



Prof. Dr. Regine Kahl



# Gibt es Alternativen zur Hormonersatztherapie?

## Abstract

Nach dem Abbruch des Östrogen/Gestagen-Armes der Women's Health Initiative (WHI)-Studie im Jahre 2002 wegen eines erhöhten kombinierten Risikos für Brustkrebs, Herzinfarkt und Schlaganfall sollen Hormonersatz-Präparate für klimakterische Beschwerden nur noch in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum angewendet werden und gelten nicht mehr als Therapeutika der ersten Wahl für die Osteoporoseprophylaxe.

Unterwirft man die Stoffklassen, die als Hoffnungsträger für eine alternative Hormonersatztherapie gelten – die selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) und unter den pflanzlichen Produkten die Phytoöstrogene und die *C. racemosa*-Extrakte – den gleichen rigorosen Bedingungen einer evidenzbasierten Medizin, die die HRT zu Fall gebracht haben, kommt man zu folgenden Ergebnissen: Die bisher bekannten SERM sind nicht wirksam gegen klimakterische Beschwerden. Für die Osteoporoseprophylaxe hat das SERM Raloxifen Vorteile hinsichtlich des Brustkrebs- und Gebärmutterkrebsrisikos gegenüber der HRT, doch fehlen noch Daten zum koronaren Risiko. Phytoöstrogene erfüllen die Kriterien der evidenzbasierten Medizin weder hinsichtlich der therapeutischen und prophylaktischen Wirksamkeit noch hinsichtlich des Fehlens unerwünschter Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, die Brust und das Endometrium. Die Wirksamkeit von *C. racemosa*-Extrakten bei klimakterischen Beschwerden ist umstritten. Evidenzbasierte Daten zur Wirksamkeit als Osteoporoseprophylaxe und zum Ausbleiben unerwünschter Wirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte, Mamma und Endometrium fehlen. Eine empfehlenswerte Alternative zur HRT für die Behandlung klimakterischer Beschwerden liegt demnach zur Zeit nicht auf der Hand. Eine primäre Osteoporoseprophylaxe ist durch eine „knochenbewusste“ Lebensweise auch ohne HRT und ohne HRT-Alternativen möglich. Ob sich die Bisphosphonate für die Osteoporoseprophylaxe bei Patientinnen mit hohem Osteoporoserisiko breit etablieren werden, bleibt abzuwarten.

Die Entscheidung zum Abbruch des Östrogen/Gestagen-Armes der Women's Health Initiative (WHI)-Studie am 31. Mai 2002 wurde als eine der größten Enttäuschungen der Pharmakotherapie seit vielen Jahren erlebt. Was war geschehen? In einer Interventionsstudie zur Verabreichung von Östrogen plus Gestagen an Frauen in der Postmenopause (weltweit hormone replacement therapy, HRT, genannt), die den klinischen Endpunkten einer Langzeitgabe – Osteoporose,

Tumorinzidenz und kardiovaskuläre Ereignisse – galt, war nach einer durchschnittlichen Teilnahmedauer von 5,2 Jahren die vorher festgesetzte Grenze des kombinierten Risikos adverser Ereignisse überschritten und damit ein Studienabbruch erforderlich geworden (1). 8506 Frauen hatten täglich 0,625 mg konjugierte equine Östrogene plus 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (CEE/MPA) erhalten, ein in den Vereinigten Staaten weit verbreitetes und auch in Deutschland auf dem Markt befindliches HRT-Präparat (Presumen®). 8102 Frauen hatten ein Placebo erhalten. Zum Zeitpunkt des Studienabbruchs waren pro 10000 Frauenjahre in der Verumgruppe 7 Herzinfarkte, 8 Schlaganfälle, 18 Thromboembolien und 8 Mammakarzinome mehr als in der Placebogruppe aufgetreten. Dem standen ein Minus von 6 kolorektalen Karzinomen und 5 Schenkelhalsfrakturen gegenüber. Im Gegensatz zur kombinierten Östrogen/Gestagen-Verabreichung war die alleinige Verabreichung von Östrogenen – nur bei Frauen nach Hysterektomie erlaubt – bisher nicht so sehr mit unerwünschten Langzeitwirkungen belastet, dass der Östrogen-Studienarm der WHI-Studie abgebrochen werden musste.

Der Studienabbruch führte zu einer bemerkenswert emotional geführten Debatte, obwohl eigentlich fast nichts davon neu war. Dass die HRT das Risiko von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien erhöht, ist Lehrbuchwissen; der Tatsache, dass auch das Brustkrebsrisiko erhöht ist, musste man seit der im Jahre 1997 veröffentlichten Metaanalyse (2) ins Auge sehen. In dieser zeichnete sich auch schon ab, was als „Million Women Study“ für weiteres Aufsehen sorgte: Dass das Risiko mit Östrogen/Gestagen-Kombinationen deutlich höher ausfällt als mit anderen HRT-Formen (3). Die Hoffnung, mit der HRT einen Schutz vor kardiovaskulären Ereignissen zu erhalten, war bereits 1998 durch die Veröffentlichung der HERS-Studie (4) geschwunden, die bei Frauen mit einem vorangegangenen Herzinfarkt im ersten Jahr der HRT eine Tendenz zu mehr statt weniger Zweitinfarkten und nach 4,1 Jahren Laufzeit keinen signifikanten Effekt zeigte.

Damit war die Erwartung an die WHI-Studie auf einen einzigen Punkt zugespitzt: einen Erfolg in der Primärprophylaxe koronarer Ereignisse oder doch wenigstens keine Zunahme derselben. Diese Erwartung war nur allzu begründet, hatten doch viele retrospektive Studien eine Verminderung des Herzinfarktrisikos um bis zu 50% bei Frauen unter HRT gezeigt und lag doch mit der durch die HRT erreichten Senkung des LDL/HDL-Quotienten, eines Surrogatparameters der Atherosklerose, sogar ein gewichtiges Plausibilitäts-



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT



kriterium vor! Die Erkenntnis, dass sich die Allianz aus Epidemiologie und biochemischer Plausibilität vor den strengen Regeln der evidenzbasierten Medizin nicht behaupten konnte, war nicht nur für die beteiligte pharmazeutische Industrie, sondern auch für die medizinische Wissenschaft ein Tiefschlag, dessen Implikationen noch gar nicht zu Ende gedacht sind, musste sie sich doch vorwerfen lassen, dass sie die Kontrollierbarkeit von Störfaktoren überschätzt und nicht hinreichend berücksichtigt hatte, dass in den epidemiologischen Studien die Entscheidung der Frauen für eine HRT wohl nur als Marker für eine gesündere Lebensweise fungierte und nicht Ursache des Infarktschutzes war.

Ob dieser Vorwurf ganz und gar berechtigt ist, muss allerdings diskutiert werden. Die Kritik an der WHI-Studie setzt an zwei Punkten an:

1) Das HRT-Präparat (CEE/MPA) sei schlecht gewählt gewesen, weil das in den Vereinigten Staaten bevorzugte MPA an der Mamma stärker proliferationsfördernde Wirkungen als die in Europa häufiger eingesetzten Nortestosteronabkömmlinge wie Norethisteronacetat hat.

2) Das WHI-Kollektiv sei für den Endpunkt „kardiovaskuläre Ereignisse“ ungeeignet gewesen, weil das Durchschnittsalter bei Studienbeginn mit 63 Jahren zu hoch und der kardiovaskuläre Ausgangszustand nicht gesund genug war. In der Tat entsprach das WHI-Kollektiv von der Altersverteilung her nicht dem üblichen Zielkollektiv einer HRT, da Frauen mit klimakterischen Beschwerden ausdrücklich ausgeschlossen waren: Eine Verblindung wäre bei ihnen wegen der zu erwartenden therapeutischen Wirkung der HRT nicht möglich gewesen.

Dies sind sinnvolle Einwände, aber sie reichen bei der jetzt verfügbaren Datenlage nicht aus, um die bisherige breit angelegte Indikationsstellung der HRT zu halten. Gar nicht mehr die Rede ist von gewissen „weichen“ Indikationen, die bisher nie auf eine feste Grundlage gestellt werden konnten, wie Verbesserung der Lebensqualität oder Schutz vor Hirnleistungsstörungen. Gerade die letzt-

genannte Hoffnung hat sich zusammen mit den anderen Erwartungen durch die WHI-Studie zerschlagen: In der Women's Health Initiative Memory“ (WHIM)-Studie (5), die eine Untergruppe des WHI-Kollektivs umfasst, wurde ein Anstieg des Demenzrisikos um den Faktor 2 an Stelle eines Rückgangs gefunden.

**Der europäische Ausschuss für Arzneispezialitäten (CMPM) befindet im Dezember 2003:**

**„Bei Behandlung von Frauen mit klimakterischen Beschwerden mit HRT-Präparaten sollte die niedrigste wirksame Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum angewendet werden. HRT-Präparate sind zur in der Regel langfristigen Osteoporoseprophylaxe nicht mehr als Therapeutika der ersten Wahl anzusehen.“**

**Das Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) hat die Aufnahme des folgenden Textes in die Fachinformation angeordnet:**

**„Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.“**

### **Indikationen der HRT: Klimakterische Beschwerden und Osteoporose**

Mit der HRT konnten die Indikationen „klimakterische Beschwerden“ und „Osteoporoseprophylaxe“ gemeinsam „bedient“ werden. Zu den durch Nachlassen der körpereigenen Östrogenproduktion hervorgerufenen klimakterischen Beschwerden gehören vaskuläre Symptome, die dadurch zustandekommen, dass der Östrogenmangel die Aktivität der als Pulsgeber für die pulsatile LH-Ausschüttung aus der Hypophyse fungierenden hypothalamischen „Gonadotropin Releasing Hormone“ (GnRH)-Neurone erhöht. Die benachbarten Neurone, die zu den in tiefer gelegenen Hirnregionen lokalisierten Temperatur- und Kreislaufzentren projizieren, werden kollateral miterregt, so dass der LH-Puls von einer Hitzewallung und einem Pulsfrequenzanstieg begleitet werden kann. Durch den Östrogen-

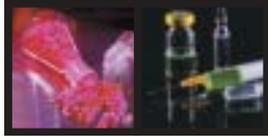
mangel kommt es zu degenerativen Veränderungen an Vaginal- und Urethralepithel, die die Ursache für Trockenheit der Scheide und Anfälligkeit für Cystitiden sind. Depressive Verstimmungen gehören bei vielen Frauen ebenfalls zum Beschwerdebild.

Die Osteoporose wird von der Weltgesundheitsorganisation WHO unter die zehn weitest verbreiteten Volkskrankheiten gezählt. Die Definition der WHO unterscheidet zwischen „Osteoporose“ und „fortgeschrittener Osteoporose“. Eine Osteoporose liegt dann vor, wenn der Knochenmineralgehalt um mehr als 2,5 Standardabweichungen nach unten vom Mittelwert eines jugendlichen Optimums (peak bone mass) abweicht. Die Osteoporose ist dann fortgeschritten (manifest), wenn zusätzlich bereits eine oder mehrere Wirbelkörperfrakturen vorliegen oder aus der Anamnese andere Frakturen bekannt sind. Die Diagnose des „Knochenstatus“ hat in den letzten Jahrzehnten bedeutende Fortschritte gemacht. Heute stützen sich die Endokrinologen einerseits auf die radiologische Untersuchung der Knochenmineraldichte und andererseits auf die Bestimmung von Parametern des Knochenmetabolismus in Serum (C-Telopeptid, Osteocalcin) und Urin (N-Telopeptid). Mit dieser Diagnostik lässt sich das Osteoporoserisiko quantifizieren und die Indikation zur Osteoporoseprophylaxe begründen.

Dass Östrogene den Verlust an Knochenmasse in der Postmenopause vermindern können, mutet fast wie eine Binsenweisheit an. Man darf sich aber nicht darüber täuschen, dass bis vor kurzem nur die Wirkung von Östrogenen auf Surrogatparameter des eigentlich interessierenden Endpunktes, der Knochenbrüchigkeit, gesichert, die Senkung der Frakturhäufigkeit selbst jedoch noch nicht bewiesen war. Es ist eine Ironie der Medizingeschichte, dass mit der WHI-Studie gerade die Publikation diesen Beweis endlich erbracht hat, die auf der anderen Seite der Indikation der Östrogene für die Osteoporoseprophylaxe den Boden entzieht.



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT



FORTSETZUNG VON SEITE 73

### Bedingungen für hormonell basierte Alternativen zur HRT

Um auch in Zukunft die Behandlung von klimakterischen Beschwerden mit einer osteoporoseprophylaktischen Maßnahme zu vereinen, läge eine hormonell wirksame Alternative zur HRT nahe. Diese müsste sich aber die gleiche rigorose Prüfung gefallen lassen wie die HRT (einschränkend müsste man vielleicht sagen: wie CEE/MPA) selbst, d.h. sie dürfte nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin

1. nicht östrogenartig wirksam am Endometrium sein (jedenfalls nicht bei Frauen, die noch einen Uterus haben), weil sie dann mit einem Gestagen kombiniert werden müsste und damit wieder dem abgebrochenen Studienarm der WHI-Studie entspräche.
2. nicht östrogenartig wirksam an der Mamma und insbesondere nicht östrogen- plus gestagenartig wirksam an der Mamma sein, da sie dann wie die HRT im abgebrochenen Studienarm der WHI-Studie mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko belastet wäre.
3. keine Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Endpunkte (Herzinfarkt, Schlaganfall, Thromboembolien) hervorrufen wie im abgebrochenen Studienarm der WHI-Studie.

Gibt es Arzneistoffe, die diese Bedingungen erfüllen und gegen klimakterische Beschwerden und/oder als Osteoporoseprophylaxe effektiv sind? Zwei große Stoffklassen müssen hier vorrangig betrachtet werden: die selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) und die Phytoöstrogene.

### Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM)

Schon seit ca. 25 Jahren steht der gynäkologischen Onkologie mit dem Tamoxifen (Nolvadex®) ein Arzneistoff zur Verfügung, der am Östrogenrezeptor der

Mamma als Antagonist, an den Östrogenrezeptoren der übrigen Gewebe jedoch als Agonist wirkt. Östrogenrezeptorpositive Mamma-Karzinome können mit diesem Medikament dem proliferationssteigernden und damit die Progression des Tumors fördernden Einfluss des körpereigenen Östrogens entzogen werden. Seither hat die Forschung weitere solche je nach Gewebe als Agonisten oder Antagonisten wirkenden Stoffe bereitgestellt. Sie werden als selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) bezeichnet. Die molekularen Vorgänge, die der „selektiven Modulation“ zu Grunde liegen, sind in den letzten Jahren weitgehend aufgeklärt worden (6). Die Wirkung von Östrogenen auf die Genexpression erfordert die Interaktion von 1) dem ligandengebundenen Rezeptor, 2) dem östrogenresponsiven Element der Promotorsequenz des Gens und 3) einem oder mehreren Koaktivatoren. Bei der Bindung des SERM an den Östrogenrezeptor kommt es zu einer Positionierung der Helix 12, die sich von der durch Östradiol verursachten unterscheidet. In dieser Konformation wird die Interaktion mit einem Korepressor an Stelle eines Koaktivators unterstützt, es kommt zu einer antagonistischen an Stelle einer agonistischen Wirkung.

Es ist naheliegend, in der Stoffklasse der SERM nach Alternativen zur HRT zu suchen. Tamoxifen erfüllt die Anforderungen dafür nicht, denn es wirkt am Endometrium östrogenagonistisch, erhöht also das Risiko für das Corpuscarcinom. Raloxifen (Evista®) dagegen kommt von seinem Agonist/Antagonist-Profil her (s. Tabelle S. 78) auf den ersten Blick als Alternative für die HRT eher in Frage, aber nur für die prophylaktische, nicht für die kurative Absicht der HRT, denn auf die LH-Ausschüttung wirkt es östrogenantagonistisch: Die häufigste Nebenwirkung des mit der Indikation „Prävention atraumatischer Wirbelbrüche bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Osteoporose-Risiko“ zugelassenen Raloxifen sind Hitzewallungen!

Den Hoffnungen, die sich mit der günstigen östrogenagonistischen Wirkung von Raloxifen auf das Lipid-

Abbildung 1: Sojapflanze



Foto: Abbildung: Kahl



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT



profil verknüpften, ist durch den enttäuschenden Ausgang der WHI-Studie zunächst sowieso einmal der Boden entzogen. Nun wird es darauf ankommen, ob wenigstens kein Anstieg des kardiovaskulären Risikos durch Raloxifen verursacht wird. Die 1998 begonnene multizentrische RUTH-Studie (Raloxifene Use for The Heart) an ca. 10000 postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Risiko für eine KHK ist noch nicht abgeschlossen.

Als Fazit ergibt sich: Da die bisher bekannten SERM nicht wirksam gegen klimakterische Beschwerden sind, können sie nicht als Alternative zur Hormonersatztherapie angesehen werden. Für die Osteoporoseprophylaxe hat Raloxifen Vorteile hinsichtlich des Brustkrebs- und Gebärmutterkrebsrisikos gegenüber der HRT, doch fehlen noch Daten zum koronaren Risiko.

### Phytoöstrogene

Der Mensch ist einer großen Zahl von östrogenwirksamen Stoffen aus der Umwelt und aus Pflanzen ausgesetzt. Diese Xenoöstrogene und Phytoöstrogene werden unter zwei gegensätzlichen Gesichtspunkten diskutiert: Zum einen erregen sie als „endokrine Disruptoren“ Furcht vor einer Beeinträchtigung der männlichen Fertilität und vor Entwicklungsstörungen des ungeborenen Kindes. Zum anderen gelten die Phytoöstrogene aufgrund der Erfahrungen von Populationen mit hohem Sojakonsum (Soja ist die ergiebigste Nahrungsquelle für Phytoöstrogene) als Hoffnungsträger für ein längeres und gesünderes Leben. In der öffentlichen Diskussion unzureichend berücksichtigt wird die Tatsache, dass sich die Wirkqualität der Phytoöstrogene mit steigender Dosis umkehren kann: In niedrigen Dosierungen stimulieren sie das Wachstum von östrogenrezeptorpositiven Mammazellen in Kultur, haben also eine östrogenartige und damit potentiell tumorfördernde Wirkung, bei hohen Dosen hemmen sie jedoch auf Grund proapoptischer Eigenschaften das Wachstum sowohl von rezeptorpositiven als auch von rezeptornegativen Zellen und werden als Tumorchemotherapeutika untersucht. Diese Wirkung ist von ihrer Östrogenrezeptorbindung unabhängig.

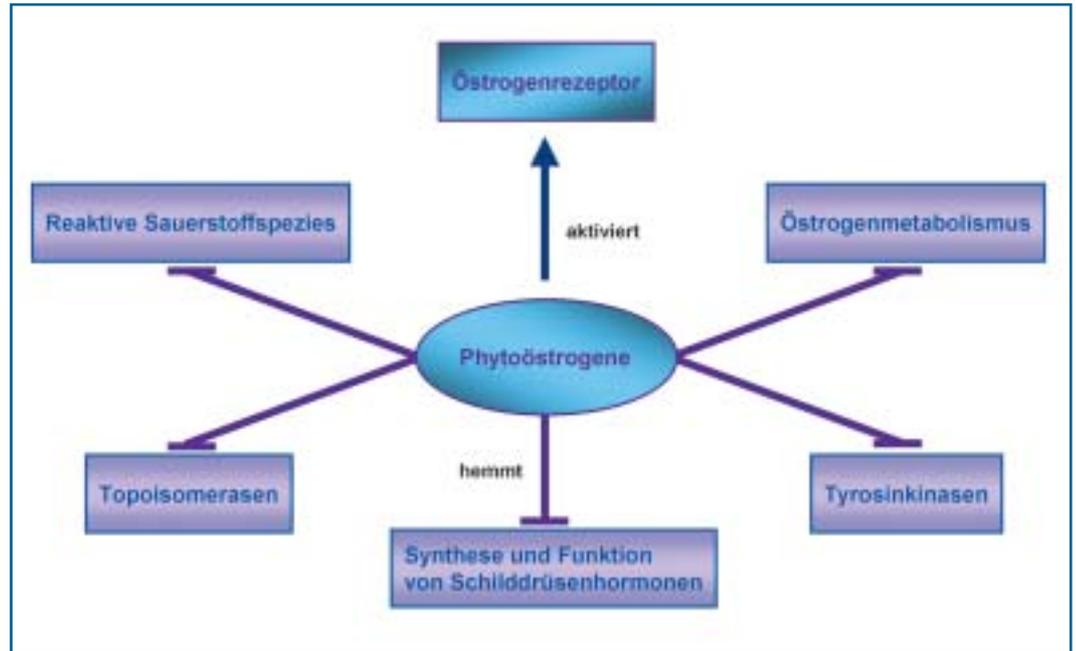


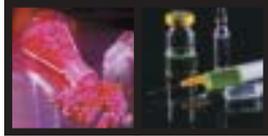
Abbildung 2: Wirkmechanismen von Phytoöstrogenen

Eine detaillierte Zusammenstellung der biochemischen und klinischen Daten zu Phytoöstrogenen gibt die COT Working Group on Phytoöstrogens aus Großbritannien im Internet (7). Die Phytoöstrogene in Soja, Rotklee, Leinsamen und anderen Pflanzen bzw. Pflanzenprodukten gehören chemisch zu den Klassen der Isoflavone, Coumestane, Lignane und prenylierten Flavonoide. Unter ihnen sind die Isoflavone Genistein und Daidzein am besten untersucht. Phytoöstrogene binden an Östrogenrezeptoren und kompetieren dort mit Östradiol. Die Konformation der Ligandenbindungsdomäne hängt jedoch von der chemischen Natur des Liganden ab. Die Bindung des Isoflavons Genistein ruft am Östrogenrezeptor  $\beta$  eine ähnliche Konformationsänderung hervor wie die Bindung des SERM Raloxifen, so dass Genistein ebenfalls als SERM betrachtet werden muss (8). Eine Vielzahl von Wirkungen der Phytoöstrogene auf molekularer Ebene sind außer ihrer Interaktion mit Östrogenrezeptoren bekannt:

Dass Frauen aus Regionen mit traditionell sojareicher Ernährung wie Japan seltener über Wechseljahrsbeschwerden klagen als Frauen hier zu Lande, wird vielfach mit dem hohen Phytoöstrogengehalt dieser Ernährungsform erklärt. Allerdings könnte der Sojaverzehr ja lediglich

ein Marker für solche kulturellen Gegebenheiten und Lebensumstände sein, die Wechseljahrsbeschwerden verringern. Um die Eignung der Phytoöstrogene als Therapeutika gegen klimakterische Beschwerden in den Ländern der westlichen Welt zu prüfen, muss man kontrollierte klinische Studien heranziehen. Solche Studien sind in der Tat vorhanden, haben aber nicht zu eindeutigen Antworten geführt. Eine Zusammenstellung von Studien zur Wirkung von Sojaprodukten bzw. aus Soja oder Rotklee isolierten Isoflavonen auf klimakterische Hitzewallungen führt 9 mit Placebokontrolle durchgeführte Studien auf, unter denen 3 positive Ergebnisse 6 negativen gegenüberstehen (8). Die Autoren – selber Verfasser einer „positiven“ Studie – werten das Datenmaterial im Sinne einer positiven therapeutischen Wirkung. Andere Autoren sehen die Ergebnisse weniger optimistisch (7,9). Noch weniger ermutigend sind die Studienergebnisse mit Phytoöstrogenen zur Linderung der Involutionserscheinungen am Vaginalepithel: Die überwiegende Mehrzahl der Arbeiten findet bei der zytologischen Untersuchung keine positive Veränderung (8).





FORTSETZUNG VON SEITE 75

Die Hoffnung auf eine Eignung von Phytoöstrogenen für die Osteoporoseprophylaxe leitet sich aus tierexperimentellen und epidemiologischen Daten ab. Östrogenverabreichung an ovariectomierte Tiere verhinderte den nach dieser Operation zu erwartenden Verlust an Knochenmasse; bei Frauen aus geographischen Regionen mit hohem Sojaverzehr war die Osteoporose geringer ausgeprägt als in unseren Ländern. Allerdings steht nur sehr begrenztes Datenmaterial aus Interventionsstudien zur Verfügung. In zwei Studien ließ sich nur eine geringfügige Abnahme des Knochenmasseverlustes im Lendenwirbelbereich, in einer dritten in den Unterarmknochen bei postmenopausalen Frauen feststellen (8). Daten zur Knochenbruchhäufigkeit und zur Langzeitwirkung fehlen. Dies steht nicht unbedingt im Widerspruch zu den epidemiologischen Ergebnissen aus asiatischen Ländern: Die Folgen eines lebenslang praktizierten Ernährungsstils müssen sich ja durch eine späte und vergleichsweise kurzfristige Arzneimittelgabe nicht notwendigerweise imitieren lassen.

#### Wie stehen die Phytoöstrogene nun hinsichtlich der in der WHI-Studie aufgetretenen unerwünschten Wirkungen im Vergleich mit der HRT da?

- 1) Im Tierversuch zeigen hohe Dosen von Genistein und Coumestrol einen uterotrophen Effekt. Aus Humanstudien gibt es nur sehr wenig Datenmaterial zur Wirkung von Phytoöstrogenen auf das Endometrium. Dieses erlaubt keinerlei Schlüsse auf eine Schutzwirkung gegenüber Endometrium- und Ovarialkarzinomen. Die Eigenwirkung der Phytoöstrogene wurde mittels transvaginalen Ultraschall untersucht; eine Verdickung wurde nicht gefunden (8).
- 2) Obwohl manche Autoren auf Grund von epidemio-

logischen Befunden in asiatischen Ländern mit hohem Sojaverzehr davon ausgehen, dass Phytoöstrogene das Brustkrebsrisiko senken, gibt es andererseits auch Hinweise darauf, dass sie die Progression der Krankheit beschleunigen können. In prospektiven Studien konnte kein Zusammenhang zwischen Sojaverzehr oder Isoflavonaufnahme und Brustkrebsinzidenz gefunden werden. Bei prämenopausalen Frauen steigerte Sojaverzehr die Proliferation der Brustepithelzellen und die Menge an Brustdrüsensekret, in dem zudem vermehrt hyperplastische Zellen gefunden wurden (in 8).

3) Ähnlich wie Östrogene senkt eine sojareiche Ernährung den totalen Cholesteringehalt und den LDL-Cholesteringehalt. Versuche, diesen positiven Effekt auf ihren Gehalt an Phytoöstrogenen zurückzuführen, schlugen fehl: Wäre ein Zusammenhang gefunden worden, hätte dies aber über die Eignung als Alternative zur HRT nichts ausgesagt, denn auch diese hatte ja durch ihre günstigen Wirkungen auf das Lipidprofil zu unberechtigten Hoffnungen hinsichtlich der Herzinfarktprophylaxe geführt. Studien zu klinischen kardiovaskulären Endpunkten sind mit Phytoöstrogenen nicht durchgeführt worden.

Als Fazit ergibt sich: Sowohl hinsichtlich der therapeutischen und prophylaktischen Wirksamkeit als auch hinsichtlich des Fehlens unerwünschter Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, die Brust und das Endometrium erfüllen Phytoöstrogene die Kriterien der evidenzbasierten Medizin nicht und können insofern nicht als „günstiger als die HRT“ und damit als empfehlenswerte Alternative für diese eingestuft werden.

#### Cimicifuga racemosa-Extrakte

Das Isoflavon Formonetin ist Inhaltsstoff von Extrakten aus der Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*). Tierversuche zeigten eine östrogenartige Wirkung von *C. racemosa*-Extrakten; in Zellkultur wird ein Anstieg der Zahl von Östrogenrezeptoren beobachtet (10). Man nimmt heute allerdings an, dass eine komplexe synergistische Wirkung mehrerer Inhaltsstoffe von *C. racemosa* für die biologischen Effekte der Extrakte verantwortlich ist, bei der die Östrogenrezeptorbindung nur eine partielle Rolle spielt (in 11). Vielmehr scheinen die im Tierversuch und in Zellkultur gefundenen Effekte, z.B. eine Hemmung der Proliferation von östrogenrezeptorpositiven Brustzelllinien, auf eine dopaminerge Reaktion zurückzugehen. *C. racemosa*-Extrakte werden traditionell zur Linderung von Wechseljahrsbeschwerden eingesetzt. Eine kürzlich erschienene Übersicht (11) fasst die in internationalen Journalen publizierte Literatur zur Wirksamkeit von Cimicifuga-Präparaten bei Wechseljahrsbeschwerden zusammen. Vier Studien, die die Autoren als hinreichend valide ansahen, wurden gefunden. In dreien von ihnen wurde eine Verbesserung der Beschwerden, gemessen mit standardisierten Verfahren, beschrieben, in der vierten, unter methodischen Gesichtspunkten von den Verfassern am höchsten eingeschätzten Studie fand sich keine gegenüber Placebo verbesserte Wirkung. Untersuchungen zum Endpunkt Osteoporose oder gar Frakturhäufigkeit gibt es mit *C. racemosa*-Präparaten nicht. Eine Arbeitsgruppe aus Göttingen berichtet über eigene

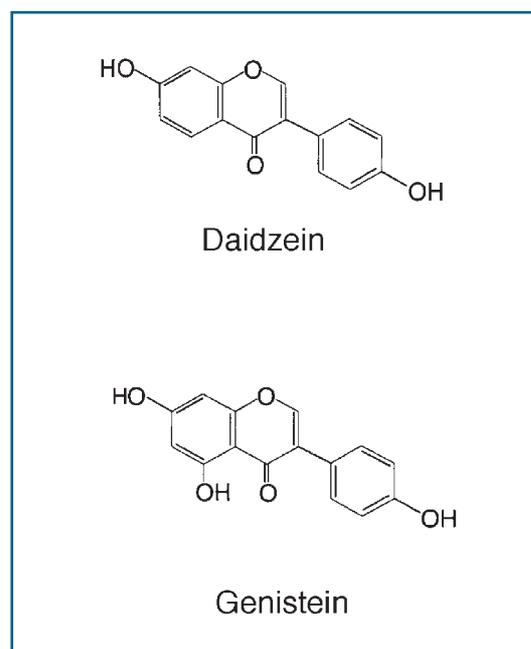


Abbildung 3:  
Strukturformeln Isoflavone, Coumestane,  
Lignane, prenylierte Flavonoide



unpublizierte Befunde, die die Verbesserung eines Surrogatparameters, des Quotienten aus einem Osteoblastenmarker, der knochen-spezifischen alkalischen Phosphatase, und einem Osteoklastenmarker, die cross laps (Kollagenabbauprodukte), zeigten (12).

Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen auf Endometrium, Mamma und das Herz-Kreislauf-System ist die Datenlage für *C. racemosa* dünn: Klinische Daten zur Inzidenz von CorpusKarzinomen gibt es nicht; im transvaginalen Ultraschall bei postmenopausalen Frauen wurden Verdickungen des Endometriums nicht beobachtet. Auch zum Brustkrebsrisiko gibt es keine belastbaren Daten; in der Zellkultur und im Tierversuch wurden östrogenartige Effekte gefunden. Hinsichtlich des LDL/HDL-Quotienten liegen widersprüchliche Befunde vor.

Als Fazit ergibt sich: Die Wirksamkeit von *C. racemosa*-Extrakten bei klimakterischen Beschwerden ist umstritten. Evidenzbasierte Daten zur Wirksamkeit als Osteoporoseprophylaxe und zum Ausbleiben unerwünschter Wirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte, Mamma und Endometrium fehlen. *C. racemosa*-Extrakte können insofern nicht als „günstiger als die HRT“ und damit als empfehlenswerte Alternative für diese eingestuft werden.

### Alternativen zur HRT für klimakterische Beschwerden?

Das BfArM erlaubt die Verabreichung von HRT-Präparaten in möglichst niedriger Dosierung und über möglichst kurze Zeit bei klimakterischen Beschwerden deshalb, weil eine wirkliche Alternative dazu zur Zeit nicht auf der Hand liegt. Wenn die unerwünschten Wirkungen der HRT unter den Bedingungen niedrigster Dosis und kürzester Zeit in Kauf genommen werden, so muss man alternativen Therapien, deren Wirksamkeit erwiesen ist und bei denen die HRT-typischen unerwünschten Wirkungen ebenfalls auftreten können oder nicht ausgeschlossen werden können, diese Indikation mit dem gleichen Recht und mit der gleichen Logik zugestehen. Dies könnte man nach den vorangegangenen Ausführungen einge-



schränkt für *C. racemosa*-Extrakte in Anspruch nehmen – eingeschränkt deshalb, weil ihre Wirksamkeit nicht im gleichen Maße gesichert ist wie die der HRT.

**Die Abgabe von *C. racemosa*-Präparaten ohne ärztliche Verordnung ist allerdings mit einem Problem behaftet: Während bei der wegen der Verschreibungspflicht unter ärztlicher Kontrolle stattfindenden HRT Veränderungen an der Mamma und am Endometrium frühzeitig auffallen werden, können solche Symptome bei der ohne regelmäßige Überwachung durchgeführten Selbstmedikation zu lange unbemerkt bleiben.**

Stoffe, die östrogene und gestagene Eigenschaften in sich vereinen, wie Tibolon (Liviella®), stehen nicht besser, sondern nur datenärmer da als die klassische HRT; Außenseiterpositionen wie die Propagierung von „natürlichem Progesteron“ sind ebenfalls nicht durch Studien gestützt, die den Kriterien der evidenzbasierten Medizin genügen.

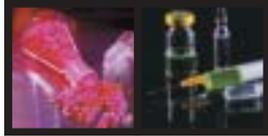
Zurückgreifen kann man jedoch bei Beschwerden durch degenerative Veränderungen des Vaginalepithels auf eine lokale Applikation von Östrogenen. Antidepressiva sollen ebenso wie manche Antihypertensiva (Clonidin,  $\alpha$ -Methyldopa) gegen Hitzewallungen wirksam sein; eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigt dies für den Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer Venlafaxin (13).

### Strategien zur Prävention und Therapie der Osteoporose ohne östrogenartig wirksame Stoffe

Eine primäre Osteoporoseprophylaxe ist durch eine „knochenbewusste“ Lebensweise auch ohne HRT und ohne HRT-Alternativen möglich. Risikofaktoren für die Osteoporose sind neben niedriger



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT



FORTSETZUNG VON SEITE 77

Knochendichte und schlechter Knochenqualität langdauernde Glucocorticoidtherapie, Bewegungsmangel und verminderte Calciumresorption auf Grund von Fehlernährung oder Darmerkrankungen. Eine knochenbewusste Lebensweise setzt an den beiden letztgenannten Faktoren an: Zum einen kann der Knochenaufbau durch Belastung stimuliert werden. Dabei sind Sportarten, die die Wirbelsäule und die Hüften belasten und damit osteoanabol wirken, wie Walken, Joggen und Ballspiele, nützlich, vorausgesetzt, es liegen keine vorbestehenden Schäden dieser Skelettanteile vor. Aber auch die Stärkung der Beinmuskulatur durch wirbelsäuleneutlastende Sportarten wie Radfahren und Schwimmen trägt durch die damit erzielte Sturzprophylaxe zur Vermeidung von Knochenbrüchen bei. Zum anderen ist die ausreichende Bereitstellung von Calcium für die Knochenmineralisation nicht nur die Basis aller Osteoporosetherapien, sondern bei vielen postmenopausalen Frauen auch eine wirksame Osteoporoseprophylaxe. 1,5 g Calcium sind in 1 l Milch oder 100 g Hartkäse enthalten; auch calciumreiche Mineralwässer stehen zur Verfügung. Eine zusätzliche Calciumsubstitution ist nur erforderlich, wenn der tägliche Calciumbedarf von 1 – 1,5 g nicht durch die Nahrung gedeckt wird. Für die Calciumresorption ist die Anwesenheit von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub>, der aktiven Form von Vitamin D, erforderlich. Der Vitamin-D<sub>3</sub>-Bedarf wird in unseren Breiten normalerweise durch die körpereigene Synthese unter dem Einfluss der UV-B-Strahlung der Sonne gestillt. Bei Heimbewohnern im höheren Lebensalter ist jedoch ein Vitamin-D-Mangel nicht unwahrscheinlich. Die tägliche Dosis für eine Substitution beträgt 400 – 1000 I.E. Vitamin D<sub>3</sub>.

Zur Behandlung einer bereits symptomatischen Osteoporose stehen heute in erster Linie die Bisphosphonate zur Verfügung. Sie wirken „antiresorptiv“, d.h. sie hemmen die Osteoklastenaktivität. Sie binden zunächst an das Hydroxylapatit des Knochens und gelangen nach Ansäuerung des Milieus durch die Osteoklastentätigkeit in die Resorptionslücke, wo sie ihre inhibitorische Wirkung entfalten. Die VERT-Studie mit Risedronat (Actonel®) und die FIT-Studie mit Alendronat (Fosamax®) haben die Wirksamkeit der Bisphosphonate bei der Verhinderung weiterer Wir-



Foto: KeiH

belkörperfrakturen demonstriert (14). Für diese beiden Aminobisphosphonate ist auch eine Senkung der Frequenz von Schenkelhalsbrüchen und peripheren Brüchen nachgewiesen worden. Der Nachteil der Substanzklasse besteht in ihren gastrointestinalen Wirkungen, insbesondere der Gefahr einer Ösophagusulzeration. Die Tabletten müssen nüchtern eingenommen werden, weil sie mit dem Calcium in der Nahrung nichtresorbierbare Komplexe bilden, und der Patient muss danach aufrecht bleiben, um einen Reflux zu verhindern. Besonders seit der erfolgreichen Demonstration, dass die Einnahmefrequenz von Alendronat deutlich verringert und die wöchentliche Dosis von 70 mg auch auf einmal anstatt auf 7 Tage verteilt eingenommen werden kann, werden die Bisphosphonate auch immer interessanter für die primäre Osteoporoseprophylaxe. Kürzlich ist eine Studie (15) veröffentlicht worden, die eine Zunahme der Knochenmineraldichte sogar bei nur ein- oder zweimal jährlicher Infusion des Bisphosphonats Zoledronat (Zometa®) zeigt. Daten zur Frakturhäufigkeit unter dieser Behandlung liegen allerdings noch nicht vor.

Wohl kaum für die primäre Prophylaxe, wohl aber für die Therapie der manifesten Osteoporose kommt seit neuestem auch das Parathormonfragment Teriparatid (Forsteo®) in Frage. Dies erscheint zunächst paradox, da das Parathormon physiologischerweise die Resorption von Knochen zum Zweck der Aufrechterhaltung der Serumcalciumkonzentration bewirkt; bei

**EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT**

	Tamoxifen	Raloxifen
Mamma	antagonistisch	antagonistisch
Endometrium	agonistisch/antagonistisch (agonistisch überwiegt)	agonistisch/antagonistisch (antagonistisch überwiegt)
Knochen	agonistisch	agonistisch
Lipidprofil	agonistisch	agonistisch
Hypothalamus	antagonistisch	antagonistisch

**Tabelle 1:**  
*Vergleich der Wirkungen von Tamoxifen und Raloxifen auf Östrogenrezeptoren in verschiedenen Geweben*



einem primären Hyperparathyreoidismus der Nebenschilddrüsen kommt es zur Osteoporose. Verabreicht man das Parathormon jedoch intermittierend, so tritt eine osteoanabole Wirkung in den Vordergrund, die durch eine Umwandlung von Vorläuferzellen in Osteoblasten und durch eine Hemmung der Apoptose von Osteoblasten hervorgerufen wird. Klinische Studien bewiesen eine Verbesserung der Knochenmikroarchitektur und eine Senkung der Frakturhäufigkeit durch Teriparatid.

Zusammenfassend bleibt zu konstatieren, dass eine unter den rigorosen Kriterien der evidenzbasierten Medizin empfehlenswerte Alternative zur HRT für die Behandlung klimakterischer Beschwerden nicht auf der Hand liegt. Die bisher bekannten SERM sind nicht wirksam gegen klimakterische Beschwerden; für eine gut begründete Empfehlung von Raloxifen zur Osteoporoseprophylaxe fehlen noch Daten zum koronaren Risiko. Phytoöstrogene erfüllen die Kriterien weder hinsichtlich der therapeutischen und prophylaktischen Wirksamkeit noch hinsichtlich des Fehlens unerwünschter Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, die Brust und das Endometrium. Die Wirksamkeit von *C. racemosa*-Extrakten bei klimakterischen Beschwerden ist umstritten, evidenzbasierte Daten zur Wirksamkeit als Osteoporoseprophylaxe und zum Ausbleiben unerwünschter Wirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte, Mamma und Endometrium sind nicht vorhanden. Für die primäre Osteoporoseprophylaxe bei Patientinnen ohne hohes Risiko sollte man sich heute auf eine knochenbewusste Lebensweise mit ausreichender Calciumzufuhr und sportlicher Betätigung zurückbesinnen.

### Literatur

- 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; 288:321-333.
- Collaborative group on hormonal factors in breast cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-1059.
- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427.
- Hulley S, Gardy D, Bush T et al. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4559-4565.
- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, Gass ML, Stefanick ML, Lane DS, Hays J, Johnson KC, Coker LH, Dailey MI, Bowen D, WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2003; 289:2717-2719.
- Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA. Defining the „S“ in SERMs. *Science* 2002; 295:2380-2381.
- <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/2003-03.pdf>
- Albertazzi P, Puride DW. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2002. 42:173-185.
- 9. Davis SR. Behandlung postmenopausaler Symptome mit Phyto-Östrogenen?** *Br Med J* 2001; 323-354.
- Liu ZP, Yu B, Huo JS, Lu CQ, Chen JS. Estrogenic effects of *Cimicifuga racemosa* (Black Cohosh) in mice and on estrogen receptors in MCF-7 cells. *J Med Food* 2001; 4:171-178.
- Borrelli F, Ernst E. *Cimicifuga racemosa*: a systematic review of its clinical efficacy. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:235-241.
- Wuttke W, Jarry H, Westphalen S, Christoffel V, Gorkow C. Phyto-östrogene – eine Alternative zur Standardhormonersatztherapie? *Gynäkologie* 2002; 35:1006-1020.
- Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, Novotny PJ, Dakhil SR, Rodger K, Rummans TA, Christensen BJ. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356:2025-2026.
- Pinkerton JV, Santen R. Alternatives to the use of estrogen in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 1999; 20:308-320.
- Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Rihardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelear JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Brandi ML, Broell J, DiMicco R, Genazzani AR, Felsenberg D, Happ J, Hooper MJ, Ittner J, Leeb G, Mallmin H, Murray T, Ortolani S, Rubinacci A, Saaf M, Samsioe G, Verbruggen L, Meunier PJ. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346:653-661.

### Lebenslauf

Frau Prof. Dr. med. Regine Kahl ist in Berlin geboren und hat in Berlin und Hamburg Medizin studiert. Die Ärztliche Prüfung hat sie 1968 abgelegt und wurde 1969 zum Dr.med. promoviert. Ihre Habilitation für Pharmakologie und Toxikologie erfolgte im Jahr 1982.



Von 1982 bis 1987 war sie mit einem Heisenberg Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft am Max von Pettenkofer Institut des Bundesgesundheitsamtes in Berlin wissenschaftlich tätig. 1988 bis 1991 hatte sie eine Fiebiger-Professur für Pharmakologie an der Universität Göttingen und 1991 bis 1993 die Leitung der Abteilung Pharmakologie für Pharmazeuten der Universität Hamburg inne. Seit 1993 ist sie Direktorin des Instituts für Toxikologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

# Fortbildungs- Fragebogen

Prof. Dr. Regine Kahl

## 1. Für welche Erkrankung war in dem abgebrochenen Östrogen/Gestagen-Arm der Women's Health Initiative (WHI)-Studie das Risiko vermindert?

- A)  Brustkrebs B)  Darmkrebs  
C)  tiefe Beinvenenthrombose D)  Schlaganfall E)  Herzinfarkt

## 2. Mit welchem Präparat wurde der abgebrochene Östrogen/Gestagen-Arm der Women's Health Initiative (WHI)-Studie durchgeführt?

- A)  Estradiolvalerat plus Norethisteronacetat  
B)  Estradiolvalerat plus Medroxyprogesteronacetat  
C)  konjugierte Östrogene plus Cyproteronacetat  
D)  konjugierte Östrogene plus Norethisteronacetat  
E)  konjugierte Östrogene plus Medroxyprogesteronacetat

## 3. Wodurch kommen klimakterische Hitzewallungen zustande?

- A)  Die vasokonstriktorische Wirkung der Östrogene ist weggefallen.  
B)  Die Aktivität der GnRH-Neurone im Hypothalamus ist durch den Östrogenmangel erhöht.  
C)  Das Temperatuzentrum im Hirnstamm ist durch den Östrogenmangel auf einen höheren Sollwert eingestellt.  
D)  Durch den relativen Testosteronüberschuss kommt es zur Vasolabilität.  
E)  Die Hitzewallungen haben nur psychische Ursachen.

## 4. Raloxifen ist

- A)  östrogenagonistisch am Knochen und östrogenagonistisch an der Mamma  
B)  östrogenagonistisch am Knochen und östrogenantagonistisch a.d. Mamma  
C)  östrogenantagonistisch am Knochen und östrogenagonistisch a.d. Mamma  
D)  östrogenantagonistisch am Knochen und östrogenantagonistisch a.d. Mamma  
E)  östrogenantagonistisch am Knochen und ohne Östrogenwirkung a.d. Mamma

Hier finden Sie 8 Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Sie erhalten den Fortbildungspunkt für die Kategorie „Bearbeiten von Lektionen“ (zertifiziert durch die Apothekerkammer Niedersachsen, Veranstaltungs-Nr. 3064). Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. Alle Einsender nehmen an der Lehrbuchverlosung teil (Rechtsweg ausgeschlossen). **Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift und Ihre Telefon-Nummer (für evtl. Rückfragen) in das Faxformblatt ein!** Die Faxnummer lautet: 02 11 / 81-1 47 81.

## 5. Welche Aussage zu Phytoöstrogenen/sojareicher Ernährung ist nicht zutreffend?

- A)  In Sojapräparaten sind die Phytoöstrogene Genistein und Daidzein enthalten.  
B)  Phytoöstrogene haben agonistische Wirkungen am Östrogenrezeptor  
C)  Eine sojareiche Ernährung führt zu einer Abnahme des LDL-Cholesterins  
D)  Bei Frauen aus geographischen Regionen mit hohem Sojaverzehr ist die Osteoporose bei postmenopausalen Frauen geringer ausgeprägt als in westlichen Ländern.  
E)  Eine Schutzwirkung von Phytoöstrogenen gegen Involutionerscheinungen des Vaginalepithels ist in kontrollierten klinischen Studien gesichert.

## 6. Cimicifuga racemose-Extrakte enthalten

- A)  Daizein B)  Genistein  
C)  Coumestrol D)  Formonetin E)  Resveratrol

## 7. Der tägliche Calciumbedarf beträgt

- A)  15 mg B)  150 mg  
C)  1,5 g D)  15 g E)  150 g

## 8. Welche Aussage zur Osteoporoseprophylaxe und -therapie ist nicht zutreffend?

- A)  Ein Vitamin D<sub>3</sub>-Mangel kommt in unseren Breiten nicht vor.  
B)  1,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> ist die aktive Form des Vitamin D.  
C)  Intermittierende Verabreichung von Parathormon hat eine osteoanabole Wirkung.  
D)  Orale Verabreichung von Bisphosphonaten kann zu Ösophagusulzerationen führen.  
E)  Bisphosphonate müssen zur Osteoporosetherapie täglich verabreicht werden.



02 11 / 81-1 47 81



## Fax-Formblatt mit Ihrem Anliegen

---

---

---

---

---

---

**BITTE UNBEDINGT IHRE POST-ANSCHRIFT HIER EINTRAGEN!**

---

---

---

Apothekenstempel

### Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer  
Fax: 0211-81-13847  
Tel. 0211-81-12532  
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

### Biologie

PD Dr. C. Paßreiter  
Fax: 0211-81-11923  
Tel. 0211-81-14172  
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

### Technologie

Prof. Dr. C. Leopold  
Fax: 0341-4123007  
Tel. 0341-4229745  
Email: cleopold@uni-leipzig.de

### Pharmakologie

Prof. Dr. G. Kojda  
Fax: 0211-81-14781  
Tel: 0211-81-12518  
Email: kojda@uni-duesseldorf.de

## Ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten.

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- € (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden. Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland.

Gebr. Storck GmbH & Co. Verlags oHG · Bebelstraße 102 · 46049 Oberhausen  
Telefon 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42

Name, Vorname

Straße / Haus-Nr. / PLZ / Ort

Datum / Unterschrift