

Soja-Isoflavone bei Wechseljahresbeschwerden

Welchen Nutzen, welche Risiken bergen Pflanzenestrogene?

Ein Bericht zum diesjährigen internationalen Symposium zur Sicherheit und Wirksamkeit von Soja-Isoflavonen von Dr. Mathias Schmidt

Zubereitungen mit Isoflavonen müssen nach heutigem Wissensstand als sicher und effektiv gelten, so das Ergebnis eines vom CRN (Council for Responsible Nutrition) organisierten Symposiums, das unter aktiver Teilnahme der EFSA (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit) am 13. und 14. Mai 2009 in Mailand stattfand. Als Fazit des Symposiums wurde festgehalten, dass die Frage der Effekte gegen Beschwerden der Wechseljahre auf der Basis neuer Metaanalysen mittlerweile eindeutig positiv zu beantworten ist. Darüber hinaus ist bei der Betrachtung potenzieller Risiken den klinischen Beobachtungen Vorrang vor der Extrapolation tierexperimenteller Befunde zu geben. Aufgabe der EFSA ist nunmehr, im Rahmen des laufenden Man-

datats zur Bewertung isoflavonhaltiger Nahrungsmittel das vorhandene Datenmaterial zu prüfen und eine Empfehlung zu den Fragen der Isoflavoneffekte und deren Sicherheit abzugeben.

Im Rahmen der WHI-Studie (Women's Health Initiative, 2002) geriet die Hormonersatztherapie in den Verdacht, bei Frauen in den Wechseljahren unter anderem die Entstehung hormonabhängiger Tumoren wie Brust- und Endometriumkarzinom zu fördern. In der Folge wurden auch Phytoestrogene, Pflanzeninhaltsstoffe mit estrogenähnlicher Wirkung, verdächtigt, entsprechende Effekte auslösen zu können. Dies kam in der Bewertung der Anwendung isoflavonhaltiger Sojazubereitungen bei Frauen in den Wechsel-

jahren durch das deutsche Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) im Jahr 2007 zum Ausdruck. Der Verdacht, dass Isoflavone das Krebsrisiko von Frauen in den Wechseljahren steigern könnten, basierte dabei in erster Linie auf Beobachtungen in bestimmten Tiermodellen, die auf den Menschen extrapoliert wurden. Die regulatorische Frage der Sicherheit wurde mittlerweile auf europäischer Ebene verlagert. Die EFSA veröffentlichte erst unlängst ihr neues Mandat zur Bewertung der Sicherheit isoflavonhaltiger Zubereitungen. Vor diesem Hintergrund war es notwendig, auf dem Mailänder Symposium die Hintergründe der Studien zum Nutzen und zu den Risiken von Wissenschaftlern in Anwesenheit von Vertretern der EFSA erörtern zu lassen.

Bildnachweis: picture-alliance/maxapp





Aufgaben der EFSA bei der Bewertung von Zubereitungen mit Soja-Isoflavonen

Als Vertreterin der EFSA berichtete Dr. Miriam Jacobs zu Beginn des Symposiums über die Aufgabe der EFSA im anstehenden Risikobewertungsverfahren auf europäischer Ebene im Rahmen des genannten Mandates. Dr. Jacobs wies dabei insbesondere auf die Haltung des deutschen BfR hin, deren zufolge die Verwendung von Sojazubereitungen „nicht ohne Risiko“ sei. Sie verwies aber auch auf positive gesundheitliche Effekte, beispielsweise auf die Knochengesundheit, den Cholesterinspiegel, Übergewicht, Wechseljahresbeschwerden und die Prävention von Brust- oder Prostatakarzinomen. Die Aufgabe der EFSA besteht nach Dr. Jacobs in einer Identifizierung potenzieller Risiken im Zusammenhang mit sojahaltigen Lebensmitteln sowie einer Bewertung der existierenden Daten zu Isoflavonen in Lebensmitteln, Extrakten und in isolierter Form. Schwerpunkte liegen dabei auf Daten neuer Studien zur Bioverfügbarkeit und dem Metabolismus, zu Fragen der Übertragbarkeit und Relevanz von In-vitro-Befunden sowie Dosis-Wirkungs-Beziehungen, Schilddrüsensicherheit, Fragen nach Krebserkrankungen, aber auch zum Einsatz von Soja in der Säuglingsernährung.

Mit Ausnahme der Fragestellungen im Zusammenhang mit der Säuglingsernährung wurden die von der EFSA

umrissenen Themengebiete auf dem Mailänder Symposium detailliert aufgearbeitet. Der Bericht der EFSA, der bis Ende des laufenden Jahres erwartet wird, sollte diese Befunde berücksichtigen.

Die Bioverfügbarkeit von Isoflavonen

Auf die Grundlagen der Bioverfügbarkeit von Isoflavonen gingen Professor Aidin Cassidy (University of East Anglia, United Kingdom) sowie Professor Kenneth Setchell (Kinderkrankenhaus Cincinatti, USA) ein. Als Wirkmechanismus der Isoflavone werden Effekte an Estrogenrezeptoren diskutiert, vorzugsweise am Estrogenrezeptor beta (ER- β). So hat das Hauptisoflavon aus Soja, Genistein, im Vergleich zu Estradiol am ER- α nur eine Aktivität von 0,003 Prozent, am ER- β dagegen von circa 0,1 Prozent. Für Daidzein liegen die Aktivitäten an ER- α und ER- β bei 0,003 sowie 0,03 Prozent. Der Effekt hängt dabei von verschiedenen Faktoren ab, vor allem von der Zahl und Verteilung der Estrogenrezeptoren an den Zielorganen, insbesondere von ER- β . Im Organismus liegen somit komplexe Verhältnisse vor, die von Zellkulturen, aber auch in Tiermodellen, nicht adäquat widerspiegelt werden. Vielfach wurden darüber hinaus in Studien, die vermeintliche Risiken belegen, Dosen von Isoflavonen verabreicht, die durch Verzehr von Lebensmitteln und Supplementen nicht erreichbar sind und die damit eine fragliche Relevanz besitzen.

Die in Soja enthaltenen Isoflavone müssen für eine Aufnahme im Darm zunächst durch Glycosidasen gespalten werden. Sie werden dann zum Teil direkt aufgenommen, teilweise aber auch über die intestinale Flora in aktive Metaboliten wie Equol umgewandelt. Neugeborene sind zur Bildung von Equol ebenso wenig in der Lage wie ungefähr 70 bis 75 Prozent der Erwachsenen. Equol hat einen ausgeprägten Effekt am Estrogenrezeptor beta (ER- β) und bindet nur sehr schwach an den ER- α . Von Nachteil könnte synthetisches Equol sein, das aus dem natürlichen S-(-)-Equol und dem in Soja nicht vorkommenden R-(+)-Equol zusammengesetzt ist. R-(+)-Equol wird besser resorbiert als S-(-)-Equol, hat aber keine Affinität zum ER- β .

Serumspiegel hängen von der Isoflavonquelle ab

Die Blutspiegel von Isoflavonen können im Vergleich zu Estrogen um den Faktor 10 000 höher liegen und erreichen damit Werte, mit denen eine Aktivierung des ER- β möglich ist (Setchell K.D., Zimmer-Nechemias L., Cai J., Heubi J.E., 1997). Bei Betrachtung der Blutspiegel darf aber nicht außer Acht gelassen werden, dass ausschließlich der Anteil der freien, also nicht an Albumin gebundenen Isoflavone auch für einen Effekt zur Verfügung steht. Dieser Anteil beträgt für Genistein und Equol nahezu 50 Prozent. Die Isoflavonquelle spielt gleichfalls eine Rolle: Nach Verzehr von Sojalebensmitteln, wie zum Beispiel Tempeh, werden bei vergleichbaren Zufuhrmengen höhere Spiegel an freiem Genistein erreicht als nach Gabe von reinem Genistein in Supplementen (Gardner C.D., Chatterjee L.M., Franke A.A., 2009). Setchell betonte, dass die Übertragung von tierexperimentellen Befunden, insbesondere nach sehr hohen Isoflavondosen, stets kritisch zu hinterfragen ist. Der Isoflavonstoffwechsel der Ratte unterscheidet sich erheblich von dem des Menschen, so sind bei der Ratte, insbesondere nach Extremdosen, sehr viel höhere Spiegel an freien Isoflavonen möglich als beim Menschen. Die Extrapolation tierexperimentell abgeleiteter Risiken sollte daher grundsätzlich zunächst auf ihre Plausibilität hinsichtlich der am Menschen erreichbaren Blutspiegel geprüft werden.

Isoflavone und Brustkrebs im Tierexperiment

Die tierexperimentellen Grundlagen des vom BfR vermuteten Risikos einer Förderung der Entwicklung von Brustkrebs bei Frauen in den Wechseljahren wurden von Professor Mark Messina (Loma Linda University, USA) und Professor Jin-Rong Zhou (Harvard Medical School, Boston) dargestellt. Diese Hypothese basiert auf Modellversuchen an Ratten und Mäusen, denen „schlafende“ menschliche Brustkrebszellen transplantiert wurden. Die vorzeitige Aktivierung dieser Brustkrebszellen durch Estrogen wird durch Entfernung der Eierstöcke unterbunden. Dieses Modell der Transplantation von MCF-7-Zellen an estrogenfreie Mäuse ist ein Standardmodell der Krebsforschung. Es wurde unter anderem in der Entwicklung des Krebswirkstoffs Tamoxifen verwendet (Gottardis M.M., Robinson S.P., Jordan V.C., 1988). Das Testergebnis wird jedoch stark von den experimentellen Bedingungen beeinflusst. Je nach Wahl der Studienbedingungen wurde für Tamoxifen entweder eine Hemmung oder eine Förderung des Krebszellwachstums beobachtet.

In diesem Tiermodell kommt es bei der Untersuchung von 750 ppm Genistein in Abwesenheit von Estrogen zu einer Stimulierung des Krebszellwachstums sowie zu einer Behinderung des Effektes von Tamoxifen.

Daidzein und Equol hatten diesen Effekt nicht. Aus ihren Experimenten schloss die US-amerikanische Arbeitsgruppe von Professor Helferich auf eine umso potentere Stimulation der Krebszellproliferation, je stärker prozessiert das Isoflavonpräparat war. Während Sojamehl den Effekt nicht auslöste, stellten Helferich und Mitarbeiter einen ansteigenden Effekt von Sojamelasse über Sojaextrakte bis hin zu isolierten Isoflavonen fest. Auf der Basis dieser Daten wurde postuliert, dass Soja als Lebensmittel kein Problem darstelle, aber Extrakte und Isolate zu vermeiden seien, weil offenbar die höhere Zufuhr von Genistein mit dem Krebsrisiko korreliere. Tatsächlich aber widersprechen Befunde von Bioverfügbarkeitsuntersuchungen dieser Hypothese. Die mit isoliertem Genistein erreichbaren Serumspiegel liegen nicht höher als diejenigen nach Verzehr von Soja in der Nahrung. Die Mechanismen der Resorption ver-

hindern beim Menschen eine Anreicherung von Genistein im Blut, wie sie hingegen bei den Mäusen im Modell beobachtet werden kann. Darüber hinaus entspricht auch die Vorstellung von naturbelassenen Lebensmitteln und künstlichen Extrakten nicht der Realität. Sojalebensmittel wie Tofu sind im Gegenteil sehr stark prozessiert und weisen exakt das gleiche Profil an Isoflavonen auf wie typische Sojaextrakte aus Nahrungsergänzungsmitteln. Tofu ist aber als ein Lebensmittel anerkannt, dessen Verzehr mit krebschützenden Effekten korreliert (Kim M.K., Kim J.H., Nam S.J., Ryu S., Kong G., 2008) (Wu A.H., Ziegler R.G., Horn-Ross P.L., Nomura A.M., West D.W., Kolonel L.N. et al., 1996).

Tierexperimentelle Ergebnisse entsprechen nicht der Situation am Menschen

Werden die experimentellen Bedingungen geändert, so ändert sich auch das Versuchsergebnis. In Anwesenheit von Estrogen wurde im Tiermodell ein Schutz vor proliferativen Effekten durch Genistein beobachtet. An „normalen“ (nicht ovariectomierten) Mäusen wurde zudem nach Fütterung mit Sojaextrakt eine dosisabhängig geringere Wachstumsrate von Krebszellen

sowie ein positiver Einfluss auf biologische Tumormarker für Apoptose und Angiogenese gefunden. Bei Mäusen, die mit Tamoxifen behandelt wurden, verstärkte Genistein den Effekt bereits in niedrigen Dosen. In anderen Experimenten erwies sich Genistein darüber hinaus als potenter Hemmer des erneuten Auftretens eines operativ entfernten Brustkrebses sowie anderer Krebsarten.

Im Vergleich mit der Situation am Menschen weist das Modell der xenotransplantierten ovariectomierten athymischen Maus oder Ratte verschiedene Schwachpunkte auf. So verfügen die Tiere nicht über ein funktionierendes Immunsystem. Die Situation des absoluten Estrogenmangels, wie sie im Tiermodell erzeugt wird, kommt beim Menschen auch in den Wechseljahren oder unter Behandlung mit Tamoxifen nicht vor – ganz abgesehen von den unphysiologisch hohen Dosen der Isoflavone: 750 ppm an der Maus entsprechen circa 75 mg/kg. Demgegenüber wurden in Sicherheitsstudien an italienischen Frauen 54 mg/Tag verabreicht (Marini H., Bitto A., Altavilla D., Burnett B.P., Polito F., Di S., V et al., 2008), das entspricht einer Menge von circa 0,83 mg/kg und damit einer Dosis, die in etwa um den Faktor 100



niedriger ist. Selbst nach Anwendung von üblichen Korrekturfaktoren war die Dosierung im Tierversuch noch immer siebenfach höher als in den Studien am Menschen. Entsprechend ist Vorsicht bei der Interpretation und Extrapolation solcher tierexperimenteller Ergebnisse vor allem dann angezeigt, wenn diese Ergebnisse nicht mit klinischen Beobachtungen im Einklang stehen.

Hormontherapie und Mammakarzinom

Spätestens seit Veröffentlichung der WHI-Studie schien die Verknüpfung zwischen Estrogen- und Brustkrebs bei Frauen in den Wechseljahren gesichert. Konsequenter und logischer weitergedacht scheint damit klar: Wenn Estrogen in den Wechseljahren Krebs auslösen kann, dann müsste dies auch für Phytoestrogene gelten. Vorausgesetzt ist, dass Phytoestrogene im Organismus genau wie Estrogen wirken, was aber wegen der präferenziellen Affinitäten der Isoflavone zum Estrogenrezeptor beta nicht der Fall ist.

Darüber hinaus muss nach heutigen Erkenntnissen aber auch infrage gestellt werden, ob Estrogen für die erhöhte Inzidenz von Brustkrebs in der WHI-Studie verantwortlich war. Nach neueren Befunden, vorgestellt von Professor Gunnar Söderqvist (Karolinska-Institut, Schweden), scheint nicht Estrogen, sondern die Kombination von Estrogen mit bestimmten Gestagenen für den unerwünschten Effekt verantwortlich zu sein, gemessen an Brustgewebsdichte und Zellproliferation nach Hormongabe. Die Brustgewebsdichte ist ein anerkannter Marker für das Brustkrebsrisiko. Sie steigt mit der Gabe von Estrogen-Gestagen-Kombinationen an und sinkt unter Therapie mit Tamoxifen. Sie sinkt auch natürlicherweise in den Wechseljahren.

Die Arbeitsgruppe von Söderqvist ging in Studien an insgesamt über 600 Frauen dem Einfluss verschiedener Hormontherapien auf die Brustgewebsdichte nach. Dabei fanden sie eine Steigerung der Brustgewebsdichte und der Zellteilung nur bei Frauen, die mit hohen kombinierten Dosen von Estrogen und Gestagen (2 mg Estradiol plus 1 mg Norethisteronacetat) behandelt worden waren. Dagegen hatte Estradiol als intravaginales Gel ebenso wenig Einfluss auf die Brustgewebsdichte wie

die dermale Applikation von Estradiol (1,5 mg) in Kombination mit oral verabreichtem bioidentischem Progesteron. Estrogen hat – anders als im Tiermodell – möglicherweise nur in hohen Dosen und gegebenenfalls in Kombination mit synthetischen Gestagenen ein klinisch relevantes Potenzial zur Förderung von Brustkrebs.

Soja und Brustkrebs: Beobachtungen am Menschen

Epidemiologische und klinische Befunde bezüglich Isoflavonen und Brustkrebs wurden von Professor Mark Messina, Dr. Eva Lundström (Karolinska-Institut, Schweden), Professor Jeffrey Tice (University of California, San Francisco, USA) sowie Professor Dr. Xiao Ou Shu (Vanderbilt University, Nashville, USA) dargestellt. Bereits frühzeitig hatten epidemiologische Untersuchungen in Ländern mit hohem Sojakonsum eine sehr niedrige Brustkrebsrate festgestellt, für die bald die in Soja enthaltenen Isoflavone verantwortlich gemacht wurden, so Messina. Genetische Unterschiede zu Staaten mit westlichen Ernährungsgewohnheiten und einer sojaarmen Kost konnten durch Migrationsstudien ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ging in Japan, einem Land mit ursprünglich extrem niedriger Brustkrebsrate, die Verwestlichung der Ernährungsgewohnheiten und die Abkehr vom Sojakonsum mit einem starken Anstieg der Brustkrebsrate um den Faktor drei bis vier einher. Für einen anhaltenden und ausgeprägten Schutzeffekt vor Brust-

krebs ist aber möglicherweise eine Exposition gegenüber Isoflavonen bereits in jungen Jahren erforderlich.

Der Effekt der Isoflavone auf die Zellteilung in der Brust wurde in mindestens vier klinischen Studien detailliert untersucht, und zwar sowohl bei gesunden Frauen (Cheng G., Wilczek B., Warner M., Gustafsson J.A., Landgren B.M., 2007) (Hargreaves D.F., Potten C.S., Harding C., Shaw L.E., Morton M.S., Roberts S.A. et al., 1999) als auch bei Brustkrebspatientinnen (Palomares M.R., Hopper L., Lehman C.D., Storer B.E., Gralow J.R., 2004) (Sartippour M.R., Rao J.Y., Apple S., Wu D., Henning S., Wang H. et al., 2004). Cheng et al. verabreichten 60 mg Isoflavone in Form eines Fruchtdrinks an 26 postmenopausale Frauen mit 25 Frauen in der Placebogruppe als Vergleich. Die Sicherheit wurde anhand von Biopsien erfasst. Die Studiendauer betrug zwölf Wochen. Hargreaves et al. stellten Ergebnisse von Analysen von Nippelaspiratflüssigkeit von 28 prämenopausalen Frauen und 23 Kontrollen vor. Die Isoflavongruppe hatte über zwei Wochen eine Tagesdosis von 45 mg Isoflavonen erhalten. Palomares et al. veröffentlichten Ergebnisse einer Pilotstudie an 18 Frauen mit vorangegangener Brustkrebsdiagnose. Neun dieser Frauen hatten für zwölf Monate 100 mg Isoflavone täglich zugeführt. Endpunkte für die Sicherheit waren Biopsien, Histologie und Estrogenrezeptorexpression. Schließlich untersuchten Sartippour et al. Frauen mit invasivem Brustkrebs,



Bildnachweis: picture-alliance/Photocuisine

für die eine operative Maßnahme anberaunt war. 17 Frauen erhielten über den durchschnittlichen Zeitraum von 23 Tagen eine Tagesdosis von 200 mg Isoflavone. Die Kontrollgruppe bestand aus 26 Frauen unter Placebo. Als Sicherheitsparameter dienten Biopsien und die Untersuchung von Proben des operativ entnommenen Gewebes mit Messungen der Expression von Estrogen- und Progesteronrezeptoren sowie Marker für Apoptose und Mitose. In keinem Fall deuteten die Ergebnisse auf eine Stimulation des Krebswachstums hin.

Günstigerer Krankheitsverlauf bei Mammakarzinom unter Soja-Isoflavonen?

Aus der publizierten Literatur lassen sich randomisierte Studien an Frauen mit Brustkrebs entnehmen, in denen die Gabe von 36 bis 120 mg Isoflavone pro Tag über eine Zeitdauer von bis zu drei Jahren keine negativen Effekte auf die Krebsentwicklung hatte. In keiner der Studien zeigte sich eine Steigerung der Brustgewebisdichte unter dem Einfluss von Isoflavonen. In breit angelegten Fallkontrollstudien behinderten die Isoflavone die Krebstherapie nicht (Boyapati S.M., Shu X.O., Ruan Z.X., Dai Q., Cai Q., Gao Y.T. et al., 2005) (Fink B.N., Steck S.E., Wolff M.S., Britton J.A., Kabat G.C., Gaudet M.M. et al., 2007). In einer Kohortenstudie an 1 954 Brustkrebspatientinnen wurde nicht nur eine geringere Rückfallquote festgestellt, sondern auch keinerlei unerwünschte Wechselwirkung mit Tamoxifen.

Die Studie stellte dabei explizit positive Effekte mit einem Rückgang des Rezidivrisikos von estrogenrezeptorpositivem Brustkrebs um 60 Prozent fest, mithin also bei einer Krebsform, die auf das Vorliegen von Estrogenen besonders empfindlich mit Wachstum reagiert (Guha N., Kwan M.L., Quesenberry C.P., Weltzien E.K., Castillo A.L., Caan B.J., 2009). Im Rahmen der „Shanghai Breast Cancer Survival Study“ verfolgte Professor Shu 5 043 Frauen nach Brustkrebstherapie über die Dauer von circa fünf Jahren. Erste, noch vorläufige Ergebnisse dieser bislang größten, noch andauernden Studie mit Brustkrebspatientinnen zeigen einen günstigeren Verlauf der Erkrankung unter dem Einfluss von Soja-Isoflavonen, mit einem relativen Risiko von 0,67 für Mortalität und Rückfall im Vergleich der höchsten und niedrigsten Quartile ($p = 0,01$; 95% CI 0,50-0,88). Die Publikation dieser für die Fragestellung der Sicherheit der Isoflavone höchst relevanten Ergebnisse wird in den nächsten Monaten erwartet.

Isoflavone und Uteruskarzinom

Wie das Brustgewebe ist auch das Endometrium ein hormonabhängiges Gewebe, bei dem Estrogen im Verdacht steht, Krebs auszulösen. Eine Estrogentherapie führt zu einer Steigerung der Dicke der Uterusschleimhaut und zu Hyperplasien als mögliche Vorstufe von Karzinomen. Messina zufolge sind solche Effekte aus den epidemiologischen Untersuchungen mit Sojazubereitungen nicht bekannt, im Gegenteil

weisen die Daten auf einen Schutz vor Endometriumkrebs durch vermehrte Zufuhr von Isoflavonen hin. Aus der publizierten Literatur sind über 20 Studien mit einer Dauer von bis zu drei Jahren bekannt, in deren Verlauf Dosen von 35 bis 132 mg Isoflavonen täglich zugeführt wurden. In keinem Fall ergab sich mit dieser Zufuhr ein Einfluss auf die Struktur des Endometriums. In einer dieser Studien wurde unter Gabe von Estradiol bei postmenopausalen Frauen ein Wachstum der Endometriumschleimhaut beobachtet. Durch zusätzliche Verabreichung von 120 mg Isoflavonen wurde dieses Wachstum keineswegs gesteigert, sondern im Gegenteil reduziert, wenn auch der Effekt nicht statistisch signifikant war (Murray M.J., Meyer W.R., Lessey B.A., Oi R.H., DeWire R.E., Fritz M.A., 2003).

Eine Studie aus Italien ergab als bislang einzige Arbeit einen potenziellen Hinweis auf klinische Veränderungen der Uterusschleimhaut nach Gabe von hoch dosierten Isoflavonen (Unfer V., Casini M.L., Costabile L., Mignosa M., Gerli S., Di Renzo G.C., 2004). Anhand von Biopsien wurden in der Verumgruppe nach fünfjähriger Gabe von 150 mg Isoflavonen bei sechs Frauen (3,7 Prozent) Hyperplasien der Uterusschleimhaut nachgewiesen, in der Placebogruppe dagegen bei keiner. Diese Studie wird aus verschiedenen Gründen von gynäkologischen Fachkreisen infrage gestellt. Ein Grund ist, dass jeweils zu Beginn und am Ende der Studie das histologische Material bei jeder vierten Frau nicht auswertbar war. Die Autoren geben aber nicht an, ob von den Frauen, bei denen Hyperplasien gefunden wurden, auch die entsprechenden Vorher-nachher-Datenpaare vorliegen. Es ist daher anhand der Daten nicht auszuschließen, dass die Hyperplasie bereits zu Beginn der Studie vorlag. Der wesentlichste Kritikpunkt bezog sich aber auf die Beobachtung keines einzigen Falles von Hyperplasie in der Placebogruppe. Eine Dreijahresstudie an postmenopausalen Frauen hatte eine Häufigkeit von 2,4 Prozent Hyperplasien des Endometriums in der Placebogruppe gezeigt, so wären hier nach fünf Jahren Fälle zu erwarten gewesen. Dass bei Unfer et al. in der Placebogruppe innerhalb von fünf Jahren bei den postmenopausalen



Frauen aber kein einziger Fall einer Hyperplasie auftrat, muss als medizinische Anomalie gewertet werden. Gesamthaft betrachtet lässt sich daher kein Risiko von Isoflavonen in Dosen, die dem ernährungsphysiologisch üblichen Rahmen entsprechen, erkennen.

Isoflavone und Schilddrüsenfunktion

Seitens des BfR wurden Bedenken geäußert, dass Soja-Isoflavone den Schilddrüsenstoffwechsel bei Frauen mit Schilddrüsenunterfunktion verschlechtern könnten. Da sechs bis zehn Prozent der postmenopausalen Frauen einen Jodmangel und damit verbunden eine Schilddrüsenunterfunktion aufweisen, müsste die Zufuhr von Isoflavonen zu klinisch fassbaren Nebenwirkungen führen. Dies ist aber nicht der Fall, wie Professor Francesco Squadrito (Universität von Messina, Italien) in Mailand erläuterte. In Versuchen an der Ratte mit Jodmangel hemmen hohe Dosen von Isoflavonen die Funktion der Schilddrüsenperoxidase. Es ist jedoch fraglich, ob diese Befunde auf den Menschen übertragen werden können. Im Gegenteil wurden in einer Übersichtsarbeit von Messina und Redmond aus dem Jahr 2006 Daten zur Messung von Schilddrüsenparametern aus klinischen Studien ausgewertet, ohne dass sich ein signifikanter Effekt von Isoflavonen auf die Schilddrüse zeigte. Zwischenzeitlich wurden weitere klinische Arbeiten zu diesem Thema veröffentlicht, und in keinem Fall hatte die Gabe von Isoflavonen einen Effekt auf die Spiegel der Schilddrüsenhormone.

Die Arbeitsgruppe von Squadrito führte eine Doppelblindstudie mit placebokontrollierter Gabe von 54 mg Genistein pro Tag durch, für die mittlerweile Daten für die Zeitdauer von drei Jahren publiziert sind. In dieser auf Fragen der Knochengesundheit abzielenden Arbeit wurden nicht nur die Schilddrüsenhormone (T3, T4 und TSH) gemessen, sondern auch der Einfluss von Genistein auf die Rezeptoren der Schilddrüsenhormone sowie auf die Aktivierung von Genen des Schilddrüsenstoffwechsels. Aus den Versuchen ging hervor, dass Isoflavone das Risiko einer klinisch relevanten Hypothyreose nicht fördern. Jodmangel ist dagegen ein bekannter Risikofaktor für Schilddrüsenunterfunktion. Gerade

bei Frauen in den Wechseljahren sollte daher unabhängig vom Verzehr von Sojaprodukten auf eine ausreichende Jodversorgung geachtet werden.

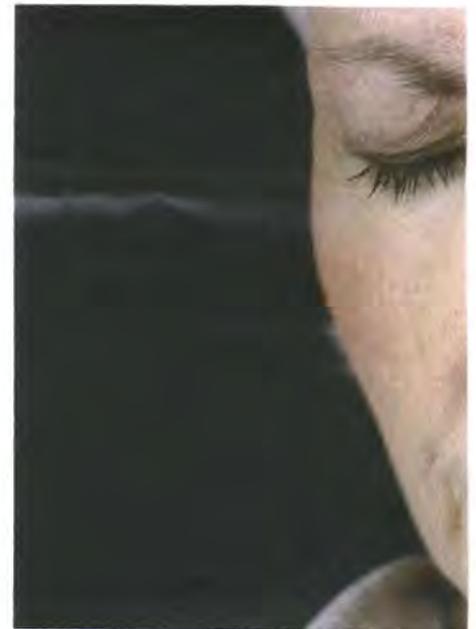
Wie hoch ist die Anwendungssicherheit von Isoflavonen?

In einer bislang unpublizierten Metaanalyse wurde das Spektrum unerwünschter Effekte isoflavonhaltiger Zubereitungen untersucht. Professor Clemens Tempfer von der Abteilung für Frauenheilkunde der Universitätsklinik Wien, Österreich, identifizierte hierzu 174 klinische Studien mit insgesamt 9 629 teilnehmenden Frauen, wobei insgesamt 92 Arbeiten Angaben zu unerwünschten Ereignissen machten. Ein Schwerpunkt der Auswertung lag auf der Betrachtung potenziell estrogenener Effekte, der Förderung von Krebs sowie mögliche Wechselwirkungen mit Tamoxifen. Für diese Untersuchung wurden die unerwünschten Ereignisse eingeteilt in gastrointestinale Symptome, hormonell bedingte Ereignisse (Zyklusblutungen, Brust- oder Endometriumkrebs und Endometriumhyperplasie), Beschwerden des Bewegungsapparates, neurologische Erscheinungen und unspezifische Ereignisse. Mit Ausnahme der gastrointestinalen Beschwerden wurde für keine der gewählten Kategorien ein signifikanter Unterschied zwischen der Isoflavongruppe und Placebo festgestellt, einschließlich der hormonellen Effekte. Gastrointestinale Beschwerden stellten in der Isoflavongruppe 17 Prozent der Meldungen dar, bei Placebo dagegen 13 Prozent. Basierend auf dieser Untersuchung besitzen isoflavonhaltige Supplemente nach Tempfer eine hohe Anwendungssicherheit.

Isoflavone und Wechseljahresbeschwerden

Eine Einführung in die Thematik der Hitzewallungen wurde von Dr. Maria Andrikoula (Ioannina Medical School, Ioannina, Griechenland), Dr. Gordana Prelevic (Royal Free Hospital, London) sowie Dr. Messina gegeben. Wechseljahresbeschwerden sind durch das Auftreten von Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Depressionen, Schlafstörungen und Kopfschmerzen gekennzeichnet, deren Prävalenz aber auffällige Unterschiede zwischen verschiedenen Weltregionen zeigt. Wäh-

rend circa 74 Prozent der europäischen Frauen über Hitzewallungen klagen, ist dies bei japanischen Frauen nur bei circa fünf Prozent der Fall. Hitzewallungen sind keineswegs nur auf die Dauer der Wechseljahre beschränkt: Die Symptome können bis weit in die Postmenopause hinein auftreten. 70 bis 80 Prozent der menopausalen Frauen leiden fünf Jahre nach Beginn der Menopause noch unter vasomotorischen Beschwerden wie Hitzewallungen oder Schweißausbrüchen. Bei 29 Prozent der Frauen bestehen die Beschwerden fort und können bis an das Lebensende immer wieder auftreten. Das Auftreten von Hitzewallungen kann durch verschiedene Faktoren verstärkt werden, unter anderem durch Rauchen, koffeinhaltigen Kaffee, Übergewicht, starke klimatische Temperaturschwankungen oder Stress.



Da Hitzewallungen im Allgemeinen gut auf die Gabe von Hormonen ansprechen, wird ein Zusammenhang der Steuerungsmechanismen der Körpertemperatur mit dem Hormonhaushalt vermutet. Der genaue Mechanismus der Hitzewallungen ist jedoch unbekannt. Estrogenmangel allein genügt offenbar nicht für eine Auslösung der Symptome. So erscheint es nach wie vor paradox, dass übergewichtige Frauen, die über das Fettgewebe auch in den Wechseljahren eine höhere Estrogenbiosynthese aufweisen, unter mehr anstatt weniger Hitzewallungen leiden. Eine aktuelle Hypothese geht von

einer Verringerung der sogenannten thermoneutralen Zone aus, also dem Temperaturbereich, in dem der Organismus auf Temperaturveränderungen weder mit Frieren noch mit Schwitzen reagiert. Wird der obere Grenzwert abgesenkt, versucht der Organismus, die scheinbar überschüssige Wärme durch eine Hitzewallung mit Schweißausbruch abzugeben. Ausgelöst wird dieser Vorgang durch den Abfall der Estrogene, der mit einem Rückgang der Endorphinkonzentration im Hypothalamus einhergeht.

Weltweiter Rückgang bei der Verordnung von Estrogenpräparaten

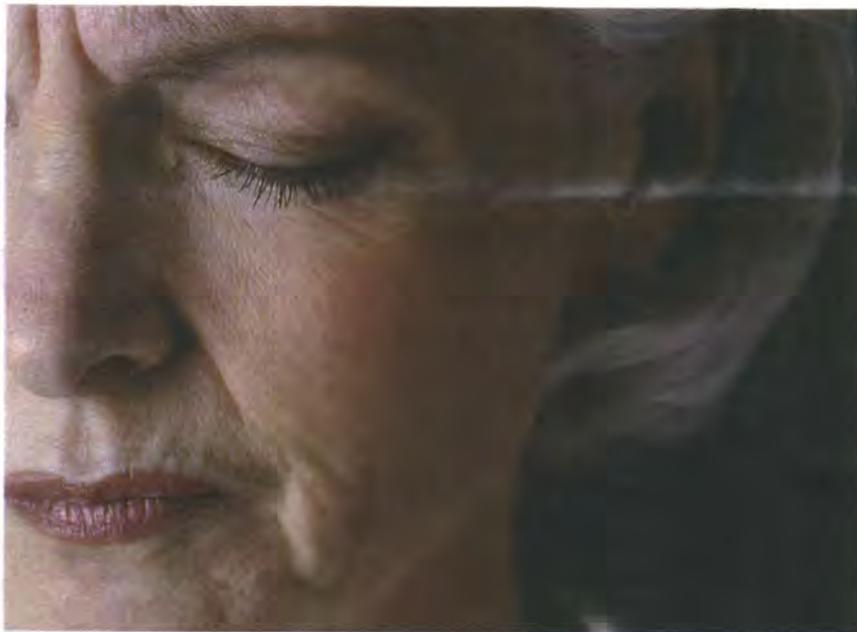
In der Folge werden Serotonin und Noradrenalin ausgeschüttet, welche als Neurotransmitter die Stellwerte der thermoneutralen Zone absenken.

Verwendung von Hormonen innerhalb eines Jahres, 65 bis 75 Prozent innerhalb von zwei Jahren.

Diese reale Situation in der klinischen Praxis darf laut Prelevic über der Debatte theoretisch möglicher unerwünschter Effekte der Isoflavone nicht übersehen werden. Seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der WHI-Studie hinsichtlich der negativen Folgen der Hormontherapie ist die Verordnung von Estrogenpräparaten bei Wechseljahresbeschwerden weltweit eingebrochen. Während noch im Jahr 2000 circa 22 Prozent aller Frauen im Alter von über 50 Jahren mit Hormonen behandelt wurden, war dies im Jahr 2008 nur noch bei 11,8 Prozent der gleichen Altersgruppe der Fall. Allein in Australien wurde über einen 50-prozentigen Rückgang der Verwendung von Hormonen

berichtet, die damit erreichbare Halbierung der Beschwerden wird von den betroffenen Frauen aber dennoch als eine große Erleichterung empfunden. Aus praktischer Sicht ist also der Einsatz von Isoflavonen eine durchaus empfehlenswerte Option, zusammen mit Änderungen des Lebensstils, dem Einstellen des Rauchens und der Reduktion des Alkoholkonsums, mehr körperlicher Betätigung und Gewichtsreduktion. Der Zusammenhang zwischen einer vermehrten Zufuhr von Isoflavonen und einer geringeren Frequenz von Hitzewallungen wurde erstmals im Jahr 1992 beschrieben, auf der Basis des geringeren Auftretens von Hitzewallungen in Ländern mit hohem Sojakonsum. Seither wurden mindestens 50 klinische Studien mit verschiedenen Isoflavonquellen durchgeführt, einschließlich Soja und Rotklee, mit unterschiedlichen Ergebnissen.

In einer Metaanalyse von elf Studien schrieben Howes et al. (2006) den Isoflavonen eine Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduktion von Hitzewallungen zu (Effektgröße -0,28 [$p < 0,0001$], 95% CI -0,39 bis -0,18) (Tab. 1). Die im gleichen Jahr von Nelson et al. publizierte Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass die Studienergebnisse zu Soja je nach Studienqualität unterschiedlich sind, letztendlich war aber auch hier das Ergebnis positiv. Die Analyse von fünf Kurzzeitstudien mit einer Dauer von vier bis sechs Wochen ergab einen Rückgang von Hitzewallungen um -1,15 (95% CI -2,33 bis 0,03), die Auswertung von vier Studien mit zwölf bis sechzehn Wochen Dauer einen statistisch signifikanten Rückgang von -0,97 (95% CI -1,82 bis -0,12), und die Analyse von zwei Sechsmontatsstudien ergab einen ebenfalls signifikanten Rückgang um -1,22 (95% CI -2,02 bis -0,42) (Nelson H.D., Vesco K.K., Haney E., Fu R., Nedrow A., Miller J. et al., 2006). Ein Review aus dem Jahr 2007 kam nach Auswertung von neun Studien zu der Bewertung, dass die Datenlage zu Sojasupplementen nach wie vor Mängel aufweist, jedoch keine Nebenwirkungen auftreten.



Andere Hypothesen vermuten eine Veränderung der vaskulären Reaktivität. Unabhängig von der Kenntnis des Mechanismus stellen Hitzewallungen aber eine schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität dar, die eine Behandlung erforderlich macht. Hormone gelten trotz aller Risiken nach wie vor als die wirksamste Option, auch wenn sie nicht in allen Fällen effektiv sind. Die Erfolgsquote der Hormone liegt bei 90 Prozent, allerdings lehnten die meisten Frauen bereits vor dem Bekanntwerden von Risiken eine langfristige Hormonverwendung ab. 40 bis 50 Prozent der Frauen beendeten die

berichtet. Die betroffenen Frauen suchen gezielt nach Alternativen. Bereits vor der Veröffentlichung der WHI-Studie verwendeten 22 Prozent der Frauen „natürliche Therapien“, um ihre Hitzewallungen und Schweißausbrüche zu kontrollieren. Mittlerweile liegt der Anteil der Verwenderinnen solcher Alternativen bei 25 Prozent.

Isoflavonhaltige Zubereitungen – eine Alternative?

Unter diesen Alternativen sind insbesondere isoflavonhaltige Zubereitungen zu nennen. Deren Wirksamkeit mag zwar nicht in der gleichen Grö-

Aktuelle Studienergebnisse bei Wechseljahresbeschwerden

Den Isoflavonstudien wurde die Inkonsistenz der klinischen Studien-

Tab. 1: Kontrollierte Doppelblindstudien mit Soja, Sojazubereitungen und Genistein bei Hitzewallungen in den Wechseljahren

Quelle	Teilnehmer Verum/Kontrolle	Studiendauer	Studienpräparat	Isoflavongehalt
Murkies A.L., Lombard C., Strauss B.J., Wilcox G., Burger H.G., Morton M.S., 1995 ^{a)}	28/30	12 Wochen	Sojamehl vs. Weizenmehl	nicht angegeben
Albertazzi P., Pansini F., Bonaccorsi G., Zanotti L., Forini E., De Aloysio D., 1998 ^{a) c)}	51/53	12 Wochen	Sojaprotein vs. Casein	76 mg als Aglyka
Dalais E.S., Rice G.E., Wahlqvist M.L., Grehan M., Murkies A.L., Medley G. et al., 1998 ^{c)}	13	12 Wochen/ Arm (Cross-over)	Sojareiche Ernährung vs. Weizen	52,64±8,64 als Glykoside
Kotsopoulos D., Dalais F.S., Liang Y.L., McGrath B.P., Teede H.J., 2000 ^{c)}	44/50	12 Wochen	Sojaprotein vs. Casein	118 mg als Glykoside
Scambia G., Mango D., Signorelli P.G., Anselmi Angeli R.A., Palena C., Gallo D. et al., 2000 ^{a) b)}	20/19	6 Wochen	400 mg Sojaextrakt vs. Placebo	50 mg, Form unklar
Upmalis D.H., Lobo R., Bradley L., Warren M., Cone E.L., Lamia C.A., 2000 ^{a) b) c)}	59/63	12 Wochen	Sojaextrakt vs. Placebo	50 mg als Aglyka
Knight D.C., Howes J.B., Eden J.A., Howes L.G., 2001 ^{a) c)}	12/12	12 Wochen	Sojadrink vs. Caseindrink	134,4 mg, entspr. 77,4 mg als Aglyka
St Germain A., Peterson C.T., Robinson J.G., Alekel D.L., 2001 ^{a) c)}	24/24/21	24 Wochen	Sojaprotein vs. abgereichertes Sojaprotein vs. Weizenprotein	80,4 mg vs. 4,4 mg als Aglyka
Drapier Faure E., Chantre P., Mares P., 2002 ^{a) b) c)}	39/36	16 Wochen	Sojaextrakt Phyto-Soya	70 mg als Glykoside
Han K.K., Soares J.M., Jr., Haidar M.A., de Lima G.R., Baracat E.C., 2002 ^{a) c)}	40/40	16 Wochen	Sojaextrakt vs. isoflavon- abgereichertes Sojaprotein	100 mg als Glykoside
Burke G.L., Legault C., Anthony M., Bland D.R., Morgan T.M., Naughton M.J. et al., 2003 ^{a) c)}	65/70/76	2 Jahre	Sojaprotein vs. partiell abereichertes vs. isoflavonabgereichertes Protein	58 vs. 42 vs. ≤ 4 mg als Glykoside
Penotti M., Fabio E., Modena A.B., Rinaldi M., Omodei U., Viganò P., 2003 ^{a) b) c)}	28/34	6 Monate	Sojaextrakt vs. Placebo	36 mg als Aglyka
Crisafulli A., Marini H., Bitto A., Altavilla D., Squadrito G., Romeo A. et al., 2004 ^{b)}	30/30/30	1 Jahr	Genistein-Tbl. vs. HRT vs. Placebo	54 mg
Petri Nahas E.A., Nahas Neto J., De Luca L., Traiman P., Pontes A., Dalben I., 2004	25/25	6 Monate	Sojaextrakt-Kapseln vs. Placebo	60 mg, Form nicht angegeben
Albertazzi P., Steel S.A., Bottazzi M., 2005	100	6 Wochen/Arm	Genistein-Kapseln vs. Placebo, cross-over	90 mg
Campagnoli C., Abba C., Ambroggio S., Peris C., Perona M., Sanseverino P., 2005 ^{c)}	29	12 Wochen/Arm	Sojaextrakt-Kapseln vs. Placebo, cross-over	60 mg als Glykoside
Campagnoli C., Abba C., Ambroggio S., Peris C., Perona M., Sanseverino P., 2005 ^{c)}	28	12 Wochen	Sojaextrakt-Kapseln plus Fischöl vs. Placebo, cross-over	60 mg als Glykoside
Kaari C., Haidar M.A., Junior J.M., Nunes M.G., Quadros L.G., Kemp C. et al., 2006 ^{c)}	40/39	6 Monate	Sojaextrakt vs. Estrogen	120 mg als Mischung Glykoside und Aglyka
Cheng G., Wilczek B., Warner M., Gustafsson J.A., Landgren B.M., 2007	26/25	12 Wochen	Fruchtdrink mit und ohne Isoflavone	60 mg, Form nicht angegeben
D'Anna R., Cannata M.L., Atteritano M., Cancellieri F., Corrado F., Baviera G. et al., 2007	125/122	1 Jahr	Genistein-Kapseln vs. Placebo	54 mg
Nahas E., Nahas-Neto J., Orsatti F.L., Carvalho E.P., Oliveira M.L., Dias R., 2007	40/40	10 Monate	250 mg Sojaextrakt vs. Placebo	100 mg, Form nicht angegeben
Imhof M., Gocan A., Imhof M., Schmidt M., 2008	97/95	12 Wochen	Sojaextrakt-Kapseln vs. Placebo	60 mg als Aglyka
Khaodhiar L., Ricciotti H.A., Li L., Pan W., Schickel M., Zhou J. et al., 2008 ^{c)}	48/49/45	12 Wochen	Sojaextrakt vs. Placebo	40 vs. 60 mg, Form nicht angegeben

a) Studien, die in der Metaanalyse von Howes et al. (2006) eingeschlossen waren; b) Studien, die in der Metaanalyse von Nelson et al. (2006) eingeschlossen waren; c) Studien, die in der Übersichtsarbeit von Lethaby et al. (2007) eingeschlossen waren

Hitzewallungen Baseline	Hitzewallungen Ende	Ergebnisse	Kommentare
6,0 ± 0,5 vs. 5,3 ± 0,5	4,0 ± 0,6 vs. 4,0 ± 0,6	- 34 % vs. - 25 %, n.s.	geringe Freisetzung von Isoflavonen aus Sojamehl*
11,4 vs. 10,9	keine Details	- 44 vs. - 31 % p < 0,01	
keine Details	keine Details	- 22 % (n.s. vs. Baseline) vs. - 51 % (p < 0,001 vs. Baseline)	größere Reduktion von Hitzewallungen unter Weizenverzehr deutet auf Fehler im Studiendesign
Scorewerte: 0,82 ± 0,17 vs. 0,85 ± 0,12	Scorewerte: 0,77 ± 0,17 vs. 0,83 ± 0,12	- 7 % vs. - 3 %; n.s.	sehr niedriger Symptomscore
33 vs. 27	keine Details	p < 0,01	GCS und Schweregrad von Hitzewallungen signifikant verbessert (p < 0,001)
8,1 vs. 9,1	keine Details	signifikant nach sechs Wochen (p = 0,0275), nicht aber nach zwölf Wochen (p = 0,078)	signifikant für Schweregrad (p = 0,01)
keine Details	7,2 vs. 6,5	- 43 % vs. - 20 %; n.s.	hohe Drop-out-Rate in beiden Gruppen (25 %): GCS n.s.
37/Woche vs. 37 vs. 32	19/Woche vs. 37 vs. 18	n.s. vs. Kontrolle	signifikante Reduktion vs. Baseline
10,1 ± 6,4 vs. 9,4 ± 3,4	3,9 ± 0,7 vs. 7,0 ± 1,2	- 61,2 % vs. - 20,8 %; p = 0,01	Responderrate 65,8 % vs. 34,2 % (p < 0,005)
Scorewerte: 11,3 ± 0,2 vs. 10,0 ± 0,4	Scorewerte: 8,2 ± 0,5 vs. 9,9 ± 0,4	- 28 % vs. - 1 %; p < 0,01	Kupperman-Index signifikant für Vergleich Baseline/Placebo
3,2 ± 0,4 vs. 2,6 ± 0,3 vs. 3,5 ± 0,4 Subgruppe: 9,0 ± 0,7 vs. 6,5 ± 0,6 vs. 7,4 ± 0,6	1,3 ± 0,3 vs. 1,5 ± 0,3 vs. 0,8 ± 0,2 Subgruppe: 2,7 ± 0,7 vs. 2,0 ± 0,6 vs. 1,8 ± 0,5	- 60 % vs. - 43 % vs. - 78 %; n.s. im Gruppenvergleich Subgruppe: - 70 % vs. - 70 % vs. - 76 %; n.s.	Placebo wirksamer als Verum
9,5 ± 3,4 vs. 8,8 ± 1,4	4,6 ± 3,8 vs. 4,0 ± 3,9	- 52 % vs. - 55 %; n.s.	
4,6 ± 0,6 (Genistein) vs. 4,7 ± 0,6 (Placebo)	1,7 (Genistein) vs. 3,1 (Placebo)	- 64 % vs. - 34 %; p < 0,01	signifikant auch nach drei bis sechs Monaten
7,0 ± 1,8 vs. 6,4 ± 2,4	3,0 ± 2,1 vs. 5,2 ± 2,5	- 44 % vs. - 10 %; p < 0,05	
keine Details	keine Details	n.s. (p = 0,11)	signifikant (p = 0,02) für Subgruppe mit neun Hitzewallungen und mehr pro Tag
keine Details	keine Details	Arm 1: - 26,5 % vs. - 24,3 % Arm 2: - 29,8 % vs. 20 %; n.s.	signifikant vs. Baseline, aber nicht vs. Placebo
keine Details	keine Details	Arm 1: - 38,5 % vs. - 29,8 % Arm 2: - 28,3 % vs. 29,8 %; n.s.	signifikant vs. Baseline, aber nicht vs. Placebo
Scorewerte: 4,9 ± 4,2 vs. 5,7 ± 4,2	keine Details	n.s. (positiv); kein Unterschied zwischen Soja und Estrogen	signifikant vs. Baseline
1,4 ± 1,3 vs. 1,3 ± 1,1	0,6 ± 0,7 vs. 1,3 ± 1,1	- 57 % vs. 0 %; p < 0,01	sehr niedrige Scorewerte
4,4 ± 0,3 vs. 4,2 ± 0,3	1,9 ± 0,2 vs. 4,2 ± 0,3	- 56,4 % vs. 0 %; p < 0,001	auch signifikant für Schweregrad nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten; kein Placeboeffekt durch Studiendesign
9,6 ± 3,9 vs. 10,1 ± 4,9	3,1 ± 2,3 vs. 5,9 ± 4,3	- 68 % vs. - 42 %; p < 0,001	Schweregrad vs. Placebo signifikant verbessert (p < 0,001)
8,20 vs. 8,41	4,65 vs. 5,75	- 43,3 % vs. - 31,7 %	weitere Verbesserungen bei offener Fortsetzung der Behandlung mit Soja (zwölf Wochen)
keine Details	keine Details	- 52 % (40 mg) und - 51 % (60 mg) vs. - 39 % (Placebo); n.s. Trend (p = 0,07/0,09)	signifikant für die gepoolte Sojagruppe vs. Placebo, p = 0,048

ergebnisse zum Vorwurf gemacht. Inkonsistenz in klinischen Forschungsergebnissen ist jedoch keine Besonderheit der Isoflavone, sondern ein in der klinischen Forschung häufig auftretendes Phänomen, das mit Unterschieden im Studiendesign zusammenhängen kann. Trotz einiger Studien, die den Effekt gegenüber Placebo auf dem statistischen Signifikanzniveau nicht belegen konnten, zeigen vor allem die neueren Studien mit einem adäquaten Design vorwiegend positive Ergebnisse. Negativergebnisse lassen sich bei näherer Betrachtung mit zu kleinen Patientenzahlen bei gleichzeitiger Unterschätzung des Placeboeffektes, durch einen zu geringen Beschwerdegrad zu Beginn der Studie und/oder durch unterschiedliche Isoflavondosen und -zubereitungen erklären. Dazu kommen Unterschiede im Metabolismus und möglicherweise im Genisteingehalt der Prüfpräparate.

Ein Beispiel für eine aktuelle klinische Positivstudie wurde von Professor Martin Imhof (Lehrkrankenhaus Korneuburg, Österreich) präsentiert. In dieser placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden zunächst 192

Frauen mit mindestens sieben Hitzewallungen pro Tag über zwölf Wochen entweder mit 100 mg Isoflavonglykosiden (circa 60 mg Aglyka) oder mit Placebo behandelt. Gemessen wurde die Zahl der Hitzewallungen pro Tag sowie die Verbesserung des Schweregrades auf der Greene Climacteric Scale (GCS). Das Sicherheitslabor schloss neben Schilddrüsen- und Hormonspiegeln auch Abstriche der Vaginalschleimhaut ein. Nach zwölf Wochen doppelblinder Behandlung führten 176 Frauen für weitere zwölf Wochen die Verwendung des Sojaextraktes in einer offenen Untersuchung fort. Zum Abschluss der Doppelblindphase war sowohl die Zahl der Hitzewallungen als auch der Schweregrad der Symptome statistisch signifikant reduziert. Nach zwölf Wochen wurde unter Verum ein Rückgang der Hitzewallungshäufigkeit um 43 Prozent festgestellt, statistisch signifikant besser als unter Placebo. Bei keinem der Sicherheitsparameter zeigte sich ein unerwünschter Effekt. Insbesondere zeigte sich über die gesamten 24 Wochen kein negativer Einfluss auf die Schilddrüse oder ein hormoneller Einfluss auf den Aufbau der Vaginalschleimhaut.

Fazit für die Praxis

Auf dem Mailänder Symposium standen neben den Sicherheitsaspekten ausschließlich Wechseljahresbeschwerden im Blickfeld, andere gesundheitlich positive Effekte einer isoflavonreichen Ernährung wie die Verringerung des Osteoporoserisikos durch Stärkung der Knochenstruktur, die Verbesserung der kognitiven Leistungen und Lebensqualität sowie der kardiovaskulären Funktionen waren nicht Gegenstand des Symposiums. Die in Mailand vorgestellten Daten lassen folgende Schlussfolgerungen zu: Mit der Supplementation von Isoflavonen lässt sich im Durchschnitt eine Verbesserung von Wechseljahresbeschwerden um bis zu 50 Prozent erreichen. Eine circa 20-prozentige Überlegenheit gegenüber Placebo ist statistisch gesichert und mit dem Evidenzgrad 1a bestätigt. Sicherheitsrelevante Untersuchungen mit Anwendungsdauern bis zu fünf Jahren (darunter neue Ergebnisse der prospektiven Shanghai Breast Cancer Study) und Dosen bis zu 130 mg lassen keinen Rückschluss auf ein Risiko hinsichtlich Krebs oder Schilddrüsenstoffwechsel bei Frauen in den Wechseljahren zu. Dies gilt ebenso für Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko.

Die tierexperimentellen Daten, die als Grundlage für die Extrapolation von Risiken dienen, sind von höchst fragwürdiger Relevanz für die Situation im menschlichen Organismus. Sie stehen nicht im Einklang mit den klinischen und epidemiologischen Befunden und sollten daher nicht unkritisch für die Ableitung von Warnungen vor hypothetischen Risiken verwendet werden. Aus Sicht der gynäkologischen Praxis wäre sinnvoll, die Konsequenzen aus den heute bekannten Zusammenhängen zwischen Estrogen/Progesteronen und Brustkrebs sowie Isoflavonen und estrogenen Effekten zu ziehen und den Schwerpunkt mehr auf tatsächlich klinisch beobachtbare Fakten als auf die Extrapolation von Risiken aus tierexperimentellen Modellen zu legen. Isoflavone mögen nicht das Potenzial einer Hormontherapie haben, sie sind keine Wundermittel. Das Ausmaß der Effekte stellt aber für die betroffenen Frauen, die in der gynäkologischen Beratung Hilfe suchen, eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität dar, ohne dass dem erkennbare relevante Risiken entgegenstünden.

Beste Effekte werden mit Genistein erreicht

Die Generalisierbarkeit dieses Ergebnisses zeigte sich in einer erstmals vorgestellten neuen Metaanalyse von Professor Dr. Mindy Kurzer (University of Minnesota, St. Paul, USA). In die Auswertung waren 15 randomisierte, kontrollierte Studien eingegangen, welche den Effekt von Soja-Isoflavonen auf Häufigkeit und Schweregrad von Hitzewallungen bei postmenopausalen Frauen untersucht hatten. Elf der 15 Studien hatten ein positives Ergebnis zugunsten der Isoflavonzubereitung. Die Mehrzahl der Studien hatte eine Dauer von zwölf Wochen, wobei Dosen von 40 bis 100 mg Isoflavonen pro Tag zum Einsatz kamen. Die Analyse ergab ein positives Resultat: Die Häufigkeit von Hitzewallungen wird im Durchschnitt um 19 Prozent besser gesenkt als unter Placebo ($p < 0,0001$), der Schweregrad der Beschwerden sogar um 21 Prozent ($p < 0,004$). In einer Subgruppenanalyse wurde der Effekt des Genisteingehaltes untersucht. Genisteinreiche Zubereitungen (beispielsweise Extrakte aus der Sojabohne) ergaben dabei ein geringfügig besseres Ergebnis als Extrakte, die als Hauptkomponente Daidzein enthielten (beispielsweise Extrakte aus dem Keimling).

Grundsätzlich waren aber beide Formen in der Analyse Placebo überlegen. Die Art des Extraktes kann damit geringfügige Unterschiede im Gesamteffekt begründen. Zusammen mit dem circa 30-prozentigen Placeboeffekt wird ein Rückgang der Beschwerden um 50 Prozent und mehr erreicht, was von den Frauen als deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität empfunden wird und eine eindeutige Empfehlung der Isoflavon-supplementation zulässt.

Conflict of Interest:

Die Isoflavon-Forschungs-Initiative e.V. ist ein firmenunabhängiger Zusammenschluss von Wissenschaftlern mit Erfahrung auf dem Gebiet der Isoflavonforschung. Ein Interessenkonflikt des Autors besteht nicht.

Quellenhinweis:

Literaturliste auf Anfrage bei der Redaktion erhältlich; E-Mail: redaktion@gyne.de

Korrespondenzadresse:



Dr. Mathias Schmidt
Isoflavon-Forschungs-
Initiative e.V.
Wartbergweg 15
86874 Mattsees