Res. 2009 Dec;35(6):1083-90. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01058.x.

**Grady D,** Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C, Barrett-Connor E. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Am J Med. 2002 Nov;113(7):543-8.

**Hall JM,** McDonnell DP. The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. Endocrinology. 1999 Dec;140(12):5566-78.

**Han KK,** Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2002 Mar;99(3):389-94.

**Hawrylewicz EJ,** Zapata JJ, Blair WH. Soy and experimental cancer: animal studies. J Nutr. 1995 Mar; 125(3 Suppl):698S-708S.

**Imhof et al.** Soy germ extract alleviates menopausal hot flushes: placebo-controlled double-blind trial. Eur J Clin Nutr. 2018;72(7):961-970.

**Imhof et al.** Effects of soy isoflavones on 17beta-estradiol-induced proliferation of MCF-7 breast cancer cells. Toxicol In Vitro. 2008;22(6):1452-60.

**Knight DC,** Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. Obstet Gynecol. 1996 May; 87(5 Pt 2):897-904.

**Knight DC,** Howes JB, Eden JA, Howes LG. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. Climacteric. 2001 Mar; 4(1):13-8.

**Kotsopoulos D,** Dalais FS, Liang YL, McGrath BP, Teede HJ. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. Climacteric. 2000 Sep; 3(3):161-7.

**Kuiper GG,** Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. Endocrinology. 1997 Mar;138(3):863-70.

**Lu LJ,** Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implications for breast cancer risk reduction. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996 Jan;5(1):63-70.

**Murkies AL,** Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. Maturitas. 1995 Apr;21(3):189-95.

**Musey PI,** Adlercreutz H, Gould KG, Collins DC, Fotsis T, Bannwart C, Mäkelä T, Wähälä K, Brunow G, Hase T. Effect of diet on lignans and isoflavonoid phytoestrogens in chimpanzees. Life Sci. 1995;57(7):655-64.

**Quella SK,** Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI, Swan D, Krupp KR, Miller KD, Novotny PJ. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. J Clin Oncol. 2000 Mar;18(5):1068-74.

**Rossouw JE,** Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002 Jul 17;288(3):321-33.

**Scambia G,** Mango D, Signorile PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. Menopause. 2000 Mar-Apr;7(2):105-11.

**St Germain A,** Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. Menopause. 2001 Jan-Feb;8(1):17-26.

**Taku K,** Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2007 Apr;85(4):1148-56. Erratum in: Am J Clin Nutr. 2007 Sep;86(3):809.

**Upmalis DH,** Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Menopause. 2000 Jul-Aug;7(4):236-42.

**Van Patten CL,** Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, Wattie A, Prior JC. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. J Clin Oncol. 2002 Mar 15;20(6):1449-55.

**Washburn S,** Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. Menopause. 1999 Spring; 6(1):7-13.