

Konrad Uebelhack, Berlin

Statement zum Thema

Krisenzeit Klimakterium: Wege aus dem Stimmungstief

Nicht erst seit Veröffentlichung der Besorgnis erregenden Ergebnisse der großen Studien zur Hormonersatztherapie wünschen viele Patientinnen eine hormonfreie Alternative zur Behandlung der Wechseljahresbeschwerden. Die Extrakte der Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*, syn: *Actaea racemosa*) haben sich seit vielen Jahren in dieser Indikation bewährt. In großer Zahl bestätigen Studien deren Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die große Mehrheit der Untersuchungen wurde mit dem isopropanolischen Spezialextrakt „iCR“ durchgeführt.

Bis Mitte der 90er Jahre wurde für *Cimicifuga* ein östrogenähnlicher Wirkmechanismus angenommen. Heute werden die Extrakte jedoch zu den selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren gezählt, die gewebespezifisch östrogenagonistisch oder –antagonistisch wirken. So fehlt iCR beispielsweise die für Östrogene typische Stimulation des Brustgewebes, sodass iCR auch bei Patientinnen eingesetzt werden kann, für die eine Hormonersatztherapie kontraindiziert ist.

Eindeutig im Vordergrund der Wirkung von Traubensilberkerzenpräparaten stehen jedoch die neurovegetativen Beschwerden des Klimakteriums: Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schlafstörungen, die von etwa 80 Prozent aller Frauen in den Wechseljahren beklagt werden.

Zusätzlich enthält der Spezialextrakt zentralnervös wirkende Komponenten, die eine leichte Stimmungsaufhellung im Sinne einer schwachen antidepressiven Wirkung vermitteln.

Eine große Zahl von Patientinnen leidet in den Wechseljahren neben den körperlichen Beschwerden unter ausgeprägten psychischen Symptomen, die durch *Cimicifuga*-Präparate allein oft nicht ausreichend behandelt werden. In diesen Fällen bietet sich die zusätzliche Gabe eines Johanniskrautextraktes (*Hypericum perforatum*) an. Statt der Verordnung bzw. Empfehlung zweier Arzneimittel sollte dies jedoch vorzugsweise in Form einer fixen Kombination erfolgen, deren Extrakte gut dokumentiert und optimal aufeinander abgestimmt sind.

Eine neue große Studie zur Wirksamkeit

Das Ziel der hier vorgestellten Untersuchung war die Bestätigung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der fixen Kombination des Traubensilberkerzenextraktes iCR und eines monographiekonform dosierten ethanologischen Johanniskrautextraktes bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden und ausgeprägter psychischer Symptomatik.

In diese bislang größte doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte klinische Prüfung wurden 301 Frauen im Alter zwischen 45 und 60 Jahren aufgenommen, die seit mindestens 3 Monaten unter Wechseljahresbeschwerden litten und in den beiden zurückliegenden Monaten unbehandelt waren. Die Hälfte der Studienteilnehmerinnen erhielt ein wirkstofffreies Scheinmedikament (Placebo).

Nach der Gabe von zunächst zweimal 2 Tabletten pro Tag für 8 Wochen folgte eine Reduktion auf zweimal 1 Tablette für weitere 8 Wochen. Die klimakterischen Beschwerden wurden zu Beginn der Studie, nach 8 und nach 16 Wochen anhand der Menopause Rating Scale (MRS) beurteilt, die die 10 bedeutendsten Einzelsymptome aus den Symptomengruppen „Wallungen“, „Atrophie“, „Soma“ und „Psyche“ auf einer Skala von 0 bis 1 abbildet und durch Berechnung des ungewichteten Mittelwertes einen Score-Wert liefert. Die psychischen Beschwerden wurden mittels der Hamilton Depression Scale 17 (HAMD-17) ausgewertet.

- ✓ Der durchschnittliche MRS-Gesamtscore verringerte sich in beiden Gruppen deutlich gegenüber der Ausgangslage.
- ✓ Die Verum-Medikation war bereits nach 8 Wochen signifikant wirksamer als Placebo ($p < 0,001$).
- ✓ Nach 16 Wochen war der Unterschied noch stärker ausgeprägt.

Unter Verum nahmen die MRS-Werte von $0,46 \pm 0,13$ (MW \pm SD) auf $0,23 \pm 0,13$ ab. ***Dies entspricht einer 50prozentigen Linderung der Beschwerden und ist vergleichbar mit den zu erwartenden Therapieerfolgen einer Hormonersatztherapie.***

Die Placebobehandlung reduzierte die Wechseljahresbeschwerden von $0,46 \pm 0,14$ auf $0,37 \pm 0,15$, also lediglich um 19,6 Prozent. Die Gruppendifferenz von 0,14 Punkten fiel signifikant zugunsten der Verummedikation aus. Signifikante Überlegenheit im Gruppenvergleich zeigte sich für alle vier Faktoren „Wallungen“, „Atrophie“, „Soma“ und „Psyche“.

Der HAMD-17 Gesamtscore verringerte sich in beiden Gruppen signifikant gegenüber der Ausgangslage:

- ✓ Nach Verumbehandlung sanken die HAMD-Werte von $18,9 \pm 2,2$ auf $11,0 \pm 3,8$ Punkte, entsprechend 41,8 Prozent. Auch diese Effektgröße entspricht dem, was aus vielen anderen Depressions-Studien berichtet wurde und darf daher ebenfalls als klinisch relevant angesehen werden.
- ✓ Der Placeboeffekt betrug 12,7 Prozent und verringerte die psychische Symptomatik von $18,9 \pm 2,1$ auf $16,5 \pm 4,3$ Punkte.
- ✓ Der Prä/Post-Vergleich zeigte signifikant ($p < 0,001$) eine Gruppendifferenz von 5,5 Punkten zugunsten der Verummedikation.

Die überwiegende Zahl der Patientinnen bezeichnete die Wirksamkeit der Verummedikation als sehr gut oder gut, wohingegen die Mehrheit der Placebo-behandelten Studienteilnehmerinnen über mäßige oder keine Wirksamkeit berichtete. Die mit über 90 Prozent außergewöhnlich hohe Compliance zeugt von der guten Verträglichkeit der Medikation und der sorgfältigen Studiendurchführung. Studienabbrüche traten nur in geringer Zahl und überwiegend in der Placebogruppe auf.

Weder bei unerwünschten Ereignissen noch bei den Laborbefunden oder der Verträglichkeit gab es relevante Gruppenunterschiede. Es waren keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen zu verzeichnen und in keinem der wenigen Fälle leichter unerwünschter Ereignisse sahen die Prüfer einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Fazit: Die fixe Kombination der Traubensilberkerze und Johanniskraut lindert klimakterische Beschwerden signifikant und klinisch relevant wirksamer als Placebo. Durch die zusätzliche Gabe von Johanniskraut in monographiekonformer Dosierung wird das Wirkungsprofil insbesondere für Patientinnen mit ausgeprägter psychischer Symptomatik optimiert, die mit einem chemisch definierten Antidepressivum übertherapiert würden.

Die fixe Kombination stellt eine wirksame und sichere Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten für diesen Symptomen-Komplex dar.

*Dr. med. Konrad Uebelhack
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Schumannstraße 20/21
D-10117 Berlin*