



RA Dr. jur. Thomas Büttner

Aktuelle Beurteilung von Soja-Isoflavonen

Neue wissenschaftliche Studien widerlegen das BfR

Der Nutzen von Soja-Isoflavonen für Frauen in den Wechseljahren ist in der Zwischenzeit wissenschaftlich gut dokumentiert. Insbesondere sind entsprechende Werbeaussagen wissenschaftlich hinreichend gesichert im Sinne des § 11 Abs. 1 Ziff. 2 LFGB.

Es ist bekannt, dass das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) im Jahr 2008 das Ergebnisprotokoll eines Expertengesprächs im BfR am 05. Juni 2008 veröffentlichte, basierend auf einer Stellungnahme des BfR aus dem Jahr 2007. Ich war damals als Industrievertreter Teilnehmer des Expertengesprächs im BfR 2008. Soweit das BfR in seiner damaligen Stellungnahme und in der Veröffentlichung des Ergebnisprotokolls den Eindruck erweckt, dass es Zweifel an der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Soja-Isoflavonen und der Wirksamkeit von Soja-Isoflavonen bei Wechseljahresbeschwerden gibt, entsprach dies damals schon nicht und erst recht nicht dem heutigen wissenschaftlichen Kenntnisstand.

Konsensuspapier zur Wirkung von Phytoöstrogenen

Spätestens seit dem Frühjahr 2004 kann kein ernsthafter Zweifel mehr möglich sein, dass ein positiver Einfluss von Phytoöstrogenen bei Wechseljahresbeschwerden wissenschaftlich gesichert ist: Am 17.04.2004 fand in Wien das so genannte „Konsensustreffen“ der Österreichischen Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie statt. An diesem Treffen nahmen führende Wissenschaftler aus Österreich und Deutschland teil. Ziel des Expertentreffens war es, ein wissenschaftlich valides und aktuelles Bild von Nutzen und Sicherheit einer ergänzenden Ernährung mit Isoflavonen auszuarbeiten. Die Wissenschaftler kamen zu der Übereinkunft, dass „Lebensstilmodifikation, Sport und Phytoöstrogene“ eine Basismaßnahme bei menopausalen Beschwerden darstellen. Sie verwiesen auch darauf, dass bei einer Hormonersatztherapie so früh wie möglich auf die Basismaßnahmen und damit auf die Phytoöstrogene umgestellt werden soll. (Zu entnehmen Abb. 4 der Publikation). Ähnliches gilt für die Osteoporose, bei der als Basismaßnahme neben Sport Lebensstilmodifikation, Risikofaktorbekämpfung, Isoflavone, Vitamin D3 und Kalzium genannt wurden.

In dem von international führenden Experten erarbeiteten Konsensuspapier heißt es zur Wirkung von Phytoöstroge-

nen bei Wechseljahresbeschwerden ausdrücklich:

„Insbesondere aber im Hinblick auf andere gesicherte Nutzenwirkungen kann empfohlen werden, dass Frauen mit menopausalen Beschwerden zusätzlich zur Änderung des Lebensstils Phytoöstrogene ausprobieren sollten.“

International führende Gynäkologen, d. h. insbesondere auch Wissenschaftler, die der Schulmedizin zuzurechnen und daher unverdächtig sind, Lobbyismus für alternative Produkte zu betreiben, halten den Einsatz von Isoflavon-Produkten in der gynäkologischen Praxis als Basistherapie für wertvoll. Für die gynäkologische Praxis empfiehlt das Konsensustreffen daher:

„Das Konsensugremium stellte ein Stufenkonzept für die Behandlung klimakterischer Beschwerden vor, das die Patient compliance berücksichtigt. In Anlehnung an die Empfehlung der North American Menopause Society (139) wird folgendes Vorgehen empfohlen:

- Frauen mit leichten Beschwerden sollten zunächst versuchen, die Symptome durch Lebensstiländerungen (ausreichende Bewegung, vollwertige Ernährung, Stressreduktion) zu bessern.
- Persistieren die Beschwerden, sollte eine gezielte diätetische Intervention, eventuell mit einer dreimonatigen Phytoöstrogen-Supplementierung (Rotklee oder Soja) erfolgen.
- Bei einem weiteren Persistieren der Beschwerden oder bei primärer sehr stark ausgeprägten, vasomotorischen Störungen, sollte die klassische Hormonersatztherapie (HRT) zur Anwendung kommen.

Für den Ausstieg aus einer HRT empfiehlt sich ebenfalls ein stufenweises Vorgehen:

- Patientinnen mit einer hochdosierten HRT (2 mg 17-Estradiol oder 0,6 mg konjugierte Estrogene) sollten zunächst auf ein

Präparat mit der halben Dosis umgestellt werden. Zusätzlich wird ein Phytoöstrogen-Supplement verordnet.

- In einem zweiten Schritt wird die HRT weiter reduziert, indem die Einnahme nur noch jeden zweiten Tag erfolgt, und diese Supplementierung fortgeführt.
- Nach zwei bis drei Monaten kann die HRT vollständig beendet und die Phytoöstrogen-Gabe alleine fortgeführt werden.“

Daraus wird klar, dass die Konsensuskonferenz von einer Wirksamkeit von Phytoöstrogen-Supplementen bei Wechseljahresbeschwerden ausgeht, da sonst die Empfehlungen für die gynäkologische Praxis nicht nachvollziehbar wären.

Gegengutachten

Nichts anderes ergibt sich aus der Stellungnahme des BfR. Die Stellungnahme des BfR wird von namhaften Wissenschaftlern erheblich in Zweifel gezogen.

In der Zwischenzeit liegen zwei prominente Gegengutachten zu den BfR-Papieren vor. Es handelt sich hierbei um die gutachterliche Stellungnahme zur BfR-Veröffentlichung, erstellt durch Prof. Dr. Hilke Winterhoff, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Münster, sowie die gutachterliche Stellungnahme zur BfR-Stellungnahme, erstellt durch Universitätsdozent Dr. med. Martin Imhof, Universitätsdozent an der Medizinischen Universität Wien und Oberarzt am Landeskrankenhaus Weinviertel Neuburg, Wien.

Zunächst ist festzustellen, dass sich die Publikation des BfR nicht auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft befindet.

Es muss leider festgestellt werden, dass das BfR zahlreiche Studien sowohl zum Wirkungsnachweise der Soja Isoflavone in den Wechseljahren wie auch zu der Risikobewertung nicht berücksichtigt hat. Dies betrifft ausdrücklich nicht nur Studien, die nach dem Prüfungsdatum des BfR liegen, sondern auch Studien, die zu diesem Zeitpunkt bereits veröffentlicht und allgemein zugänglich waren. Hierbei handelt es sich um Reviews / Meta-Analysen, Interventionsstudien, Epidemiolo-



Dr. jur. Thomas Büttner, LL.M.

ist Partner der Rechtsanwaltssozialität Forstmann Büttner Krüger, Frankfurt am Main. Die Rechtsanwaltssozialität ist spezialisiert auf das Lebensmittelrecht, insbesondere Nahrungsergänzungsmittel, diätetische Lebensmittel und Functional Food sowie Arzneimittelrecht, Kosmetikrecht und Medizinprodukterecht. Herr Dr. Büttner ist lebensmittelrechtlicher Fachbeirat des NEM Verband mittelständischer europäischer Hersteller und Distributoren von Nahrungsergänzungsmitteln & Gesundheitsprodukten e.V., Mitglied des Rechtsausschusses des BLL und Autor einer Vielzahl von Fachbeiträgen. Herr Dr. Büttner hat in Musterprozessen vor dem EuGH und dem Bundesverwaltungsgericht die Verkehrsfähigkeit von Nahrungsergänzungsmitteln verteidigt und gilt als Spezialist für Fragen der Verkehrsfähigkeit von Nahrungsergänzungsmitteln, wie z. B. Abgrenzung zum Arzneimittel, Zusatzstoffeigenschaft, richtige Kennzeichnung, Zulässigkeit von Werbeaussagen und angeblichen gesundheitlichen Risiken.

Kontakt:

Rechtsanwälte Forstmann Büttner Krüger
Beethovenstraße 35, D-60325 Frankfurt am Main
Tel.: 069 / 9757020, Fax: 069 / 745444
buettner@pharma-lawyers.de

gische und Beobachtungsstudien, Tierstudien und In-vitro-Studien. Ferner wurde die Datenlage jeweils in Relation gesetzt zu der aufgeführten Literaturlage in den Gutachten von Dr. Imhof sowie von Prof. Winterhoff. Daraus ergibt sich, dass im Vergleich zu dem Imhof-Gutachten 24 Reviews / Meta-Analysen vom BfR nicht berücksichtigt wurden.

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass Meta-Analysen als die wichtigste wissenschaftliche Quelle gelten. Darunter befinden sich insbesondere auch aktuelle Meta-Analysen wie Howes et al., 2006, Anon, 2007, Ma, 2007. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden 20 Interventionsstudien zu Wechseljahresbeschwerden, zwei Studien zu Lipiden / Knochen, eine Studie zur antioxidativen Wirkung, zwei Studien zur Bioverfügbarkeit sowie neun Studien zur Sicherheit (Endometrium / Brust / Schilddrüse). Ferner wurden 64 Epidemiologische und Beobachtungsstudien nicht berücksichtigt. Schließlich wurden 14 Tierstudien und 14 In-vitro-Studien nicht berücksichtigt.

Im Vergleich zu dem Gutachten von Prof. Winterhoff wurden zehn Reviews / Meta-Analysen, eine Interventionsstudie zu den Wechseljahren, sechs Studien zu Lipiden / Knochen, sechs Studien zu Sicherheitsaspekten, eine Studie zu Sonstigen, acht epidemiologische Studien, acht Tierstudien sowie drei In-vitro-Studien sowie zwei sonstige Studien in dem BfR-Papier nicht berücksichtigt.

Bereits daraus folgt, dass es dringend einer Neuberwertung durch das BfR bedarf, da das alte BfR-Papier offensichtlich nicht den aktuellen und vollumfänglichen Stand der Wissenschaft repräsentieren kann. Etwaige behördliche Maßnahmen müssen jedoch nicht den Inhalt des BfR-Papiers, sondern den tatsächlichen Stand der Wissenschaft berücksichtigen. Dieser findet sich in dem BfR-Papier nicht wieder.

Insgesamt zeigen alle älteren und neueren Studien zur Wirksamkeit von Soja-Isoflavonen bei postmenopausalen Frauen, die nach den strengen Qualitätsstandards der amerikanischen FDA zur klinischen Menopause durchgeführt wurden, einen signifikanten positiven Effekt im Vergleich zu Placebo.

Darüber hinaus bedeutend sind z. B. die aktuellen klinischen plazebokontrollierten Doppelblindstudien von Caserta et al., 2005, Kaari et al., 2006, Cheng et al., 2007, Marini et al., 2007 und Palacios et al., 2007. In diesen Studien wurde die Wirksamkeit von Soja-Isoflavonen bei postmenopausalen Frauen bestätigt. Gleichzeitig wurden Parameter zur Sicherheit erhoben. In keiner der Studien wurden Veränderungen der Endometriumsdicke gefunden. In

einer placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 80 mg Rotklee-Isoflavonen beobachtete Imhof et al. (2006) keinen Anstieg, sondern eine Reduktion der Endometriumsdicke.

Aktuelle Publikationen

In der Zwischenzeit liegen neue, aktuelle wissenschaftliche Publikationen vor, die der Einstufung des BfR ebenfalls widersprechen.

Ergänzend verweise ich auf die aktuelle Publikation „Pflanzliche Hormone zu Unrecht in der Sippenhaftung der Estrogene: Internationales Symposium in Mailand zur Sicherheit und Wirksamkeit von Soja, Teil 3: Isoflavone bei Wechseljahresbeschwerden“ von Dr. Mathias Schmidt, Mattsies, und zitiere hieraus wie folgt:

„Meta-Analysen als Goldstandard belegen Wirkung von Soja-Isoflavonen. Die Effekte der Isoflavone gegen Hitzewallungen haben dazu beigetragen, dass Isoflavone als „Phytoöstrogene“ klassifiziert wurden. Prof. Mark Messina gab einen historischen Überblick über die klinischen Untersuchungen mit Isoflavonen an Frauen mit Wechseljahresbeschwerden. 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 Meta-Analyse von 11 Studien schrieben Howes et al. (2006) den Soja-Isoflavonen eine Überlegenheit gegenüber Placebo zu. Die im gleichen Jahr von Nel-

son et al. publizierte Meta-Analyse kam zu dem Schluss, dass die Studienergebnisse zu Soja je nach Studienqualität unterschiedlich sind – letztlich war aber auch hier das Ergebnis positiv. Eine Analyse aus dem Jahr 2007 kam nach Auswertung von 9 Studien zu der Bewertung, dass die Datenlage zu Soja-Supplementen nach wie vor Mängel aufweise, jedoch keine Nebenwirkungen auftreten.

Den Isoflavon-Studien wurde die Inkonsistenz der klinischen Studienergebnisse 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. Im Falle der Isoflavone wurden Negativergebnisse mit zu kleinen Patientenzahlen bei gleichzeitiger Unterschätzung des Placeboeffektes, durch einen zu geringen Beschwerdegrad zu Beginn der Studie oder durch unterschiedliche Isoflavondosen und -zubereitungen erklärt. Dazu kommen Unterschiede im Metabolismus und ggf. im Genisteingehalt der Prüfpräparate.

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. Messina schloss daraus, dass die Datenlage bereits heute die Empfehlung der Anwendung von Isoflavonen gegen Wechseljahresbeschwerden klar rechtfertigt.“

Ferner wird über eine neue placebokontrollierte Studie berichtet. Darin heißt es wie folgt:

„Ergebnis einer deutsch-österreichischen Doppelblindstudie überzeugt auch Kritiker: Soja-Isoflavone helfen bei Wechseljahresbeschwerden. Ein Beispiel für eine aktuelle klinische Positivstudie wurde von Prof. Martin Imhof (Lehrkrankenhaus Korneuburg, Österreich) präsentiert. In dieser placebokontrollierten Doppelblindstudie, in die u. a. auch Patientinnen von der Universität Charité in Berlin eingeschlossen waren, wurden zunächst 192 Frauen mit mindestens sieben Hitzewallungen pro Tag über 12 Wochen entweder mit 100 mg Isoflavonglykosiden (ca. 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 12 Wochen doppelblinder Behandlung führten 176 Frauen für weitere 12 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 12 Wochen wurde unter Verum ein Rückgang der Hitzewallungs-



häufigkeit um 43 % 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. Der Sojaextrakt erwies sich damit als effektiv und sicher in der Anwendung.“

In einer weiteren Meta-Analyse von Prof. Dr. Mindy Kurzer heißt es:

„Auch neueste Meta-Analyse bestätigt Wirksamkeit und Sicherheit von Isoflavonen. Die Generalisierbarkeit dieser Ergebnisse zeigte sich in einer erstmals vorgestellten neuen Metaanalyse von Prof. 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 zu Gunsten der Isoflavonzubereitung.“

Die Mehrzahl der Studien hatte eine Dauer von 12 Wochen, wobei Dosen von 40-100 mg Isoflavone pro Tag zum Einsatz kamen. Die Analyse ergab ein positives Resultat: die Häufigkeit von Hitzewallungen wird im Durchschnitt um 19 % besser gesenkt als unter Placebo, der Schweregrad der Beschwerden sogar um 21 %. Beide Parameter waren statistisch hochsignifikant. In einer Subgruppenanalyse wurde der Effekt des Genisteingehaltes untersucht. Genisteinreiche Zubereitungen (z. B. Extrakte aus der Sojabohne) ergaben dabei ein geringfügig besseres Ergebnis als Extrakte, die als Hauptkomponente Daidzein enthielten (z. B. 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, wobei aber die Wirksamkeit als solche für beide Sojaextrakttypen mit den vorhanden aktuellen Studien als belegt gilt.

Zusammen mit dem ca. 30 %igen Placeboeffekt wird ein Rückgang der Beschwerden um 50 % und mehr erreicht, was von den Frauen als deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität empfunden wird, und eine eindeutige Empfehlung zu Gunsten der Isoflavon-Supplementation als Option der ersten Wahl zulässt.

Fazit zu den Effekten der Isoflavone bei Wechseljahresbeschwerden:

Zweifel an den Effekten der Isoflavone gegen vasomotorische Beschwerden der Wechseljahre müssen nach den neuesten klinischen Daten als ausgeräumt gelten. Dabei standen auf dem Symposium ausschließlich Wechseljahresbeschwerden im Blickfeld – andere gesundheitliche 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, hätten aber den positiven Nutzeneindruck weiter verstärkt.

Wie aus den Vorträgen hervorging, wäre es aus Sicht der gynäkologischen Praxis sinnvoll, rat-suchende Frauen nicht weiter mit hypothetischen und inzwischen widerlegten Negativmeldungen über angebliche Risiken zu verunsichern. Die Praxis zeigt: Frauen in den Wechseljahren suchen Hilfe – und werden derzeit mit ihren Problemen alleingelassen. Isoflavone mögen nicht das Potenzial einer Hormontherapie haben – sie sind keine Wundermittel. Das Ausmaß der Effekte stellt aber für die betroffenen Frauen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität dar. Zeit also, Isoflavone als erste Option bei Wechseljahresbeschwerden zu empfehlen.“

Darüber hinaus verweise ich auf eine aktuelle Publikation in der Deutschen Apotheker Zeitung vom 08.01.2009 („Soja-isoflavone – wirksam und sicher“) und zitiere hieraus wie folgt:

„Isoflavone, welche ER- β -aktivieren, wirken sich in mehrfacher Weise positiv auf die Gesundheit aus. Wie Dr. Bernd Kleine-Gunk darlegte:

- Ein lebenslanger Sojakonsum, wie er in Ostasien üblich ist, geht mit einer deutlich niedrigeren Rate von Brustkrebs einher. Die regelmäßige Einnahme von Isoflavonsupplementen erhöht die Knochendichte und korreliert mit einer geringeren Inzidenz für Osteoporose.
- Desgleichen reguliert sie die Blutlipidspiegel und verringert dadurch das kardiovaskuläre Risiko.
- Bei Frauen in der Menopause führt die Einnahme von isoflavonhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln zu einer deutlichen Reduktion von Hitzewallungen und Schweißausbrüchen sowie von depressiver Verstimmung.

Die genannten Effekte der Isoflavonsupplemente wurden in klinischen Studien bestätigt und durch Meta-Analysen gesichert.“

Abschließend verweise ich auf eine neue Meta-Analyse von Prof. Messina:

Das Ergebnis dieser Meta-Analyse mit dem Arbeitstitel „Soy Isoflavones Reduce Postmenopausal Hot Flush Frequency and Severity: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials“ ist, dass in zehn klinischen Studien eine wissenschaftlich bestätigte signifikante Reduzierung der Hitzewallungen festgestellt wurde. Eine Meta-Analyse von sieben klinischen Studien hat ergeben, dass der Schweregrad der Hitzewallungen ebenfalls durch den Verzehr von Soja-Isoflavonen signifikant reduziert werden konnte. Er kommt zu dem Ergebnis, dass diese signifikante Verbesserung der Lebensqualität der unter Hitzewallung leidenden Frauen durch den Verzehr von Soja-Isoflavonen wissenschaftlich belegt ist.

Fazit

Bei Meta-Analysen handelt es sich um die höchste Stufe der wissenschaftlichen Absicherung.

Die zitierten aktuellen Meta-Analysen zu Isoflavonen bestätigen deren Wirksamkeit gegen Wechseljahresbeschwerden und Osteoporose ebenso wie die gesundheitliche Unbedenklichkeit von Isoflavonen. Die von dem BfR publizierten Bedenken müssen auf dieser Grundlage als überholt angesehen werden.



Der Artikel entstand in freundlicher Zusammenarbeit mit:

NEM e. V.
Verband mittelständischer europäischer Hersteller und Distributoren von Nahrungsergänzungsmitteln & Gesundheitsprodukten e.V.

info@nem-ev.de
www.nem-ev.de

