

**Die explorative Anwendung von Bienenpollen, Honig und
weiteren Supportiva zur Linderung von Hitzewallungen und
anderen menopausalen Beschwerden bei Brustkrebspatientinnen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Voß, Benjamin
aus Seesen

Gießen 2018

Aus dem Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
unter der Leitung von Prof. Dr. Ivo Meinhold-Heerlein,
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig Universität Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Karsten Münstedt
2. Gutachter: Prof. Dr. Michael Kracht

Tag der Disputation: 19.08.2019

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	S.1
1.1	Einführung in die Thematik	S.1
1.2	Vorbemerkungen zum Mammakarzinom	S.1
1.3	Therapieverfahren beim Mammakarzinom im Überblick	S.2
1.4	Antihormonelle Behandlungsoptionen und deren Mechanismen	S.3
1.4.1	GnRH-Analoga	S.4
1.4.2	Tamoxifen	S.5
1.4.3	Aromatasehemmer	S.5
1.4.4	Exkurs Palbociclib	S.6
1.5	Therapieassoziierte Hitzewallungen als unerwünschte Wirkung	S.6
1.6	Pathophysiologie von Hitzewallungen im Östrogenmangel	S.7
1.7	Symptomatologie des medikamentös induzierten Hormonentzugs und Klimakteriums	S.9
1.8	Supportive Strategien zur Symptomlinderung	S.11
1.8.1	Substanzunabhängige Komplementärverfahren	S.12
1.8.2	Pflanzliche und andere Komplementärpräparate	S.13
1.8.3	Konventionelle und weitere pharmakologische Optionen	S.14
1.8.4	Supportiva aus der Apitherapie als alternativer Ansatz	S.16
1.9	Bienenerzeugnisse, geeignet als Therapeutikum?	S.17
1.9.1	Ursprung und Zusammensetzung von Honig und Bienenpollen	S.17
1.9.2	Biologische Effekte von Honig und Pollen	S.20
1.9.3	Die Bedeutung der Flavonoide	S.21
2	Zielsetzung und Fragestellungen	S.22
3	Material und Methoden	S.23
3.1	Studientyp und –design	S.23
3.2	Ethikvotum	S.25
3.3	Die Bildung des Studienkollektivs	S.25
3.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	S.26
3.3.2	Aufklärung der Probandinnen	S.27
3.4	Verwendete Bienenerzeugnisse	S.28

3.5	Datenerfassung der Stichprobe	S.30
3.5.1	Demografische Daten	S.30
3.5.2	Menopause Rating Scale II	S.31
3.5.3	Bewertung der Nahrungsergänzung	S.32
3.5.4	Unerwünschte Ereignisse	S.32
3.5.5	Blutuntersuchung	S.32
3.5.6	Erfahrungen mit Komplementärtherapeutika	S.33
3.5.7	Erfahrungen mit konventionellen Methoden	S.33
3.6	Statistische Auswertung	S.34
4	Ergebnisse	S.34
4.1	Zusammenfassung der Stammdaten	S.34
4.2	Gruppenspezifische Charakteristika während der Honig- und Polleneinnahme	S.36
4.3	Honig, Pollen und antihormonelle Präparate im Gruppenvergleich - die Gegenüberstellung der Ergebnisse	S.38
4.4	Bewertung der Bienenprodukte durch die Probandinnen	S.41
4.5	Angaben über weitere erwünschte und unerwünschte Wirkungen	S.41
4.6	Beeinflussung der Blutwerte	S.43
4.6.1	Einflüsse von Honig, Pollen und der antihormonellen Medikation auf die Östrogenwerte	S.43
4.6.2	Einflüsse von Honig, Pollen und der antihormonellen Medikation auf die Lipidwerte	S.44
4.7	Ovarielle Beeinflussung der Effektivität der Bienenprodukte	S.56
4.8	Verwendung ergänzender Methoden	S.57
5	Diskussion	S.59
5.1	Bienenprodukte bei menopausalen Beschwerden	S.59
5.2	Honig und Pollen in der Brustkrebstherapie	S.61
5.3	Auswertung der Laborparameter	S.62
5.3.1	Der Einfluss von Honig und Pollen auf den Östrogenspiegel im Kontext antihormoneller Therapie	S.62
5.3.2	Der Einfluss von Honig und Pollen auf die Lipidparameter	S.63
5.4	Die Bedeutung des Ovarialstatus	S.64

5.5	Supportive Anwendungen zur Minderung menopausaler Beschwerden	S.66
5.6	Ausblick im therapeutischen Kontext	S.67
5.7	Kritik an Material und Methodik	S.69
5.7.1	Beurteilung des Studiendesigns	S.69
5.7.2	Erfahrungen mit den Teilnehmerinnen	S.71
5.7.3	Bewertung von Honig und Bienenpollen	S.73
5.8	Ansätze für zukünftige Forschung	S.76
6	Zusammenfassung	S.78
6.1	Summary	S.79
7	Abkürzungsverzeichnis	S.81
8	Literaturverzeichnis	S.82
8.1	Quellenangaben	S.82
8.2	Internetbasierte Quellen und Datenbanken	S.100
9	Anhänge	S.101
9.1	Veröffentlichter Aufruf zur Bildung des Studienkollektives	S.101
9.2	Menopause Rating Scale II Fragebogen	S.102
9.3	Karnofsky Index	S.103
10	Publikationsverzeichnis	S.103
11	Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation	S.104
12	Danksagung	S.105

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Der weibliche Brustkrebs hat enorme Bedeutung für Mensch und moderne Medizin. Das Mammakarzinom, die häufigste Krebsart bei Frauen, ist leitliniengerecht umfassend behandelbar. Einen wesentlichen Bestandteil der Therapie stellen neben Operation, Bestrahlung und Chemotherapie auch hormonell aktive Medikamente dar. Deren Einnahme erstreckt sich in der Regel über Jahre, welche von typischen unerwünschten Wirkungen der Östrogenmodulation begleitet werden können. Klinisch imponiert in diesen Fällen das Bild einer künstlich induzierten Menopause. Es kommt zu Wechseljahresbeschwerden, häufig in Form von Hitzewallungen und Schweißausbrüchen. Diese und andere unerwünschte Effekte der hormonellen Behandlung können als derart beeinträchtigend erlebt werden, dass diskontinuierliche Medikamenteneinnahmen oder auch gänzliche Therapieabbrüche die Folge sein können. Um diesem Phänomen entgegen zu wirken, soll sich diese Arbeit der Frage widmen, ob es eine sinnvolle begleitende Behandlung zur Linderung dieser unerwünschten Wirkungen geben kann. Aus konventioneller und komplementärer Medizin kommen vielfältige Anwendungen zur Reduktion antihormonell bedingter Beschwerden zum Einsatz. Die verfügbaren Ansätze sollen zunächst genauer dargestellt werden, in vielen Fällen sind sie allerdings unzureichend erforscht. Besondere Aufmerksamkeit wird in diesem Zusammenhang den beiden Bienenerzeugnissen Honig und Pollen zu Teil. Verschiedene Untersuchungsergebnisse weisen auf den positiven Nutzen dieser Naturprodukte bei menopausalen Beschwerden hin.

1.2 Vorbemerkungen zum Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist definiert als invasiver Tumor des Brustgewebes, der meist von den Milchgängen oder Drüsenläppchen ausgeht [129]. Die Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken steigt mit zunehmendem Lebensalter. In der großen Mehrheit sind Frauen betroffen. Unter ihnen stellt dieser Tumor weltweit die häufigste maligne Erkrankung überhaupt dar. Die epidemiologischen Daten lassen sich wie folgt zusammenfassen: Im statistischen Mittel wird jede neunte Frau im Laufe ihres Lebens ein Mammakarzinom entwickeln [131]. Weltweit gibt es nach Schätzungen der WHO über 1.000.000 neue Erkrankungsfälle pro Jahr, davon entfallen fast 60% auf die Industriestaaten [134]. Brustkrebs ist durch einen Anteil von 32% aller Krebsneuerkrankungen

auch die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland [117]. Über 70.000 Fälle werden jedes Jahr als Neuerkrankung in Deutschland diagnostiziert, über 17.000 Frauen sterben jährlich daran [120]. Damit stellt Brustkrebs in der Altersgruppe der 35- bis 55-jährigen Frauen der westlichen Staaten die häufigste Todesursache dar. Insgesamt sterben mehr Frauen durch das Mammakarzinom als durch jede andere Krebsart [131]. Die gesellschaftliche Tragweite des Brustkrebses wird anhand dieser Datenlage offenkundig, ebenso die Notwendigkeit effizienter therapeutischer Verfahren zur Erhöhung der Gesamtüberlebenszeit und Lebensqualität. Stadiengerecht und individuell ausgerichtet setzt sich das Behandlungskonzept aus verschiedenen Elementen zusammen, um eine größtmögliche Effektivität zu erzielen. Die evidenzbasierte Therapie des Mammakarzinoms bleibt anhaltenden Veränderungen und Weiterentwicklungen unterworfen. Das ursprüngliche Verständnis einer mit lokalen Maßnahmen zu beherrschenden, regional begrenzten Tumorerkrankung hat sich verändert. Das heutige Bild entspricht eher einer chronischen Tumorerkrankung mit lokaler Komponente und früher systemischer Disseminierung, welche vor allem durch systemische Therapiemaßnahmen positiv beeinflusst werden kann [67].

1.3 Therapieverfahren beim Mammakarzinom im Überblick

Die Behandlung des primären Mammakarzinoms ist eine interdisziplinäre Herausforderung. Im Frühstadium soll eine Heilung, beim metastasierten Karzinom eine Lebenszeitverlängerung und im Spätstadium eine Linderung von Krankheitsbeschwerden erzielt werden. Die größtmögliche Erhaltung der Lebensqualität sollte bei der Wahl der konkreten Therapie stets im Vordergrund stehen. Neben den verschiedenen Klassifikationen des Tumors ist daher auch die körperliche, psychosoziale und emotionale Situation der Patientin von Bedeutung. Die Berücksichtigung der verschiedenen Aspekte führt zur individuellen Entwicklung und Anpassung des Behandlungskonzeptes [6,119]. Therapeutische Optionen orientieren sich an der Klassifikation des jeweiligen Tumors. Berücksichtigt werden dabei histologische Kriterien, der Differenzierungsgrad, die TNM- bzw. UICC-Klassifikation sowie der Rezeptorstatus des Tumors. Bedeutsam für die Therapieplanung sind dabei besonders die Steroidhormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron sowie der Wachstumsfaktor-rezeptor HER2.

Ein Rückgang der Brustkrebsmortalität konnte durch evidenzbasierte, multimodale Therapieschemata bereits eindeutig erzielt werden. Diese bestehen aus möglichst organerhaltender und wenig invasiver Brustkrebschirurgie, computertomographisch geplanter Bestrahlung, einer Antikörpertherapie sowie der zytostatischen und endokrinen Systemtherapie. Nicht zuletzt konnte durch den systemischen Einsatz zytostatischer

und endokriner Therapieformen ein wesentlicher Gesamtüberlebensvorteil für die behandelten Patientinnen erzielt werden [34]. Die zentrale endokrinologische Bedeutung liegt in der Absenkung des Östrogenspiegels. Die dafür angewandten Methoden sind vielfältig und komplex. Anhand aktueller Leitlinienempfehlungen folgt zum genaueren Verständnis ein orientierender Einblick in die unterschiedlichen Anwendungen und deren Mechanismen.

1.4 Antihormonelle Behandlungsoptionen und deren Mechanismen

Es ist bekannt, dass sich die Hormone Östrogen und Progesteron auf das Wachstum von Brustkrebszellen auswirken können. Die entarteten Zellen wachsen überwiegend hormonabhängig und benötigen zur Proliferation Östrogene [51]. Sie docken an Rezeptoren der Zelle an, die dann ein Wachstumssignal ins Innere der Zelle weiterleiten. Um zu ermitteln, ob ein Tumor hormonabhängig wächst, wird der Anteil der hormonsensitiven Zellen untersucht. Reagiert mehr als ein Prozent aller Tumorzellen auf ein spezielles Markierungsverfahren, wird der Tumor als hormonempfindlich angesehen. Dies wird durch die Angabe ER+ (Östrogenrezeptor-positiv) und PgR+ (Progesteronrezeptor-positiv) ausgedrückt. Wenn Tumorzellen hormonabhängig wachsen, so lässt sich ihr Wachstum durch Hormonentzug verlangsamen oder stoppen. In diesem Fall kann eine endokrine Therapie durchgeführt werden [30]. Laut Expertenkonsensus sollten generell alle Tumorpatientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus eine endokrine Therapie erhalten. Diese sollte erst nach Abschluss einer etwaigen Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zu einer Strahlentherapie erfolgen [52]. Die Minderung des Östrogenlevels bietet große Erfolgchancen und senkt das Rezidivrisiko. Es existieren verschiedene Methoden zur Absenkung des Östrogenspiegels. Der zentrale Faktor für den Beginn einer Hormontherapie ist der bereits erwähnte Rezeptorstatus des Tumors. Bedeutsam für die Wahl der Therapie sind die HER2-Rezeptoren der entarteten Zellen. Es handelt sich um Bindungsstellen für Wachstumsfaktoren, welche die Krebszelle zur Teilung anregen. Sollten auf der Zelloberfläche besonders viele HER2-Rezeptoren vorhanden sein, so geht dies mit einem oft aggressiveren Verlauf der Krebserkrankung einher. Gezielte, gegen HER2 gerichtete Therapien blockieren diese Rezeptoren und hemmen damit das Zellwachstum [30].

Basierend auf molekulargenetischen Untersuchungen wurden für das Mammakarzinom bereits unterschiedliche Subtypen definiert. Diese Subtypen sind mit einer unterschiedlichen Prognose verbunden und erlauben eine Abschätzung, wie der Tumor auf die verschiedenen Therapiekonzepte anspricht. In der täglichen Praxis jedoch wäre eine

molekulargenetische Untersuchung des Tumors jeder einzelnen Patientin viel zu aufwändig. Daher wurde unter Verwendung des HER2- und Hormonrezeptorstatus und des Proliferationsmarkers KI-67 eine alternative Klassifikation entwickelt. KI-67 ist somit ein weiterer Marker zur Einschätzung der Wachstumsgeschwindigkeit von Tumorzellen. Mitsamt diesem Marker kann in Luminal A und B unterschieden werden: Luminal A bedeutet Hormonrezeptor positiv und Her2-Rezeptor negativ bei niedrigem KI-67-Status. Luminal B bedeutet Hormonrezeptor positiv und Her2-Rezeptor negativ, allerdings bei hoher KI-67-Expression. Für Patientinnen mit Luminal A-Tumoren ist eine rein endokrine Therapie in der Regel ausreichend. Bei Patientinnen mit Luminal B-Tumoren kann ergänzend eine Chemotherapie angewendet werden [30].

In der adjuvanten Situation sind Hormonrezeptoren grundlegende Ansatzpunkte für die endokrinologische Therapie mittels GnRH-Analoga, Tamoxifen und Aromatasehemmern, letztere auch in Kombination mit Palbociclib. In der Prämenopause wird selten noch die operative Ovariectomie oder eine Radiatio des Ovars durchgeführt, um dessen östrogeninduzierenden Wachstumsreiz auf die entarteten Zellen zu mindern. Die Therapie der Wahl dagegen ist heutzutage medikamentös. Eine primär endokrine Therapie stellt besonders bei älteren und multimorbiden Patientinnen eine wichtige Behandlungsoption dar. Im Falle eines hormonsensitiven Karzinoms empfiehlt sich die antihormonelle Behandlung adjuvant, also nachgeschaltet zu einer operativen Sanierung. Die unterschiedlichen endokrinen Behandlungsvarianten werden nachfolgend aufgeführt.

1.4.1 GnRH-Analoga

Durch GnRH-Analoga kann die Hormonproduktion im Ovar unterdrückt werden. Aufgrund der ovariellen Hemmung der Östrogensynthese sind sie ausschließlich für prämenopausale Patientinnen geeignet. Weitere Behandlungsvoraussetzung ist die Therapie zusätzlich mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer bei hohem Rezidivrisiko [36]. Die dem GnRH strukturell ähnlichen Moleküle binden agonistisch an GnRH-Rezeptoren der Hypophyse und erhöhen so kurzfristig die Sekretion der Sexualhormone. Durch Dauerstimulation bei kontinuierlicher Gabe wird allerdings eine Herabregulation der hypophysären Rezeptoren bewirkt. Nach dem anfänglichen Anstieg der Gonadotropin- und Geschlechtshormonfreisetzung kommt es dadurch nach mehreren Wochen zur nahezu vollständigen Hemmung der Sekretion [98]. So wird die Steroidsyntheseblockade im Ovar inklusive verminderter Östrogen- und Progesteronspiegel erzielt. Die alleinige endokrine Therapie in der Prämenopause kann mit der Applikation eines GnRH-Agonisten für zwei bis drei Jahre beginnen. Die

zeitlich begrenzte Ausschaltung der Ovarialfunktion über mindestens zwei Jahre scheint einer klassischen (CMF-) Chemotherapie in der Effektivität äquivalent zu sein [67]. Da die Ovarialfunktion zeitlich begrenzt ausgeschaltet wird, ist dieses Therapie-schema eine interessante Alternative für jene Frauen, welche bei bestehendem Kinderwunsch keine permanente Amenorrhoe nach der Chemotherapie riskieren wollen.

1.4.2 Tamoxifen

Prä- wie postmenopausal kommt häufig der selektive Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) Tamoxifen zum Einsatz. Die Wirkungen werden über intrazelluläre Östrogen-rezeptoren kompetitiv reguliert und sind gewebeabhängig östrogenagonistisch oder - antagonistisch. So blockiert Tamoxifen im Brustgewebe die Anbindung körpereigener Östrogene am entsprechenden Rezeptor und unterbindet weitere Wachstumsstimuli von Tumorzellen [88].

Die Einnahmedauer von Tamoxifen beträgt meist fünf Jahre [91]. Nach einer GnRH-Therapie beispielsweise kann für fünf Jahre die fortgesetzte Hormonmodulation mittels Tamoxifen erfolgen. Seit 2003 wird Tamoxifen allerdings zunehmend seltener verschrieben [44]. Verliert es nach mehreren Jahren Anwendung seine protektive Wirkung, kann es zur Tamoxifenresistenz gekommen sein. In Laborversuchen konnte da-runter sogar eine Beschleunigung des Wachstums entarteter Zellen beobachtet werden [56]. Nichtsdestotrotz wirkt Tamoxifen beim Mammakarzinom nachweislich lebensverlängernd und verbleibt als wirksame Therapievariante [8].

1.4.3 Aromatasehemmer

Aromatasehemmer finden als Monotherapie nur postmenopausal Verwendung. Zur Gruppe der Aromatasehemmer gehören einerseits Aromataseinhibitoren wie Anastrozol und Letrozol, andererseits Aromataseinaktivatoren wie Exemestan und Fulvestrant. Aromatasehemmer reduzieren die Östrogenbildung in Muskel- und Fettzellen. Das Enzym Aromatase wird inhibiert oder inaktiviert, sodass das hauptsächlich aus der Nebenniere stammende Androgen Testosteron nicht zu Östrogen konvertiert werden kann. Die Einnahmedauer beträgt, wie auch bei Tamoxifen, meist fünf Jahre [91]. Laut BIG-1-98, eine der größten onkologischen Langzeituntersuchungen, wird folgende Vorgehensweise beim Einsatz von Aromatasehemmern empfohlen: Bei postmenopausalen Frauen sollte die adjuvante antihormonelle Therapie mit dem Aromataseinhibitor Letrozol beginnen. Nach zweijähriger Einnahme bietet sich dann ein Wechsel auf Tamoxifen an, sofern unerwünschte Wirkungen aufgetreten sind [116].

Mehrere große randomisierte Studien weisen auf einen Vorteil von Aromatasehemmern anstatt oder in Sequenz zu Tamoxifen hin. Gezeigt wurde eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens, wenn auch ohne nachweisbaren Gesamtüberlebensvorteil [67]. Aufgrund der überlegenen Wirksamkeit stellen Aromatasehemmer bei adjuvanter Therapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms aktuell die erste Wahl dar und werden zunehmend häufiger verordnet [44].

1.4.4 Exkurs Palbociclib

Eine weitere Therapievariante mit gänzlich anderem Wirkmechanismus ist die perorale Behandlung mit Palbociclib. Es handelt sich um einen cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitor. Durch Palbociclib erfolgt eine Hemmung der cyclin-abhängigen Kinasen CDK4 und CDK6, welche das Zellwachstum und die Zellteilung steuern. Es resultiert eine verringerte Zellproliferation, betroffen ist der Übergang von Phase G1 zu S des Zellzyklus. Durch eine Hemmung der Proteine CDK4 und CDK6 kann das Wachstum von Krebszellen verlangsamt und das Fortschreiten der Krebserkrankung verzögert werden. Er ist für die Behandlung zugelassen, wenn das Karzinom Hormonrezeptor-positiv, HER2-negativ, lokal fortgeschritten oder metastasiert ist. Dabei muss Palbociclib stets mit einem Aromatasehemmer kombiniert werden [40]. Durch die kombinierte Anwendung wird sichergestellt, dass eine Absenkung des Östrogenspiegels erfolgt und sich der Behandlungseffekt verstärkt.

1.5 Therapieassoziierte Hitzewallungen als unerwünschte Wirkung

Nach diesem genaueren Einblick in endokrine Therapievarianten soll nun eine der markantesten unerwünschten Begleiterscheinungen des Östrogenentzuges aufgezeigt werden: Hitzewallungen. Diese und andere gesundheitliche Beeinträchtigungen sind typisch für die hormonelle Veränderung. Die Wirkungen der jeweiligen Medikamente sind dabei nicht gänzlich spezifisch. Über die Gesamtheit der vielfältig manipulierten metabolischen Regelkreisläufe und Rezeptoren kommt es zu den unerwünschten Wirkungen der Hormontherapie.

Aus dem Tiermodell ist bekannt, dass SERM nicht alle Östrogenrezeptoren gleichermaßen hemmen. Man unterscheidet Östrogenrezeptoren vom Alpha- ($ER\alpha$) und Beta-Typ ($ER\beta$). Die $ER\alpha$ -Rezeptoren werden in Mamma, Uterus, Cervix, Vagina, Ovar, Hypophyse, Testes, Leber, Milz, Herz, Skelettmuskulatur, Hypophyse und Hypothalamus exprimiert. Die $ER\beta$ -Rezeptoren dagegen befinden sich im Ovar, Urogenitaltrakt,

kardiovaskulären System, Lunge, Hoden, Nebenhoden, Knochen und im Zentralnervensystem [27,79].

Im Brustgewebe ist beispielsweise bei Tamoxifen ein antiöstrogener Effekt für die anti-tumoröse Wirkung verantwortlich. Über den besonders in der Brust lokalisierten Östrogen-Rezeptor-Typ ER α wirkt Tamoxifen dort antagonistisch. Im Uterus dagegen wird eine begleitende und stimulierende östrogene Wirkung mit dem Auftreten von Endometriumkarzinomen in Verbindung gebracht. Ein anderer SERM wie Raloxifen hemmt die ER α -Rezeptoren und stimuliert gleichzeitig die ER β -Rezeptoren. Dadurch wird das Brustkrebswachstum gehemmt, ohne dabei die schützende Östrogenwirkung auf die Knochen aufzuheben [118].

Derartige Medikamente beeinflussen nicht nur die Homöostase der Sexualhormone. Betroffen sind konsekutiv auch Kortikoidstoffwechsel und thermoregulatorische Prozesse. Dabei spielen die in den verschiedenen Organsystemen exprimierten Östrogenrezeptoren eine wesentliche Rolle. Insgesamt resultiert durch die zahlreichen Interaktionseffekte ein nicht unerhebliches Nebenwirkungsprofil. Eine der wesentlichen Begleiterscheinungen des physiologischen, aber auch künstlichen Östrogenentzuges sind Hitzewallungen. Für das Auftreten sind endokrine Effekte auf die Thermoregulation von zentraler Bedeutung. Zum Verständnis der Ätiologie erfolgt zunächst die Beschreibung der Pathophysiologie von Hitzewallungen.

1.6 Pathophysiologie von Hitzewallungen im Östrogenmangel

Vasomotorische Beschwerden resultieren laut einer aktuellen Hypothese aus einer Fehlfunktion des streng kontrollierten Temperaturregelkreises. Dieser wesentliche Regulationsmechanismus besteht aus einem Zusammenspiel der drei Hauptkomponenten ZNS, Körperkern und dem peripheren Gefäßsystem [28].

Die Thermoregulation wird durch ein komplexes biologisches System aus neuroendokrinen, autonomen und somatomotorischen Reflexen gesteuert. Fein justierte Kontroll- und Regulationssysteme halten die Körperkerntemperatur innerhalb von Schwellenwerten auch bei Änderung der Umgebungstemperatur aufrecht. Hitzewallungen können eine überschießende Reflexantwort auf eine unphysiologische Erregung des Wärmeregulationszentrums darstellen. Es wird angenommen, dass der Körper durch Fehlregulation im Temperaturkontrollzentrum eine Temperaturänderung wahrnimmt. Auf eine vermeintliche Überhitzung reagiert das System mit peripherer Vasodilatation, was wiederum zu Schwitzen und dann zur Abkühlung führt [77,103]. Manchmal führt starker Wärmeverlust sogar zu Schüttelfrost als Ausgleich für die überschießende Wärmeabgabe [68]. Für die Entstehung von Hitzewallungen sind veränderte Regulationsprozes-

se thermosensitiver Neuronen im Hypothalamus mitverantwortlich. Eine Dysfunktion des thermoregulatorischen Nukleus wird in Zusammenhang mit der Entstehung von Hitzewallungen gebracht, welcher wesentlich für die Steuerung der Körperkerntemperatur ist [106,126]. Dieser Nerven Kern reguliert sie innerhalb eines eng umschriebenen homöostatischen Bereiches, genannt die thermoregulatorische Zone. Schweißausbrüche sind die Folge eines Anstieges der Körperkerntemperatur über den oberen Schwellenwert der thermoregulatorischen Zone, während Kälteempfinden bei Abfall der Körperkerntemperatur jenseits des unteren Grenzwertes auftritt. Freedman konstatierte, dass Frauen mit Hitzewallungen eine kleinere thermoneutrale Zone aufwiesen, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit der thermisch bedingten Schwellenwertüberschreitung erhöht. Folglich traten Schweißausbrüche und Kälteschauer häufiger auf, welche wesentliche Merkmale von Hitzewallungen sind [45].

Die Hormonenzugstherapie wie auch das Klimakterium führen in beiden Fällen zu einem reduzierten Östrogenspiegel. Östrogen scheint einer der entscheidend auslösenden Botenstoffe für Hitzewallungen zu sein, wenn auch der Mechanismus noch nicht gänzlich geklärt ist [78]. Ausschlaggebend für das Auftreten von Hitzeschüben ist nicht unbedingt der absolute Östrogenspiegel. Bei plasmatischen, urinalen und vaginalen Östrogenlevels konnte keine eindeutige Korrelation zu Hitzewallungen gezeigt werden [46]. Vielmehr scheint der relative Rückgang des Östrogenlevels mitverantwortlich für die Vermittlung zentraler Veränderungen der thermoregulatorischen Homöostase zu sein. Diese Theorie wird durch mehrere Befunde gestützt. Bei Frauen mit akutem Östrogenabfall nach bilateraler Ovariectomie zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von Hitzewallungen gegenüber einer Vergleichsgruppe mit sukzessiver Ovarialinsuffizienz im Zuge der physiologischen Menopause [94]. Darüber hinaus demonstrierte eine prospektive Studie, dass bei chemotherapeutisch induzierten Menopausen ein größerer Anteil moderate bis schwere Hitzewallungen entwickelte als jene Patientinnen, die physiologisch in die Menopause eintraten [41]. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass sowohl die Stärke als auch Schnelligkeit eines Östrogenabfalles die Schwere der Hitzewallungen beeinflussen können. Soweit bekannt, sind Ursachen für Hitzewallungen in den Wechseljahren sinkende Östrogenkonzentrationen zunächst im Serum, dann auch im hypothalamischen Temperaturregelzentrum. Es konnte gezeigt werden, dass Sexualhormone als potente Neuromodulatoren im ZNS fungieren. Das Auftreten von Hitzewallungen scheint dabei mit Veränderungen im Katecholamin- und Serotoninhaushalt in Zusammenhang zu stehen. Der Östrogenmangel könnte die Neurotransmitteraktivität verändern, insbesondere im serotonergen und noradrenergen System [121]. Verschiedene Tierexperimente zeigten, dass Östrogenrezeptoren in noradrenergen und serotonergen Projektionen zum Hypothalamus

exprimiert werden [15,70,87,136]. Auf diese Systeme können Östrogene durch Modulation von Produktion, Abgabe, Wiederaufnahme, Elimination und Rezeptoraktivität der jeweiligen Neurotransmitter wirken [10,126]. Im Zuge der Menopause wurden neben abfallenden Östrogenspiegeln auch erhöhte Noradrenalinspiegel festgestellt. Dies wiederum führte zu einer erhöhten Expression hypothalamischer Serotoninrezeptoren, welche die Thermoregulation beeinflussen. Die Aktivierung noradrenerger und serotonerger Stoffwechselwege könnte die Grenzen der thermoneutralen Zone einengen, woraus eine erhöhte Anfälligkeit für Hitzewallungen resultierte [94].

Derartige Beschwerden, bedingt durch eine gestörte Thermoregulation, haben erheblichen negativen Einfluss auf das Wohlbefinden der Betroffenen. Hitzewallungen und weitere unerwünschte Begleiterscheinungen können sowohl die Folge hormonell aktiver Therapieverfahren als auch der physiologischen Menopause sein. Welche Beeinträchtigungen diesen menopausalen Beschwerdekomples bilden wird nun dargestellt.

1.7 Symptomatologie des medikamentös induzierten Hormonentzugs und Klimakteriums

Durch den Einsatz von GnRH, SERM oder Aromatasehemmern kann durch Östrogenentzug das postoperative Brustkrebswachstum gehemmt werden. Dabei werden vielfältige weitere Wirkungen im Körper erzielt. Die langfristig angesetzte Einnahme der Präparate kann zahlreiche typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen zur Folge haben, vergleichbar mit dem klimakterischen Syndrom. Die Symptomatologie der Menopause umfasst vor allem vasomotorische und urogenitale Beschwerden, Schlafstörungen und Stimmungsveränderungen [53,106]. Als vasomotorische Symptome definiert werden milde bis intensive Wärmeempfindungen in Gesicht, Nacken und Oberkörper, verbunden mit schwacher bis übermäßiger Schweißneigung [101]. Die häufigsten klimakterischen Beschwerden sind Hitzewallungen, verbunden mit Schweißausbrüchen. Derartige Beschwerden treten mit einer Häufigkeit von mehr als 75% bei menopausalen Frauen auf [106]. Hitzewallungen werden häufig als episodisch auftretende Hitzeempfindungen beschrieben, schlagartig auftretende Rötungen von Gesicht und Thorax mit oder ohne intensive Schweißsekretion. Diese Phänomene können von Palpitationen und Beklemmungsgefühlen begleitet werden. Eine einzelne Episode dauert zwischen drei bis zehn Minuten, dabei variiert die Frequenz des Wiederauftretens. Manche Frauen erleben fünf Hitzeschübe pro Jahr, andere dagegen 50 pro Tag [45]. Die Mehrzahl der Frauen haben Hitzewallungen für ein bis zwei Jahre. Bei ca. 15% der Betroffenen persistieren die Beschwerden für bis zu 30 Jahre [94].

Neben diesem Hauptsymptom sind typische, wenngleich unspezifische vegetative Symptome Druckgefühl im Kopf oder Brustkorb, Unruhe, Übelkeit, Tachykardie oder Tachypnoe. Weitere klimakterische Beschwerden äußern sich in Erschöpfungszuständen, Vergesslichkeit, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Verminderung von Leistungsfähigkeit und Depressionen. Hinzu kommen Haarverlust, Libidomangel und urogenitale Symptome wie Dispareunie bei Atrophie und Trockenheit der Scheidenhaut, bis hin zu Vaginitiden und Blutungen [68,77,103,140,150].

Durch verschiedene antihormonelle Behandlungen treten teilweise ähnliche unerwünschte Wirkungen auf, wenn auch mit unterschiedlicher Häufigkeit. Darüber hinaus wurden weitere Arzneimittelwirkungen beobachtet, welche in Abhängigkeit des Präparates variieren. Die durchschnittliche Inzidenz von Hitzewallungen bei Patientinnen, die mit einem antiöstrogenen Wirkstoff wie Tamoxifen behandelt wurden, liegt zwischen 60 bis 70% [94]. Bei den Aromatasehemmern wurden im Vergleich zu Tamoxifen zwar weniger Hitzewallungen, thromboembolische Ereignisse und Endometriumkarzinome beobachtet, jedoch traten mehr Arthralgien und Myalgien auf [44]. Die antihormonellen Präparate besitzen folglich Gemeinsamkeiten und Unterschiede hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie es Tabelle eins zusammenfasst.

Tabelle 1: Übersicht der typischen unerwünschten Wirkungen östrogenmodulierender Medikamente

Präparat	Unerwünschte Wirkung
GNRH-Analoga	Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Osteoporose
Tamoxifen	Hitzewallungen, Zyklusveränderungen, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Hautausschlag
Aromatasehemmer	Hitzewallungen, trockene Schleimhäute, Knochen- und Gelenkbeschwerden

Chemotherapeutisch behandelte Brustkrebspatientinnen neigen grundsätzlich zur Ausbildung eines menopausalen Beschwerdebildes. Verantwortlich sind Nebenwirkungen

der Chemotherapie, welche erhebliche Störungen im Östrogenhaushalt bedingen. So kann schon prämenopausal eine zeitweilige oder auch anhaltende ovarielle Fehlfunktion die Folge sein. Kommt es in diesem Zustand nun zur Hormonentzugstherapie, so werden die geschilderten Symptome zusätzlich verstärkt. Für die Patientinnen werden die Beeinträchtigungen als derart einschränkend empfunden, dass Therapieabbrüche resultieren. Folglich steigt das Rezidivrisiko des Mammakarzinoms erneut an. In der Studie „Arimidex, tamoxifen, alone or in combination“ sind Abbruchraten bei der Anastrozoleinnahme von 11,1% und bei der Tamoxifeneinnahme von 14,3% dokumentiert [63]. Höhere und gleichzeitig realistischere Prozentangaben bietet das Ergebnis jahrelanger Beobachtung der Tamoxifenbehandlung aus folgender Studie: 22% der Patientinnen beendeten die Behandlung mit Tamoxifen bereits innerhalb des ersten Jahres. Nach 24 Monaten betrug die Abbruchrate 28%, nach dreieinhalb Jahren sogar 35% [11]. Der Gebrauch symptomlindernder Medikamente im ersten Behandlungsjahr erwies sich als Prädiktor für den Abbruch in den ersten vier Folgejahren der Behandlung. Die Abbruchrate korrelierte dabei mit der Anzahl eingenommener Medikamente. Das Abbruchrisiko erhöhte sich um 50% für Patientinnen, wenn die Therapie einen Wechsel von Tamoxifen auf Aromatasehemmer oder umgekehrt vorsah [57]. Der geschilderte Zusammenhang bildet die Grundlage der wesentlichen Problemkonstellation: Die antihormonelle Behandlung führt durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erheblicher Minderung der Lebensqualität und zu vorzeitigen Behandlungsabbrüchen. Gleichzeitig steigt mitsamt dem Östrogenspiegel das Rezidivrisiko des Mammakarzinoms erneut an.

Eine mögliche Optimierung der Therapieadhärenz könnten supportive Behandlungsansätze erreichen, begleitend zum Hormonentzug. Es stehen zahlreiche Möglichkeiten zur Linderung der beeinträchtigenden Begleiterscheinungen zur Verfügung. Im Idealfall könnten sie neben einem Beschwerderückgang auch die Fortführung der Medikation gewährleisten. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der jeweiligen Methoden sollte dabei im Mittelpunkt der Beurteilung stehen.

1.8 Supportive Strategien zur Symptomlinderung

Etwa jede fünfte Betroffene leidet so stark an menopausalen Symptomen, dass die Beeinträchtigungen nicht toleriert werden und eine unterstützende Behandlung erfolgt [100]. Ansätze zur supportiven Behandlung bei klimakterischen Beschwerden finden sich sowohl in der konventionellen Medizin als auch in komplementärmedizinischen Verfahren. Eine Vielzahl ergänzender Anwendungen existiert in Form von pharmakologischen, pflanzlichen und nicht substanzgebundenen Methoden. Es folgt eine Über-

sicht der verschiedenen Therapieansätze zur Reduktion menopausaler Beschwerden, welche auch für Brustkrebspatientinnen im Hormonentzug in Frage kommen könnten.

1.8.1 Substanzunabhängige Komplementärverfahren

Auf Seiten komplementärer, nicht medikamentöser Therapievarianten werden psychologische und physiologische Verfahren unterschieden. Auf diesem Gebiet existiert eine große Bandbreite verschiedener Anwendungen. Als Beispiel einer physiologischen Therapievariante kann die Magnetfeldtherapie genannt werden, welche sich jedoch laut einer Analyse als unwirksame heraus stellte [111]. Doch es gibt Ansätze im nicht substanzgebundenen Bereich, die erfolgversprechender sind. Änderungen des Lebensstils werden laut einer Studie als erster Schritt in der Bewältigung weniger stark ausgeprägter Hitzewallungen angesehen [94]. Die Datenlage ist allerdings inkonklusiv, ein positiver Einfluss auf Hitzewallungen konnte durch regelmäßige sportlich-körperliche Betätigung in einer anderen Untersuchung nicht belegt werden [84]. Regelmäßige körperliche Übung bei übergewichtigen postmenopausalen Frauen war sogar mit einer Zunahme der menopausalen Symptomatik assoziiert [2]. Eine Erhöhung des Körpergewichtes erwies sich als Faktor zur Beeinflussung von Hitzewallungen, wie eine weitere Studie zeigte. Gewichtszunahme erhöhte das Risiko von Hitzeschüben, im Umkehrschluss kann stabiles Körpergewicht entgegen einer Aggravation der Beschwerden zumindest präventiv wirken [20]. Ein Review von 14 Studien über 475 Patienten demonstrierte eine Gesamtverbesserung vasomotorischer Beeinträchtigungen, nachdem psychoedukative Methoden und Entspannungsverfahren vermittelt wurden. Allerdings wurden bei den zwei größten Studien zusätzlich pharmakologische Interventionen angewandt, was die Aussagekraft über die Effektivität dieser substanzunabhängigen Verfahren einschränkt [138].

Akupunktur als weiterer Ansatz war bereits häufiger Gegenstand aktueller Forschung und entstammt der traditionellen chinesischen Medizin. Die Auswirkungen von Akupunktur auf menopausale Beschwerden werden bislang kontrovers diskutiert [47,62,76,111,127,141,143]. In verschiedenen Studien wurde eine Besserung von Hitzewallungen, Nachtschweiß oder der Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen beobachtet [47,141,143,62]. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass Akupunktur zu einem Anstieg des Serum-Östrogenspiegels und einem Abfall sowohl des FSH- als auch des LH- Spiegels beim klimakterischen Syndrom führt [127]. Damit besteht berechtigter Zweifel an der Sicherheit dieses Verfahrens bei Brustkrebspatientinnen. In der Zusammenschau sprechen mehrere Ergebnisse sowohl für als auch gegen eine Besserung von Hitzewallungen und weiteren klimakterischen Beschwerden durch Aku-

punktur [47,62,76,111,127,141,143]. Aufgrund des östrogensteigernden Potenzials ist trotz etwaiger positiver Wirkungen vorerst ein behutsamer Einsatz nötig [127]. Bei eingeschränkter Anwendungsempfehlung sind während der aktiven Behandlungsphase zumindest regelmäßige Östrogenspiegelkontrollen im Intervall ratsam.

1.8.2 Pflanzliche und andere Komplementärpräparate

Allein zur Therapie menopausaler Beschwerden auf pflanzlicher Basis ist eine Vielzahl an Behandlungsoptionen, oft mit phytoöstrogener Wirkung, vorhanden. Dies sind Substanzen, welche molekularstrukturell dem Östrogen ähneln und dadurch östrogenähnliche Wirkungen entfalten können. Dazu gehören Soja, Rotklee, Salbei oder Mönchspfeffer (*Agnus castus*) als komplementärmedizinische Anwendungsmöglichkeiten. Pflanzliche Supplemente wie Traubensilberkerze (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*) oder Nachtkerzenöl sind weitere östrogenmodulierende Präparate. In einer Übersichtsarbeit stellten sich lediglich Traubensilberkerze und verschiedene phytoöstrogenhaltige Lebensmittel als potenziell wirksam gegenüber menopausalen Symptomen heraus [76]. Traubensilberkerze besitzt partielle serotoninagonistische Aktivität und laut Studienergebnis einen moderaten Effekt auf vasomotorische Beschwerden [142]. Eine aktuellere Übersichtsarbeit bewertete die Effektivität von Traubensilberkerze dagegen als ungenügend evident bei peri- und postmenopausalen Frauen [81].

Darüber hinaus wurden Vitaminpräparate zur Beschwerdebesserung benutzt, darunter Vitamin E. Nicht wirksam bei Hitzewallungen waren laut einer Literaturübersicht Nachtkerzenöl, Rotklee und Vitamin E [76]. In einer anderen Analyse wurde Vitamin E ebenfalls als unwirksam beurteilt [111]. Lediglich in einer früheren Studie wurde ein mäßig positiver Effekt von Vitamin E (800 IU/d) beobachtet. Die Häufigkeit der Hitzewallungen reduzierte sich im Schnitt um einen Schub pro Tag [54].

Phytoöstrogene, wie sie in Sojaprodukten vorkommen, sind zurückhaltend zu beurteilen. Dem Ergebnis einer Studie zu Folge waren Phytoöstrogene bei der Behandlung von vasomotorischen Symptomen in der Effektivität vergleichbar mit einem Placebo [142]. Aufgrund der strukturellen und funktionalen Ähnlichkeit zu humanem Östrogen bergen Phytoöstrogene das theoretische Risiko der Stimulation von östrogensensitiven Brustkrebszellen [32]. Vom Einsatz bei Brustkrebspatientinnen wurde abgeraten. Grund dafür war ein befürchteter Antagonismus der gleichzeitigen Behandlung mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern [142]. Auf der anderen Seite weisen prospektive Daten auf ein nicht erhöhtes Rezidivrisiko bei Sojazufuhr unter Tamoxifeneinnahme hin [48]. Nach heutiger Datenlage scheint sich die Skepsis gegenüber Sojaprodukten nicht

zu bestätigen. Eine aktuelle Meta-Analyse weist auf den positiven Einfluss von sojahaltiger Ernährung auf Mortalität und Rezidivrisiko von Brustkrebspatientinnen hin. Bei Vorliegen eines östrogenrezeptornegativen (ER-) oder östrogen- und progesteronrezeptorpositiven (ER+/PR+) Mammakarzinoms wurde eine höhere Überlebensrate unter dem Einfluss sojahaltiger Nahrung beobachtet. Dies galt insbesondere für postmenopausale Patientinnen. Diese Übersichtsarbeit zeigte bei Brustkrebspatientinnen ein durch Sojaeinnahme verringertes Rezidivrisiko zwar post-, jedoch nicht prämenopausal [26]. In einer systematischen Literaturübersicht wurde darüber hinaus ersichtlich, dass Soja keine östrogensteigernden Effekte aufwies [48]. Bisherige Erkenntnisse lassen vermuten, dass die in Soja enthaltenen Flavonoide aufgrund ihrer östrogenmodulierenden Eigenschaften für die positiven Effekte mitverantwortlich sind. Eine Übersichtsarbeit bewertete die lindernde Wirkung der in Soja enthaltenen Isoflavonoide auf Hitzewallungen insgesamt als moderat, abschließend aber auch als inkonklusiv. Teilweise reduzierten sich die Hitzeschübe um bis zu 40%, in einigen anderen Fällen war der Placeboeffekt genauso wirksam wie Soja [23]. Die Datenlage spricht neben den positiven Wirkungen für ein relativ geringes Risikopotenzial bei der Anwendung von Soja.

Trotz der zahlreichen Ansätze zeigten die hier dargestellten Methoden oftmals eine insgesamt kaum befriedigende Wirksamkeit. Zugleich ist die sichere Anwendbarkeit in vielen Fällen unklar. Um eine sichere Anwendung im medikamentösen Hormonentzug gewährleisten zu können, sollten bei längerfristiger Einnahme von östrogenmodulierenden Supportiva begleitende Östrogenspiegelkontrollen erfolgen. An dieser Stelle erscheinen weitere Nachweise hinsichtlich konstant erniedrigter Östrogenspiegel während einer Supportivtherapie als notwendig, um die unbedenkliche Anwendung während der antihormonellen Therapie gewährleisten zu können. Auf dieser Basis sind Empfehlungen gegenüber den dargestellten unterstützenden Verfahren tendenziell zurückhaltend, meist aufgrund mangelnder Evidenz der Effektivität oder bei Bedenken bezüglich der sicheren Anwendbarkeit.

1.8.3 Konventionelle und weitere pharmakologische Optionen

Zu den konventionellen oder auch pharmakologischen Methoden zur Symptomlinderung menopausaler Beschwerden zählen Präparate wie SSRI, Venlafaxin, Clonidin und Gabapentin. Es folgt eine Übersicht zu den jeweiligen Behandlungsmethoden.

Laut einer Meta-Analyse konnten SSRI und Venlafaxin Hitzewallungen zwischen 19% und 60% der Fälle reduzieren. Bei den meisten Probandinnen der berücksichtigten

Studien fand sich eine positive Brustkrebs-Anamnese in der Vorgeschichte. Die Verträglichkeit der Medikamente wurde als vorübergehend und dosisabhängig bewertet. Häufigste unerwünschte Wirkungen waren Schlaflosigkeit, Erregungszustände, Übelkeit, Anorexie und Verstopfung [23]. Im direkten Vergleich zu Akupunktur war der SSNRI Venlafaxin war genauso wirksam bei der Reduktion vasomotorischer und depressiver Symptome. Wesentliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren Übelkeit, Mundtrockenheit, Schwindel und Angstzustände [143]. Das Wirkungsprofil von Venlafaxin und SSRI scheint mit einer Serotonin-Imbalance zusammenzuhängen, wie sie auch mit Hitzewallungen in Verbindung gebracht wurde. Die Hemmung der synaptischen Serotonin-Wiederaufnahme bewirkt den relativen Anstieg des zentral verfügbaren Serotonins. Dies könnte die menopausal bedingte thermale Dysregulation, genauer die gesteigerte hypothalamische Expression serotonerger Rezeptoren, ausgleichen helfen. Würde dadurch eine Erweiterung der zuvor verengten thermoregulatorischen Zone auftreten, bedeute dies auch einen Rückgang von Hitzewallungen. Dosierungsempfehlungen existieren weder für SSRI noch für SSNRI, daher sollte niedrigdosiert begonnen und nach Wirksamkeit titriert werden. Bei der Wahl eines SSRI sollte darüber hinaus die Begleitmedikation besondere Beachtung finden. Fluoxetin und Paroxetin sind potente Inhibitoren des Enzyms CYP2D6 der Cytochrom-P-450-Gruppe. Da Tamoxifen über diesen Stoffwechselweg metabolisiert wird, sind andere SSRI oder Venlafaxin sicherlich besser geeignet, um das Interaktionspotential zu verringern [13,94].

In anderen Datenanalysen wurden neben Präparaten wie SSRI und SSNRI auch Clonidin, Gabapentin und Entspannungstherapien hinsichtlich lindernder Effekte auf Hitzewallungen verglichen. Die Datenanalysen fanden geringe bis moderate positive Effekte [17,111]. Die Kosten-Nutzen-Bilanz der verschreibungspflichtigen Substanzen Clonidin und Gabapentin ist unausgewogen, problematisch sind mitunter erhebliche Beeinträchtigungen durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei relativ geringer Wirksamkeit. Der Einsatz dieser rezeptpflichtigen Medikamente ist in einigen Fällen aufgrund von körperlichen Beeinträchtigungen, die mit der Einnahme verbunden sind, nur begrenzt möglich [80,111]. Obwohl Gabapentin weniger bevorzugt wird als Venlafaxin, so wäre es doch eine Option für Patienten mit besonderer Beeinträchtigung durch nächtlich auftretende Hitzewallungen, da ein zusätzlich sedierender Effekt besteht [94]. Vor Einsatz einer Behandlung sollte eine Abwägung zwischen individuellem Nutzen und Risiko für die Patientin vorgenommen werden. Bedeutsam ist die Gegenüberstellung von potenzieller Zunahme an Lebensqualität zu typischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Daneben stellen hormonell wirksame Substanzen wie Östrogen oder Progesteron weitere Methoden zur Symptomlinderung dar. Progesteron-

Präparate wie Megestrolacetat zeigen ebenfalls die Fähigkeit zur Reduktion von Frequenz und Intensität von Hitzewallungen. In einer doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie bei Frauen mit Mammakarzinom konnte eine Abnahme der Beschwerden um 85% erzielt werden. Die Placebo-Anwendung in der Vergleichsgruppe führte dagegen zu einer Beschwerdereduktion um 21% [86]. Eine Untersuchung mit dem i.m.-Depotpräparat Medroxyprogesteronacetat erzielte vergleichbare Ergebnisse, während sie die Effektivität von oral appliziertem Megestrol bei der Kontrolluntersuchung 24 Wochen später sogar noch übertaf [14]. Neben der demonstrierten Effektivität bestehen allerdings Hinweise für die Stimulation der Epithelzellproliferation im Brustgewebe. Damit besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms, weshalb auch Progesteronpräparate für Patientinnen mit Brustkrebs in der Vorgeschichte nicht empfohlen werden können [61].

Östrogen wurde als unterstützende Behandlung ebenfalls untersucht. Ein reiner Östrogensatz sollte als unterstützende Therapie nicht in Betracht gezogen werden, da dies dem Sinn der Hormonentzugsbehandlung entgegengesetzt ist. Folglich würde das Rezidivrisiko des Mammakarzinoms erheblich ansteigen. Eine Meta-Analyse von 16 Studien evaluierte das Gefahrenpotenzial einer solitären Östrogensatztherapie. Es konnte gezeigt werden, dass die Langzeit-Östrogenzufuhr mit einem 30% höheren relativen Risiko für Brustkrebs einherging [133]. Als komplizierend kommt hinzu, dass selbst die längerfristige Wirkung von Östrogenen beim Mammakarzinom noch nicht gänzlich verstanden ist. So konnten Östrogene in östrogenentzugsresistenten Brustkrebszellen die Apoptose induzieren [7].

1.8.4 Supportiva aus der Apitherapie als alternativer Ansatz

Derartige Ergebnisse machen deutlich, dass aktuelle Konzepte antihormoneller Behandlungsstrategien, aber auch deren Begleitbehandlung aufgrund ihrer komplexen Auswirkungen auf den Organismus ein detailliertes Grundlagenwissen benötigen. Methoden zur Mäßigung östrogenentzugsbedingter Beschwerden sind zwar zahlreich, aber oftmals wenig untersucht [74,85]. Insgesamt sind aktuell trotz zahlreicher pharmakologischer Ansätze kaum befriedigende Behandlungsmöglichkeiten verfügbar. Hormontherapieabbrüche mit erhöhtem Rezidivrisiko für das Karzinom sind die Folge. Diese ungünstige Ausgangssituation bildete die Grundlage zur Initiierung dieser Studie. Im Folgenden soll eine alternative Behandlungsform für menopausale Beschwerden aus dem naturheilkundlichen Bereich genauer exploriert werden. Es handelt sich um die Einnahme von Supplementen, bekannt aus dem Bereich der Apitherapie. Dieses Spezialgebiet befasst sich mit der Erforschung des gesundheitsfördernden Nutzens

durch Bienenprodukte, einschließlich der Prävention und Behandlung von Krankheiten. Diese Arbeit soll sich auch damit befassen, ob Honig oder Pollen für die Anwendung bei Patientinnen mit Mammakarzinom geeignet sein könnten. Es soll überprüft werden, ob sich diese Bienenerzeugnisse als unterstützende Behandlung bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen einer antihormonellen Therapie eignen. Denn es existieren Forschungsergebnisse, welche auf die positive Wirkung bei menopausalen Beschwerden bei Mammakarzinompatientinnen hindeuten.

1.9 Bienenerzeugnisse, geeignet als Therapeutikum?

Um sich der Beantwortung dieser übergreifenden Fragestellung zu nähern, bedarf es zunächst der genaueren Betrachtung der in Frage kommenden Bienenprodukte. Honig und Pollen sollen dazu genauer dargestellt werden. Woraus genau besteht Honig und was haben Pollen mit Brustkrebspatientinnen zu tun?

Angefangen beim Ursprung der von Bienen geschaffenen Naturprodukte bis hin zu deren bioaktiver Wirksamkeit auf den Organismus gibt es viele unbeantwortete Fragen - aber auch Erkenntnisse. Honig und durch Bienen verarbeitete Blütenpollen, folgend Bienenpollen genannt, sollen im Fokus der Untersuchung stehen. Es handelt sich in diesem Kontext nicht um Perga, einem anderen Bienenerzeugnis. Zunächst werden Ursprung und Zusammensetzung von Honig und Bienenpollen vorgestellt. Im Anschluss erfolgt die Sichtung der aktuellen Studienergebnisse, welche auf Bioaktivität und im Speziellen lindernde Effekte bei menopausalen Beschwerden hinweisen. Diese Erkenntnisse geben wichtige Hinweise für die Beantwortung der aufgeworfenen Fragestellung.

1.9.1 Ursprung und Zusammensetzung von Honig und Bienenpollen

Seit Jahrtausenden werden die Erzeugnisse von Bienen durch den Menschen genutzt. Im alten Ägypten wurde Honig in Pharaonengräbern als Grabbeigabe entdeckt, dort galt er bereits vor 5000 Jahren als „Speise der Götter“ und Quelle der Unsterblichkeit. Hippokrates lehrte um 400 vor Christus, dass eine Honigsalbe Fieber senke und Honigwasser zur Steigerung körperlicher Leistungsfähigkeit beitrage [31]. Mythen, Vermutungen und Fakten über Eigenschaften und die heilsame Wirkung von Bienenprodukten entwickelten sich im Laufe unserer Menschheitsgeschichte. Schließlich entstand die Apitherapie, welche sich heutzutage mit den medizinischen Verwendungsmöglichkeiten von Bienenerzeugnissen auseinandersetzt. Angewandte Therapeutika reichen von Bienengift über Honig, Pollen und Propolis bis zu Gelee Royale. Im Zuge des fort-

schreitenden Erkenntnisgewinnes wurde die Wirkung der Bienenprodukte auf den tierischen und menschlichen Organismus sowohl als Nahrungs- als auch als Heilmittel wissenschaftlich untersucht. So veränderte sich das Wissen über biologische Effekte, Anwendungsmöglichkeiten und Zusammensetzung dieser Naturprodukte. Zeitgemäße Forschungsergebnisse geben nun Aufschluss über Bestandteile und deren vielfältige Eigenschaften jenseits von Götterglaube und Mythologie.

Dem typischen Honig zu Grunde liegende Nektare oder Pflanzensäfte werden durch die Arbeiterbienen des Insektenvolkes zusammen getragen und mehrfach prozessiert. Das Endprodukt schließlich wird in Waben konserviert. Kohlenhydrate und Wasser stellen die Hauptbestandteile des Honigs dar. Die Konsistenz variiert, sie kann je nach Verhältnis von Fruktose zu Glukose und dem Wassergehalt dickflüssig bis fest-kristallin sein. Der Kohlenhydratgehalt schwankt zwischen 77% und 84%. Auch Aminosäuren und andere komplexe Proteine wie Enzyme sind enthalten. Lipide kommen in geringer Menge vor. Daneben ist eine Vielzahl weiterer Inhaltstoffe identifiziert. Laut Forschungsergebnissen kann Honig bis zu 200 verschiedene Substanzen beinhalten. Entdeckt wurden darunter geringe Anteile von Pollen, Mineralstoffen, Spurenelementen, Vitaminen, Flavonoiden, Phenolsäuren und weiteren Phytochemikalien [114,145]. Bis heute sind die Inhaltsstoffe nicht gänzlich erforscht. Die abgebildete Tabelle bietet zunächst eine beispielhafte Übersicht zur Zusammensetzung der Grundbestandteile eines Sonnenblumenhonigs.

Tabelle 2: Auszug der Inhaltsangabe eines typischen Sonnenblumenhonigs pro 100g (Vertrieb Edeka Zentrale AG & Co.KG, New-York-Ring 6, D-22297 Hamburg)

Aspekt	Menge
Brennwert	308 kcal 1288 kJ
Protein	0,4 g
Fett	0,1 g
Kohlenhydrate	75,1 g
Wasser	16-20 g
Ballaststoffe	0

Honig ist eines der populärsten Bienenprodukte. Neben der hohen Wertigkeit durch diverse Qualitätsprüfungen wird auch der diätetische und therapeutische Nutzen propagiert. In diesem Zusammenhang rücken auch Bienenpollen zunehmend in den Fokus wissenschaftlichen Interesses. Die Herstellung gelingt den Arbeiterbienen, indem sie zunächst beim Aufsaugen von Blütennektar auch Blütenstaub mit sich führen, der an ihrem Körper haften bleibt. So tragen sie den Blütenpollen zusammen und konzentrieren ihn an ihren Hinterbeinen. Die Pollen werden mittels einer mechanischen Einrichtung gewonnen, an der die Biene bei ihrer Rückkehr in den Stock einen Teil ihrer Ernte abstreift. Die Blütenpollen werden durch Zugabe von Nektar und Speichel weiter verarbeitet und schließlich zur Agglutination gebracht [21].

Diese Bienenpollen können später auch im Honig in unterschiedlicher Konzentration enthalten sein - oder sie werden davon technisch separiert. Moderne chemische Analysen und wissenschaftliche Studien über Zusammensetzung und medizinisch relevante Eigenschaften liefern aufschlussreiche Ergebnisse. Die Inhaltsstoffe unterliegen größeren Schwankungen und sind hauptsächlich Kohlenhydrate (13-55%), Proteine (10-40%), Lipide (1-10%) und Rohfasern (0,3-20%). Die Variationsbreite der Zusammensetzung ist bedingt durch die pollenspezifische Komposition, abhängig vom Erntebereich und der Jahreszeit [154]. Weitere Einflussfaktoren auf die Inhaltsstoffe von Pollen und Honig sind die zu Grunde liegenden Herkunftspflanzen, die geografische Ursprungsregion, der Bodentyp, die klimatischen Bedingungen und auch die Arbeitsweise der Imker [43]. Tabelle drei stellt die grundlegenden Bestandteile typischer Bienenpollen übersichtlich dar.

Tabelle 3: Auszug der Inhaltsangabe nicht näher bezeichneter Bienenpollen pro 100g (Vertrieb ecoNature, Hauptstraße 83, D-31171 Nordstemmen)

Aspekt	Menge
Brennwert	381 kcal 1607 kJ
Protein	15,2 g
Fett	6,1 g
Kohlenhydrate	62 g
Wasser	6 g
Ballaststoffe	8,4 g

Der geringe Wassergehalt von Bienenpollen (3-9%) bedingt die im Vergleich zu Honig hohe Festigkeit [93]. Weitere Bestandteile sind Mineralien, Spurenelemente und Vitamine wie Tocopherol, Niacin, Thiamin, Biotin und Folsäure. Enthalten sind außerdem Carotinoide, Polyphenole, Flavonoide, Phytosterole und Terpene [18,29].

1.9.2 Biologische Effekte von Honig und Pollen

Viele Bestandteile von Bienenpollen und Honig haben einzigartige nährstoffliche und medizinische Bedeutung, während insbesondere die Kombination beider Substanzen bedeutsam zu sein scheint. Teilweise interagieren die Komponenten synergistisch und führen zur großen Bandbreite der verschiedenen Anwendungsgebiete [115].

Honig findet vielfältige Anwendungen im medizinisch-therapeutischen Bereich. Eine Fülle von positiven Wirkungen wurde wissenschaftlich dokumentiert. Beschrieben sind antimikrobielle [65], wundheilungsfördernde [147], antikanzerogene [42], antiinflammatorische [102], antioxidative [4,39], antihyperlipidämische [152], gastroprotektive [99] und kardioprotektive [5] Eigenschaften.

Auch Pollen dienen in ihrer Vielfältigkeit nicht nur dem Bienenvolk als Nahrungsmittel und gleichsam der Arterhaltung vieler Pflanzen. Humanmedizinische Anwendungsgebiete kommen theoretisch ebenfalls in Frage. Die Bandbreite dokumentierter biologischer Effekte ist umfangreich. Es sind antibakterielle [12], fungizide [105], antioxidative [92], strahlenschutzfördernde [16], hepatoprotektive [38], chemoprotektive, antiarteriosklerotische [29] und antiinflammatorische Effekte beschrieben [89]. Darüber hinaus wurden antiöstrogene Wirkungen beobachtet, während eine spezielle Pollenart konkret mit antihormonellen Effekten in Verbindung gebracht werden konnte [109,122]. Es konnte auch gezeigt werden, dass verschiedene Pollengemische wie Femal und Melbrosia menopausale Symptome deutlich zu lindern vermögen [37,50,135,149]. Tierexperimentell stellte sich gerade die Kombination von Honig und Pollen als besonders wirkungsvoll im Vergleich zu den Einzelsubstanzen heraus [3,115]. Bedeutsam ist in diesem Zusammenhang, dass derartige Pollenmixturen in mehreren Tierexperimenten keine direkte Beeinflussung der hormonellen Achse aufwiesen [35,60,66]. Diese Ergebnisse sind jedoch trotz der scheinbar optimalen Eignung für Brustkrebspatientinnen kritisch zu hinterfragen. In einem anderen Tierexperiment bewirkten Bienenpollen beispielsweise die erhöhte ovarielle Freisetzung von Progesteron und Östrogen [75]. Ein anderer Aspekt betrifft die Lipidparameter. Beim Mammakarzinom kann eine Hormontherapie verschiedene Lipidwerte erhöhen [25]. Erhöhte Blutfettwerte stellen einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar. Das kardiovaskuläre Risiko bei Patientinnen mit Mammakarzinom scheint zudem generell erhöht zu sein [130]. Eine frühere

Untersuchung konstatierte unter Einnahme eines Pollengemisches (Melbrosia) verringerte Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerte, verbunden mit erhöhten HDL- und Triglyceridwerten bei postmenopausalen Frauen [50]. Derartige Lipidumverteilungen wirken sich günstig auf das kardiovaskuläre Risikoprofil aus. Beobachtungen der Blutfettwertveränderung durch die Einnahme von Honig dagegen zeigten uneinheitliche Ergebnisse. Bei Probanden mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren gab es teilweise eine Beeinflussung der Lipidwerte, teilweise aber auch nicht [5,96,152].

Des Weiteren sind antikanzerogene Eigenschaften der Pollen beschrieben [49]. Es wird vermutet, dass insbesondere der hohe Anteil an Flavonoiden für die Beeinflussung von Krebszellen mitverantwortlich sein könnte [64]. Aufgrund der hohen potenziellen biologischen Aktivität soll diese Stoffgruppe nun zunächst genauer betrachtet werden.

1.9.3 Die Bedeutung der Flavonoide

Die Komplexität der Gruppe dieser vielgestaltigen sekundären Pflanzenstoffe ist enorm. Bereits vor zehn Jahren waren über 8000 verschiedene Flavonoide beschrieben. Eine der Untergruppen bilden die Isoflavonoide, welche auch als Untergruppe der Phytoöstrogene einzuordnen sind. Beispielsweise in Soja oder Rotklee kommen diese Stoffe vor.

Doch auch in Honig und Bienenpollen sind Vertreter der Flavonoide enthalten. Beispielsweise bestätigen Analysen verschiedener Honigsorten das Vorkommen von Apigenin, Chrysin, Luteolin, Kaempferol und Quercetin [115]. Im Vergleich wurden auch im Bienenpollen Chrysin, Kaempferol, Quercetin, Luteolin und Rutin identifiziert [18]. Rutine scheinen dabei das am stärksten vertretene Flavonoid in Bienenpollen zu sein [125].

Vielfältige molekulare Strukturen, Eigenschaften und Wirkungen der Flavonoide sind bekannt, nachgewiesen durch in vitro- und in vivo-Versuche. Im Vordergrund stehen dabei die Interaktion mit DNA und Enzymen, die Zellaktivierung, ihre Eigenschaft als Radikalfänger und die Beeinflussung intrazellulärer Signaltransduktionswege wie NF- κ B und MAPK. Es ist bekannt, dass Flavonoide über 30 Enzyme im menschlichen Körper hemmen können. Sie sind auch zur Aktivierung verschiedenster Zelltypen des Immunsystems in der Lage. Die letztgenannten Eigenschaften bedingen entzündungshemmende Effekte der Flavonoide. Zu den beobachteten Wirkungen zählen antiallergische, antiphlogistische, antivirale, antimikrobielle, antiproliferative und antikanzerogene Wirkungen [55].

Darüber hinaus wird ein östrogenmodulierender Effekt der Flavonoide angenommen [90]. Isoflavonoide konkurrieren um die gleichen Rezeptoren, die östrogene und anti-östrogene Wirkungen entfalten [23]. Genistein und ein durch Digestion entstehender Metabolit des Isoflavonoids Daidzein beispielsweise weisen hohe Bindungs-Affinitäten zu Östrogenrezeptoren ER α und ER β auf [97]. Die agonistischen und antagonistischen Effekte sind weitestgehend bestimmt durch Typ und Gehalt der Flavonoide und endogenen Östrogene, sowie durch den menopausalen Status der Frau [23]. Modulationen im Sexualhormonhaushalt, insbesondere aber östrogenähnliche Effekte bieten ein Erklärungsmodell für die Besserung menopausaler Symptome durch Flavonoide. In einer Literaturübersicht zeigten Isoflavonoide bezüglich menopausaler Beschwerden signifikant lindernde Effekte [137]. Für die Behandlung antihormoneller Beschwerden eignen sich Flavonoide theoretisch ebenso. Denn sowohl antihormonelle als auch menopausale Symptome resultieren letztlich aus einem Östrogenmangel, welcher den Ansatzpunkt für die Wirkung von Flavonoiden darstellt.

Es ist anzunehmen, dass Bienenpollen, mehr noch als Honig, eine relevante Menge an Flavonoiden für die Wirkung auf den menschlichen Organismus enthalten [3]. Bei der Anwendung von Flavonoiden zeigten Tierversuche keine kanzerogene Wirkung, auch liegen keine Hinweise auf Toxizität beim Menschen vor. Zur Beurteilung der Konsequenzen bei langfristiger Anwendung jedoch fehlen aussagekräftige Ergebnisse durch Längsschnittstudien.

Gut belegt sind dagegen die antioxidativen Eigenschaften von Flavonoiden, wie sie in Bienenpollen enthalten sind [22]. Es wird angenommen, dass oxidativer Stress für Alterungs- und Degenerationsprozesse sowie für die Entstehung von Entartungsrisiken in Zellen mitverantwortlich ist [107]. Durch antikanzerogene und östrogenmodulierende Eigenschaften der Flavonoide sind daher Bienenerzeugnisse von besonderem klinischem Interesse im Bereich der Hormon- und Brustkrebsforschung.

2 Zielsetzung und Fragestellungen

Die eingangs in Kapitel 1.8.4 geschilderte Problemdefinition und der aktuelle Stand additiver Behandlungsstrategien im Hormonentzug stellen die Ausgangspunkte für zentrale Fragestellungen und Zielsetzungen dar. Der Kern dieser Arbeit befasst sich mit der Klärung der Frage, ob sich Bienenpollen tatsächlich als Therapiebegleitung für Brustkrebspatientinnen im Hormonentzug eignen können. In diesem Zusammenhang sollen Bienenpollen mit Sonnenblumenhonig placebokontrolliert verglichen werden.

Aufgrund ihrer spezifischen bioaktiven Eigenschaften besitzen Bienenpollen einen möglicherweise unerkannten Wert zur unterstützenden Behandlung beim Mammakarzinom. Das Ziel dieser Arbeit ist die Wirksamkeitsprüfung hinsichtlich lindernder Effekte gegenüber den unerwünschten Arzneimittelwirkungen der antihormonellen Therapie bei Brustkrebspatientinnen. Während der Phase des aktiven Hormonentzuges wurde die Einnahme von Tamoxifen und Aromatasehemmern berücksichtigt. Eine ergänzende Fragestellung befasst sich damit, ob Honig und Bienenpollen in Abhängigkeit von den Ovarien einen Einfluss auf menopausale Beschwerden der Brustkrebspatientinnen besitzen.

Erprobt werden sollte eine Linderung unerwünschter Wirkungen der Hormonentzugstherapie, ohne dabei das Rezidivrisiko für das Karzinom zu erhöhen. Deswegen erhielt der Östrogenspiegel besondere Beachtung. Dieser sollte bei der Begleitbehandlung durch Bienenprodukte nach Möglichkeit nicht ansteigen, da dies dem Sinn des Hormonentzuges entgegengesetzt wäre.

Ein weiteres Ziel widmete sich der Feststellung einer etwaigen Beeinflussung verschiedener Laborparameter durch die Bienenenerzeugnisse. Neben dem Östrogenspiegel sollten die Lipidwerte unter dem ernährungsbedingten Einfluss von Honig- und Bienenpollen beobachtet werden. Bisherige Erkenntnisse über Veränderungen der Blutfettwerte durch Bienenprodukte gaben Anlass zur Beobachtung dieser Parameter. Ob und inwieweit Honig oder Pollen die Lipid- und Lipoproteinwerte veränderten, galt es herauszufinden.

Des Weiteren fanden auch im Vorfeld angewandte supportive individuelle Linderungsversuche der Teilnehmerinnen Beachtung. Ziel war es in Erfahrung zu bringen, inwieweit ergänzende Verfahren bislang verwendet wurden und wie die Anwenderinnen das jeweilige Mittel in Bezug auf ihre Wirksamkeit bewerteten.

3 Material und Methoden

3.1 Studientyp und -design

Nach anfänglicher Ausarbeitung der Zielsetzung folgte die Erstellung der Rahmenbedingungen einer offenen Interventionsstudie. Angelegt als randomisierte kontrollierte Studie, diente sie dem Vergleich der Effekte eines Pollen-Honiggemisches gegenüber purem Honig.

Das Kollektiv wurde in zwei Studiensequenzen aufgeteilt. Die erste Sequenz beinhaltete alle Probandinnen, die für zwei Wochen täglich zunächst eine definierte Menge reinen Sonnenblumenhonig zu sich nahmen. In der zweiten, parallel ablaufenden Studiensequenz nahmen die Teilnehmerinnen für die gleiche Zeitspanne das vorgefertigte Gemisch aus je 50% Sonnenblumenhonig und Bienenpollen ein. Entweder wurde mit der Vergabe von Honig oder dem Bienenpollengemisch begonnen. Nach Abschluss dieser ersten Einnahmephase sollte im Laufe der Behandlungssequenz das Bienenprodukt gewechselt werden. Jede Patientin sollte nacheinander letztlich beide Präparate einnehmen. Zwischen den zwei Behandlungsphasen sollte die Einnahme pausieren. Dieser Zeitraum ist als Wash-Out-Phase (Auswaschphase) definiert und beschreibt die Zeitspanne, während der die Teilnehmerinnen kein Präparat erhielten. Durch den Wechsel entstand ein einheitliches Vergleichskollektiv, sodass die Ergebnisse der ersten Phase direkt auf die entsprechenden Ergebnisse der zweiten Einnahmephase bezogen werden konnten. Zum Vergleich von Honig mit dem Pollengemisch war jede Versuchsperson somit gleichsam ihre eigene Kontrolle. Die beschriebene Vorgehensweise stellt ein Überkreuzungs- oder Crossover-Design dar, eine spezielle Variante der randomisierten kontrollierten Studie. Dadurch wurden zwei Einnahmephasen geschaffen, wie in Abbildung eins dargestellt.

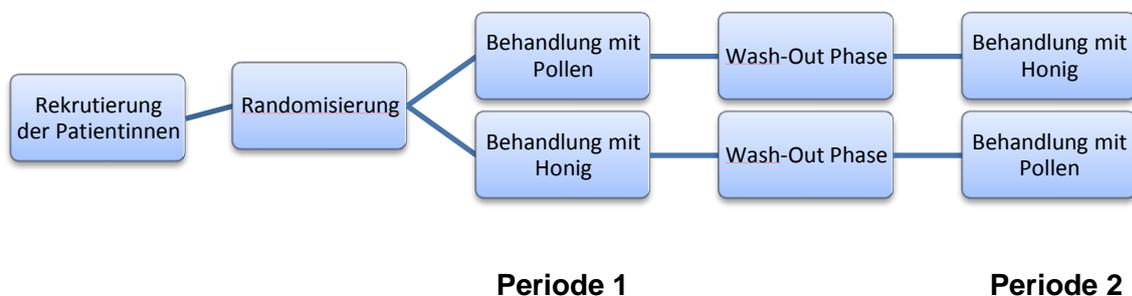


Abbildung 1: Schematischer Studienablauf mit beiden Behandlungssequenzen

Alle Teilnehmerinnen, welche die Polleneinnahme erfolgreich beendeten, bildeten die Interventionsgruppe. Bei diesem Gemisch wurde angenommen, dass es in der Lage sein könnte, das Beschwerdebild der Probandinnen positiv zu beeinflussen. Aufgrund dessen stellte der mit Pollen versetzte Honig die hypothetische Wirkvariable, also das Verum der Studie dar. Die unerwünschte menopausale Wirkung der antihormonellen Therapie ist die davon abhängige Variable, die beeinflusst werden sollte. Die Definition einer einzigen Wirkvariable erlaubte die Konzeption des theoretisch einfaktoriellen Studienaufbaus.

Zum Zeitpunkt der Studienplanung lagen keine Daten über einen möglichen Effekt von Honig auf menopausale Beschwerden vor. Alle Teilnehmerinnen, die Honig zu sich nahmen, stellten folglich die Kontrollgruppe dar. Die Kontrollintervention war in diesem Fall als Scheinintervention konzipiert, demnach sollte die Honigeinnahme als Placebo fungieren.

Aufgrund potentiell verschiedenartiger Effekte aufgrund der Einnahme von Tamoxifen oder Aromatasehemmern erfolgte eine Stratifizierung innerhalb der Gruppen. Pro Studiensequenz sollten mindestens 30 Freiwillige rekrutiert werden. Darunter befanden sich je 15 Patientinnen, die regelmäßig entweder Tamoxifen oder einen Aromatashemmer einnahmen.

Zur Randomisierung verteilten sich die Testpersonen nach dem Prinzip der „random allocation“ auf beide Studiensequenzen. Dies geschah manuell, mit Hilfe eines sechsseitigen Würfels. Für jede Teilnehmerin wurde einmalig gewürfelt. Erschien eine Zahl zwischen Eins und Drei, so bedeutete dies für die betroffene Probandin zunächst die Einnahme puren Honigs. Die Zahlen Vier bis Sechs dagegen markierten den Beginn mit der Einnahme des Pollen-Honig-Gemisches.

Sowohl für die Einnahme- als auch für die Wash-Out-Phase wurden Zeiträume von je 14 Tagen bestimmt.

Zusammenfassend handelt es sich um eine klinisch prospektive, methodisch angelegte Crossover-Studie zur explorativen Gewinnung empirischer Daten.

3.2 Ethikvotum

Zur offiziellen Durchführung der Studie musste im Voraus die Genehmigung seitens der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität erfolgen. Auf Wunsch der Ethikkommission entspricht der Studientyp einem Crossover-Design. Nach der Antragstellung erteilte die zuständige Kommission am 21. Juni 2012 eine vorläufige mündliche Zustimmung. Am 2. August 2012 wurde die schriftliche Bestätigung der ethischen Vertretbarkeit dieser geplanten Studie ausgestellt. Die Antragsnummer lautet 103/2012.

3.3 Die Bildung des Studienkollektivs

Die Rekrutierung eines geeigneten Kollektivs zur Aufarbeitung der geschilderten Fragestellungen begann im Jahr 2012. Im Oktober war in der lokalen Gießener Zeitung ein Inserat aufgeführt, um geeignete Probandinnen für die Studie zu gewinnen. Einige Patientinnen, die bereits in der gynäkologischen Poliklinik im Universitätsklinikum Gießen betreut wurden, konnten auch direkt in die Studie integriert werden.

Alle potentiellen Teilnehmerinnen erhielten vorab die schriftliche Information über den grundsätzlichen Studienablauf und dessen Zielsetzung. Der genaue Wortlaut dieses veröffentlichten Aufrufes zur Studienteilnahme ist im Anhang in dem Kapitel 7.2 aufgeführt.

3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Anhand eines Dokumentationsbogens erfolgte die Rekrutierung geeigneter Teilnehmerinnen durch vorgegebene Kriterien. Durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien fand eine Selektion des Patientenguts statt. Gesucht wurden Patientinnen mit Zustand nach Mammakarzinom ohne aktuelles Rezidiv. Ein basales Einschlusskriterium war die Fähigkeit, auf Deutsch lesen und schreiben zu können. In Tabelle vier werden alle weiteren Einschlusskriterien dargestellt.

Tabelle 4: Einschlusskriterien als Teilnahmebedingungen

Einschlusskriterien
Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme
Alter \geq 18 Jahre
Erfolgreiche Operation eines Mammakarzinoms (R0)
Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen und ein Karnofsky-Index \geq 70
Studienbeginn mindestens 3 Monate nach Beginn einer antihormonellen Therapie
Medikamentöse und aktiv fortlaufende antihormonelle Therapie
Starke Hitzewallungen unter der Behandlung

Bei der tabellarisch aufgeführten medikamentösen Therapie handelte es sich um die Präparate Tamoxifen, Anastrozol, Letrozol, Exemestan oder Fulvestrant. Der Beginn einer jeden Hormonenzugstherapie wurde notiert.

In der Tabelle fünf sind alle Ausschlusskriterien aufgeführt.

Tabelle 5: Ausschlusskriterien für die Teilnahme

Ausschlusskriterien
Patienten mit Fernmetastasierung
Schwangerschaft oder Stillzeit
Keine sichere Antikonzeption
Pollen- oder Honigallergie
Vorliegen einer ernsthaften Begleiterkrankung, die in keinem Zusammenhang mit der neoplastischen Erkrankung steht
Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung
Ergänzende Therapie gegen Hitzewallungen in den letzten 4 Wochen

3.3.2 Aufklärung der Probandinnen

Nach Abschluss des Selektionsverfahrens sollten alle Teilnehmerinnen an beiden Studienzyklen teilnehmen. Dementsprechend wurden nach dem Erstgespräch weitere Termine zur Wiedervorstellung im Abstand von jeweils zwei Wochen vereinbart. Jeder Patientenkontakt fand in den Räumlichkeiten der Frauenklinik im Universitätsklinikum Gießen statt. Beim ersten persönlichen Gesprächstermin wurden die Probandinnen formal über die Studie aufgeklärt. Die Teilnehmerinnen erhielten Auskunft über den grundsätzlichen Ablauf und die Bedingungen zur Durchführung der Studie. Die prinzipiell verschiedenartige Zusammensetzung beider Bienenprodukte wurde bei der Einweisung erwähnt. Ein Unterschied zwischen den Substanzen war bereits optisch offensichtlich, es wurde daher lediglich auf die verschiedenartige Konsistenz hingewiesen. Jede Probandin erfuhr, dass in beiden Präparaten ein gewisser Anteil an Bienenpollen in unterschiedlicher Konzentration enthalten war. Indes erfolgte keine Information über Arbeitshypothesen. Damit verbundene Erwartungen der Untersucher von Effekten der jeweiligen Studienware wurden somit vorenthalten. Nichtsdestotrotz wurde die Behandlung für alle Beteiligten prinzipiell im offenen Setting durchgeführt. Demzufolge war sowohl den Versuchsleitern als auch den Teilnehmerinnen im Voraus bekannt, welches Präparat sie wann einzunehmen hatten.

Die Probandinnen erklärten sich einverstanden, während der Studienphase möglichst keine tiefgreifenden Änderungen ihrer alltäglichen Lebensumstände zu veranlassen.

Konkret bedeutete dies die möglichst unveränderte Einhaltung der gewöhnlichen Mahlzeiten, des typischen körperlichen Aktivitätsniveaus sowie des Schlaf-Wach-Rhythmus. Weiterhin wurde umfassend über typische Risiken, die mit der Teilnahme an der Studie verbunden waren, aufgeklärt. Alle Teilnehmerinnen erhielten Informationen über das etwaige Auftreten unerwünschter Wirkungen durch die Einnahme der Studienware. Nach der Einnahme war darauf zu achten, ob es im Verlauf zu potentiell allergischen Reaktionen kam. Bei Unverträglichkeiten sollten die Probandinnen dokumentieren, in welcher Form diese in Erscheinung traten. Sollten diese unerwünschten Wirkungen in unzumutbarem Ausmaß vorkommen, so musste die Einnahme sofort und ohne jede Rücksprache abgebrochen werden. Von jeder Teilnehmerin wurde per Unterschrift die Bestätigung eingeholt, alle Bedingungen und Risiken der Studie verstanden zu haben und diese zu akzeptieren.

3.4 Verwendete Bienenerzeugnisse

Zwei Bienenprodukte, Sonnenblumenhonig und Bienenpollen, kamen zur Anwendung. Beide Studienwaren wurden in gleichartigen Gläsern ohne Etikettierung ausgegeben. Die Menge der eingenommenen Bienenprodukte betrug zwei gestrichene Esslöffel pro Tag, dies entspricht ca. 30g täglich. Die Einnahme sollte immer zur gleichen Uhrzeit erfolgen, nach Möglichkeit morgens. Wichtig war die regelmäßige Einnahme, um eine Verschleierung der Effekte durch eine zu stark und unregelmäßig schwankende Wirkstoffzufuhr zu verhindern.

Im Honig befand sich ein Pollenanteil von unter 1%. Der verwendete Sonnenblumenhonig entsprach äußerlich und inhaltlich einem handelsüblichen Produkt von goldgelber Farbe. Das Gemisch aus Bienenpollen und Honig dagegen sah anders aus. Die Bienenpollenhonigmixtur hatte einen Pollenanteil von 50%. Durch den hohen Pollenanteil war er von festerer Konsistenz, dunklerer Farbgebung und durchsetzt mit Pollenagglutinaten. Der damit einhergehende geringere Anteil an Kohlenhydraten bedingte eine geringerer Süße.

Die verwendeten Bienenprodukte stellte die Firma „Mehler Honig GmbH & Co. KG“ aus Neichen zur Verfügung. Eine externe Kontrolle bestätigte am 18.02.2011, dass es sich bei dem verwendeten Honig tatsächlich um Sonnenblumenhonig handelte. Im „Institut für Honiganalytik Quality Services International GmbH“ in Bremen konnte dies unter der Leitung von Dr. C. Lülmann mittels Pollenanalysen verifiziert werden. Es wurde eine chemisch-physikalische, mikroskopische und sensorische Analyse bei Raumtemperatur durchgeführt.

Nach §3 (3) 2. der aktuellen deutschen Honigverordnung wurde, basierend auf dem vorliegenden Pollenspektrum, die Herkunftsangabe Ukraine ermittelt. Gemäß den im Rahmen der vorliegenden Analyse festgestellten Merkmalen handelte es sich nach §1, Anlage 1, (II) der Verordnung um einen Blütenhonig. Aufgrund der durchgeführten Untersuchung war die Bezeichnung als Sonnenblumenhonig gemäß §3 (3) 1. der aktuellen deutschen Honigverordnung zulässig. Diese Angaben wurden im Namen von Dr. Klaus Beckmann, einem staatlich geprüften Lebensmittelchemiker, erstellt. Folgend aufgeführt sind Auszüge aus den Ergebnissen der Laboranalysen.

Tabelle 6: Blütenhonigmerkmale der Laboranalyse

Merkmale	Spezifikation
Geografische Herkunft	Ukraine
Botanische Herkunft	Sonnenblumen
Honigart	Blüten
Honigtau Bestandteile	Wenige Pilzsporen
Geschätzter Hefegehalt	Mittel
Stärkekörner	Einige, je 300 gezählte Pollen- & Stärkekörner
Geruch, Geschmack, Farbe	Trachttypisch
Konsistenz	Kristallin
Honigtypische andere feste Bestandteile	Vorhanden

Die Pollenanalyse bestätigte, dass die eingereichte Probe hauptsächlich Sonnenblumenpollen (*Helianthus annuus*) enthielt. Mit einem Anteil von gut zwei Dritteln stellten sie somit den Leitpollen dar. Darüber hinaus fand sich eine Vielzahl weiterer Pollentypen. Die Tabelle sieben zeigt die Ergebnisse der analysierten Pollenprobe.

Tabelle 7: Ergebnisse der Pollenanalyse

Pollentyp	Pollenart
Leitpollen	67% Helianthus annuus (Sonnenblume)
Einzelpollen	9% Aster-Typ
	7% Brassicaceae (Kreuzblütler) 2% Fagopyrum (Buchweizen)
Weitere identifizierte Pollentypen	Plantaginaceae (Wegerichgewächse)
	Artemisia (Beifuß)
	Anthriscus (Kerbel)
	Trifolium/Melilotus (Kleearten)
	Trifolium repens (Weißklee) Chenopodium (Gänsefuß)
	Rubus (Himbeer)
	Galega (Geißrauten)
	Apiaceae (Doldenblütler)
	Pirus/Prunus (Obst)
	Serratula (Distel)
Zea mays (Mais)	
Nicht identifizierte Restpollen	Wenige

3.5 Datenerfassung der Stichprobe

3.5.1 Demografische Daten

Zunächst wurden verschiedene Individualdaten der Probandinnen in Erfahrung gebracht. Die ermittelten Angaben entsprechen strukturierten Primärdaten. Grundsätzliche Patienteninformationen wurden als Stammdaten unter der Baseline subsummiert. Dazu gehörten das Geburtsdatum, Gewicht und Körpergröße. Erfasst wurden außerdem die Daten der Erstdiagnose und der letzten Nachsorge. Vermerkt wurde auch, wie sich die jeweilige Vorbehandlung des Mammakarzinoms gestaltete. Hierbei war rele-

vant, ob die Teilnehmerinnen eine adjuvante Chemotherapie und/oder Radiatio erhalten hatten. In diesen Fällen wurde das letzte Behandlungsdatum vermerkt.

Die spezifische TNM-Klassifikation zur systematisierten Stadieneinteilung des Malignoms wurde ebenfalls erhoben [132].

Der verwendete Karnofsky-Index erfasste die Bewertung der individuellen krankheitsbezogenen Einschränkungen krebserkrankter Menschen, ihrer Fähigkeit zu täglicher körperlicher Aktivität und Lebensqualität [71]. Die Skala reichte in 10-Prozent-Schritten von 0 Prozent (Tod) bis 100 Prozent (keine Beschwerden) und ermöglichte die genannten Kriterien standardisiert zu operationalisieren.

3.5.2 Menopause Rating Scale II

Hauptzielkriterium war die Veränderung im Menopause Rating Scale II (MRS-II), um die subjektiven Beschwerden der Studienteilnehmerinnen genau zu erfassen. Es handelt sich hierbei um einen validierten Selbstbeurteilungsfragebogen, um typische Wechseljahresbeschwerden formal zu analysieren [59]. Die MRS-II wurde bereits von Schneider [123] und Heinemann [58] beschrieben und verwendet.

Die MRS-II enthält insgesamt elf Items, die durch die Patientinnen beurteilt wurden. Alle Items geben Antwortmöglichkeiten mithilfe eines anzukreuzenden Punktesystems vor. Die Items waren in Form von Ratingskalen (Schätzskalen) auf dem Niveau der Ordinalskala angesiedelt. Die unipolare Skala erstreckte sich von null Punkten (keine Beschwerden) bis hin zu vier Punkten (sehr starke Beschwerden). Mittels dieser unipolaren Skalen wurde die Ausprägung der erfragten Merkmale in nur eine vorgegebene Richtung bewertet. Der genaue Wortlaut der Items wird anhand des ausgegebenen Fragebogens ersichtlich, siehe dazu Kapitel 9.2. Diesen Fragebogen füllten die Teilnehmerinnen stets zu Beginn und Ende der jeweiligen Einnahmesequenz aus, also bei jedem ambulanten Erscheinungstermin.

Die Auswertung des Fragenkataloges ergab schließlich den Gesamtscore, in Abhängigkeit von der Intensität des Beschwerdebildes. Zur Erfassung der Merkmalsausprägung „Gesamtscore“ wurden die Punkte aller Items summiert. Unterteilt wurde die MRS-II zusätzlich in drei Kategorien: psychisch, somato-vegetativ und urologisch. Für diese Subklassifikation konnten zusätzlich separate Scores erstellt werden, mit deren Hilfe eine Gewichtung der jeweiligen Untergruppen vorgenommen wurde.

3.5.3 Bewertung der Nahrungsergänzung

Zum Ende einer jeden Behandlungsphase bewerteten die Teilnehmerinnen das eingenommene Bienenprodukt. Sie gaben an, nach wie vielen Tagen eine Besserung der zuvor bestehenden Beschwerden eintrat. Trat überhaupt keine Besserung ein, so genügte diese Angabe alternativ.

Ein weiteres Bewertungskriterium war der Geschmack der Bienenenerzeugnisse. Gefordert wurde die Benotung auf einer bipolaren Punkteskala von eins (sehr gut) bis zehn (sehr schlecht). Damit konnte die Stärke der gefragten Merkmalsausprägung zwischen zwei entgegengesetzten Extremwerten angegeben werden. Nach diesem Benotungsschema wurde neben dem Geschmack auch die Menge der einzunehmenden Studienware bewertet. Beide Bewertungsschemata stellen Ordinalskalen dar.

3.5.4 Unerwünschte Ereignisse

Zum Abschluss der vierzehntägigen Einnahmezyklen sollte jede Teilnehmerin das Vorkommen unerwünschter Ereignisse angeben. Falls diese auftraten, wurden sie durch Angabe der genauen Auswirkung spezifiziert. Darüber hinaus gaben die Probandinnen mitsamt unerwünschten Ereignissen an, wie stark sie durch den entsprechenden Effekt beeinträchtigt waren. Es resultierte die Erfassung des unerwünschten Wirkspektrums.

3.5.5 Blutuntersuchung

Jeder Vorstellungstermin der Probandinnen beinhaltete eine Blutentnahme. Alle Teilnehmerinnen wurden über die damit verbundenen, typischen Risiken aufgeklärt. Diese waren eine Nerven- und Gefäßverletzung, ein örtlich begrenzter Sensibilitätsverlust, ein Hämatom und eine lokale Infektion an der Einstichstelle.

Die Blutentnahme erfolgte nach lokaler Desinfektion. Bei jeder Probenentnahme wurde je eine Serum- und eine Lithium-Heparinat-Monovette über ein Flügelkanülen-Stecksystem (Safety-Multifly-Set, steril) vom Hersteller Sarstedt befüllt. Auf diese Weise wurden zu Beginn und Ende der Nahrungsergänzungsphase folgende Laborparameter gemessen: Östrogen im Serum, Gesamtcholesterin, Triglyceride, Low Density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) und High Density Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) im Heparin-Plasma. Aus LDL- und HDL-Cholesterin wurde im Anschluss rechnerisch ein Quotient gebildet. Die Probandinnen waren zum Blutentnahmezeitpunkt nicht nüchtern. Alle Proben wurden bei Raumtemperatur entnommen und ausgewertet. Die Blutproben analysierte das im Universitätsklinikum Gießen angesiedelte Zentrallabor des Institutes

für Laboratoriumsmedizin, Pathobiochemie und molekulare Diagnostik. Nach Probenempfang erfolgte die Zentrifugation. Im Anschluss wurden die Östrogen-Proben mittels Centaur XPT ausgewertet. Die Lipidanalysen erfolgten durch das Gerät Advia XPT. Die laboratoriumsinternen analytischen Messgeräte stammen vom Hersteller Siemens und arbeiteten automatisiert.

3.5.6 Erfahrungen mit Komplementärtherapeutika

Die Teilnehmerinnen wurden über verschiedenste unterstützende Maßnahmen und deren Wirksamkeit zur Linderung ihrer medikamentös induzierten menopausalen Beschwerden befragt. Einige Patientinnen hatten bereits im Vorfeld Erfahrung mit Methoden zur Linderung hormonentzugsbedingter Beschwerden gesammelt. Ergänzende komplementäre Maßnahmen wurden dokumentiert und die konkrete Anwendung im zeitlichen Kontext der Verwendung erfragt. Die Unterscheidung gliederte sich in aktuelle, frühere oder keine bisherige Anwendung. Ein Benotungsschema erlaubte Angaben von eins bis sechs entsprechend einer Wirksamkeitsbewertung von sehr gut bis ungenügend. Die Beurteilung erfolgte auf dem Niveau einer Ordinalskala. Den Einsatz von Akupunktur, Homöopathie, Vitamin E und Agnus Castus (Mönchspfeffer) hatten die Rekrutinnen konkret zu vermerken. Darüber hinaus gaben die Teilnehmerinnen an, ob sie Erfahrungen mit Soja, Nachtkerzenöl (bzw. Omega-6-Fettsäuren), Rotklee oder traditioneller chinesischer Medizin (exklusive Akupunktur) gesammelt hatten, um ihre Beschwerden zu lindern.

3.5.7 Erfahrungen mit konventionellen Methoden

Zur Erfassung konventioneller Anwendungen wurden nach dem gleichen Schema wie in Kapitel 3.5.6 Vorerfahrungen mit Entspannungstherapie (exklusive Yoga) vermerkt. Weitere erfragte konventionelle Therapieveruche waren die Medikamente Clonidin und Venlafaxin. Die Verwendung sonstiger Anwendungen, die nicht speziell im Fragenkatalog aufgeführt waren, sollten darüber hinaus angegeben werden. Sofern ein ergänzendes Verfahren benutzt wurde, musste es hinsichtlich der persönlichen Zufriedenheit bewertet werden. Mit diesem Instrument wird die Beziehung der Zahlen als größer oder kleiner zueinander dargestellt, gleiche Zahlendifferenzen entsprechen dabei nicht gleichen Merkmalsdifferenzen.

3.6 Statistische Auswertung

Die Art der Datenanalyse war explorativ angelegt. Um die erhaltenen Daten mathematisch auszuwerten, wurden einhellige Methoden der deskriptiven Statistik angewendet, darunter die Varianzanalyse mitsamt Kreuztabellen, dem Chi²- und dem Fisher-Test. Berechnete Parameter waren neben p-Werten zur Erfassung einer statistischen Signifikanz auch das arithmetische Mittel, Median, Streubreiten inklusive Minimal- und Maximalwerten sowie die Standardabweichung. Bei der Auswertung wurden die Daten zu Beginn mit jenen am Ende der Erhebung in Bezug gesetzt. Es wurden verschiedene Gruppenvergleiche vorgenommen. Dabei wurden beide Einnahmesequenzen sowie eine gesonderte Untergruppierung berücksichtigt. Es handelte sich dabei um die Unterscheidung hinsichtlich der Einnahme von Tamoxifen und Aromatasehemmern. In den Sequenzgruppen von Honig und Pollen wurden die Behandlungseffekte jeweils separat berechnet.

Die Bedeutsamkeit eines Zusammenhanges zwischen verschiedenen untersuchten Variablen wurde folgend mittels p-Wert ausgedrückt. Die notwendigen Kalkulationen wurden mit Unterstützung der statistischen Beratung der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik des Institutes für medizinische Informatik der JLU Gießen angefertigt. Weitere Berechnungen wurden durch das Softwareprogramm IBM SPSS Statistics Version 21 für Windows durchgeführt. Als weitere Software zur Datenverarbeitung und Darstellung dienten MS Office Excel und Word 2007.

4 Ergebnisse

4.1 Zusammenfassung der Stammdaten

Alle Stammdaten sind als Parameter der Baseline in der folgenden Tabelle acht zur Übersicht dargestellt. Die Variablen der Basiswerte sind mit Mittelwert, Median und Standardabweichung angegeben.

Tabelle 8: Basiswerte des Studienkollektives (n=46)

Variable	Wert
Alter zu Beginn der Studie	
Mittelwert in Jahren (Median; Standardabweichung)	60,8 (62,3; 11,2)
Alter bei Diagnosestellung des Brustkrebses	
Mittelwert in Jahren (Median; Standardabweichung)	57,4 (58,3; 10,8)
Zeit seit letzter Verlaufskontrolle	
Mittelwert in Monaten (Median; Standardabweichung)	6,0 (5,1; 3,4)
Dauer der Hormontherapie	
Mittelwert in Monaten (Median; Standardabweichung)	32,5 (25,5; 28,3)
Body Mass Index	
Mittelwert in kg/m ² (Median; Standardabweichung)	26,9 (26,5; 4,5)
Karnofsky-Index	
Mittelwert in % (Median; Standardabweichung)	91,7 (90,0; 8,2)
Frühere Behandlung (%)	
Operation	46 (100)
Radiotherapie	39 (84,8)
Chemotherapie	14 (30,4)
Antihormonelle Behandlung (%)	
Tamoxifen	24 (52,2)
Anastrozol / Letrozol	17 (37,0)
Exemestan	4 (8,7)
Fulvestrant	1 (2,2)

4.2 Gruppenspezifische Charakteristika während der Honig- und Polleneinnahme

In Abhängigkeit von der Reihenfolge der Einnahme der Studienwaren entstanden die beiden eingangs beschriebenen Behandlungssequenzen (siehe Abbildung eins). Aus den beiden Sequenzen wurden dann für die Berechnungen zwei Gruppen gebildet und unterschieden. In der jeweiligen Gruppe wurde entweder Honig oder das Pollengemisch eingenommen. Aufgrund des Crossover-Designs sind in beiden Gruppen die Teilnehmerinnen mit wenigen Ausnahmen identisch. Ausnahmen ergaben sich, indem nicht alle Teilnehmerinnen auf eigenen Wunsch in beiden Gruppen teilnahmen. Dadurch entstanden unterschiedliche Gruppengrößen. Insgesamt nahmen 46 Probandinnen an der Studie teil. Unter den 46 Teilnehmerinnen wiederum gab es 42 Testpersonen, welche mit der Einnahme von Honig einverstanden waren (im Folgenden Honiggruppe genannt). Innerhalb der zweiten Gruppe erklärten sich 43 von 46 Patientinnen für die Einnahme des Pollen-Honig-Gemisches bereit (im Folgenden Pollengruppe genannt).

Unter allen Teilnehmerinnen beendeten 67,4% (31/46) die Einnahme in beiden Gruppen erfolgreich. Unter allen Probandinnen, die in beiden Sequenzen zum Abschluss kamen, war das Verhältnis der Einnahme von Tamoxifen- zu Aromatasehemmern ausgeglichen (15 bzw. 16 Personen). Es sind weitere 15 Personen verzeichnet, die die Einnahme nicht zu Ende führten. Die Ausfallrate betrug insgesamt entsprechend 32,6% (15/46). Drei dieser 15 Ausfälle (Drop-outs) führten zwar die Einnahme von Honig erfolgreich zu Ende, folgend jedoch lehnten sie die weitere Teilnahme in der anderen Studiengruppe aus persönlichen Gründen ab. Die übrigen 12 Probandinnen brachen die Studie während der Einnahme der Bienenprodukte ab. In diesen Fällen waren unerwünschte Wirkungen für den vorzeitigen Abbruch verantwortlich.

In der Honiggruppe beendeten 97,6% der Versuchsteilnehmerinnen wie geplant die Einnahme nach zwei Wochen, während eine Person die Einnahme von Honig vorzeitig wegen Übelkeit und Erbrechen abbrach. Von den Testpersonen der Interventionsgruppe beendeten 74,4% die Einnahme des Pollengemisches nach zweiwöchiger Dauer. Dementsprechend beendeten 25,6% der Teilnehmerinnen die Polleneinnahme vorzeitig. Den häufigsten Grund für den Studienabbruch stellte zu 55% (6/11) Aversion gegenüber dem Pollengemisch dar. Letztlich ergaben sich gruppenspezifische Unterschiede im Studienteilnahmeverhalten. Zur Veranschaulichung dieses Verteilungsmusters dient Abbildung zwei.

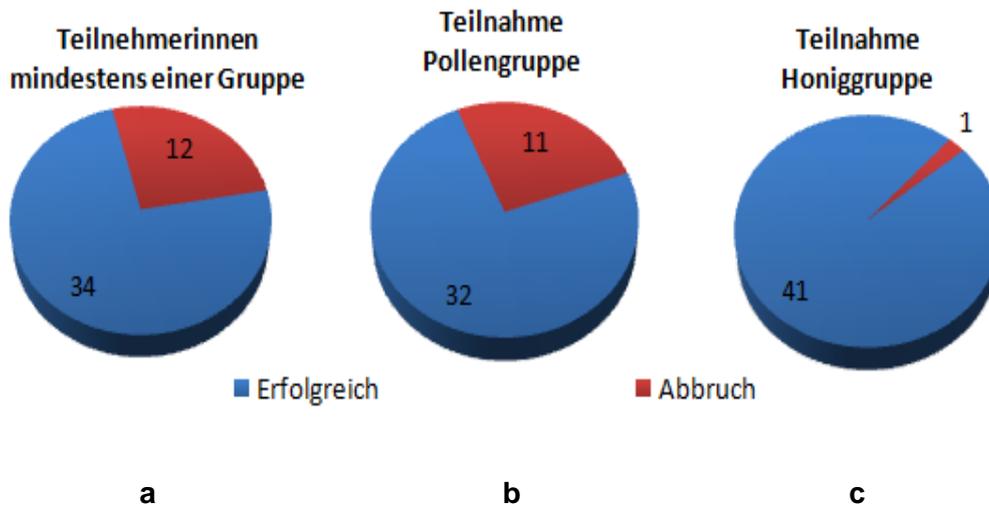


Abbildung 2: Verteilung von erfolgreicher Beendigung und vorzeitigem Abbruch bei Teilnahme in mindestens einer der beiden Gruppen (a), bei Pollen (b) und Honig (c)

Das Crossover-Design führte dazu, dass die Interventions- und Kontrollgruppe aus denselben Teilnehmerinnen bestand. Durch letztlich identische Teilnehmerinnen je Gruppe resultierte die Annullierung jeglicher Gruppenunterschiede für alle 31 Probandinnen, welche die Einnahme in beiden Gruppen erfolgreich beendeten. Dieser Personenkreis wurde letztendlich zur Auswertung der endgültigen Ergebnisse im MRS-II verwendet.

Anhand der Varianzanalyse durfte ab einem p -Wert $>0,05$ angenommen werden, dass keine Hinweise für konfundierende Perioden- oder Sequenzeffekte vorliegen. $P >0,05$ steht in diesem Zusammenhang für die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines 95%-Konfidenzintervalls, dass derartige Störeffekte nicht vorliegen. Bei der Berechnung eines Konfidenzintervalls umschließen dessen Intervallgrenzen in 95% der Fälle den wahren Parameter (hier das Fehlen von Perioden- oder Sequenzeffekten) und in 5% der Fälle nicht. Demnach konnte angenommen werden, dass bei $p = 0,472$ jegliche Sequenz- und Periodeneffekte rein zufällig waren. Bei den Ergebnissen (gemessen anhand der Veränderung des MRS-II-Scores) wurde demzufolge keine Abhängigkeit von der Reihenfolge der verwendeten Präparate festgestellt. Insbesondere kann davon ausgegangen werden, dass kein Carryover-Effekt auftrat ($p = 0,478$).

4.3 Honig, Pollen und antihormonelle Präparate im Gruppenvergleich - die Gegenüberstellung der Ergebnisse

Bei der Auswertung der Daten wurden verschiedene Gruppenvergleiche vorgenommen. Einerseits wurden die Ergebnisse der Pollengruppe denen der Honiggruppe gegenübergestellt. Andererseits wurden die Testergebnisse bei Tamoxifeneinnahme mit jenen der Aromatasehemmer-Therapie verglichen.

Anhand der gewonnenen Ergebnisse zeigt diese Studie, dass sich die Intensität menopausaler Beschwerden nach der Einnahme von Bienenprodukten signifikant verringerte. Dieser Effekt wurde während der aktiven Phase einer antihormonellen Behandlung erreicht.

Die Teilnehmerinnen sollten zunächst qualitativ bewerten, ob sie eine Beschwerdeverbesserung unter der Einnahme der Bienenenerzeugnisse verzeichnen konnten. Der Eintritt einer Beschwerdeverbesserung wurde durch die simple Angabe „ja“ oder „nein“ erfasst. Während der Einnahme von Honig erfuhren 68,3% (28/41) eine subjektive Besserung ihres Beschwerdebildes. Demgegenüber stehen 71,9% (23/32) in der Pollengruppe, die ebenfalls eine Abnahme der unerwünschten Wirkungen erlebten. Der Unterschied zwischen den Gruppen liegt bei 3,6% und ist statistisch nicht bedeutsam. Insgesamt erfuhren 69,9% aller Probandinnen eine Symptomlinderung.

Die im MRS-II erfassten postmenopausalen Beschwerden verringerten sich bei einem Großteil der Probandinnen auch quantitativ, sowohl bei der Pollen- als auch bei der Honigeinnahme. Gemessen wurde dies anhand der Veränderung der Hauptzielvariable, also der Abnahme des MRS-II-Scores. Berechnet wurde der durchschnittliche Grad der Verringerung des Scores anhand der Veränderung vor und nach der Behandlung. Der Gesamt-Score und die dazugehörigen drei Untergruppen erfassten dabei spezifische Veränderungen der Beschwerden im Verlauf der jeweiligen Einnahmesequenzen. Die Resultate sind in Abbildung drei ersichtlich.

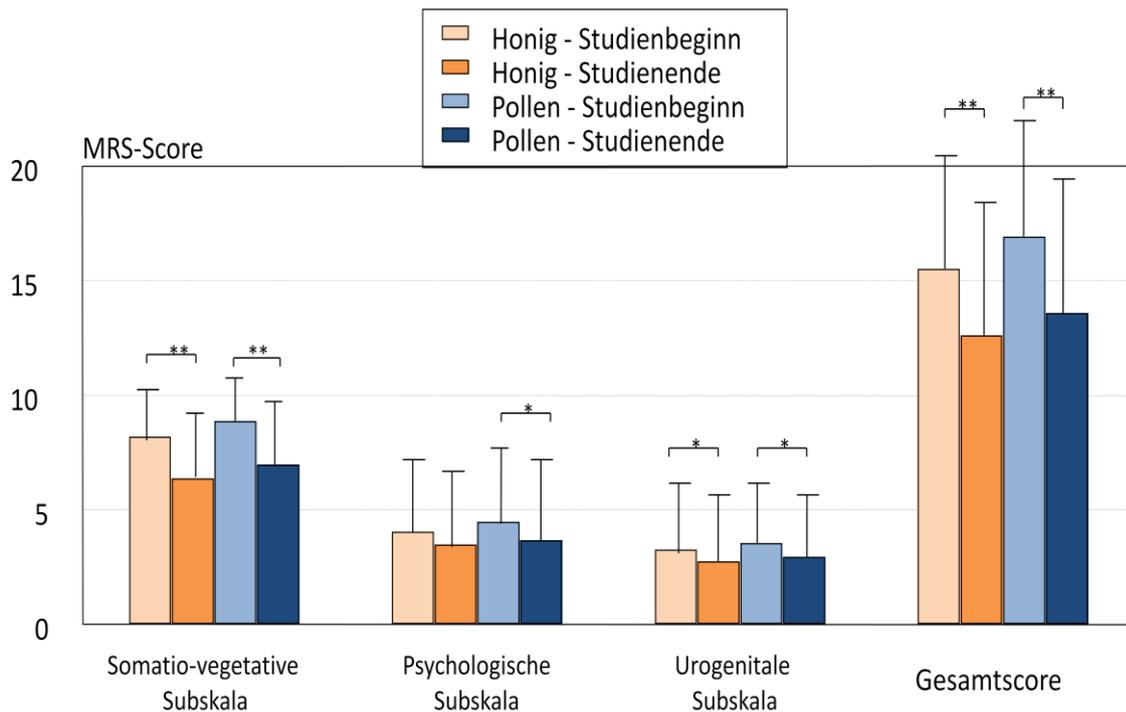


Abbildung 3: Darstellung der Ergebnisse der MRS-II vor und nach der Einnahme-phase unter Honig und unter Pollen. Balkendiagramme mit Darstellung der drei Subskalen, welche den Gesamt-Score ergeben

* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.001$

Errechnete sich ein relativer Unterschied mit einem p-Wert von $\leq 0,05$, so durfte ein statistisch signifikantes Resultat angenommen werden. In diesen Fällen lässt die gemessene Beschwerdeveränderung auf einen überzufällig starken Unterschied schließen. Der p-Wert deutet an, wie wahrscheinlich es ist, ein solches Stichprobenergebnis (oder ein extremeres) zu erhalten, wenn die Nullhypothese wahr wäre. Die Nullhypothese lautet, dass die Einnahme des Bienenproduktes keinen Effekt auf menopausale Beschwerden hat. Demgegenüber steht die Alternativhypothese und besagt, dass ein lindernder Behandlungseffekt besteht. Dieser darf ab $p < 0,05$ als wahrscheinlich angenommen werden, die Nullhypothese wird dann verworfen.

Sowohl bei Honig als auch bei Pollen stellten sich nach deren Einnahme signifikant geringere Beschwerden ein. Dies betrifft sowohl den Gesamtscore als auch fast alle Subskalen. Lediglich der psychologische Aspekt nach Honigeinnahme wies einen Trend zur Verbesserung auf ($p = 0.052$) und verfehlte damit das Signifikanzniveau knapp.

Die sequenzspezifischen Ergebnisse sind in Tabelle neun ersichtlich und zeigen, dass keine Sequenzeffekte aufgetreten sind ($p = 0,472$).

Tabelle 9: Mittelwerte der Differenz aus prä- und postsequentieller Erhebung des MRS-II-Scores insgesamt sowie der separat berechneten Änderungen innerhalb beider Sequenzen

Sequenz	Änderung im Mittelwert	Datensätze	Standardabweichung
Honig-Pollen	3,083	36	4,259
Pollen-Honig	3,189	37	4,047
Gesamtergebnis	3,137	73	4,124

Ein Beschwerderückgang zeigte sich insgesamt häufiger während der Tamoxifenbehandlung (80%; 28/35) als bei Aromatasehemmertherapie (59,5%; 22/37). Statistisch besteht eine Tendenz zu häufigerem Ansprechen bei Tamoxifenbehandlung ($p=0,076$).

Bei der Einnahme von Tamoxifen betrug die Häufigkeit von Symptomlinderungen nach Pollenzufuhr 86,7% (13/15), in der Honiggruppe 75% (15/20). Das Ergebnis entspricht einem statistisch nicht bedeutsamen Unterschied von 11,7%. Bei der Einnahme von Aromatasehemmern ergab sich ebenfalls kaum eine Differenz. Erfolgreiche Behandlungen ereigneten sich während der Honigzufuhr bei 60% und bei den Pollen in 58,8% der Fälle.

Andererseits bewerteten die Teilnehmerinnen, die Aromatasehemmer und Honig zu sich nahmen, den Rückgang ihrer Beschwerden im MRS-II als signifikant stärker gegenüber jenen, die Tamoxifen und Honig erhielten ($p=0,022$). Besonders deutlich wurde dies im urogenitalen Bereich ($p=0,027$), aber auch in der somatisch-vegetativen Subklassifikation ist ein deutlicher Trend in diese Richtung erkennbar ($p=0,058$).

Beim Vergleich der Therapieerfolge innerhalb der Pollengruppe stellte sich heraus, dass ein Trend zur höheren Erfolgsrate bei gleichzeitiger Pollen- und Tamoxifeneinnahme im Vergleich zu Aromatasehemmern bestand ($p=0,087$). In der Pollengruppe trat bei 86,7% der Fälle mit Tamoxifen eine Verbesserung ein, im Gegensatz zu 58,8% bei Aromatasehemmern. Verbunden mit höheren Erfolgsraten wurden auch höhere Abbruchraten in der gleichen Gruppenegegenüberstellung verzeichnet. Bei der Kombination von Pollen und Tamoxifen wurde die Einnahme in 35,8% (8/23) der Fälle vorzeitig beendet, dagegen waren es bei den Aromatasehemmern 15% (2/16). Dieser Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ($p=0,152$).

Innerhalb der Honiggruppe unterschied sich die Häufigkeit erfolgreicher Symptomlinderungen bei der Behandlung mit Tamoxifen und Aromatasehemmern statistisch nicht bedeutsam. Die Erfolgsquoten lagen hier zu Gunsten des Tamoxifens bei 75% (15/20) im Vergleich zu 57,1% (12/21) bei Aromatasehemmern.

Trat eine Besserung ein, so dauerte es durchschnittlich 5,2 Tage ab Einnahmebeginn der Bienenprodukte. Ob in diesen Fällen nun Honig oder das Pollengemisch eingenommen wurde hatte kaum Einfluss auf die Dauer bis zum Wirkeintritt. Beim Honig betrug diese Dauer im Durchschnitt fünf Tage. Wurde das Pollengemisch eingenommen, so trat die Wirkung gemittelt nach 5,5 Tagen ein. Die Art der antihormonellen Medikation änderte den Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptomlinderung nur unwesentlich. Wurde begleitend Tamoxifen eingenommen, so verzeichneten die Probandinnen eine Symptomlinderung nach durchschnittlich 5,1 Tagen. Unter Therapie mit Aromatasehemmern vergingen bis zum Wirkeintritt im Mittel 5,5 Tage.

4.4 Bewertung der Bienenprodukte durch die Probandinnen

Bei den Bewertungen des Geschmacks der Studienware stellte sich heraus, dass Honig besser abschnitt als das Honig-Pollengemisch. Auf der Benotungsskala von eins (sehr gut) bis zehn (sehr schlecht) erhielt der Honig im Durchschnitt 2,3 Punkte, das Pollengemisch erzielte durchschnittlich 6,3 Punkte. Nach dem gleichen Prinzip bewerteten die Teilnehmerinnen auch die Menge, die sie täglich einnahmen. Im Durchschnitt erhielt der Honig dabei 3,6 Punkte, während das Pollengemisch mit vier Punkten bewertet wurde.

4.5 Angaben über weitere erwünschte und unerwünschte Wirkungen

Es gab vereinzelte positive Effekte abseits der erwarteten erwünschten Wirkung. In der Honiggruppe bemerkte eine Patientin geringeren Haarverlust, eine andere Probandin registrierte eine Normalisierung des Blutdruckes. Ihr Blutdruckwert fiel nach sieben Tagen Anwendung von 179/90 mmHg auf 135/80 mmHg laut ihrer häuslichen Messung. Sowohl in der Honig- als auch in der Pollengruppe gab es je einen Fall, bei dem eine Regulierung der Darmaktivität auftrat. In beiden Fällen veränderte sich die Häufigkeit der Defäkation von einmal pro Woche auf einmal pro Tag. Diese Einzelbeobachtungen erreichten keine statistisch relevante Bedeutsamkeit.

Bei 47,8% aller Probandinnen traten dagegen unerwünschte Ereignisse bei der Einnahme der Bienenprodukte auf. 40 unerwünschte Wirkungen wurden insgesamt erfasst. Relativ häufig kam es darunter zu Aversionen gegenüber der Polleneinnahme.

Es traten insgesamt 20 verschiedene unerwünschte Wirkungen auf, deren Inzidenzen in der Tabelle zehn zusammengefasst sind.

Tabelle 10: Absolute Häufigkeit und prozentuales Auftreten unerwünschter Begleiterscheinungen

Unerwünschte Wirkung	Honig [n (%)]	Pollen [n (%)]
Erschöpfung	3 (7,1)	2 (4,7)
Gesteigerte Aggressivität	1 (2,4)	0
Hitzewallung nach der Einnahme	0	2 (4,7)
Kribbelparästhesie an Lippen und Mund	1 (2,4)	0
Ödeme der unteren Extremität	0	1 (2,3)
Alopezie	0	1 (2,3)
Foetor ex ore	1 (2,4)	0
Schmerz im oberen Abdomen	1 (2,4)	0
Arthralgie	1 (2,4)	0
Flatulenz	0	1 (2,3)
Aversion	0	8 (18,6)
Nausea	2 (4,8)	1 (2,3)
Emesis	1 (2,4)	1 (2,3)
Pyrosis	0	1 (2,3)
Unwohlsein	1 (2,4)	0
Cephalgie	0	2 (4,7)
Konjunktivitis	1 (2,4)	1 (2,3)
Vertigo	2 (4,8)	1 (2,3)
Pruritus der Extremitäten und centropacial	0	2 (4,7)
Rhinosinusitis	0	1 (2,3)

4.6. Beeinflussung der Blutwerte

Nacheinander folgt nun die Darstellung der wesentlichen analytischen Laborergebnisse. Bei den Untersuchungen konnten insgesamt 73 Blutproben berücksichtigt werden. Die Anzahl ergibt sich aus den zwei verschiedenen Interventionen bei 46 Testpersonen abzüglich aller Drop-outs. Die Intervention war entweder Honig- oder Pollenzufuhr. Die Proben wurden jeweils prä- und postinterventionell entnommen. Anbei finden sich auch grafische Darstellungen zunächst für die Östrogene, dann für die Lipidparameter Triglyzeride, Gesamtcholesterine, HDL- und LDL-Cholesterine.

4.6.1 Einflüsse von Honig, Pollen und der antihormonellen Medikation auf die Östrogenwerte

Die Östrogenspiegel blieben insgesamt nahezu durchgängig unverändert erniedrigt. Folgend abgebildet finden sich die Verteilungsmuster in einer zusammengefassten Übersicht. Dargestellt sind im Folgenden die Östrogenwerte vor und nach allen Interventionen für die Gesamtgruppe, also prä- und postinterventionell.

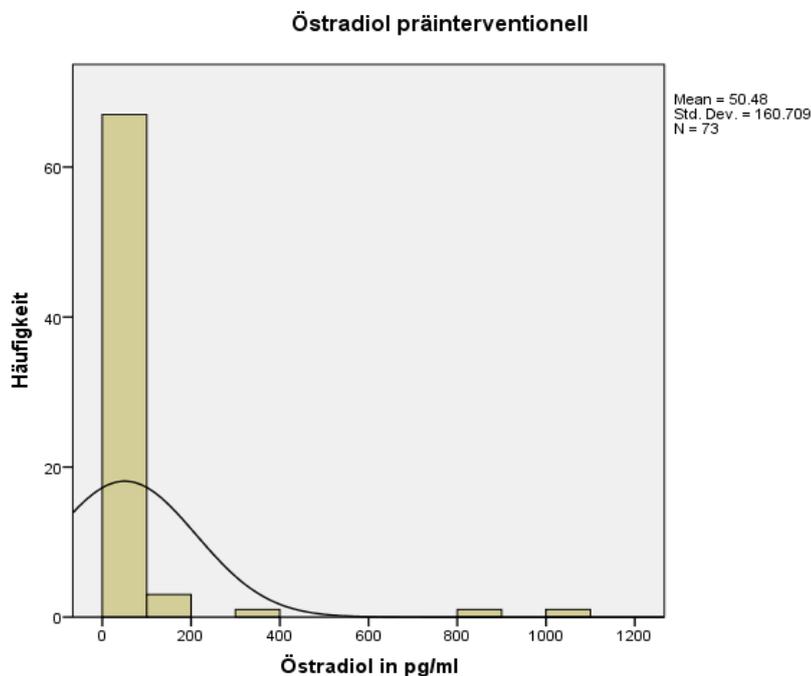


Abbildung 4: Verteilungsmuster der Östrogenparameter präinterventionell

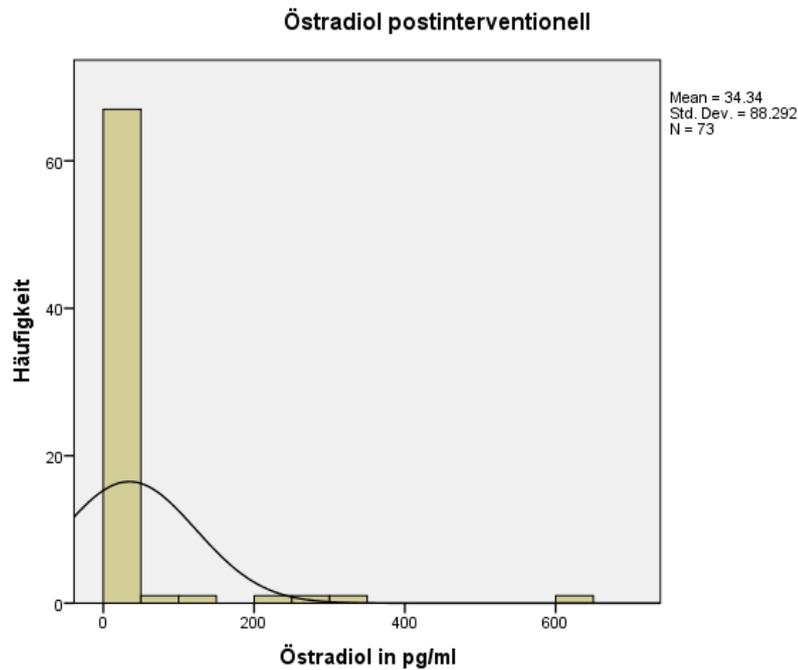


Abbildung 5: Verteilungsmuster der Östrogenparameter postinterventionell

Die Östrogenwerte sind stark linksgipflig verteilt. Wegen der fehlenden Normalverteilung erfolgte bei der Analyse die Einteilung in zwei Gruppen (Östrogen ≤ 12 pg/ml und Östrogen > 12 pg/ml). Anschließend wurden mittels Kreuztabellen der Chi²- und der Fischer-Test angewendet. Es gab keine statistisch bedeutsame Veränderung des Östrogens unter der Einnahme beider Bienenprodukte, unabhängig auch vom antihormonellen Präparat. Insgesamt blieben die Östrogenwerte konstant erniedrigt.

4.6.2 Einflüsse von Honig, Pollen und der antihormonellen Medikation auf die Lipidwerte

Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse der Messungen der Lipidparameter durch Auszüge der Varianzanalyse dargestellt. Analog zu Kapitel 4.3 deutet der p-Wert an, wie wahrscheinlich es ist, ein gewisses Stichprobenergebnis (oder ein extremeres) zu erhalten, wenn die Nullhypothese wahr ist. In diesen Fällen lauten die Nullhypothesen, dass die Einnahmen von Honig, Pollen oder des hormonell aktiven Präparates keine Effekte auf die Laborwerte haben. Errechnete sich bei den folgenden Laborwertveränderungen ein relativer Unterschied mit einem p-Wert von $\leq 0,05$, so durfte ein statistisch bedeutsames Resultat angenommen werden. Demnach wird die Nullhypothese verworfen und die Arbeitshypothese als wahrscheinlich angenommen. Sie besagt hier, dass ein Effekt durch die Intervention (Pollen, Honig oder die Medikation) auf die Lipidwerte besteht.

Es folgen nun nacheinander und zusammenfassend die Ergebnisse für Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin.

Die Verteilungen aller Triglyzeridwerte für die Gesamtgruppe prä- und postinterventionell finden sich in den Abbildungen sechs und sieben.

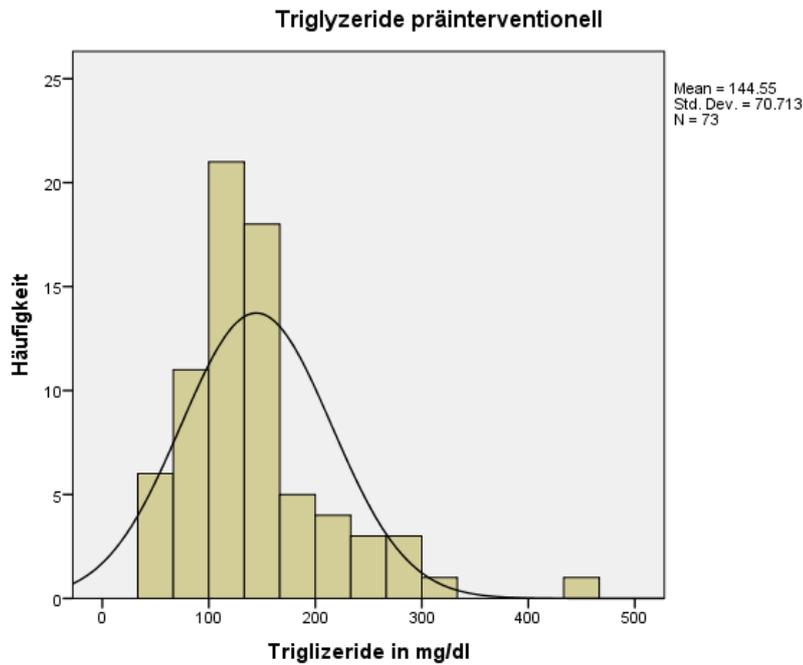


Abbildung 6: Verteilungsmuster der Triglyzeridparameter präinterventionell

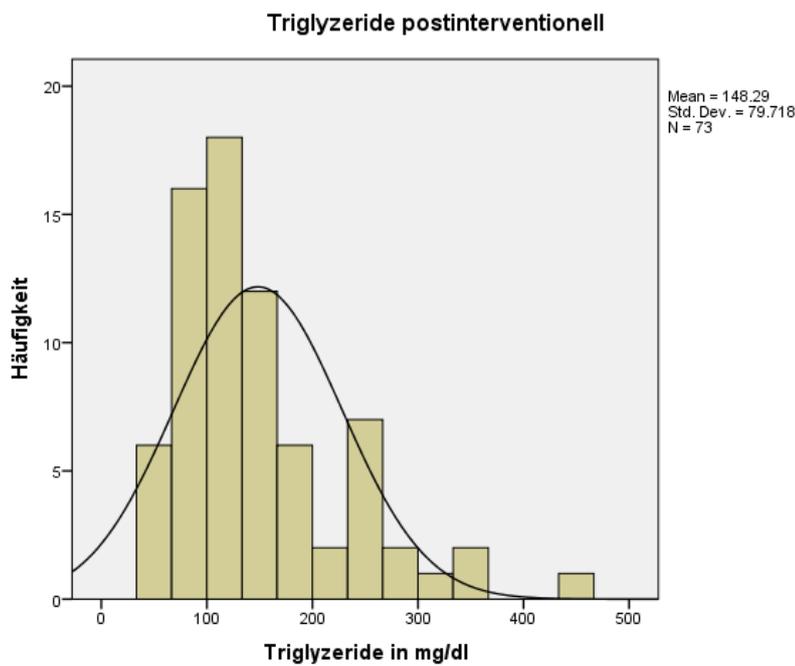


Abbildung 7: Verteilungsmuster der Triglyzeridparameter postinterventionell

In der nächsten Abbildung sind die Angaben der Mittelwerte für Triglyzeride interventionsbezogen und unter Berücksichtigung der antihormonellen Medikation aufgeführt.

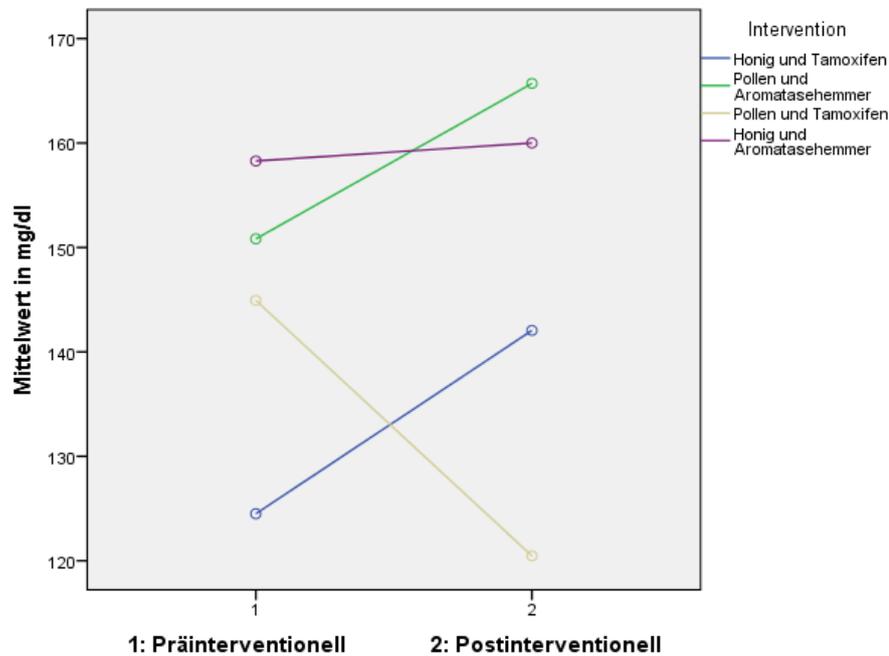


Abbildung 8: Interventionsbezogene Mittelwert-Veränderungen der Triglyzeridwerte

Es ergaben sich keine statistisch bedeutsamen Laborwertveränderungen der Triglyzeridwerte. Rechnerisch fand sich kein wesentlicher Einfluss nach der Einnahme von Bienenprodukten, auch gab es keine Auffälligkeiten bezogen auf die antihormonelle Medikation.

In den Abbildungen neun und zehn sind die Verteilungen aller Gesamtcholesterinparameter im Vergleich prä- zu postinterventionell für die Gesamtgruppe ersichtlich.

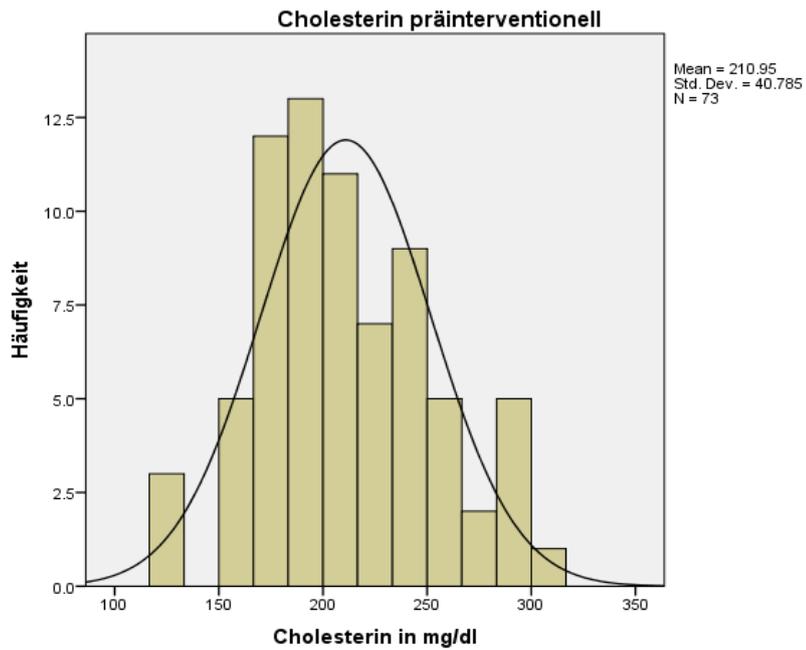


Abbildung 9: Verteilungsmuster der Gesamtcholesterinwerte präinterventionell

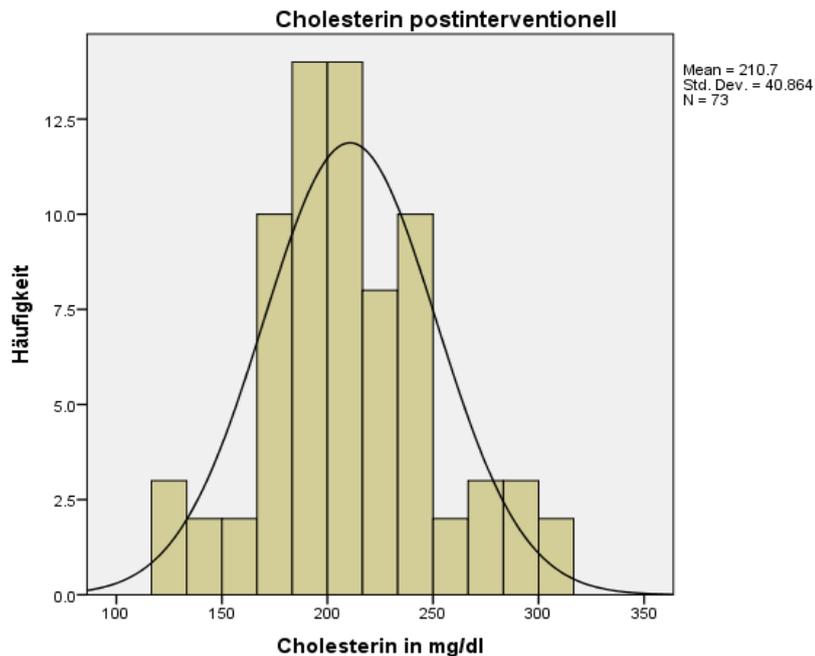


Abbildung 10: Verteilungsmuster der Gesamtcholesterinwerte postinterventionell

In der Abbildung auf der nächsten Seite sind die Angaben der Mittelwerte für Gesamtcholesterin interventionsbezogen und unter Berücksichtigung der antihormonellen Medikation aufgeführt.

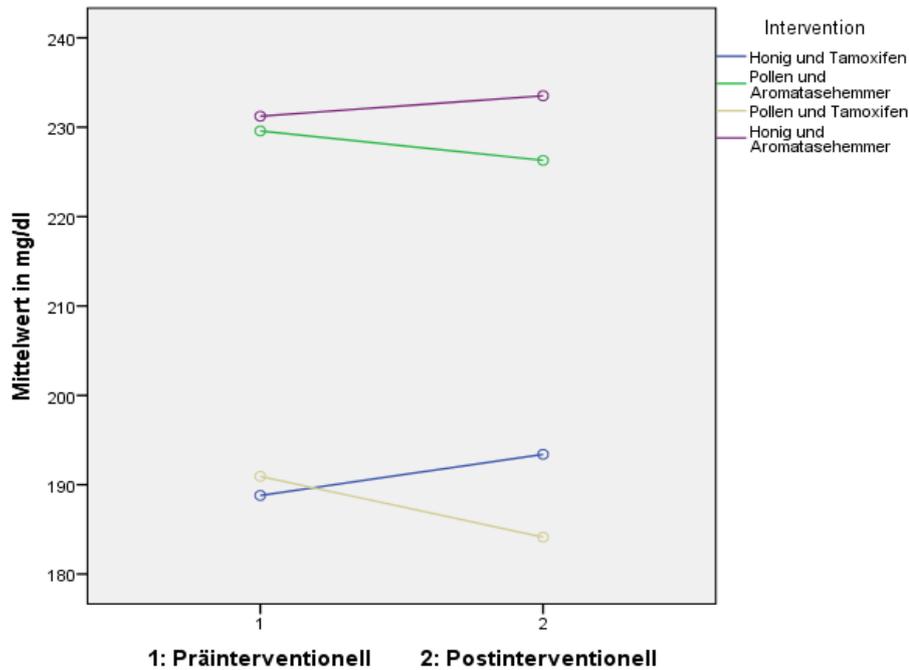


Abbildung 11: Interventionsbezogene Mittelwert-Veränderungen der Gesamtcholesterinwerte

Eine statistisch bedeutsame Änderung der Gesamtcholesterinwerte im zeitlichen Verlauf ergab sich nicht, weder nach der Einnahme von Honig noch von Pollen. Es bestehen allerdings statistisch bedeutsame Unterschiede der Cholesterinwerte zwischen verschiedenen Gruppen, wenn die Medikation mit berücksichtigt wird. Bei derartigen Gruppenvergleichen ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen bei allen p -Werten $\leq 0,05$ definiert. Dies betrifft beispielsweise die Gruppen Honig und Tamoxifen (Gesamtcholesterinwert = 191.1mg/dl) versus Pollen und Aromatasehemmer (Gesamtcholesterinwert = 227.941mg/dl). Es fällt auf, dass sich die Cholesterinwerte jeweils bei Einnahme von Tamoxifen oder Aromatasehemmern signifikant unterscheiden. Im statistischen Mittel liegen die Cholesterinwerte bei Tamoxifeneinnahme jeweils niedriger als bei Aromatasehemmern.

Zur besseren Übersicht der Gesamtcholesterinwertverteilungen folgt eine Tabelle mit Darstellung der Mittelwertdifferenzen zwischen den jeweiligen Gruppen und deren statistischer Signifikanz.

Tabelle 11: Mittlere Differenzen und Signifikanzen zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich der Gesamtcholesterinwerte

* Die mittlere Differenz ist auf dem 0.05-Niveau signifikant

Gruppen (Mittelwert in mg/dl)	Gruppen	Mittlere Differenz (in mg/dl)	Signifikanz
Honig und Tamoxifen (191,1)	Pollen und Aromatasehemmer	-36,841*	0,012
	Pollen und Tamoxifen	3,567	1,000
	Honig und Aromatasehemmer	-41,281*	0,002
Pollen und Aromatasehemmer (227,9)	Honig und Tamoxifen	36,841*	0,012
	Pollen und Tamoxifen	40,408*	0,010
	Honig und Aromatasehemmer	-4,440	1,000
Pollen und Tamoxifen (187,5)	Honig und Tamoxifen	-3,567	1,000
	Pollen und Aromatasehemmer	-40,408*	0,010
	Honig und Aromatasehemmer	-44,848*	0,002
Honig und Aromatasehemmer (232,3)	Honig und Tamoxifen	41,281*	0,002
	Pollen und Aromatasehemmer	4,440	1,000
	Pollen und Tamoxifen	44,848*	0,002

Abgebildet sind die Verteilungen aller HDL-Cholesterinparameter für die Gesamtgruppe zunächst prä- und folgend postinterventionell.

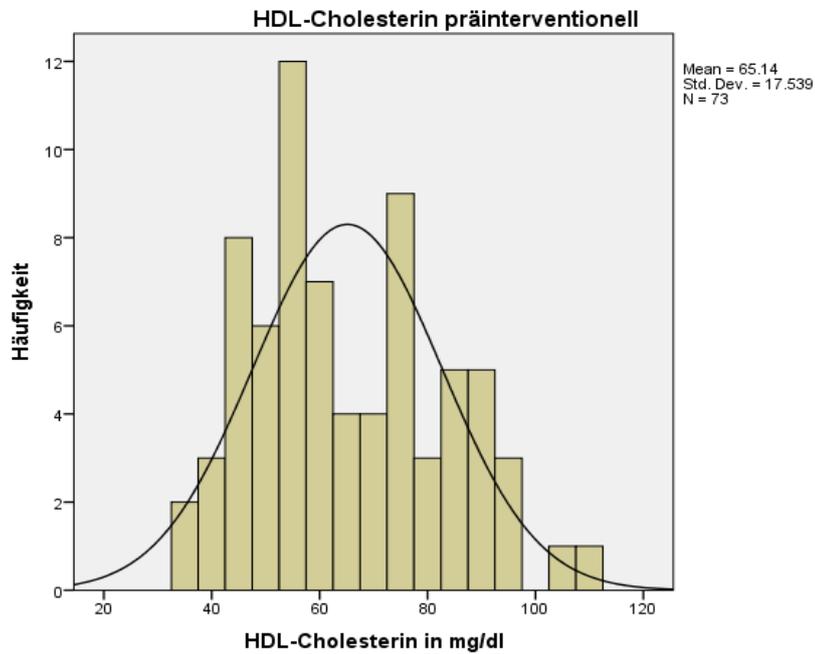


Abbildung 12: Verteilungsmuster der HDL-Cholesterinparameter präinterventionell

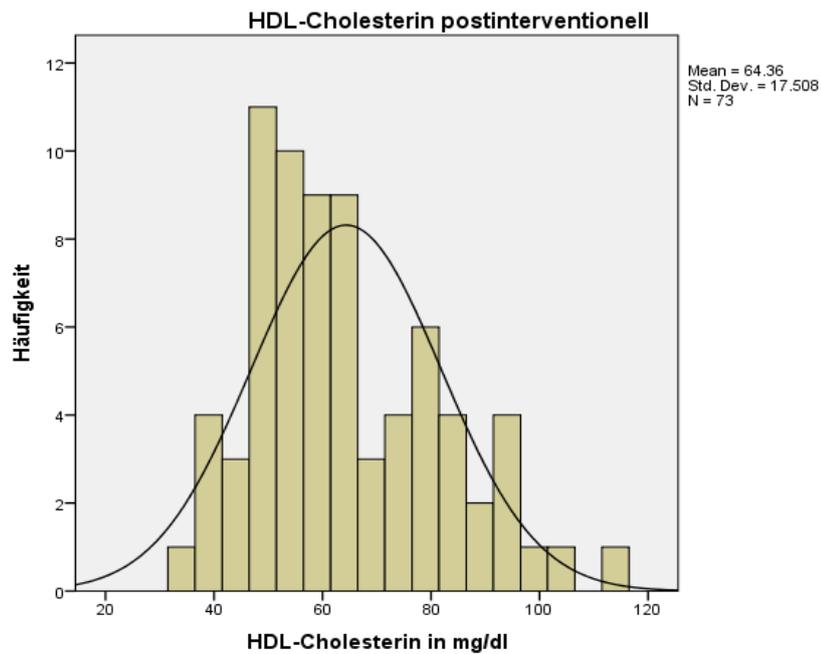


Abbildung 13: Verteilungsmuster der HDL-Cholesterinparameter postinterventionell

Die nächste Abbildung zeigt die interventionsbezogenen Angaben der HDL-Cholesterin-Mittelwerte und berücksichtigt bei der Darstellung das antihormonelle Präparat.

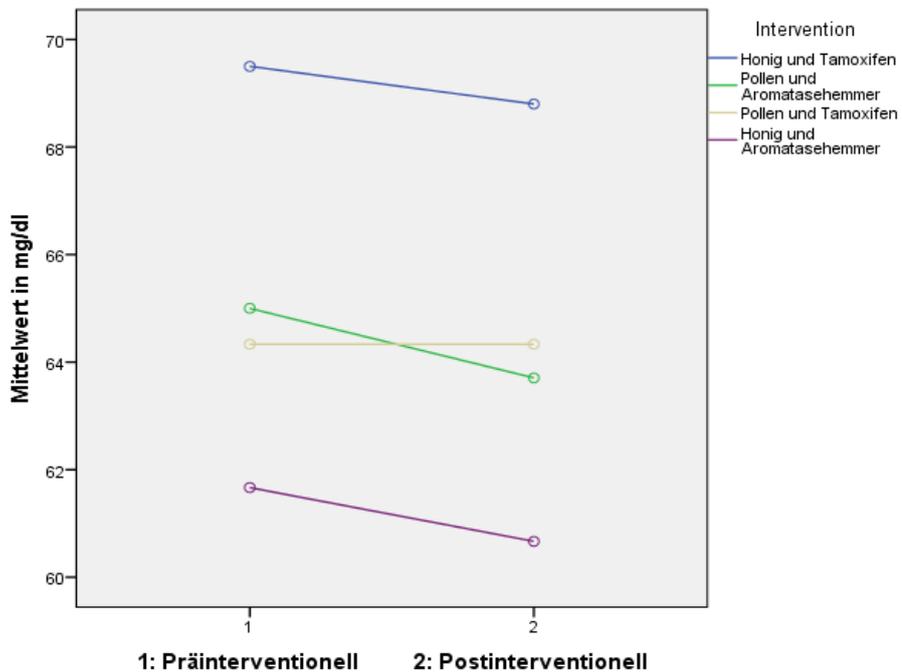


Abbildung 14: Interventionsbezogene Mittelwert-Veränderungen der HDL-Cholesterinwerte

Bei der Auswertung der HDL-Cholesterinwerte ergaben sich keine statistisch bedeutsamen Laborwertveränderungen. Rechnerisch fand sich kein wesentlicher Einfluss nach der Einnahme von Bienenprodukten, auch gab es keine Auffälligkeiten bezogen auf die antihormonelle Medikation.

Die Verteilungen aller LDL-Cholesterinwerte prä- und postinterventionell finden sich in den Abbildungen 15 und 16 für die Gesamtgruppe.

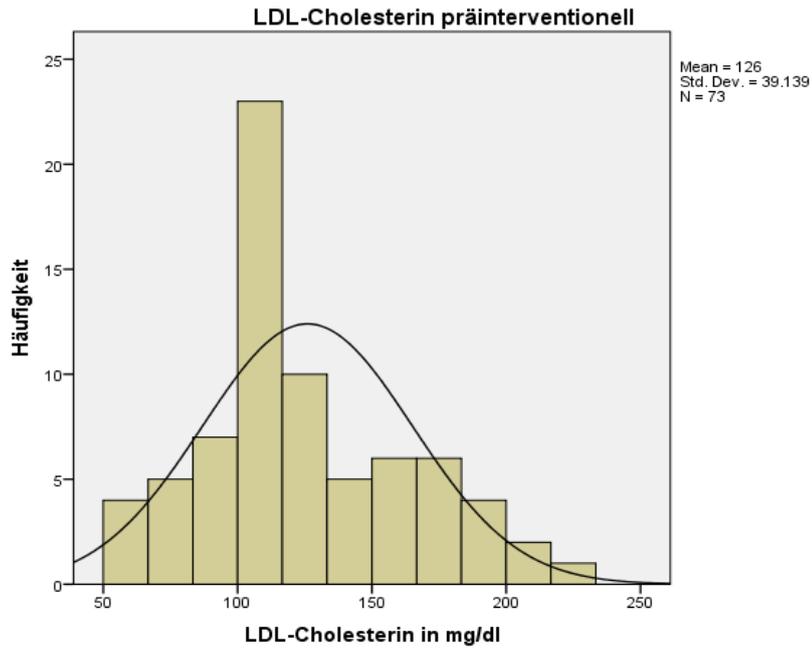


Abbildung 15: Verteilungsmuster der LDL-Cholesterinparameter präinterventionell

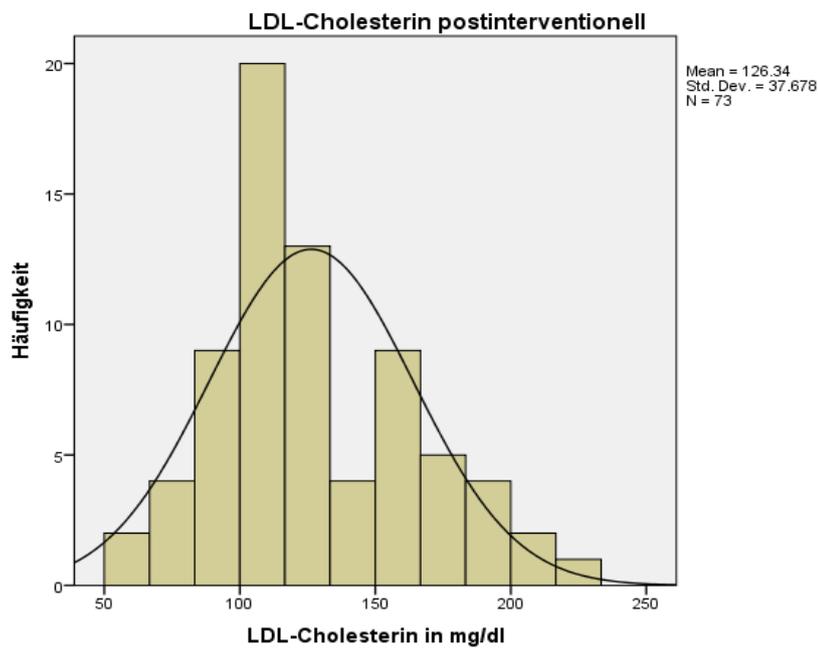


Abbildung 16: Verteilungsmuster der LDL-Cholesterinparameter postinterventionell

In der Abbildung auf der nächsten Seite sind die Verteilungsmuster der LDL-Cholesterinparameter in einer zusammengefassten Übersicht veranschaulicht.

Dargestellt sind die Mittelwerte vor und nach allen Interventionen unter Berücksichtigung des antihormonellen Präparates.

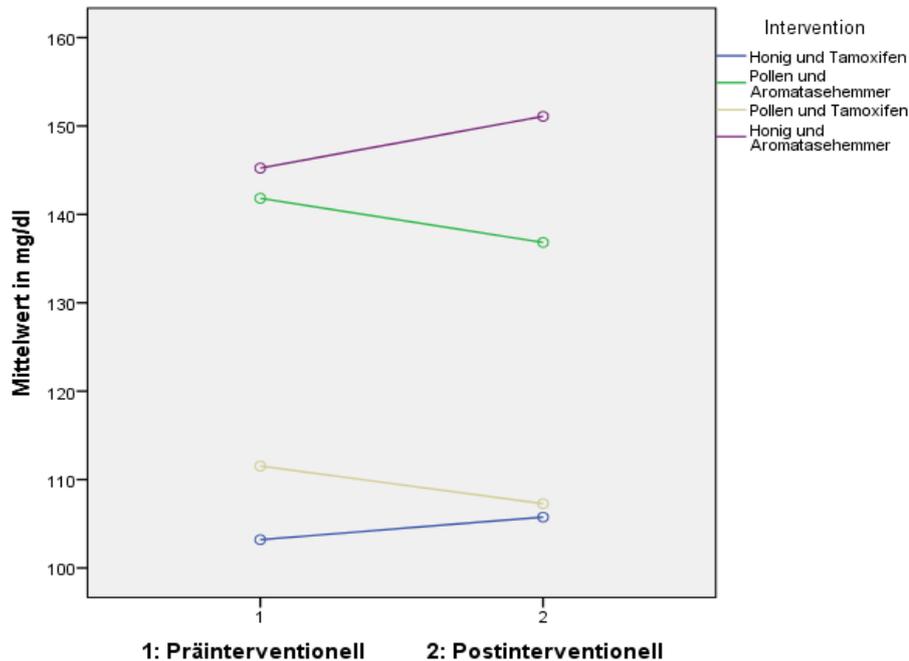


Abbildung 17: Interventionsbezogene Mittelwert-Veränderungen der LDL-Cholesterinwerte

Bezüglich der LDL-Cholesterinwerte erfolgte keine statistisch bedeutsame Änderung im zeitlichen Verlauf der Bienenproduktzufuhr, weder nach der Einnahme von Honig noch von Pollen. Es besteht allerdings ein statistisch bedeutsamer Unterschied der LDL-Cholesterinwerte zwischen verschiedenen Gruppen, wenn die Medikation mit berücksichtigt wird. Beispielsweise traten bei Honig- und Tamoxifenbehandlung (LDL-C-Mittelwert =104,4 mg/dl) signifikant geringere Werte auf als bei Aromatasehemmern (LDL-C-Mittelwert =148,1 mg/dl), $p=0,000$. Es zeigte sich, dass die LDL-Cholesterinwerte im Mittel bei Tamoxifeneinnahme niedriger waren als bei Aromatasehemmern.

Zur besseren Übersicht folgt eine Tabelle mit der Darstellung der Mittelwertdifferenzen zwischen den jeweiligen Gruppen und deren statistischer Signifikanz.

Tabelle 12: Mittlere Differenzen und Signifikanzen zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich der LDL-Cholesterinwerte

* Die mittlere Differenz ist auf dem 0.05-Niveau signifikant

Gruppen (Mittelwert in mg/dl)	Gruppen	Mittlere Differenz (in mg/dl)	Signifikanz
Honig und Tamoxifen (104,5)	Pollen und Aromatasehemmer	-34,849*	0,013
	Pollen und Tamoxifen	-4,925	1,000
	Honig und Aromatasehemmer	-43,692*	0,000
Pollen und Aromatasehemmer (139,3)	Honig und Tamoxifen	34,849*	0,013
	Pollen und Tamoxifen	29,924	0,078
	Honig und Aromatasehemmer	-8,843	1,000
Pollen und Tamoxifen (109,4)	Honig und Tamoxifen	4,925	1,000
	Pollen und Aromatasehemmer	-29,924	0,078
	Honig und Aromatasehemmer	-38,767*	0,005
Honig und Aromatasehemmer (148,2)	Honig und Tamoxifen	43,692*	0,000
	Pollen und Aromatasehemmer	8,843	1,000
	Pollen und Tamoxifen	38,767*	0,005

In den nächsten Abbildungen sind die Verteilungen der Quotienten aus LDL- und HDL-Cholesterin (LDL-C / HDL-C) prä- und postinterventionell für die Gesamtgruppe ersichtlich.

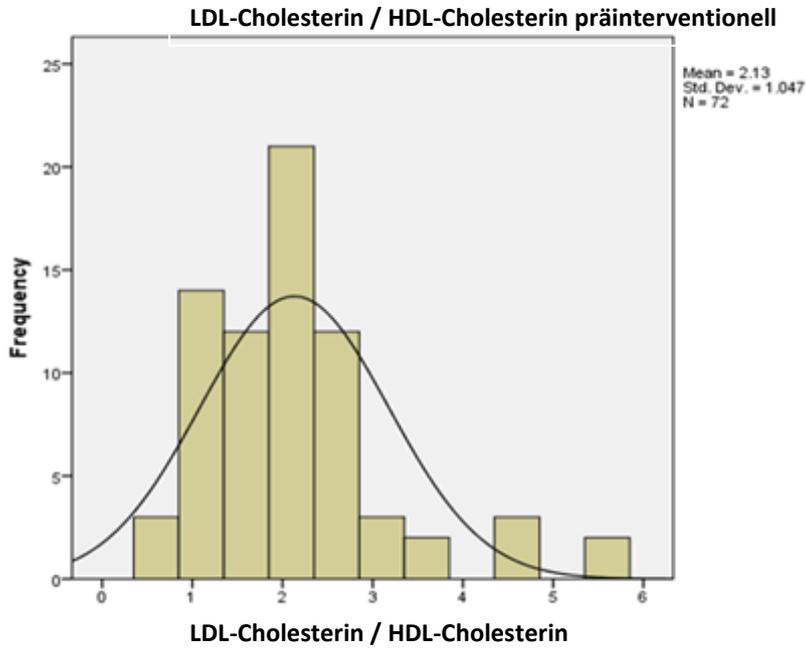


Abbildung 18: Verteilungsmuster des Quotienten der Parameter LDL-Cholesterin / HDL-Cholesterin präinterventionell

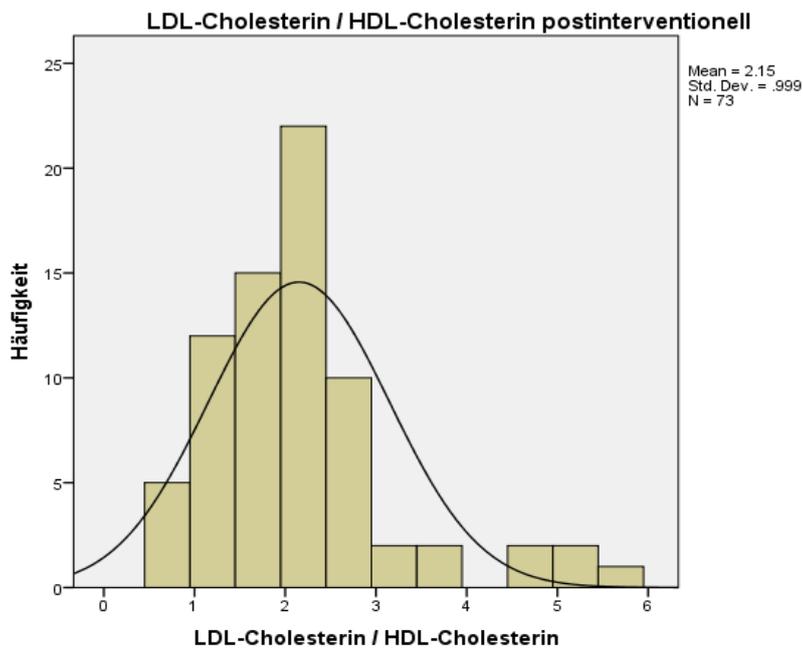


Abbildung 19: Verteilungsmuster des Quotienten der Parameter LDL-Cholesterin / HDL-Cholesterin postinterventionell

Für die Quotienten aus LDL- und HDL-Cholesterin folgt die Darstellung der Mittelwertveränderungen, bezogen auf die jeweilige Intervention und antihormonelle Medikation.

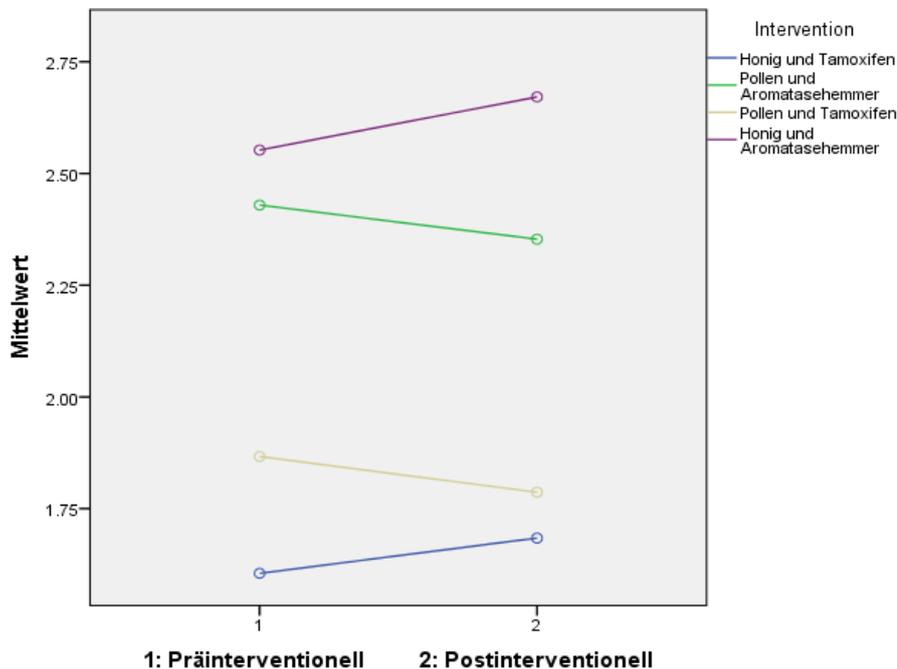


Abbildung 20: Interventionsbezogene Mittelwert-Veränderungen von LDL-C / HDL-C

Bei der Betrachtung des Quotienten LDL-Cholesterin / HDL-Cholesterin im zeitlichen Verlauf der Bienenproduktzufuhr erfolgte eine statistisch bedeutsame Mittelwerterhöhung in der Honiggruppe bei Aromatasehemmereinnahme von 2,55 auf 2,67, $p=0,03$. Der Vergleich der antihormonellen Medikation innerhalb der Honiggruppe zeigte außerdem für Tamoxifen (Mittelwert =1,64) einen um 0,97 niedrigeren Mittelwert des LDL/HDL-Quotienten als bei Aromatasehemmern (Mittelwert =2,61), $p=0,012$. Darüber hinaus ergaben sich in keiner weiteren Gruppenkonstellation statistisch bedeutsame Änderungen des Quotienten, auch nicht im zeitlichen Verlauf der Einnahmesequenzen.

4.7 Ovarielle Beeinflussung der Effektivität der Bienenprodukte

Bezüglich der Ovarialfunktion ist bei einem Durchschnittsalter der Teilnehmerinnen von 60,8 Jahren davon auszugehen, dass die natürliche Menopause bereits vor Jahren eingesetzt hat. Es galt nun zu klären, ob Bienenprodukte in Abhängigkeit vom Ovarialstatus einen Einfluss auf die menopausale Symptomatik ausüben können. Dazu wurde geprüft, ob Probandinnen mit Ovarien anders auf die Bienenprodukte reagierten als jene nach Ovariectomie. Hier zeigte sich, dass vorhandene Ovarien durchaus einen

positiven Einfluss auf die Effektivität sowohl von Pollen als auch von Honig haben können. Bei dem nachfolgenden Ergebnis wurde die Pollen- und die Honiggruppe zusammengefasst. Während bei vorhandenen Ovarien 73,1% (49/67) der Teilnehmerinnen eine Besserung dokumentierten, waren es im Falle einer Ovariectomie 33,3% (2/6). Hier ist ein Trend zu häufigerer Besserung bei positivem Ovarialstatus erkennbar. Das Signifikanzniveau allerdings wurde trotz des hohen prozentualen Unterschiedes nicht erreicht ($p=0.06$). Auf die Berechnung des Signifikanzniveaus hatte die relativ geringe Fallzahl an Ovariectomien einen erheblichen Einfluss, sodass keine eindeutigere Aussage abgeleitet werden konnte.

4.8 Verwendung ergänzender Methoden

Vor Studienbeginn hatte mehr als die Hälfte der Patientinnen niemals anderweitige Therapieansätze zur Linderung antihormonell bedingter Symptome getestet. Die übrigen Studienteilnehmerinnen (47,8%; 22/46) hatten im Vorfeld verschiedene Erfahrungen im Umgang mit derartigen Methoden gesammelt. Durchschnittlich hatten diese bereits mehr als zwei verschiedene Methoden verwendet. Insgesamt wurden 26 unterschiedliche Verfahren durch die Teilnehmerinnen im Vorfeld der Studie angewendet.

Unter den insgesamt 50 registrierten Anwendungen gab es 66% (33/50) mit nicht östrogenen Wirkung. Von den übrigen 34% (17/50) entfallen 18% ($n=9$) auf phytoöstrogenhaltige Substanzen, 12% ($n=6$) auf östrogenmodulierende Anwendungen und 4% ($n=2$) auf östrogenhaltige Präparate. Drei Methoden wurden besonders oft verwendet. Homöopathie war die häufigste Wahl, gefolgt von Salbei und Yoga. Letzteres wurde im Vergleich zu den häufigeren nicht östrogenen Anwendungen auffallend gut mit 1,6 bewertet. Die nicht östrogenen Verfahren wurden mit durchschnittlich 3,2 benotet, die phytoöstrogenen mit 4,1, östrogenmodulierende Anwendungen mit 4,4 und östrogene Präparate mit 1,5.

Die Tabelle 13 zeigt zusammenfassend alle ergänzenden Anwendungen zur Linderung unerwünschter Wirkungen der hormonmodulierenden Behandlung der Teilnehmerinnen. Gezeigt werden die Anzahlen an Probandinnen mit Erfahrungen bezüglich der jeweiligen Methode sowie deren Wirksamkeitsbewertungen.

Die Therapeutika sind farblich entsprechend ihrer östrogenen Bedeutung markiert. Dargestellt sind nicht östrogene Substanzen in dunkelblau, phytoöstrogenhaltige Präparate in grün, östrogenmodulierende Methoden orangefarben und östrogenhaltige Stoffe in rot.

Tabelle 13: Frühere Erfahrungen in der ergänzenden Behandlung von unerwünschten Wirkungen während antihormoneller Therapie

* Bewertung: 1= sehr gut, 2= gut, 3= befriedigend, 4= ausreichend, 5= mangelhaft, 6= ungenügend, k.A.= keine Angabe

Methode	Patientinnen mit Erfahrung in der Methode [n (%)]	Durchschnittliche Wirksamkeits-bewertung der Methode*
Homöopathie	7 (14)	4,0
Yoga	5 (10)	1,6
Salbei	5 (10)	4,4
Entspannungstechniken	3 (6)	2,7
Vitamin E	3 (6)	2,3
Akupunktur	3 (6)	3,7
Traubensilberkerze	3 (6)	5
Vitamin D	2 (4)	2
Phytogenes Enzymgemisch (enthält Papain, Selen, Lektin)	2 (4)	3
Vitamin B-Komplex	2 (4)	3,5
Omega-6 Fettsäuren	2 (4)	4,0
Soja	2 (4)	4,5
Selen	2 (4)	k.A.
Multivitaminkomplex	1 (2)	1
Femidiman	1 (2)	1
Traditionelle chinesische Medizin	1 (2)	2
Östrogenpflaster	1 (2)	2
Venlafaxin	1 (2)	3
Schüssler Salze	1 (2)	3
Kapsuläre Pilzkulturen	1 (2)	4
Diät kohlenhydratarm	1 (2)	6
Zink	1 (2)	k.A.

5 Diskussion

Diese Studie zeigt, dass Bienenprodukte einen positiven Effekt auf antihormonell bedingte Beschwerden bei Frauen mit Mammakarzinom ausüben können. Bei einem Großteil der Probandinnen verringerte sich die Symptomatik, sowohl bei Pollen- als auch Honigeinnahme. In den meisten Fällen erfolgte ein positives Ansprechen nach Einnahme der Studienware. Typische postmenopausale Beschwerden wurden mittels MRS-II validiert. Klinisch gab es bei Patientinnen mit Ovarien einen Trend zu häufigeren Symptomlinderungen im Vergleich zu jenen nach Ovariectomie. Trat eine Besserung ein, so dauerte es durchschnittlich fünf Tage ab Einnahmebeginn. Über zwei Drittel aller Probandinnen beendeten mit ihrer Teilnahme an beiden Gruppen die Einnahmesequenzen erfolgreich.

Insgesamt blieben die Östrogenwerte in der Pollen- und Honiggruppe erniedrigt, unabhängig von der Art der antihormonellen Behandlung. Kleinere Schwankungen der Parameter erreichten keine statistische Bedeutsamkeit. Auf Lipidparameter und Lipoproteine zeigten Honig und Pollen ebenfalls keinen bedeutsamen Einfluss. Nebenbefundlich ging die Tamoxifeneinnahme mit signifikant niedrigeren Gesamt- und LDL-Cholesterinwerten im Vergleich zu Aromatasehemmern einher.

Annähernd die Hälfte aller Teilnehmerinnen hatte bereits Erfahrungen mit unterstützenden Anwendungen zur Beschwerdeverbesserung gesammelt. Die Effektivität östrogenmodulierender und phytoöstrogener Supportiva wurde insgesamt als nicht befriedigend bewertet, nicht östrogene Substanzen erhielten eine geringfügig bessere Bewertung.

5.1 Bienenprodukte bei menopausalen Beschwerden

Bienenpollen stellen bei Brustkrebspatientinnen eine Möglichkeit zur Linderung medikamentös induzierter menopausaler Beschwerden dar. Anhand der vorliegenden Ergebnisse darf diese Arbeitshypothese als wahr angenommen werden.

Es stellt sich die Frage, welcher Wirkmechanismus hinter diesen lindernden Effekten steht. Es ist möglich, dass Bienenprodukte die thermoregulatorische Homöostase positiv beeinflussen. Ausgehend von der Pathophysiologie der Hitzewallungen könnten theoretisch ausgleichende Regulationsprozesse innerhalb thermosensitiver Neurone im Hypothalamus mitverantwortlich sein. Einer der wesentlichen Faktoren für die Steuerung der Körperkerntemperatur ist der thermoregulatorische Nukleus unter dem Einfluss von Östrogen [78,106,126]. Die in Honig und Pollen enthaltenen Flavonoide könn-

ten sich aufgrund östrogenähnlicher Effekte bedeutend auf die Homöostase der Thermoregulation auswirken. Die Beeinflussung dieses Nervenkerne durch Flavonoide könnte die bei Hitzewallungen auftretende verengte thermoregulatorische Zone, also den homöostatischen Bereich, wieder erweitern [45]. Dadurch würde es zu weniger Schwellenwertüberschreitungen und damit zu weniger überschießenden reflektori-schen Wärmeregulationsmechanismen in Form vasomotorischer Symptome kommen [77,103]. Diese Erklärung stellt lediglich eine theoretische Grundlage für die Symptomlinderung durch Flavonoide dar. Für diese Theorie liegen aktuell jedoch keine konklusiven Daten vor. Die These verbleibt als hypothetisch, bis sie weitere For-schungsergebnisse widerlegen oder untermauern können.

Verschiedene Untersuchungen beschäftigten sich bereits mit den Auswirkungen von Honig und Pollen auf den Hormonhaushalt, die Menopause und das Mammakarzinom. Es existieren verschiedene Studienergebnisse, welche die Resultate dieser Arbeit un-termauern. Nach 3-monatiger Anwendung des pollenhaltigen Extraktes Femal verrin-gerten sich Hitzewallungen und weitere menopausale Symptome [149]. Vergleichbare Beschwerden konnten ebenfalls durch Melbrosia, ein Gemisch aus Gelee Royal, Bie-nenpollen und Perga, gelindert werden [50,135]. Derartige Pollenmixturen zeigten kei-ne Beeinflussung der hormonellen Achse [35,60,66], eine unverzichtbare Vorausset-zung in der Behandlung menopausaler Beschwerden im Hormonentzug. Ob die in ei-nem Tierexperiment bewirkte erhöhte ovarielle Freisetzung von Progesteron und Öst-rogen durch Bienenpollen [75] eine Ausnahme bleibt und ob dies auch beim Menschen auftreten kann, ist unklar. Weitere Hinweise dafür liegen nach aktueller Datenlage nicht vor.

Besonders die Kombination von Honig und Pollen stellte sich als wirkungsvoller im Vergleich zu den Einzelsubstanzen heraus [3]. Dies konnte bei den vorliegenden Er-gebnissen jedoch nicht bestätigt werden. Durch Anwendung des Pollen-Honig-Gemisches gelang die Reduktion menopausaler Beschwerden im somato-vegetativen, psychischen und urogenitalen Bereich. Vorliegende Daten zur Linderung menopausaler Symptome durch Pollen im Vergleich zu Honig bildeten die Grundlage zur wesentlichen Fragestellung dieser Studie über die Effektivität der Bienenpollen [50,135,149]. Die vermeintlich überlegene Effektivität der konzentrierten Flavonoidanwendung, wie sie in Pollen enthalten ist, war zunächst hypothetisch. Diese Theorie kann anhand der Ergebnisse nicht unterstützt werden, da sich Honig im Ver-gleich zum Gemisch mit Pollen insgesamt vergleichbar wirkungsvoll zeigte. Unter-schiede wurden erst unter Einbezug der medikamentösen Behandlung ersichtlich. Es bestand ein Trend zu höheren Ansprechraten während der Tamoxifenbehandlung im Vergleich zu Aromatasehemmern. Die Linderung menopausaler Beschwerden war

nach Einnahme von Honig- und Aromatasehemmern allerdings signifikant stärker im Vergleich zu Honig und Tamoxifeneinnahme. Besonders deutlich wurde dies in der urogenitalen und somatisch-vegetativen Subklassifikation. Ob die Linderung menopausaler Beschwerden durch die Kombination von Bienenpollen mit Tamoxifen und von Honig mit Aromatasehemmern tatsächlich eine höhere Effektivität erzielen kann ist unklar. Derzeit ist dieses Ergebnis nicht durch weitere Untersuchungen gestützt.

5.2 Honig und Pollen in der Brustkrebstherapie

Bienenerzeugnisse interagieren in vielschichtiger Weise mit hormonellen Steuermechanismen des Körpers. Die komplexe Zusammensetzung und Wechselwirkung biologisch aktiver Komponenten bildet die Grundlage der Beeinflussung von Zellstoffwechsel und deren Entartungstendenz. Die in Pollen enthaltenen Flavonoide Rutin, Quercetin und Chrysin zeigten antikanzerogene Eigenschaften durch Induktion erhöhter apoptotischer Aktivität in Krebszellen [72,73,108]. In anderen Zellkultur- und Tierstudien zeigten Bienenpollen neben den demonstrierten östrogenneutralen Eigenschaften auch antiöstrogene und antikanzerogene Effekte [49,109,122]. Honig mit hohem Flavonoidgehalt zeigte *in vitro* ebenfalls antitumoröse Aktivität bei östrogenrezeptorpositiven wie -negativen Brustkrebszellen. Dieser Effekt zeigte sich unterstützend bei der gemeinsamen Anwendung mit Tamoxifen durch eine erhöhte Apoptoseinduktion der Krebszelllinien [151]. Der verwendete Tualang Honig könnte sich theoretisch zur Unterstützung bei der Behandlung mit Tamoxifen eignen. Im Idealfall könnte durch den Honig die therapeutisch notwendige Tamoxifendosis reduziert werden. Indirekt könnte sich folgend das Nebenwirkungspotenzial verringern. Die vorliegende Studie unterstützt diese Annahme einer vorteilhaften Interaktion durch die kombinierte Anwendung von Honig und Tamoxifen. Statistisch konnte ein deutlicher Beschwerderückgang bei der Tamoxifenbehandlung in der Honiggruppe verzeichnet werden. Bei dieser Betrachtung ist allerdings erheblich einschränkend, dass die vorgestellten Studienergebnisse laborexperimentellen Untersuchungen an Zellkulturen oder Tieren entstammen [49,72,73,108,109,122,151]. Sie dienen daher lediglich als Hinweise für isolierte Effekte. Deren Wirkmechanismen können nicht direkt auf den komplexen humanen Organismus übertragen werden. Im Falle einer supportiven Verwendung müsste darüber hinaus zunächst die Sicherheit derartiger Anwendungen nachgewiesen werden. Diese Diskussion wird in Kapitel 5.7 und 5.9 aufgegriffen.

Doch gibt es auch Ergebnisse über die Effekte von Flavonoiden am Menschen. Laut einer Meta-Analyse können gewisse Subklassen der Flavonoide das

Mammakarzinomrisiko senken. Die Untersuchung bezieht sich auf die Eignung von Inhaltsstoffen wie Flavonole und Flavone, besonders bei postmenopausalen Frauen [64].

Zusammenfassend weisen die vorliegenden Daten auf die zuträgliche Anwendung von Pollen und Honig als Nahrungsergänzungsmittel in der antihormonellen Brustkrebstherapie hin. Möglicherweise können Bienenpollen und Honig bei der supportiven Anwendung sogar gleichzeitig auf verschiedenen Ebenen ihre positiven Wirkungen entfalten. Antiöstrogene, antikanzerogene und symptomlindernde Eigenschaften bei menopausalen Beschwerden könnten theoretisch synergistisch wirken [49,64,72,73,108,109,122,151].

Hinsichtlich eindeutiger Empfehlungen über Anwendungen und Wirkweisen der Bienenenerzeugnisse ergeben sich jedoch gewisse Hindernisse. Bedeutsam ist beispielsweise die enorme pollentypenspezifische Variationsbreite der jeweiligen Zusammensetzungen. Diese stehen im Kontext eines enormen Interaktionsspektrums mit vielfältigen Organismusvariablen. Weiterhin sind sowohl der Wirkmechanismus als auch die sichere Anwendbarkeit bei Mammakarzinompatientinnen unklar. Daraus resultiert ein bislang unübersichtlicher Spielraum für spezielle Eigenschaften, biologische Aktivitäten und therapeutische Effekte der verwendeten Bienenprodukte.

5.3 Auswertung der Laborparameter

5.3.1 Der Einfluss von Honig und Pollen auf den Östrogenspiegel im Kontext antihormoneller Therapie

Die Östrogenwerte in der Pollen- und Honiggruppe blieben unabhängig von der Art der antihormonellen Behandlung stabil erniedrigt. Es waren keine östrogenen Effekte während der Tamoxifen- und der Aromatasehemmertherapie nachweisbar. Zudem ließ sich laborchemisch keine wesentliche Differenz in der Östrogenkonzentration durch die Einnahme der Bienenenerzeugnisse im zeitlichen Verlauf messen.

Eine Studie erforschte östrogene und genotoxische Effekte von Bienenpollen in menschlichen und in Hefe-Zellkulturen. Es wurde eine durchgehend inhibitorische Wirkung auf die Aktivität von 17 Beta-Östradiol gemessen, teilweise lag diese über 90%. Östrogene Aktivitäten oder chromosomale Schäden wurden nicht entdeckt [109]. Chrysin, ein natürlicherweise in Pflanzen vorkommender Vertreter der Flavonoide, ist neben Rutin in Honig und Bienenpollen in relativ hohen Konzentrationen enthalten. Die Substanz zeigte außer antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften ebenfalls aromataseinhibitorische Aktivität [104]. Außerdem kam es unter dem Einfluss von

Bienenpollen im Mausmodell sogar zu antiöstrogenen Effekten [122]. Dies bekräftigt die Annahme einer besonderen Eignung der Bienenerzeugnisse in der antihormonellen Therapie, wenngleich vom Tiermodell nicht auf Wirkungen beim Menschen geschlossen werden kann.

Laut einer demographischen Studie wurde Honig in Rumänien mit am häufigsten von Menschen im Alter von 46-60 Jahren konsumiert, insbesondere von Frauen [110]. In Anbetracht der Epidemiologie des Mammakarzinoms leitet sich die Annahme ab, dass der Verzehr von Honig bei Brustkrebspatientinnen mit antihormoneller Behandlung relativ verbreitet sein könnte. Möglicherweise wirken jene Erkrankte etwaigen antihormonellen Beschwerden durch ihre Ernährung völlig unwissentlich entgegen. Darüber hinaus könnte Honig einen antikanzerogenen Effekt gegenüber Brustkrebszellen entfalten und so der Entstehung eines Mammakarzinoms entgegen wirken [42]. Honig gilt auch in diesem Zusammenhang als gesundheitsförderliches und unbedenkliches Nahrungsmittel.

Während Studien über Honigwirkung im Therapiefeld menopausaler Beschwerden seltener vorhanden sind, waren Bienenpollen häufiger Gegenstand der Forschung. Es konnte mehrfach belegt werden, dass weder beim Menschen noch im Tierversuch die Einnahme von Bienenerzeugnissen zur Erhöhung des Östrogenspiegels führte [35,60,66].

Verdichten sich die Hinweise auf antiöstrogene Eigenschaften, so würde die Kombinationsbehandlung mit Bienenhonig eine Dosisreduktion der Aromatase-hemmer ermöglichen. Dadurch würde auch das Nebenwirkungsrisiko sinken. Trotz positiver Anwendungsergebnisse von Pollen und Honig unter weitestgehend konstanter Erniedrigung des Östrogenspiegels innerhalb der untersuchten Zeiträume verbleibt die Datenlage lückenhaft. Die verantwortlichen Wirkmechanismen sind darüber hinaus ungeklärt. Mithin den vorliegenden Studienergebnissen kann daher aktuell keine Empfehlung einer hormontherapiebegleitenden Einnahme von Honig oder Bienenpollen gegeben werden.

5.3.2 Der Einfluss von Honig und Pollen auf die Lipidparameter

Honig und Pollen zeigten in den Blutuntersuchungen keinen bedeutsamen Einfluss auf Lipidparameter und Lipoproteine. Einschränkend bei der Beurteilung der Lipidparameter ist, dass die Blutentnahmen nicht in nüchternem Zustand erfolgten. Dies bedingt möglicherweise schwankende Blutfettwerte in Abhängigkeit vom Ausmaß der Nahrungsaufnahme im Vorfeld der Blutentnahme. Dadurch wird die Vergleichbarkeit der Proben sowohl untereinander als auch gegenüber anderen Studienergebnissen erschwert.

Nichtsdestotrotz steht das Ergebnis im Einklang mit einer früheren Studie, die keinen nennenswerten Effekt nach Honigeinnahme auf die Cholesterin- und Triglyceridwerte bei Probanden mit Hypercholesterinämie verzeichnete [96]. In beiden Fällen war die Einnahmedauer auf 14 Tage begrenzt und eventuell zu kurz, um ausgeprägte Veränderungen nachzuweisen.

Andere Studien dagegen zeigten nach längeren Einnahmezeiträumen honigbedingte Einflüsse auf Blutfettwerte. Dies geschah bei Probanden mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren. Zwei Studien zeigten eine Absenkung bei Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceriden und eine Erhöhung des HDL-Cholesterins durch Honig [5,152]. Eine weitere Studie konstatierte Veränderungen der Blutlipidspiegel nach dreimonatiger Einnahme eines pollenhaltigen Gemisches. Neben verringerten Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerten wurden erhöhte HDL- und Triglyceridwerte bei postmenopausalen Frauen gemessen [50]. Zusammenfassend erscheint die bisherige Studienlage zu honig- und polleninduziertem Einfluss auf Blutfettwerte zunächst uneins. Bei Vergleichen der Einnahmezeiträume wird ersichtlich, dass ab einer Einnahmedauer von mehr als 14 Tagen positive Veränderungen der Laborparameter aufgetreten sind. Sie weisen deutlich auf die Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren durch ein optimiertes Lipidprofil hin. Bei Patientinnen mit Mammakarzinom ist genau dieser Risikofaktor tendenziell erhöht [130]. Die regelmäßige Zufuhr von Honig oder Pollen könnte folglich besonders bei Brustkrebspatientinnen zur Risikoreduktion für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse beitragen.

Nebenbefundlich konnte anhand der vorliegenden Daten gezeigt werden, dass die antihormonelle Behandlung die Lipidparameter beeinflussten. So fanden sich während der Behandlung mit Aromatasehemmern statistisch bedeutsame Erhöhungen der Gesamtcholesterin- und der LDL-Cholesterinwerte, konsekutive auch eine Erhöhung des LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterinquotienten. Diese Laborwerterhöhungen traten bei Aromatasehemmern im Vergleich zur Behandlung mit Tamoxifen auf. Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien, welche ebenso derartig veränderte Lipidprofile unter Einfluss der jeweiligen antihormonellen Medikation zeigen konnten [1,63].

5.4 Die Bedeutung des Ovarialstatus

Wie dargestellt, können Bienenerzeugnisse lindernd auf das menopausale Beschwerdebild wirken [3,37,50,135,149]. Die vorliegende Untersuchung bestätigte dies bei Brustkrebspatientinnen im Hormonentzug. Einerseits können dabei direkte Effekte der Bienenprodukte angenommen werden, welche durch Interaktion mit dem Östrogenhaushalt Hitzewallungen und andere Begleiterscheinungen beeinflussen [109,122]. Es

konnte gezeigt werden, dass Flavonoide, welche auch in Honig und Bienenpollen vorkommen, östrogenmodulierende Eigenschaften besitzen und menopausale Symptome zu reduzieren vermögen [18,23,90,97,115,125,137]. In einer tierexperimentellen Studie wurde die Wirkung von hoch dosiertem Honig (bis zu 2g/kg) auf ovariectomierte Ratten untersucht. In der so geschaffenen quasi-menopausalen Situation zeigte malaysischer Tualang Honig bei den Tieren eine verringerte Uterusatrophie, eine erhöhte Knochendichte und sogar einen östrogensenkenden Effekt [153]. Bienenpollen reduzierten in einer anderen Studie ebenfalls den Knochenschwund ovariectomierter Ratten, sodass ein östrogenähnlicher Effekt dieser Bienenprodukte unabhängig von Ovarien postuliert werden kann [69]. Andererseits können indirekte Effekte der Bienenerzeugnisse angenommen werden, welche ebenfalls menopausale Symptome beeinflussen können. Diese Beeinflussung könnte über eine Stimulation der Ovarialfunktion erfolgen, wie sie im Tiermodell beobachtet wurde. Im Tierexperiment führten Bienenpollen als Nahrungsergänzung dosisabhängig zu erhöhter Freisetzung von Progesteron und Östrogen in den Ovarien. Zudem wurde eine Beeinflussung apoptotischer Marker wie Bcl-2, Bax und Caspase-3 registriert. So stellten sich Bienenpollen als potenter Regulator der sekretorischen und apoptotischen Ovarialfunktion von Ratten heraus [75]. Dadurch wurde die Östrogenfreisetzung unter Polleneinfluss im Ovar indirekt gesteigert. Vor der Durchführung der vorliegenden Studie lagen diese Informationen nicht vor. Obwohl die Ergebnisse aus Tierexperimenten nur mit deutlichen Einschränkungen auf den menschlichen Organismus übertragbar sind, so müssen doch ähnliche Wirkweisen auch am Menschen zumindest in Betracht gezogen werden. Dieses Ergebnis ist bedenklich, da die Möglichkeit der erhöhten Freisetzung von Östrogen durch Bienenpollen theoretisch auch im humanen Ovar besteht. Die Schutzwirkung des Östrogenzuges wäre in diesem Falle gefährdet, verbunden mit einem möglichen Anstieg des Rezidivrisikos bei Mammakarzinompatientinnen. Dennoch weist der überwiegende Teil der verfügbaren Daten entgegen dieser Bedenken auf einen nicht erhöhten Östrogen Spiegel durch die Polleneinnahme hin. Eindeutige Aussagen über Effekte beim Menschen können jedoch nicht getroffen werden, da klinische Daten zu Interaktion von Bienenprodukten und der humanen Ovarialfunktion bislang nicht vorliegen. In diesem Zusammenhang zeigt sich ein erster Befund in der vorliegenden Untersuchung. Statistisch zeichnete sich eine Tendenz zu häufigerer Symptomlinderung bei Patientinnen mit positivem Ovarialstatus ab. Obwohl zwischen den Gruppen ein augenscheinlich hoher prozentualer Unterschied besteht, wurde das statistische Signifikanzniveau knapp verfehlt. Die Fallzahlen der Ovariectomien im Kollektiv waren trotz der deutlichen prozentualen Differenz insgesamt zu gering für eine verlässlichere Aussage.

Bei der Beurteilung der Eignung von Pollen für die adjuvante humane Krebstherapie sollte die ovarielle Funktion berücksichtigt werden. Verschiedene Interaktionen von Ovarialfunktion und Bienenpollen wurden in der Literatur beschrieben.

5.5 Supportive Anwendungen zur Minderung menopausaler Beschwerden

Fast die Hälfte aller Patientinnen haben in ihrer Vergangenheit Erfahrungen mit ergänzenden Methoden zur Symptomkontrolle menopausaler Beschwerden gesammelt. Dies weist darauf hin, dass ein hoher Bedarf an Maßnahmen zur Linderung der antihormonell bedingten Beeinträchtigungen besteht. Genauer sollte es der Bedarf an östrogenneutralen Methoden sein. Die allenfalls mittelmäßigen Effektivitätsbewertungen der angewandten Maßnahmen lassen sie wenig erfolgversprechend erscheinen. Die Bewertung östrogenmodulierender und phytoöstrogener Anwendungen ist vergleichbar und wurde als wenig effektiv erlebt. Die durchschnittliche Benotung wurde als ausreichend angegeben. Es besteht kein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen den Anwendungen. Etwas besser und insgesamt mit befriedigender Wirksamkeit fällt die Bewertung für nicht östrogene Substanzen aus. Herausstechend effektiv dagegen sind im Durchschnitt die östrogenen Präparate mit einer Benotung zwischen gut und sehr gut.

Es bestehen zahlreiche Möglichkeiten der pharmakologischen Intervention zur Linderung menopausaler Beeinträchtigungen. Einige davon fanden bereits Verwendung durch die Probandinnen. Wirksamkeit und Risiken fallen in Abhängigkeit von der jeweiligen Substanz sehr unterschiedlich aus.

Der größte Anteil in der durchgeführten Datenerhebung entfiel auf Therapeutika ohne östrogenartige Wirkung. Die meisten Probandinnen benutzten in der Vergangenheit Homöopathie als unkonventionelle supportive Methode. Im Durchschnitt wurde die unterstützende Behandlung als ausreichend bewertet. Dagegen wurde homöopathische Arznei in einem größer angelegten Review als unwirksam beurteilt [111].

Yoga wurde in der hiesigen Studie ebenfalls relativ häufig als eine Technik zur Reduktion von Hitzewallungen angegeben. Trotz vereinzelt positiver Berichte sowohl beim vorliegenden Ergebnis als auch in einer größer angelegten Studie besteht bislang ungenügende Evidenz um zu belegen, dass Yoga effektiv den Rückgang von Hitzewallungen fördert [23,24,82].

Auf das Therapeutikum Salbei als Alternative verwies die relativ häufige Nutzung jeder zehnten Teilnehmerin. Die Bewertungen allerdings entfielen durchschnittlich nahezu mangelhaft. In einer Studie wurde *Salvia officinalis* dagegen als effektiv zur Reduktion

von Hitzewallungen menopausaler Frauen bei guter Verträglichkeit erprobt [19]. Eine weitere Studie bestätigt östrogenneutrale Effekte, sodass Salbei zur Linderung in Erwägung zu ziehen ist. Es wurde bislang als sicher für die Anwendung in der Menopause bewertet. Flavonoide wurden weiterhin als ursächlich für die Wirksamkeit vermutet [112].

Nahezu ein Drittel der Teilnehmerinnen benutzte hormonell aktive Präparate. In seltenen Fällen wurden sogar reine Östrogene verwendet, welche selbst bei einer minimalen Dosis Hitzewallungen nachweislich zu lindern vermögen. Es konnte gezeigt werden, dass selbst bei Erhalt einer Östrogen-Mikrodosis von 0,014 mg pro Tag die Frequenz von Hitzewallungen mit einer Reduktion um 75% signifikant niedriger war als bei jenen mit Placebobehandlung [9]. Eine östrogenbasierte Medikation zur Therapie von Wechseljahresbeschwerden im Hormonentzug kann dessen Wirkung bedeutend beeinträchtigen. Trotz der Effektivität sind diese bei Mammakarzinompatientinnen kontraindiziert, da die Östrogenerhöhung dem Sinn des Hormonentzuges entgegen gesetzt ist. Für Brustkrebspatientinnen sind östrogenspiegelerhöhende Methoden trotz hoher Erfolgsquote nicht nur ungeeignet, sondern aufgrund des erhöhten Rezidivrisikos sogar potenziell gefährlich [133].

5.6 Ausblick im therapeutischen Kontext

Bestandteil der Versorgungsrealität sind charakteristische unerwünschte Wirkungen der Antihormontherapie in Form von Wechseljahresbeschwerden. Dies ist als gelungener therapeutischer Hormonentzug zu verstehen, da es als Ansprechen auf die Therapie zu interpretieren ist. Die Rezidivrate bei Frauen mit Mammakarzinom und Hitzewallungen beträgt laut einer Studie 12,9%. Im Vergleich dazu liegt sie bei Frauen ohne Hitzewallungen bei 21%. Hitzewallungen stellen demnach einen der stärksten Prädiktoren bezüglich des brustkrebspezifischen Rezidivrisikos dar. Dieser Parameter ist sogar noch stärker als das Krebsstadium bei der Diagnosestellung (Stadium 1 versus Stadium 2), das Alter und der Hormonrezeptorstatus [95].

Hitzewallungen, möglicherweise auch weitere klimakterische Beschwerden, sind also Ausdruck einer effektiven antitumorösen Behandlung. Gemäß einer informierten Einwilligung zum Hormonentzug sollte dieser Umstand prinzipiell jeder Patientin zu Beginn einer Behandlung eröffnet werden. Dies hat verschiedene Gründe. Erstens besteht ein Anrecht auf umfangreiche Aufklärung. Zweitens ist eine aufgeklärte Patientin möglicherweise eher dazu bereit, die antizipierten und verstandenen unerwünschten Wirkungen zu tolerieren. Drittens sollte nach Möglichkeit verhindert werden, dass reaktiv

kontraproduktive Maßnahmen ergriffen werden. Dies beinhaltet vor allem die Östrogensersatztherapie.

Wie in dieser Arbeit dargestellt, gibt es dazu jedoch Alternativen. Linderungsversuche wie die Behandlung mit Soja, Salbei, Akupunktur, kognitiver Verhaltenstherapie (KVT), Entspannungsverfahren oder Yoga stehen zur Verfügung. Für Anwendungsempfehlungen werden jedoch trotz vereinzelter erfolgreicher Behandlungsergebnisse aussagekräftigere klinische Belege benötigt. Die Datenlage über Wirksamkeit und Risikopotenzial dieser Methoden erscheint insgesamt als unzureichend, dies gilt ebenfalls für die Verwendung von SSRI, Venlafaxin, Clonidin und Gabapentin. Derartige supportive Behandlungen sollten erst nach sorgfältiger Abwägung des Einsatzes und unter regelmäßiger Östrogenspiegelkontrolle erfolgen. Die beschriebenen Anwendungen stellen nach aktuellem Forschungsstand lediglich individuelle Heilversuche mit unzureichender Evidenz dar. Änderungen des Lebensstils im Sinne ausgewogener Ernährung und ausreichender körperlicher Aktivität bieten sich dagegen einerseits als erste Maßnahmen zur Bewältigung menopausaler Beschwerden unter antihormoneller Therapie an [20,94]. Andererseits könnten sie in Zukunft als ergänzende Intervention begleitend zu einer Behandlung mit Honig oder Pollen in Frage kommen, um synergistisch entgegen des Beschwerdebildes zu wirken. Dies gilt auch für die KVT. Psychotherapien führten zur Reduktion von Hitzewallungen und anderen medikamentös induzierten menopausalen Beschwerden bei Brustkrebspatientinnen [138]. KVT, körperliche Betätigung sowie die Kombination aus beidem verbesserten sowohl endokrine Symptome als auch das sexuelle und körperliche Funktionsniveau [33]. Theoretisch könnte eine kombinierte Behandlung von KVT, Anpassungen im Lebensstil und der Verwendung von Bienenprodukten bei menopausalen Symptomen erfolgversprechender sein als die Einzelanwendungen. Wie dargestellt zeigten sowohl Bienenpollen als auch Honig ein hohes Potenzial zur Linderung klimakterischer Symptome. Speziell Patientinnen während der Nachbehandlungsphase von Brustkrebs im künstlichen Hormonentzug könnten eine mögliche Klientel für die kombinierte Behandlung bilden. Dafür sind jedoch weitere Forschungsarbeiten zur Überprüfung einer sicheren kombinierten Anwendbarkeit notwendig. Belegt werden konnte vorerst eine insgesamt hohe Ansprechrate auf die Einnahme der Bienenenerzeugnisse, wenngleich damit gewisse unerwünschte Wirkungen verbunden waren. Das breit gefächerte Repertoire an unerwünschten Wirkungen bietet Anlass für Bedenken bei der Verwendung von Bienenenerzeugnissen, insbesondere von Pollen. Weiterhin ist die aktuelle Datenlage zur sexualhormonellen Interaktion mit Bienenprodukten kontrovers und insgesamt noch zu wenig erforscht. Der Einsatz von Bienenenerzeugnissen bei Brustkrebspatientinnen im Hormonentzug benötigt daher besondere Vorsicht. Neben dem etwaigen Nutzen ist die sichere Anwendbarkeit

im Sinne stabil supprimierter Östrogenspiegel bei Brustkrebspatientinnen während der antihormonellen Behandlungsphase unerlässlich.

5.7 Kritik an Material und Methodik

5.7.1 Beurteilung des Studiendesigns

Die randomisierte kontrollierte Studie ist in der gegenwärtigen medizinischen Forschung ein geeignetes Konzept zur Beurteilung der Wirksamkeit eines neuen Therapieverfahrens. Um am Wohl der Patienten orientierte Entscheidungen zu treffen, steht dieser Studientyp daher mit an oberster Stelle der evidenzbasierten Medizin [146]. Zur Beantwortung der beschriebenen Fragestellungen mitsamt der empirischen Kausalitätsprüfung war sie die Methode der Wahl. Die Wirkungen der jeweiligen Bienenprodukte sollten möglichst gut miteinander vergleichbar sein. Je ähnlicher sich die beiden Studienkollektive waren, desto höher war die Vergleichbarkeit. Im Idealfall sind die Kollektive identisch. Das angewandte Crossover-Verfahren bot ebendiese Ausgangslage. Die Planung einer derartigen Studie beinhaltet üblicherweise eine nachvollziehbare Fallzahlkalkulation. Diese basiert auf der Trennschärfe (Power) der verwendeten Testmethode. Es ist die Fähigkeit, eine nicht zutreffende Nullhypothese tatsächlich als solche erkennen zu können, wenn die Anzahl an Teilnehmerinnen hoch genug ist. In der vorliegenden Untersuchung entfiel diese Kalkulation. Dies barg die Ungewissheit einer ausreichend hohen Fallzahl, um die notwendige Power zu erzielen. Dennoch war die Teilnehmerzahl tendenziell hoch genug gewählt, um verwertbare Ergebnisse zur Beantwortung der zentralen Fragestellungen zu erzielen.

Vor Durchführung der Studie war zu prüfen, ob das Crossover-Design mit seinen zwei Versuchsperioden im Vergleich zur klassischen Zwei-Arm-Studie (mit Messdaten aus nur einer Versuchsperiode) insgesamt effizienter sein könnte. Dabei spielen die Stichprobenumfänge eine Rolle, die in beiden Designs benötigt werden, um unter sonst gleichen Bedingungen dieselbe Power zu erzielen. Insgesamt besitzt das Crossover-Verfahren in diesem Fall die höhere Effizienz. Grund dafür ist die geringere Messfehler-Varianz. Sie ist beim Crossover-Design generell kleiner als die Varianz der interindividuellen Variabilität einer Zwei-Arm-Studie. Dadurch ist der Unterschied in Stichprobenumfang und Power sehr oft erheblich [144]. Dieses Forschungsdesign besitzt dadurch den Vorteil, dass eine kleinere Stichprobe als bei typischen Studien im Parallelgruppen-Design benötigt wird. Dies war bei der Ergebnisauswertung von Vorteil, denn es kompensierte teilweise die relativ hohe Ausfallrate der Probandinnen im Studienverlauf.

Die Power des Signifikanztestes zur statistischen Absicherung des Behandlungseffektes ist also gegenüber einer Zwei-Arm-Studie größer, sodass eine vergleichsweise geringere Fallzahl benötigt wurde. Bei gleichen Fallzahlen ist demnach das Risiko für einen Fehler erster und zweiter Art (α - und β -Fehler) geringer [144]. Das Crossover-Design ist zwar hinsichtlich der Aussagekraft dem Parallelgruppen-Verfahren überlegen, kann jedoch nicht immer angewendet werden. Der intraindividuelle Vergleich im Crossover-Design benötigt gewisse Voraussetzungen. Einerseits kann es nur bei tendenziell stabilen chronischen Erkrankungen angewendet werden, wenn die Linderung von Symptomen erreicht werden soll. Bei Heilversuchen von Krankheiten und im Akutbereich ist es gänzlich ungeeignet [124]. Andererseits müssen Maßnahmen zur Reduktion der Fehleranfälligkeit getroffen werden.

In diesem Setting ist eine mögliche Störquelle der Carryover-Effekt, welcher zu den Sequenzeffekten zählt. Dieser „Überhangeffekt“ beschreibt konkret das fortgesetzte Wirken nach Verwendung des ersten Bienenproduktes bis hinein in die nächste Anwendungsphase des zweiten Präparates. In einem Crossover-Projekt über Femal beim prämenstruellen Syndrom traten derartig überlappende Effekte zweier Behandlungsphasen auf. In diesem Fall war keine Wash-Out-Episode vorhanden [148]. Zwischen den Behandlungsphasen ist folglich eine Pause nötig, in der überhaupt keine Anwendung stattfindet. Eine Wirkung des ersten Mittels bis hinein in die zweite Phase kann so bei ausreichend pausiertem Zeitraum nahezu ausgeschlossen werden. Diese Unterbrechung der Einnahme ist notwendig, damit die zuvor eingenommenen Bienenprodukte vollständig aus dem Organismus eliminiert werden können. Bei zu kurzer oder gar fehlender Auswaschphase ist eine Präparat-Interaktion durch prolongierte Wirkung möglich, die das Ergebnis verfälscht. In der vorliegenden Studie sollte ein zweiwöchiges Intervall als Wash-Out-Phase dienen. Nicht immer konnten exakt zwei Wochen Pause zwischen den Einnahmen der Studienwaren eingehalten werden, terminbedingt traten hier geringe Schwankungen auf. Der statistischen Varianzanalyse zu Folge war der angesetzte Zeitraum von 14 Tagen ausreichend groß gewählt, da sich rechnerisch anhand der Ergebnisse kein Hinweis für einen Carryover-Effekt belegen ließ.

Die angewandte Randomisierung per Würfelwurf stellte die Zufälligkeit bei der Zuweisung in die jeweilige Sequenzgruppe her. Durch den Studientyp mitsamt beiden Sequenzgruppen wurde jede Probandin gleichsam zur Teilnehmerin in der Kontroll- und Interventionsgruppe. Folgend stellte jede Person ihre eigene Kontrolle dar. Im Parallelgruppenversuch dagegen bestehen konfundierende Variablen wie Lebensalter, Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten. Diese sind aufgrund identischer Kontroll- und Versuchsgruppe automatisch eliminiert.

Theoretisch handelte es sich um einen einfaktoriellen Studienaufbau, der nur eine einzige unabhängige Wirkvariable (Pollen versus Placebo) als Einflussfaktor vorsah. Tatsächlich jedoch stellte sich Honig als vergleichbar effektive Wirkvariable heraus, entgegen der ursprünglichen Konzeption als Placebo.

Der 14-tägige Behandlungszeitraum, also die aktive Einnahmeperiode, war trotz des deutlichen Ergebnisses eventuell noch immer zu kurz, um die volle Wirkung der Bienenprodukte aufzudecken. Grund der Annahme bietet das Ergebnis eines dreimonatigen Studienprojektes mit Femal. Nach einer zweiten Behandlungsphase mit dem Pollenpräparat zeigten Patientinnen noch prolongierte Effekte über die drei Monate hinausgehend im Follow-up [149]. Um die Probandinnen nicht unnötig durch Risiken wie etwaige östrogensteigernde Effekte zu gefährden wurde der Einnahmezeitraum mit Bedacht relativ kurz gehalten. Ein Einnahmezeitraum von 14 Tagen wurde gewählt, um einerseits genügend Zeit zur Beobachtung einer eventuellen Wirkung zu besitzen. Andererseits sollte das Risiko unvorhergesehener Effekte minimiert werden.

Behandlungs- und Periodeneffekte wurden in der Auswertung voneinander getrennt, indem in beiden Sequenzgruppen die Behandlungseffekte separat berechnet wurden. Anlass war die Verhinderung einer Vermengung (Confounding) der Ergebnisse mit Zeiteffekten, wie beispielsweise durch Gewöhnung an die Studiensituation. Dies stellt einen typischen unerwünschten Periodeneffekt dar. Sollte bei der Auswertung keine Auftrennung nach Sequenzgruppen erfolgen, so werden die Ergebnisse verfälscht und sind von geringer wissenschaftlicher Aussagekraft [144]. Dies berücksichtigte die mathematische Varianzanalyse, anhand derer sowohl Sequenz- als auch Periodeneffekte ausgeschlossen werden konnten.

5.7.2 Erfahrungen mit den Teilnehmerinnen

Bei fast der Hälfte aller Patientinnen traten unerwünschte Ereignisse auf. Insgesamt kam es jedoch trotz häufiger unerwünschter Wirkungen weder zu schwerwiegenden noch zu dauerhaften Beeinträchtigungen durch die Einnahme der Bienenprodukte. Ein erhebliches Gesundheitsrisiko für die Anwenderinnen konnte nicht beobachtet werden. In vereinzelt Fällen traten sogar unerwartete positive Wirkungen zusätzlich auf, wie in Kapitel 4.5 dargestellt. Allerdings könnte die relativ geringe Fallzahl und die kurze Einnahmedauer dazu geführt haben, dass nicht alle Effekte aufgedeckt wurden. Um die Probandinnen nicht unnötig zu gefährden wurde der Einnahmezeitraum absichtlich kurz gehalten.

Die Bandbreite der demonstrierten unerwünschten Wirkungen bietet Grund zur behutsamen Anwendung. Die Einnahme sollte daher, wenn überhaupt, durch stufenweise

Steigerung der täglichen Menge angepasst werden, sodass unerwünschte Effekte zunächst in schwach ausgeprägtem Ausmaß in Erscheinung treten. Neben der Vielzahl potenziell günstiger Wirkungen auf den Organismus sind die unerwünschten Begleiterscheinungen von großer Bedeutung. Diese wiederum beeinflussen neben der Befindlichkeit auch die etwaige Therapieadhärenz.

Auffällig war in diesem Zusammenhang die hohe Abbruchquote der Teilnehmerinnen. Fast ein Drittel aller Probandinnen schied vorzeitig aus der Studie aus.

Dies betraf insbesondere die Pollengruppe, hier erfolgten die meisten Drop-outs aufgrund diskontinuierlicher Polleneinnahme. Mehr als ein Viertel der Probandinnen schied hier aus. Den häufigsten Grund für den Studienabbruch stellte in mehr als der Hälfte der Fälle Aversion gegenüber dem Pollengemisch dar, siehe dazu Kapitel 4.2. In der Honiggruppe dagegen beendeten mit nur einer Ausnahme alle Versuchsteilnehmerinnen wie geplant die Einnahmesequenz erfolgreich. In einem vergleichbaren Experiment über lindernde Eigenschaften von Honig gegenüber allergischer Rhinokonjunktivitis lag der Anteil an Drop-outs allerdings mit über 25% deutlich höher [113].

Wahrscheinlich führten im Falle des Pollengemisches die fremdartigen Eigenschaften des Geschmackes, Aussehens und der Konsistenz zu einer eher ablehnenden Haltung gegenüber der Ingestion. Gerade die im Pollen enthaltenen Flavonoide sind für einen bitteren Geschmack verantwortlich, der gewöhnungsbedürftig erscheinen kann [18]. Trotz des großen Honiganteils im Pollengemisch fiel dessen geschmackliche Bewertung im Vergleich zu reinem Honig deutlich schlechter aus. Purer Honig wurde deutlich positiver bewertet und toleriert, wohl nicht zuletzt weil er im Gegensatz zu Pollen ein vertrautes Lebensmittel darstellt. Bei den Bewertungen der Menge zeigten sich dagegen nur unwesentliche Unterschiede. In beiden Fällen gab es diesbezüglich im Schnitt eine gute Akzeptanz und nur selten Beschwerden.

Es wäre von Vorteil, den hohen Abbruchraten bei der Polleneinnahme durch ein überarbeitetes Pollenpräparat entgegen zu wirken. Der Versuch einer gesteigerten Akzeptanz durch Vermischung der Bienenpollen mit Honig zu gleichen Anteilen blieb offenbar wenig überzeugend für die Probandinnen. Konkrete Möglichkeiten zur Überarbeitung der ausgegebenen Studienwaren werden im nächsten Kapitel aufgezeigt.

Darüber hinaus könnten sich Störvariablen auf die Teilnehmerinnen ausgewirkt und so das Ergebnis beeinflusst haben. Derartige Bedingungen ergeben sich trotz des theoretisch rein einfaktoriell ausgelegten Konzeptes. Da im klinischen Setting tatsächlich keine streng kontrollierbaren laborexperimentellen Bedingungen vorherrschen können, sind weitere Einflussfaktoren fast unvermeidlich.

Ein neutraler Umgang mit den Probandinnen beispielsweise sollte eine übermäßig positive Erwartungshaltung vermeiden. Dennoch könnte dies eingetreten sein und eine Ergebnisverzerrung verursacht haben. Dieser als Versuchsleiter-Artefakt bekannte Effekt wird durch positive Erwartungen und Überzeugungen der Versuchsleiter gegenüber dem Versuchsergebnis ausgelöst. Die interaktionell bedingten Einflüsse des durchführenden Personals könnten sich zusätzlich auf die Testpersonen ausgewirkt haben. Trotz genauer Vorgaben variierte die Art der Einweisung in die Studienabläufe interindividuell, wenn auch geringfügig. Die Art der Kommunikation (Gestik, Mimik und Sprachgebrauch) und des konkreten Informationsaustausches unterschied sich in Abhängigkeit verschiedener und subtiler Variablen von Fall zu Fall. Dies könnte die Teilnehmerinnen in ihrer Haltung gegenüber dem Projekt beeinflusst haben. Nicht zuletzt haben medizinisches Personal und die Umgebung einer modernen Universitätsklinik eine tendenziell erwartungssteigernde Wirkung auf das Patientengut und können damit die Ergebnisse verändern. Durch diese Faktoren könnte ein verstärkter Placeboeffekt aufgetreten sein. Der Hawthorne-Effekt stellt eine weitere Art der Verzerrung dar. Er wird auf Probandinnen zurückgeführt, die im Rahmen einer Untersuchung unter Beobachtung stehen. Der Effekt beschreibt eine Verhaltensänderung, ohne dass die Versuchsleiter ausdrücklich eine gesteigerte Erwartungshaltung erzeugen. Möglicherweise kam es so zu sozial erwünschtem Antwortverhalten hinsichtlich der Beschwerdebesse- rung im Verlauf.

5.7.3 Bewertung von Honig und Bienenpollen

Es gab verschiedene Gründe für die Verwendung einer Mischung aus Pollen und Honig als Verum. Einerseits wiesen frühere Daten neben positiven Berichten über die Wirksamkeit von Pollen auf eine erhöhte Wirksamkeit von Pollen in der Kombination mit Honig hin [3]. Andererseits sollte der Geschmack angenehmer werden, um die Bekömmlichkeit und Toleranz der Einnahme zu steigern. Zu Beginn der Planungen lagen keine Hinweise zu Effekten von Honig auf klimakterische Beschwerden vor. Daher sollte die Pollen-Intervention durch Sonnenblumenhonig, mit einem minimalen Pollenanteil von unter 1%, als Placebo kontrolliert werden. Diese Vorsätze ließen sich retrospektiv anhand der Ergebnisse nicht halten. Entgegen der Erwartungen zeigte sich Sonnenblumenhonig dem Bienenpollen-Honiggemisch gegenüber als ebenbürtig in der Wirkung. Ist Honig damit ebenfalls als Verum zu bewerten, oder sind beide Studienwaren lediglich so effektiv wie ein Placebo? In einer Cochrane Analyse wurde in mehreren Studien ein starker Placeboeffekt von bis zu 59% bei der Reduktion von Hitzewallungen beobachtet [83]. Dies bekräftigt die Kontroverse, dass in der vorliegenden Studie

nun zweimalig ein Placebo vorgelegen haben könnte. Da die Ausprägung des Placebo-Effektes jedoch variabel sein kann, wäre zur genauen Abgrenzung der tatsächlichen Wirksamkeit der Bienenprodukte eine tatsächlich Placebo-kontrollierte Studie notwendig. Bei den hiesigen Teilnehmerinnen dagegen trat eine Beschwerdebesserung in circa 70% aller Fälle ein. Sowohl für Honig- als auch für das Pollenpräparat liegen die Effektstärken damit eindeutig über jenen Werten, die bei einem durchschnittlichen Placebo-Effekt von 25% angenommen werden können [128]. Aufgrund des deutlichen Ergebnisses der symptomlindernden Wirkung im MRS II sollten beide Bienenprodukte als Verum betrachtet werden. Das Studienergebnis erlaubt die Vermutung, dass bereits der Anteil an Flavonoiden in Spuren, wie er im Honig zu finden ist, zur Besserung der antihormonell bedingten Beschwerden führen konnte. Allerdings resultiert eine ungewisse tatsächliche Beteiligung des Placeboeffektes, sodass die reine Behandlungseffektstärke mittels Verum nicht abgeleitet werden kann. Schließlich existierte kein tatsächliches Placebo zu Vergleichszwecken verschiedener Wirksamkeiten. Zur genaueren Differenzierung von Placebo und Verum wäre eine andersartige Blindprobe vorteilhafter gewesen. Gut geeignet für den Vergleich mit Honig erscheint eine optisch und geschmacklich ähnliche Substanz von vergleichbarer Konsistenz, beispielsweise in Form einer Zuckerlösung. Sie bietet den Vorteil, dass die im Honig enthaltenen Wirkstoffe wie Flavonoide völlig fehlen. Eine derartige Zuckerlösung könnte die notwendige Vergleichbarkeit als Blindprobe gegenüber Honig als Verum herstellen und den Ansprüchen eines Placebos gerecht werden. Die hohe Akzeptanz der Honigeinnahme könnte zusätzlich von Nutzen sein. Purer Honig wurde geschmacklich deutlich positiver bewertet und toleriert als das Pollengemisch, einhergehend mit weniger Drop-outs. Weniger Drop-outs in einem neu gestalteten Setting könnten folglich noch aussagekräftigere Ergebnisse bereit stellen. Optisch, geschmacklich und die Viskosität betreffend waren die beiden ausgegebenen Studienpräparate dagegen eindeutig verschieden. Bei einem einwandfreien Placebo sollte a priori keine Unterscheidbarkeit vom Verum durch den Anwender möglich sein. Ungleiche Studienwaren erzeugten möglicherweise auch eine ungleiche Erwartungshaltung und Akzeptanz gegenüber der jeweiligen Substanz. Um auch diesem Effekt vorzubeugen könnte zukünftig placebokontrolliert die Einnahme der zuckerhaltigen Lösung vergleichend gegenüber Honig fungieren. Würde man dagegen Bienenpollen mit einem Placebo vergleichen wollen, so könnte die Darreichungsform verändert werden. Eine Option wären Pollen enthaltende Kapseln, wodurch der bittere Geschmack vermieden werden könnte. Durch die Kapseln könnte eine bessere Akzeptanz, Verträglichkeit und Vergleichbarkeit erreicht werden. Sie könnten dazu beitragen, der hohen Abbruchquote bei der Polleneinnahme entgegen zu wirken. Bienenpollen und Placebos könnten auch als über-

zogene Dragees oder gepresste Tabletten ausgegeben werden, vorausgesetzt die Optik und der Geschmack beider Präparate bliebe identisch.

Darüber hinaus wäre die Ausgabe einer bekömmlicheren Zusammensetzung mit geringerem Pollen- und höherem Honiganteil möglich. Dies könnte die Akzeptanz gegenüber der Studienware ebenfalls erhöhen, ohne zwangsläufig Effektivitätseinbußen zu bewirken. Schließlich war selbst Honig mit vergleichsweise geringem Anteil an Flavonoiden ähnlich effektiv wie die Bienenpollen. Die eindeutig positiven Ergebnisse bei der Honigeinnahme deuten darauf hin, dass selbst dessen geringe Menge an Flavonoiden ausreichend zur Linderung menopausaler Beschwerden sein könnte.

Die laborchemische Analyse der Studienware untersuchte die Zusammensetzung des Sonnenblumenhonigs. Dabei wurden Art und Anteil verschiedener Pollentypen identifiziert. Die hochkonzentrierten Bienenpollen in der Mixtur dagegen wurden nicht analysiert. Es war kein Labor bekannt, welches die interessierenden Parameter untersuchen können würde. Es blieb dadurch unklar, welche Pollentypen enthalten waren oder dominierten. Die komplexe, hochvariante Zusammensetzung der jeweiligen Pollengemische ist ein komplizierender Faktor. Dies beschränkt sicherere Rückschlüsse von der konkreten Zusammensetzung auf bioaktive Eigenschaften und Wirksamkeiten. Es ist davon auszugehen, dass bei der Vielzahl verschiedener Inhaltsstoffe auch Interaktionen der Substanzen untereinander und additiv mit dem Organismus auftreten. Einschränkend in der Beurteilung der Studienware ist in diesem Zusammenhang, dass detaillierte biochemische Analysen über den Gehalt an Flavonoiden und anderer Mikrobestandteile nicht durchgeführt wurden.

Nichtsdestotrotz enthält nahezu jeder Honig weltweit vergleichbare Inhaltsstoffe. Enthalten sind typischerweise Spuren von Phenolsäuren, Antioxidantien, verschiedenen Enzymen und Flavonoiden [115]. Vergleichbare Bestandteile finden sich genauso in Bienenpollen, allerdings in unterschiedlichen Anteilen [18,43]. Die Mengenverhältnisse schwanken in Abhängigkeit verschiedener äußerlicher Faktoren. Mit Hilfe biochemischer Analysen und der aktuellen Datenlage ist es möglich, gewisse Aussagen über Zusammenhänge in der Beziehung zwischen den Inhaltsstoffen und deren Wirkweisen zu treffen. Bereits existierende Forschungsarbeiten bieten Rückhalt bei der Suche nach klinisch wirksamen Komponenten der Bienenprodukte. Die Familie der Flavonoide rückte dabei zunehmend in den Fokus wissenschaftlicher Aufmerksamkeit. Wie dargestellt können Flavonoide aufgrund ihrer bioaktiven Eigenschaften als mitverantwortlich für die Linderung menopausaler Beschwerden angesehen werden [137]. Die Bandbreite flavonoidhaltiger Substanzen, die in verschiedensten Untersuchungen verwendet wurde, ist groß. Einheitliche Dosierungsrichtlinien konnten bislang nicht festgelegt werden. Es existiert keine offizielle tägliche Einnahmebegrenzung für

Flavonoide, einer Empfehlung zufolge beträgt sie zwischen 200 bis 1000 mg pro Tag [18].

5.8 Ansätze für zukünftige Forschung

Crossover-Studien wie die vorliegende Untersuchung weisen gewisse Vor- und Nachteile auf, die für die Auswertung neuer Forschungsergebnisse relevant sind. Randomisierte kontrollierte Studien können jedoch trotz ihres hohen Ansehens nicht die alleinige Basis zur Nutzenbewertung in der medizinischen Routineversorgung sein. Hinsichtlich der Beurteilung klinisch-praktischer Relevanz sind zusätzliche Studien in der Versorgungsforschung über längere Zeiträume sinnvoll. Bedeutsame Erkenntnisse zu Compliance, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Lebensqualität könnten so genauer evaluiert werden. Dafür bieten die gewonnenen Erkenntnisse lediglich Anhaltspunkte. In einer kombinierten, synergistischen Datenerfassung könnte aussagekräftiger untersucht werden, welcher Nutzen in der Versorgungsrealität schließlich zu verwirklichen ist [146]. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz und sicheren Anwendbarkeit von Bienenprodukten in der supportiven Brustkrebstherapie werden weitere Untersuchungen in Form von Längsschnitt- und größer angelegten Kohortenstudien benötigt.

Die Kombination von Honig und Pollen stellte sich in einer Untersuchung als wirkungsvoller im Vergleich zu den Einzelsubstanzen heraus [3]. Dies konnte bei den vorliegenden Ergebnissen nicht bestätigt werden. In kommenden Studien könnten Pollen und Honig anteilig in verschiedenen Zusammensetzungen erprobt werden, um das Mengenverhältnis zu optimieren, die Verträglichkeit zu erhöhen und die Effektivität zu steigern. Verschiedene Bienenpollen- oder Honigkonzentrationen könnten verwendet werden, um eine minimal wirksame Dosis der Bienenprodukte abzuschätzen. Sinnvoll wäre beispielsweise die Verwendung in verschiedenen Verdünnungsgraden. Es wäre möglich, dass die Zufuhr von Pollen in reduzierter Konzentration eine weiterhin vergleichbar symptomlindernde Effizienz wie beispielsweise Honig besitzt. Gleichzeitig könnte durch einen geringeren Pollenanteil die Ausfallrate in Versuchsgruppen aufgrund weniger unerwünschter Begleiterscheinungen reduziert werden. Die Vielfalt und Häufigkeit der demonstrierten Nebenwirkungen, besonders in der Pollengruppe, bietet Grund zur behutsamen Anwendung. Hinsichtlich einer Verträglichkeitsprüfung wären größer angelegte Studien mit verlängerten Einnahmezeiträumen abzuwarten.

Supprimierte Östrogenspiegel sind bei Brustkrebspatientinnen während der antihormonellen Behandlungsphase unerlässlich. Die aktuelle Datenlage zur sexualhormonellen Interaktion mit Bienenprodukten ist lückenhaft. Regelmäßige Östrogenspiegelkontrollen

während der längerfristigen Einnahme von Bienenprodukten wären daher bei weiterführenden Studien empfehlenswert.

Wie in Kapitel 5.4 dargestellt, zeigte malaysischer Tualang Honig bei ovariectomierten Ratten verringerte Uterusatrophie, erhöhte Knochendichte und einen östrogenenkenden Effekt [153]. Es stellte sich die Frage, ob Honig eine synergistische und ungefährliche Ergänzung der Hormonersatztherapie, besonders im Falle einer Ovariectomie, darstellen könnte. Dafür bieten die Ergebnisse zumindest geringfügige Anhaltspunkte, eine Übertragung auf den Menschen ist jedoch nicht möglich. Die vorliegende Studie bestätigte zumindest östrogenneutrale Effekte der Bienenenerzeugnisse. Es gab einen Trend zu häufigerer Symptomlinderung bei Patientinnen mit positivem Ovarialstatus im Vergleich zu Patientinnen nach Ovariectomie. Bei der Forschung über die Wechselwirkung zwischen Bienenprodukten und Ovarien wären eine größere Teilnehmerzahl von Patientinnen mit negativem Ovarialstatus und ein längerer Behandlungszeitraum sicherlich aufschlussreicher gewesen. Insbesondere könnte künftig die Frage berücksichtigt werden, ob Patientinnen mit Ovarien einen größeren Profit von der Behandlung mit Bienenprodukten bei antihormonell bedingten menopausalen Beschwerden erreichen können. Zumindest im Tiermodell konnte bereits gezeigt werden, dass Bienenprodukte die hormonelle Funktion der Ovarien beeinflussen [75]. Zur Klärung der genauen Wirkmechanismen und Interaktionen zwischen ovariellem Funktionsniveau und Bienenenerzeugnissen werden weitere Forschungsarbeiten benötigt. Bisherige Erkenntnisse lassen vermuten, dass die in Bienenprodukten enthaltenen Flavonoide östrogenmodulierende Eigenschaften besitzen [23,90]. Die separate Untersuchung von den prä- zu postmenopausalem Status hinsichtlich der ovariellen Modulation durch Bienenprodukte könnte einen zukünftigen Forschungsansatz darstellen. Dadurch könnten genauere Einblicke in Interaktionen zwischen der Ovarialfunktion und den Bienenenerzeugnissen gewonnen werden. Eventuell könnten so zukünftig verschiedenartige Einflüsse von Pollen und Honig auf den Hormonhaushalt in Abhängigkeit vom Aktivitätsniveau der Ovarien voneinander abgegrenzt und spezifiziert werden.

Auf die Lipidparameter und Lipoproteine zeigten Honig und Pollen keinen bedeutsamen Einfluss. Die Blutentnahmen erfolgten allerdings nicht in nüchternem Zustand. Die Vergleichbarkeit der Proben untereinander und die Übertragung auf andere Studienergebnissen sind dadurch erschwert. Blutentnahmen in einer künftigen Untersuchung sollten zu Gunsten der besseren Vergleichbarkeit ausschließlich nüchtern erfolgen. Wie in anderen Studien beobachtet, erscheint eine längere Einnahmephase zur Sichtung von Lipidveränderungen als zielführender bei der Beurteilung.

Zur Auswertung supportiver Heilmethoden erscheinen weitere Untersuchungen wie randomisierte kontrollierte Studien und Meta-Analysen in Anbetracht der vielschichti-

gen und gleichzeitig lückenhaften Datenlage insgesamt als notwendig. So können verlässlichere Aussagen im Hinblick auf die Wirksamkeit und Gefährdungsaspekte dieser ergänzenden Anwendungen getroffen und konkrete Empfehlungen ausgearbeitet werden. Längsschnittstudien über den potentiellen Nutzen und Gefahren sind darüber hinaus notwendig zur fundierten Abwägung der supportiven Therapieoptionen untereinander. Aufgrund insgesamt kaum befriedigender pharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten wird weiterhin nach Alternativen geforscht.

6 Zusammenfassung

Antihormonell induzierte menopausale Symptome wirken sich erheblich auf die Lebensqualität betroffener Frauen mit Mammakarzinom aus. Sie können auch Abbrüche der antihormonellen Behandlung und dadurch einen Anstieg des Brustkrebsrezidivrisikos zur Folge haben. Auf den gesundheitsfördernden Wert von Bienenpollen und Honig in der supportiven Brustkrebstherapie verweisen Untersuchungsergebnisse über antikanzerogene und antiöstrogene Effekte [64,73,109,122]. Honig und Bienenpollen beinhalten eine Fülle verschiedener biologisch aktiver Substanzen, darunter die Flavonoide [29]. Diese Inhaltsstoffe haben sich als östrogenmodulierend und risikoreduzierend bei Brustkrebs gezeigt [55,64,90]. Sie werden zudem für die Reduktion menopausaler Symptome mitverantwortlich gemacht. Daraus ergab sich der zentrale Forschungsanlass über Brustkrebspatientinnen. Die Grundlage dieser Untersuchung waren Studienergebnisse, welche die lindernden Effekte von Pollen gegenüber den Symptomen menopausaler Frauen konstatierten [37,50,135,149]. Es sollten die symptomlindernden Eigenschaften von Bienenpollen bei antihormonell bedingten menopausalen Beschwerden eruiert werden. Der Östrogenspiegel blieb bei der Pollenzufuhr in diversen Fällen unverändert [35,60,66]. Für Mammakarzinompatientinnen ist dies bedeutsam, weil deren antihormonelle Therapie auf konstant niedrige Östrogenwerte abzielt.

Zusammenfassend zeigt diese Studie deutlich, dass Bienenpollen und Honig menopausale Beschwerden während der antihormonellen Therapie des Mammakarzinoms wirksam verringern können. Von allen Probandinnen, die erfolgreich die Studie beendeten, erlebten 69,9% eine positive Beeinflussung der menopausalen Symptomatik. Es wurde dabei ein Trend zu vermehrten Therapieerfolgen bei Teilnehmerinnen mit vorhandenen Ovarien beobachtet. Der ursprünglich als Placebo intendierte Honig stellte sich als ebenso effektiv wie Bienenpollen heraus, beide übertreffen

eindeutig die antizipierten Placebowirkungen. Nachteilig war, dass letztlich kein Placebo als Kontrolle vorhanden war. Darüber hinaus war die Abbruchrate der Probandinnen in der Pollengruppe relativ hoch. Dies führte zu Überlegungen einer optimierten Darreichungsform. Übereinstimmend mit anderen Studienergebnissen gab es keine Hinweise für Auswirkungen auf den Östrogenspiegel. Weder Honig noch Pollen zeigten einen nachweisbaren Einfluss auf die Lipidwerte und Lipoproteine im Serum nach 14-tägiger Einnahme. Andere Untersuchungen wiesen bei prolongierter Einnahme eine Reduktion des kardiovaskulären Risikoprofils durch die positive Beeinflussung der Lipidparameter nach [5,50,152].

Zur Linderung menopausaler Beschwerden sind neben dem Einsatz von Bienenprodukten verschiedene supportive Anwendungen verfügbar, deren Evidenz meist inkonklusiv verbleibt. Die Schwere der Symptomatik, das Spektrum unerwünschter Wirkungen, die medizinische Vorgeschichte, die Medikation, die Verträglichkeit und die Wirksamkeit spielen letztlich die entscheidende Rolle bei der Auswahl der optimalen und individualisierten Begleittherapie.

6.1 Summary

Antihormonal induced menopausal symptoms have a significant impact on the quality of life of affected women with breast cancer. They can also result in discontinuation of the antihormonal treatment and, as a result, an increase in the risk of breast cancer recurrence. Investigations on anti-carcinogenic and anti-estrogenic effects point to the health-promoting value of bee pollen and honey in supportive breast cancer therapy [64,73,109,122]. Honey and bee pollen contain a wealth of different biologically active substances, including flavonoids [29]. These ingredients have been shown to be estrogen-modulating and risk-reducing in breast cancer [55,64,90]. They also seem to be responsible for the reduction of menopausal symptoms. This marked the beginning of this central research initiative on breast cancer patients. The study was based on already existing results showing the alleviating effects of pollen on the symptoms of menopausal women [37,50,135,149].

The aim was to determine the symptom-alleviating properties of bee pollen in antihormonal menopausal complaints. Estrogen levels remained unchanged by pollen intake in various cases [35,60,66]. This is important for breast cancer patients because their antihormonal therapy aims for consistently low levels of estrogen.

In summary, this study clearly shows that bee pollen and honey can effectively reduce menopausal symptoms during antihormonal therapy of breast cancer. Of all the subjects who successfully completed the study, 69.9% experienced a positive influence on

the menopausal symptoms. A trend towards increased therapeutic success regarding participants with existing ovaries was observed. Originally intended as a placebo, honey proved to be as effective as bee pollen, both clearly going beyond the anticipated placebo effects. The disadvantage was that ultimately no placebo was available for control. The drop-out rate of the subjects in the pollen group was relatively high. This led to considerations of an optimized dosage form. Consistent with other study results, there was no evidence of effects on estrogen levels. Neither honey nor pollen had a detectable effect on serum lipid levels and lipoproteins after 14 days. Other studies showed a reduction of the cardiovascular risk profile by prolonged onset due to the positive influence of lipid parameters [5,50,152].

In addition to the use of bee products, various supportive applications are available to alleviate menopausal symptoms, but the evidence usually remains inconclusive. The severity of the symptoms, the range of adverse effects, medical history, medication, tolerability and efficacy ultimately play the decisive role in the selection of the optimal and individualized concomitant therapy.

7 Abkürzungsverzeichnis

CHOL:	Cholesterin (auch Gesamtcholesterin)
CMF:	Cyclophosphamid-Methotrexat-5-Fluoruracil
FSH:	Follikel-Stimulierendes Hormon
GnRH:	Gonadotropin-Releasing Hormone
HDL-C:	High Density Lipoprotein-Cholesterin
IGF-1:	Insulin Like Growth Factor-1
JLU:	Justus Liebig Universität
KVT:	Kognitive Verhaltenstherapie
LDL-C:	Low Density Lipoprotein-Cholesterin
LH:	Luteinisierendes Hormon
MRS:	Menopause Rating Scale
SERM:	Selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator
SSRI:	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor
TNM:	Tumor, Nodus lymphoideus, Metastase
TRIG:	Triglyceride
UAW:	Unerwünschte Arzneimittel-Wirkung

8 Literaturverzeichnis

8.1 Quellenangaben

- 1 Abdulhaq H, Geyer C. Safety of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 2008; 31(6): 595–605.
- 2 Aiello EJ, Yasui Y, Tworoger SS, Ulrich CM, Irwin ML, Bowen D, Schwartz RS, Kumai C, Potter JD, McTiernan A. Effect of a yearlong, moderate-intensity exercise intervention on the occurrence and severity of menopause symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11(4): 382-388.
- 3 Akkol EK, Orhan DD, Gürbüz I, Yesilada E. In vivo activity assessment of a "honey-bee pollen mix" formulation. *Pharmaceutical Biology* 2010; 48(3): 253-259.
- 4 Aljadi AM, Kamaruddin MY. Evaluation of the phenolic contents and antioxidant capacities of two Malaysian floral honeys. *Food Chemistry* 2004; 85(4): 513–518.
- 5 Al-Waili NS. Natural honey lowers plasma glucose, c-reactive protein, homocystein and blood lipids in healthy, diabetic and hyperlipidemic subjects: comparison with dextrose and sucrose. *Journal of Medicinal Food* 2004; 7(1): 100-107.
- 6 Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. *Leitlinienprogramm Onkologie* 2012; 365: 1687–1717.

- 7 Ariazi EA, Cunliffe HE, Lewis-Wambi JS, Slifker MJ, Willis AL, Ramos P, Tapia C, Kim HR, Yerrum S, Sharma CG, Nicolas E, Balagurunathan Y, Ross EA, Jordan VC. Estrogen induces apoptosis in estrogen deprivation-resistant breast cancer through stress responses as identified by global gene expression across time. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108(47): 18879-18886.
- 8 Arznei-Telegramm Online-Publikation. Nr. 1: 18, 1999. http://www.arznei-telegramm.de/html/1999_01/9901018_03.html; 15.10.2016.
- 9 Bachmann GA, Schaefers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17 β -estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 110(4): 771-779.
- 10 Bachmann GA. Menopausal vasomotor symptoms: a review of causes, effects and evidence-based treatment options. *Journal of Reproductive Medicine* 2005; 50(3): 155–165.
- 11 Barron TI, Connolly R, Bennett K, Feely J, Kennedy MJ. Early discontinuation of Tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer* 2007, 109(5): 832-839.
- 12 Basim E, Basim H, Ozcan M. Antibacterial activities of Turkish pollen and propolis extracts against plant bacterial pathogens. *Journal of Food Engineering* 2006; 77(4): 992–996.
- 13 Berendsen HH. The role of serotonin in hot flushes. *Maturitas* 2000; 36(3): 155–164.
- 14 Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, Bergaglio M, Sismondi P, Biglia N, Venturini S, Porcile G, Pronzato P, Costantini M, Rosso R. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Annals of Oncology* 2002; 13(6): 883-888.
- 15 Bethea CL, Gundlach C, Mirkes SJ. Ovarian steroid action in the serotonin neural system of macaques. *Novartis Foundation Symposium* 2000; 230: 112–133.

- 16 Bevzo V, Grygor'eva NP. Effect of bee pollen extract on glutathione system activity in mice liver under x-ray irradiation. *Ukrainskii Biokhimicheskii Zhurnal* 1997; 69(4): 115–117.
- 17 Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Töns JH, Adriaansz S, Sprangers S, Nuijen B, Beijnen JH, Schellens JH. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(29): 3862–3868.
18. Bogdanov S. Pollen: nutrition, functional properties, health: a review. *Bee Product Science* 2014; 2:1-20.
- 19 Bommer S, Klein P, Suter A. First time proof of sage's tolerability and efficacy in menopausal women with hot flushes. *Advances in Therapy* 2011;28(6): 490-500.
- 20 Caan BJ, Emond JA, Su HI, Patterson RE, Flatt SW, Gold EB, Newman VA, Rock CL, Thomson CA, Pierce JP. Effect of postdiagnosis weight change on hot flash status among early-stage breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(13): 1492–1497.
- 21 Campos MGR, Bogdanov S, Almeida-Muradian LBD, Szczesna T, Mancebo Y, Frigerio C, Ferreira F. Pollen composition and standardization of analytical methods. *Journal of Apicultural Research* 2008; 47(2): 156–163.
- 22 Campos MGR, Webby RF, Markham KR, Mitchell KA, Cunha AP. Age-induced diminution of free radical scavenging capacity in bee pollens and the contribution of consistent flavonoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003; 51(3): 742-745.
- 23 Carroll DG. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. *American Family Physician* 2006; 73(3): 457-464.
- 24 Chattha R, Raghuram N, Venkatram P, Hongasandra NR. Treating the climacteric symptoms in Indian women with an integrated approach to yoga therapy: a randomized control study. *Menopause* 2008; 15(5): 862-870.

- 25 Chi F, Wu R, Zeng YC, Xing R, Liu Y, Xu ZG. Effects of toremifene versus Tamoxifen on breast cancer patients: a meta-analysis. *Breast Cancer* 2013; 20(2): 111-122.
- 26 Chi F, Wu R, Zeng YC, Xing R, Liu Y, Xu ZG. Post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2013; 14(4): 2407-2412.
- 27 Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocrine Reviews* 1999; 20(3): 358-417.
- 28 Deecher DC. Physiology of thermoregulatory dysfunction and current approaches to the treatment of vasomotor symptoms. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2005; 14(4): 435–448.
- 29 Denisow B, Denisow-Pietrzyk M. Biological and therapeutic properties of bee pollen: a review. *Journal of the Sciences of Food and Agriculture* 2016; 96(13): 4303-4309.
- 30 Deutsche Krebsgesellschaft. Tumorbilogie bei Brustkrebs. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/tumorbilogie.html>; 30.03.2018.
- 31 Dierbach JH. Die Arzneimittel des Hippokrates oder Versuch einer systematischen Aufzählung der in allen hippokratischen Schriften vorkommenden Medikamente. Heidelberg: Neue Akademische Buchhandlung von Karl Groos 1824; 6-259.
- 32 Duffy C, Perez K, Partridge A. Implications of phytoestrogen intake for breast cancer. *Cancer Journal for Clinicians* 2007; 57(5): 260-277.

- 33 Duijts SF, Beurden MV, Oldenburg HS, Hunter MS, Kieffer JM, Stuiver MM, Gerritsma MA, Menke-Pluymers MB, Plaisier PW, Rijna H, Cardozo AML, Timmers G, Meij SVD, Veen HVD, Bijker N, Widt-Levert LMD, Geenen MM, Heuff G, Dulken EJV, Boven E, Aaronson NK. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: 4124–4133.
- 34 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717.
- 35 Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP, Kristoffersen K. Cimicifuga and melbrosia lack oestrogenic effects in mice and rats. *Maturitas* 1996; 25(2): 149–153.
- 36 Eisen A, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Freedman OC, Dent SF, Trudeau ME. Optimal systemic therapy for early fe male breast cancer. *Evidence-Based Series* 2014; 1: 1-21
- 37 Elia D, Mares P. Assessment of the tolerance and effectiveness of a food supplement serelys (femal) for menopausal women. *Genesis* 2008; 135: 12-15.
- 38 Eraslan G, Kanbur M, Silici S. Effect of carbaryl on some biochemical changes in rats: the ameliorative effect of bee pollen. *Food and Chemical Toxicology* 2009; 47(1): 86–91.
- 39 Erejuwa O, Sulaiman S, Wahab M, Sirajudeen K, Salleh MM, Gurtu S. Antioxi dant protection of Malaysian tualang honey in pancreas of normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Annales d'Endocrinologie* 2010; 71(4): 291–296.
- 40 European Medicines Agency, Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH. Ibrance: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136168/anx_136168_de.pdf; 05.02.2018.

- 41 Fan HGM, Houédé-Tchen N, Chemerynsky I, Yi QL, Xu W, Harvey B, Tannock IF. Menopausal symptoms in women undergoing chemotherapy-induced and natural menopause: a prospective controlled study. *Annals of Oncology* 2010; 21(5): 983-987.
- 42 Fauzi AN, Norazmi MN, Yaacob NS. Tualang honey induces apoptosis and disrupts the mitochondrial membrane potential of human breast and cervical cancer cell lines. *Food and Chemical Toxicology* 2011; 49(4): 871–878.
- 43 Feas X, Vazquez-Tato MP, Estevinho L, Seijas JA, Iglesias A. Organic bee pollen: botanical origin, nutritional value, bioactive compounds, antioxidant activity and microbiological quality. *Molecules* 2012; 17(7): 8359-8377.
- 44 Feldt S. 46 % mehr Brustkrebspatientinnen mit modernen Aromatasehemmern seit 2003 versorgt. *Verein Deutsches Arzneiprüfungsinstitut* 2012; 96(12): 895–897.
- 45 Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *American Journal of Medicine* 2005; 118 supplement 12B: 124-30.
- 46 Freedman RR. Physiology of hot flashes. *American Journal of Human Biology* 2001; 13(4): 453-464.
- 47 Frisk J, Kallstrom AC, Wall N, Fredrikson M, Hammar M. Acupuncture improves health-related quality-of-life (hrqol) and sleep in women with breast cancer and hot flushes. *Supportive Care in Cancer* 2012; 20(4): 715–724.
- 48 Fritz H, Seely D, Flower G, Skidmore B, Fernandes R, Vadeboncoeur S, Kennedy D, Cooley K, Wong R, Sagar S, Sabri E, Fergusson D. Soy, red clover and isoflavones and breast cancer: a systematic review. *Public Library of Science One* 2013; 8(11): e81968.
- 49 Furusawa E, Chou SC, Hirazumi A, Melera A. Antitumour potential of pollen extract on lewis lung carcinoma implanted intraperitoneally in syngeneic mice. *Phytotherapy Research* 1995; 9(4): 255–259.

- 50 Georgiev DB, Metka M, Huber JC, Goudev AR, Manassiev N. Effects of an herbal medication containing bee products on menopausal symptoms and cardiovascular risk markers: results of a pilot open-uncontrolled trial. *Medscape General Medicine* 2004; 6(4): 46.
- 51 Gerber B, Krause A, Küchenmeister I. Präventive und adjuvante Hormontherapie des Mammakarzinoms: Nur Trends oder bereits Standard? *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97(44): A-2947 / B-2516 / C-2335.
- 52 Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(17): 3357–3365.
- 53 Grady D. Clinical practice: management of menopausal symptoms. *New England Journal of Medicine* 2006; 355(22): 2338-2347.
- 54 Greenlee H, Hershman DL, Jacobson JS. Use of antioxidant supplements during breast cancer treatment: a comprehensive review. *Breast Cancer Research and Treatment* 2009; 115(3): 437-452.
- 55 Hänsel R, Sticher O. *Pharmakognosie, Phytopharmazie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2009; 1098–1152.
56. Hayes DF. Tamoxifen: Dr. Jekyll and Mr. Hyde? *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96(12): 895–897.
- 57 He W, Fang F, Varnum C, Eriksson M, Hall P, Czene K. Predictors of discontinuation of adjuvant hormone therapy in patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(20): 2262–2269.
- 58 Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HP, Strelow F, Heinemann LA, Do MT. The menopause rating scale: a methodological review. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004; 2: 45.
- 59 Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the menopause rating scale. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003; 1: 28.

- 60 Hellström AC, Muntzing J. The pollen extract femal – a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause* 2012; 19(7): 825–829.
- 61 Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxy-progesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84(12): 4559-4565.
- 62 Holm ACS, Frisk J, Hammar ML. Acupuncture as treatment of hot flashes and the possible role of calcitonin gene-related peptide. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012; 2012: 579321.
- 63 Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hocht-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453): 60-62.
- 64 Hui C, Qi X, Qianyong Z, Xiaoli P, Jundong Z, Mantian M. Flavonoids, flavonoid subclasses and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Public Library of Science One* 2013; 8(1): e54318.
- 65 Israili ZH. Antimicrobial properties of honey. *American Journal of Therapeutics* 2014; 21(4): 304-323.
- 66 James LF, Foote W, Nye W, Hartley WJ. Effects of feeding oxytropis and astragalus pollen to mice and astragalus seeds to rats. *American Journal of Veterinary Research* 1978; 39: 711–712.
- 67 Janni W, Gerber B, Sommer H, Untch M, Krause A, Dian D, Runnebaum I, Rack B, Friese K. Zertifizierte medizinische Fortbildung: Therapie des primären, invasiven Mammakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102(41): A-2795 / B-2360 / C-2226.

- 68 Joffe H, Hall JE, Soares CN, Hennen J, Reilly CJ, Carlson K, Cohen LS. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause* 2002; 9(6): 392–398.
- 69 Kafadar IH, Guney A, Turk CY, Oner M, Silici S. Royal jelly and bee pollen decrease bone loss due to osteoporosis in an oophorectomized rat model. *Eklemler Hastalıkları Ve Cerrahisi* 2012; 23(2): 100–105.
- 70 Kallo I, Liposits Z, Flerko B, Coen CW. Immunocytochemical characterization of afferents to estrogen receptor-containing neurons in the medial preoptic area of the rat. *Neuroscience* 1992; 50(2): 299–308.
- 71 Karnofsky DA, Burchenal JH, MacLeod CM. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. New York: Columbia University Press 1949; 196.
- 72 Khan N, Afaq F, Mikhtar H. Apoptosis by dietary factors: the suicide solution for delaying cancer growth. *Carcinogenesis* 2006; 28(2): 233-239.
- 73 Klappan A, Ioannis M. Einfluss des Flavonoids Quercetin auf den mTOR-Signalweg von Zervix- und Mammakarzinomzellen. München: Ludwig-Maximilians-Universität 2014; 51-57.
- 74 Kligman L, Younus J. Management of hot flashes in women with breast cancer. *Current Oncology* 2010; 17(1): 81–86.
- 75 Kolesarova A, Bakova Z, Capcarova M, Galik B, Juracek M, Simko M, Toman R, Sirotkin AV. Consumption of bee pollen affects rat ovarian functions. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2012; 97(6): 1059-1065.
- 76 Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137(10): 805-813.
- 77 Kronenberg F. Hot flushes: epidemiology and physiology. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990; 592: 52–86.

- 78 Kronenberg F. Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment. *Journal of Nutrition* 2010; 140(7): 1380S- 1385S.
- 79 Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S and Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1996; 93(12): 5925-5930.
- 80 Lavigne JE, Heckler C, Mathews JL, Palesh O, Kirshner JJ, Lord R, Jacobs A, Amos E, Morrow GR, Mustian K. A randomized, controlled, double-blinded clinical trial of gabapentin 300 versus 900 mg versus placebo for anxiety symptoms in breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment* 2012; 136(2): 479–486.
- 81 Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 9: CD007244.
- 82 Lee MS, Kim JI, Ha JY, Boddy K, Ernst E. Yoga for menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause* 2009; 16(3): 602-608.
- 83 Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 12: CD001395.
- 84 Lindh-Astrand L, Nedstrand E, Wyon Y, Hammar M. Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomized to physical activity or estrogen therapy. *Maturitas* 2004; 48(2): 97-105.
- 85 Loibl S, Lintermans A, Dieudonne AS, Neven P. Management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas* 2011; 68(2): 148–154.
- 86 Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield AK, Nelimark RA, Dose AM, Fischer T, Johnson C, Klatt NE. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *New England Journal of Medicine* 1994; 331(6): 347-352.

- 87 Lu H, Ozawa H, Nishi M, Ito T, Kawata M. Serotonergic neurones in the dorsal raphe nucleus that project into the medial preoptic area contain oestrogen receptor beta. *Journal of Neuroendocrinology* 2001; 13(10): 839–845.
- 88 Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2006.
- 89 Maruyama H, Sakamoto T, Araki Y, Hara H. Anti-inflammatory effect of bee pollen ethanol extract from *cistus* sp. of Spanish on carrageenan-induced rat hind paw edema. *Biomed Central Complementary and Alternative Medicine* 2010; 10: 30.
- 90 Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *Journal of Nutrition* 2001; 131(11): 3095-3108.
- 91 Minckwitz GV. For the Breast Commission of the German Gynaecological Oncology Working Group. Evidence-based treatment of metastatic breast cancer – recommendations by the ago breast commission. *European Journal of Cancer* 2006; 42: 2897–2908.
- 92 Morais M, Moreira L, Feás X, Estevinho LM. Honeybee-collected pollen from five Portuguese natural parks: palynological origin, phenolic content, antioxidant properties and antimicrobial activity. *Food and Chemical Toxicology* 2011; 49(5): 1096–1101.
- 93 Morgano MA, Milani RF, Martins MCT, Rodriguez-Amaya DB. Determination of water content in Brazilian honeybee-collected pollen by Karl Fischer titration. *Food Control* 2011; 22(10): 1604–1608.
- 94 Morrow PK, Mattair DN, Hortobagyi GN. Hot flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities. *Oncologist* 2011; 16(11): 1658-1664.
- 95 Mortimer JE, Flatt SW, Parker BA, Gold EB, Wasserman L, Natarajan L, Pierce JP. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 108: 421–426.

- 96 Münstedt K, Hoffmann S, Hauenschild A, Bulte M, Georgi RV, Hackethal A. Effect of honey on serum cholesterol and lipid values. *Journal of Medicinal Food* 2009; 12(3): 624–628.
- 97 Muthyala RS, Ju YH, Sheng S, Williams LD, Doerge DR, Katzenellenbogen BS, Helferich WG, Katzenellenbogen JA. Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of r- and s-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2004; 12(6): 1559-1567.
- 98 Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2013.
- 99 Nasuti C, Gabbianelli R, Falcioni G, Cantalamessa F. Antioxidative and gastroprotective activities of anti-inflammatory formulations derived from chest nut honey in rats. *Nutrition Research* 2006; 26: 130–137.
- 100 National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: management of menopause-related symptoms. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142(12 part 1): 1003–1013.
- 101 Newton KM. Isoflavones hold limited promise for the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Evidence-Based Medicine* 2014; 19(5): 178.
- 102 Nooh HZ, Nour-Eldien NM. The dual anti-inflammatory and antioxidant activities of natural honey promote cell proliferation and neural regeneration in a rat model of colitis. *Acta Histochemica* 2016; 118(6): 588-595.
- 103 North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11(1): 11–33.
- 104 Oliveira GA, Ferraz ER, Souza AO, Lourenço RA, Oliveira DP, Dorta DJ. Evaluation of the mutagenic activity of chrysin, a flavonoid inhibitor of the aromatization process. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 2012; 75(16-17): 1000-1011.

- 105 Ozcan M. Inhibition of *Aspergillus parasiticus* nrll 2999 by pollen and propolis extracts. *Journal of Medicinal Food* 2004; 7(1): 114–116.
- 106 Pachman DR, Jones JM, Loprinzi CL. Management of menopause-associated vasomotor symptoms: current treatment options, challenges and future directions. *International Journal of Women's Health* 2010; 2: 123-135.
- 107 Pham-Huy L, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science* 2008; 4(2): 89-96.
- 108 Pichichero E, Cicconi R, Mattei M, Canini A. Chrysin-induced apoptosis is mediated through p38 and bax activation in b16-f1 and a375 melanoma cells. *International Journal of Oncology* 2010; 38(2): 473-483.
- 109 Pinto B, Cagiagli F, Riccio E, Reali D, Sarić A, Balog T, Likić S, Scarpato R. Antiestrogenic and antigenotoxic activity of bee pollen from *Cystus incanus* and *Salix alba* as evaluated by the yeast estrogen screen and the micronucleus assay in human lymphocytes. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2010; 45(9): 4122–4128.
- 110 Pocol CB. Modelling the honey consumption behaviour in Romania by using sociodemographic determinants. *African Journal of Agricultural Research* 2011; 6(17): 4069–4080.
- 111 Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, Vera C. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Review* 2010; (9): CD004923.
- 112 Rahte S, Evans R, Eugster PJ, Marcourt L, Wolfender JL, Kortenkamp A, Tasdemir D. *Salvia officinalis* for hot flushes: towards determination of mechanism of activity and active principles. *Planta Medica* 2013; 79(9): 753-760.
- 113 Rajan TV, Tennen H, Lindquist RL, Cohen L, Clive J. Effect of ingestion of honey on symptoms of rhinoconjunctivitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2002; 88(2): 198–203.

- 114 Ramanauskiene K, Stelmakiene A, Briedis V, Ivanauskas L, Jakštas V. The quantitative analysis of biologically active compounds in Lithuanian honey. *Food Chemistry* 2012; 132(3): 1544–1548.
- 115 Rao PV, Krishnan KT, Salleh N, Gan SH. Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees and stingless bees: a comparative review. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2016; 26(5): 657-664.
- 116 Regan MM, Price KN, Giobbie-Hurder A, Thürlimann B, Gelber RD. Interpreting breast international group 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing Letrozole and Tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer. *Breast Cancer Research* 2011; 13(3): 209.
- 117 Rhiem K, Schmutzler RK. Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms. *Onkologie* 2015; 21: 202–210.
- 118 Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators-mechanisms of action and application to clinical practice. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(7): 618–629.
- 119 Risikostrukturausgleichsverordnung nach § 91 Absatz 4 gemäß § 137f fünftes Sozialgesetzbuch. Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Brustkrebs. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses 2005.
- 120 Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Brustkrebs. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html; 06.04.2015.
- 121 Rossmannith WG, Rübberdt W. Neuroendokrinologie der Menopause: Wie entstehen Hitzewallungen? *Journal für Gynäkologische Endokrinologie* 2009; 3(3): 29-38.
- 122 Sarić A, Balog T, Sobocanec S, Kusić B, Sverko V, Rusak G, Likić S, Bubalo D, Pinto B, Reali D, Marotti T. Antioxidant effects of flavonoid from Croatian *Cystus incanus* L. rich bee pollen. *Food and Chemical Toxicology* 2009; 47(3): 547-554.

- 123 Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints. *Climacteric* 2000; 3(1): 59-64.
- 124 Schulgen G, Schumacher M. *Methodik klinischer Studien: methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung (Statistik und ihre Anwendungen)*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 2008; 305-308.
- 125 Serra BJ, Soliva TM, Centelles LE. Evaluation of polyphenolic and flavonoid compounds in honeybee-collected pollen produced in Spain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2001; 49(4): 1848-1853.
- 126 Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clinic Proceedings* 2002; 77(11): 1207-1218.
- 127 Shen X, Du Y, Yan L, Xia Y, Yan H, Han G, Guo Y, Shi X. Acupuncture for treatment of climacteric syndrome – a report of 35 cases. *Journal of Traditional Chinese Medicine* 2005; 25(1): 3–6.
- 128 Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavoie BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(23): 4280–4290.
- 129 Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N. Guidelines for pathology – supplement to European guidelines for quality assurance in mammography screening. Report by the Pathology Working Group of the European Community. *Pathologie* 1997; 18(1): 71-88.
- 130 Sousa-E-Silva EP, Conde DM, Costa-Paiva L, Martinez EZ, Pinto-Neto AM. Cardiovascular risk in middle-aged breast cancer survivors: a comparison between two risk models. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* 2014; 36(4): 157-162.
- 131 Stauber M, Weyerstahl T. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2005; 371.

- 132 Stauber M, Weyerstahl T. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2005; 381.
- 133 Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 1991; 265(15): 1985-1990.
- 134 Steward BW, Kleihues P. World cancer report. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press 2003.
- 135 Szanto E, Gruber D, Sator M, Knogler W, Huber JC. Plazebokontrollierte Untersuchung von Melbrosia zur Behandlung klimakterischer Beschwerden. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1994; 144: 130–133.
- 136 Temel S, Lin W, Lakhani S, Jennes L. Expression of estrogen receptor- alpha and cFos in norepinephrine and epinephrine neurons of young and middle-aged rats during the steroid-induced luteinizing hormone surge. *Endocrinology* 2002; 143(10): 3974–3983.
- 137 Thomas AJ, Ismail R, Taylor-Swanson L, Cray L, Schnall JG, Mitchell ES, Woods NF. Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas* 2014; 78(4): 263-276.
- 138 Tremblay A, Sheeran L, Aranda SK. Psychoeducational interventions to alleviate hot flashes: a systematic review. *Menopause* 2008; 15: 193-202.
- 139 Uhl B. Gynäkologie und Geburtshilfe compact. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2006; 674.
- 140 Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health and Quality of Life Outcomes* 2005; 3: 47–56.

- 141 Valois BAD, Young TE, Robinson N, McCourt C, Maher EJ. Using traditional acupuncture for breast cancer-related hot flashes and night sweats. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2010; 16(10): 1047–1057.
- 142 Villaseca P. Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice. *Climacteric* 2012; 15(2): 115-124.
- 143 Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B, Ball RM, Pegg J, Pocock JR, Nunez R, Peterson E, Jakary S, Levine RA. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(4): 634–640.
- 144 Wellek S, Blettner M. On the proper use of the crossover design in clinical trials. *Deutsches Ärzteblatt International* 2012; 109(15): 276–281.
- 145 White JW, Crane E. *Composition of honey. A comprehensive survey.* London: Heinemann 1979.
- 146 Willich SN. Randomisierte kontrollierte Studien: pragmatische Ansätze erforderlich. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103(39): A-2524 / B-2185 / C-2107.
- 147 Willix DJ, Molan PC, Harfoot CG. A comparison of the sensitivity of wound-infecting species of bacteria to the antibacterial activity of Manuka honey and other honey. *Journal of Applied Bacteriology* 1992; 73(5): 388-394.
- 148 Winther K, Hedman C. Assessment of the effects of the herbal remedy Femal on the symptoms of premenstrual syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Current Therapeutic Research* 2002; 63(5): 344–353.
- 149 Winther K, Rein E, Hedman C. Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *Climacteric* 2005; 8(2): 162–170.

- 150 Woodward S, Freedman RR. The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep. *Sleep* 1994; 17(6): 497–501.
- 151 Yaacob NS, Nengsih A, Norazmi MN. Tualang honey promotes apoptotic cell death induced by Tamoxifen in breast cancer cell lines. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; 2013: 989841.
- 152 Yaghoobi N, Al-Waili N, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh SM, Abasalti Z, Yaghoobi Z, Yaghoobi F, Esmaeili H, Kazemi-Bajestani SM, Aghasizadeh R, Saloom KY, Ferns GA. Natural honey and cardiovascular risk factors; effects on blood glucose, cholesterol, triacylglycerole, crp, and body weight compared with sucrose. *Scientific World Journal* 2008; 8: 463–469.
- 153 Zaid SS, Sulaiman SA, Sirajudeen KN, Othman NH. The effects of Tualang honey on female reproductive organs, tibia bone and hormonal profile in ovariectomised rats – animal model for menopause. *Biomed Central Complementary and Alternative Medicine* 2010; 10: 82.
- 154 Zczesna T, Rybak-Chmielewska H, Chmielewski W. Sugar composition of pollen loads harvested at different periods of the beekeeping season. *Journal of Apicultural Science* 2002; 46(2): 107–115.

8.2 Internetbasierte Quellen und Datenbanken

Tabelle 14: Internetbasierte Quellen und Datenbanken

Name	Internetadresse	Verwendungszweck
National Centre for Biotechnology Information / Pubmed	www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/	Literaturrecherche
Aerzteblatt	www.aerzteblatt.de	Therapeutische Leitlinien Planung Studiendesign
Deutsches Arznei- prüfungsinstitut e.V.	www.dapi.de	Medikamenteninformationen
Arzneitelegramm	www.arznei-telegram.de	Medikamenteninformationen
Doccheck	www.doccheck.de	Medizinische Enzyklopädie
Wikipedia	www.wikipedia.de	Online Enzyklopädie
PharmaWiki	www.pharmawiki.ch/wiki/	Arzenimittelinformationen

9 Anhänge

9.1 Veröffentlichter Aufruf zur Bildung des Studienkollektives

Neue Ansätze zur Behandlung der Nebenwirkungen der Hormontherapie bei Brustkrebs-Studienteilnehmerinnen gesucht

Eine antihormonelle Behandlung kann die Heilungschancen bei hormonabhängigem Brustkrebs verbessern, ist aber mit unerwünschten Wirkungen vergesellschaftet, insbesondere Hitzewallungen und Knochenschmerzen. Diese Nebenwirkungen können so schwerwiegend sein, dass betroffene Frauen die Behandlung frühzeitig beenden und so ihre Heilungschancen verringern. Konventionelle Maßnahmen, die diese Beschwerden bei Brustkrebspatientinnen lindern könnten, beeinträchtigen möglicherweise die Wirksamkeit der Hormontherapie und sollten daher nicht angewendet werden. Andere Ansätze wie Akupunktur oder die Gabe von Vitamin E sind oft nur begrenzt wirksam. Neuere Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, dass Bienenprodukte diese Beschwerden bei gesunden Frauen mit Wechseljahresbeschwerden lindern sollen, ohne dass die Hormontherapie beeinträchtigt wird. Doch bevor man diese Behandlungsoption empfehlen kann, sind Studien zur Wirksamkeit auch in Verbindung mit antihormoneller Therapie wichtig. Eine solche Studie wurde an der Universitätsfrauenklinik Gießen konzipiert und der hiesigen Ethikkommission genehmigt. Auch die Kommission für Präventive und Integrative Onkologie (PRIO) der Deutschen Krebsgesellschaft hat ein positives Votum für diese Studie abgegeben. Mit Unterstützung der Dr. Abel-Stiftung ist es nun möglich, diese auch durchzuführen.

Für diese Studie werden 60 Frauen nach Brustkrebsoperation, bei denen aktuell eine ergänzende (adjuvante) Behandlung eines Mammakarzinoms mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer erfolgt und die sehr unter den typischen Nebenwirkungen (Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Gelenk und Knochenbeschwerden) leiden. Diese Frauen werden gebeten, für einen Zeitraum von 2 Wochen besondere Bienenprodukte in ihren Ernährungsplan einzubauen, um zu prüfen, ob diese geeignet sind, die genannten Beschwerden zu lindern. Frauen, die bereit sind, sich an dieser Studie zu beteiligen und die nicht an Allergien gegenüber Bienenprodukten (Honig, Pollen) leiden, werden gebeten, sich baldmöglichst mit der Studienleitung in Verbindung zu setzen.

9.2 Menopause Rating Scale II Fragebogen

Welche der folgenden Beschwerden haben Sie zur Zeit?
 Kreuzen Sie bitte jede Beschwerde an und wie stark Sie davon betroffen sind. Wenn Sie eine Beschwerde nicht haben, kreuzen Sie bitte „keine“ an.

Beschwerden:

	keine	leicht	mittel	stark	sehr stark
	-----	-----	-----	-----	-----
	Punktwert = 0	1	2	3	4
1. Wallungen, Schwitzen (Aufsteigende Hitze, Schweißausbrüche)	<input type="checkbox"/>				
2. Herzbeschwerden (Herzklopfen, Herzrasen, Herzstolpern, Herzbeklemmungen)	<input type="checkbox"/>				
3. Schlafstörungen (Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, zu frühes Aufwachen)	<input type="checkbox"/>				
4. Depressive Verstimmung (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen)	<input type="checkbox"/>				
5. Reizbarkeit (Nervosität, innere Anspannung, Aggressivität)	<input type="checkbox"/>				
6. Ängstlichkeit (innere Unruhe, Panik)	<input type="checkbox"/>				
7. Körperliche und geistige Erschöpfung (allgemeine Leistungsminderung, Gedächtnisminderung, Konzentrationsschwäche, Vergeßlichkeit)	<input type="checkbox"/>				
8. Sexualprobleme (Veränderung des sexuellen Verlangens, der sexuellen Betätigung und Befriedigung)	<input type="checkbox"/>				
9. Harnwegsbeschwerden (Beschwerden beim Wasserlassen, häufiger Hamdrang, unwillkürlicher Hamabgang)	<input type="checkbox"/>				
10. Trockenheit der Scheide (Trockenheitsgefühl oder Brennen der Scheide, Beschwerden beim Geschlechtsverkehr)	<input type="checkbox"/>				
11. Gelenk- und Muskelbeschwerden (Schmerzen im Bereich der Gelenke, rheuma-ähnliche Beschwerden)	<input type="checkbox"/>				

Abbildung 21: Enthalten sind vier somatisch-vegetative (Item 1, 2, 7, 11), vier psychologische (Item 3-6) und drei urologische (Item 8-10) Fragestellungen.

9.3 Karnofsky Index

Die konkrete Abstufung des Index ist folgend einzusehen.

Tabelle 15: Karnofsky-Index zur Erfassung des körperlichen Funktionsniveaus und deren Limitationen durch das Mammakarzinom [139]

Karnofsky-Index	
100%	Normale körperliche Aktivität
90%	Nur geringe Einschränkung der körperlichen Aktivität
80%	Normale Aktivität nur mit Anstrengung
70%	Versorgt sich selbstständig, jedoch keine aktive Arbeit möglich
60%	Zeitweilige Hilfe notwendig, versorgt sich im Allgemeinen selbst
50%	Häufig Hilfe notwendig, häufig medizinische Betreuung
40%	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe notwendig
30%	Dauernd bettlägerig, geschulte Krankenpflege notwendig, keine Lebensgefahr
20%	Schwer krank, Hospitalisation notwendig, aktive supportive Maßnahmen nötig, um das Leben zu erhalten
10%	Moribund
0%	Tod

10 Publikationsverzeichnis

Teile dieser Arbeit wurden in folgender Originalarbeit im Juli 2015 veröffentlicht:

Münstedt K, Voss B, Kullmer U, Schneider U, Hübner J. Bee pollen and honey for the alleviation of hot flashes and other menopausal symptoms in breast cancer patients. *Molecular and Clinical Oncology* 2015; 3: 869-874.

Einsichtnahme online unter:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4486804/>

11 Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

12 Danksagung

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern, Geschwistern, Großeltern, meiner Freundin sowie allen weiteren Freundinnen, Freunden und Mitbewohnern von Gießen bis nach Braunschweig danken. Ihr habt mich mit voller Tatkraft unterstützt, über die Jahre des Studiums und der Dissertation begleitet und mir nicht nur bei der Korrektur dieser Arbeit, sondern besonders auch durch eure unnachgiebige Motivation und aufbauenden Worte zur Seite gestanden. Vielen Dank!

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Karsten Münstedt, danke ich besonders für die motivierende Zusammenarbeit, für die Begutachtung meiner Arbeit sowie für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation in der Abteilung „Frauenheilkunde und Geburtshilfe“ der Gynäkologie des Universitätsklinikums Gießen. Für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, für die Bereitschaft der unterstützenden Betreuung, für Kritik und Anregung und die inspirierende Zusammenarbeit gebührt ihm ebenfalls besonderer Dank.

Weiterhin möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Frauenklinik und des Kliniklabors für die stets angenehme und freundliche Arbeitsatmosphäre sowie für die vielen hilfreichen Ratschläge bei methodischen Fragestellungen bedanken.

Insbesondere danke ich Frau Ursula Schneider, welche mir mit Rat und Tat zur Seite stand und mir organisatorisch im Rahmen der Datenerhebung eine wahre Stütze war. Mein Dank richtet sich auch an Herrn Uwe Kullmer und Frau Jutta Hübner, für ihre Beiträge zur Ausarbeitung der Publikation zum Thema.

Zusätzlich möchte ich Herrn Prof. Dr. Pons-Kühnemann, Frau Christine Scheibelhut sowie Frau Siech aus dem Institut für medizinische Informatik ganz herzlich danken. Die fundierte Beratung in vielen Fragen der Statistik trug wesentlich zum mathematischen Gelingen der Arbeit bei.

Vielfacher Dank gebührt natürlich allen Studienteilnehmerinnen für ihre engagierte Partizipation und der Dr. Abel Stiftung für die finanzielle Unterstützung dieser Studie.