



## Soja-Isoflavone als erstes Mittel der Wahl gegen vasomotorische Beschwerden in der Menopause

**Abstract:** Der Zusammenhang zwischen einer vermehrten Aufnahme von Isoflavonen und einem Rückgang der menopausalen Hitzewallungen wurde erstmals 1992 beschrieben und basiert auf der Tatsache, dass Frauen weniger Hitzewallungen in Ländern mit einer sojareichen Ernährung haben (Adlercreutz et al. 1992). Seither wurden zahlreiche klinische Studien mit verschiedenen Isoflavonquellen präsentiert, einschließlich Soja und Rotklee. So gut wie alle Studien mit einem adäquaten Design zeigen ein günstiges Ergebnis bei der Einnahme von Isoflavonen (Kurzer 2008). Eine umfassende Risikobewertung (EFSA 2015) kommt unter Auswertung von zahlreichen Humanstudien zu dem Ergebnis, dass es keine Anzeichen für unerwünschte Wirkungen auf Brustdrüse, Gebärmutter und Schilddrüse durch eine potentielle Wechselwirkung mit Isoflavonen gibt. Die Langzeitsicherheit wurde für eine tägliche Einnahme von bis zu 150mg Isoflavone über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren nachgewiesen. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass eine hohe Isoflavonzufuhr vorbeugend gegen Brustkrebs wirkt (Boucher et al. 2013, Iwasaki et al. 2008, Verheus et al. 2007, Wu et al. 2008). Klinische Ergebnisse zeigen, dass eine Einnahme von Isoflavonen sogar während einer Brustkrebsbehandlung mit Tamoxifen oder Anastrozol von Vorteil sein kann.

*Gynecological Endocrinology 2016 Mar 4:1-4. [Epub ahead of print]*

### Behördliche Beurteilung

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit beendete vor kurzem eine langanhaltende Debatte über die klinische Bedeutung von hypothetischen Risiken von Isoflavonen für die Gesundheit von Frauen in der Menopause (EFSA 2015). Die Risikobewertung erbrachte keine Hinweise auf negative Wirkungen auf Brustdrüse, Gebärmutter und Schilddrüse bei einer täglichen Aufnahme von 35–150mg an Isoflavonen in Form von Nahrungsmitteln oder Supplementierung. Dieses umfangreiche Review bestätigte insbesondere NICHT die Hypothese, dass nach der täglichen Aufnahme von 150mg Isoflavon über einen Zeitraum von bis zu 30 Monaten „Phytoöstrogene“ eine Brustkrebs oder Gebärmutterkrebs fördernde Wirkung haben. Dies ist weniger überraschend, sind doch Isoflavone keine „Phytoöstrogene“, sondern vielmehr selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren („Phyto-SERMs“). Sie aktivieren den Östrogenrezeptor-beta, dessen Aufgabe es ist, vor überschießenden Effekten von Östrogen zu schützen und die ER-alpha induzierte Zellteilung zu bremsen. Angesichts dieses eindeutigen Gutachtens der EFSA sollte sich die Aufmerksamkeit jetzt wieder der Wirksamkeit von Isoflavon-hältigen Präparaten gegen menopausale Beschwerden zuwenden.

Die Nordamerikanische Menopause Gesellschaft (NAMS) hatte 2011 in ihrem Bericht die Wirksamkeit von Isoflavonen

gegen Hitzewallungen bestätigt und dies an vorwiegend kaukasischen Frauen in den frühen Wechseljahren mit mindestens vier Hitzewallungen pro Tag nachgewiesen (NAMS 2011). Dieses Ergebnis untermauerte die Empfehlung von 2004, die bei Frauen mit leichten vasomotorischen Symptomen zuerst eine Anpassung des Lebensstils vorsah, und danach eine Behandlung mit einem nicht verschreibungspflichtigen Mittel wie etwa Isoflavonen (NAMS 2004). Die Internationale und Österreichische Menopausegesellschaft (Clementi et al. 2005) hatte ebenfalls ein Positionspapier veröffentlicht, in dem die vorhandenen Nachweise für die Wirksamkeit von Isoflavonen gegen leichte bis mäßig starke menopausale Hitzewallungen als Evidenzgrad I klassifiziert wurden. Als Alternative zu einer Hormonersatztherapie werden Isoflavone als erstes Mittel der Wahl empfohlen.

### Wirksamkeit gegen menopausale Hitzewallungen

Die Wirksamkeit von Isoflavonen wurde in klinischen Studien nachgewiesen und in Meta-Analysen und Reviews bestätigt (Chen et al. 2014; Hooper et al. 2009; Howes et al. 2006; Lethaby et al. 2013; Li et al. 2015; Messina and Hughes 2003; Messina 2014; Thomas et al. 2014; Williamson-Hughes et al. 2006). Die Wirkung hängt offensichtlich

nicht davon ab, aus welcher Quelle die Isoflavone stammen: Positive Ergebnisse wurden mit Soja-Lebensmitteln (Albertazzi et al. 1998), Soja- oder Rotklee-Extrakten (Cheng et al. 2007; Drapier-Fauré et al. 2002; Imhof et al. 2008; Li-povac et al. 2012; Mainini et al. 2013; Petri Nahas et al. 2004; Scambia et al. 2000; Ye et al. 2012) und mit isolierten Isoflavonen (Crisafulli et al. 2004; D'Anna et al. 2007; D'Anna et al. 2009; Evans et al. 2011; Han et al. 2002; Nahas et al. 2007) erzielt.

Die Meta-Analyse von Hooper ergab eine durchschnittliche Verbesserung der Wechselbeschwerden um rund 20% gegenüber der Wirkung von Placebos. Eine der zurzeit größten Meta-Analysen stammt von Taku et al. (2012) und umfasst 19 Studien mit Daten zur Stärke und/oder Häufigkeit von Hitzewallungen. Sie kam zu dem Ergebnis, dass durch die Einnahme von Soja-Isoflavonen über einen Zeitraum von 6 Wochen bis 12 Monaten Hitzewallungen um mehr als 20% weniger häufig auftraten als bei der Einnahme von Placebos (95% CI: -28,38 bis -12,86;  $p < 0,00001$ ). Soja-Isoflavone verringerten auch die Stärke der Hitzewallungen um mehr als 26% im Vergleich zu Placebo (95% CI: -42,23 bis -10,15,  $p = 0,001$ ). Die Analyse ergab, dass in längeren Versuchsstudien (mehr als 12 Wochen) ein rund drei Mal größerer Rückgang bei der Häufigkeit von Hitzewallungen zu beobachten war als in kürzeren Versuchsstudien. Isoflavon-Nahrungsergänzungsmittel mit mehr als 18,8mg Genistein (der Median für alle Studien) senkten die Häufigkeit von Hitzewallungen mehr als doppelt so stark wie Nahrungsergänzungsmittel mit einer geringeren Genisteindosis. Beinahe alle Studien in der Meta-Analyse ergaben durchgängig eine Verringerung bei Häufigkeit und Stärke der Hitzewallungen.

Li et al. (2015) fanden ähnliche Ergebnisse bei der Analyse von 16 Studien über die Wirkung von Soja-Isoflavonen gegen menopausale Hitzewallungen. Die maximale Veränderung in Prozenten bei der Reduktion von Hitzewallungen durch Soja-Isoflavone betrug 25,2% nach der Eliminierung des Placeboeffekts und erreichte damit 57% der Maximalwirkung von Estradiol (Emax-Estradiol = 44,9%). Allerdings benötigten die Soja-Isoflavone für die Entfaltung ihrer maximalen Wirkung ein Zeitintervall von 13,4 Wochen (Estradiol benötigte dafür 3,09 Wochen). Soja-Isoflavone zeigten damit im Vergleich zu Estradiol langsamere und weniger stark ausgeprägte Effekte. Studien zur Bewertung der Wirkung von Isoflavonen gegen menopausale Hitzewallungen sollten mindestens 12 Wochen laufen, nach Möglichkeit länger, damit die Maximalwirkung erzielt werden kann.

---

### Wirkung auf die Knochen

---

In der Singapore Chinese Health Study konnte ein geschlechtsspezifischer Zusammenhang zwischen Soja und dem Risiko einer Hüftfraktur bei Frauen festgestellt werden (Koh et al. 2009). Die meisten

mit Soja-Isoflavonen durchgeführten klinischen Studien beobachteten einen Rückgang beim Abbau der Knochenmineraldichte (BMD) bei postmenopausalen Frauen. Mehrere Studien haben eine positive Wirkung von bis zu 6 und 12 Monaten nachgewiesen. Sie verwendeten als Studienvariable BMD und biochemische Knochenumbaumarker und zeigten eine positive Wirkung in Zusammenhang mit dem postmenopausalen Verlust an Knochenmasse. Es gibt eine Zunahme der Knochenmasse oder eine geringere Abnahme der Knochenmasse, gemessen als BMD und Knochenumbaumarker, mit einer allerdings nicht konsistenten Abnahme in Knochenresorptionsmarkern und mit einer Zunahme oder ohne Wirkung in Knochenbildungsmarkern (Atkinson et al. 2004, Chen et al. 2003, Morabito et al. 2002, Marini et al. 2007).

Genistein hatte eine positive Wirkung auf die Knochenmasse bei postmenopausalen Frauen über einen Zeitraum von 24 Monaten (Marini et al. 2007). Genistein (54mg/Tag) und HT (1mg Estradiol in Verbindung mit 0,5mg Norethindron) führten beide zu einem höheren BMD beim Ober-schenkelhals und der Lendenwirbelsäule (Marini et al. 2007). Die einzige epidemiologische Kohortenstudie, die sich mit dem Zusammenhang zwischen einer sojareichen Ernährung und dem Risiko von Knochenbrüchen befasste, zeigte eine inverse Korrelation zwischen der Ernährung mit Soja und der Häufigkeit von Knochenbrüchen (Zhang et al. 2005).

Daher können Soja-Isoflavone vielleicht unter bestimmten Bedingungen die Knochenresorption unterdrücken und den Knochenschwund minimieren. Zwei systematische Reviews und Meta-Analysen von randomisiert kontrollierten Studien über die Aufnahme von Soja-Isoflavonen bei menopausalen Frauen ergaben eine signifikante Verbesserung der Lendenwirbelsäulen-BMD, eine signifikante Abnahme des Desoxypyridinolin im Urin als Knochenresorptionsmarker, eine Verbesserung der Knochenfestigkeit und eine Abnahme des Knochenbruchrisikos, aber keine Wirkung auf die Serum Alkalische Phosphatase und Osteocalcin als Knochenbildungsmarker (Wei et al. 2012). Allerdings werden noch Studien zur Wirksamkeit von Soja-Isoflavonen für die Knochendichte und randomisiert kontrollierte Studien zur Reduktion von Frakturen über einen Mindestzeitraum von 24 Monaten benötigt.

---

### Positive Auswirkungen bei Langzeiteinnahme

---

Die Studie von Zamora-Ros et al. (2013), an der 334.850 europäische Frauen im Alter zwischen 35 und 70 Jahren teilnahmen, zeigte kein erhöhtes Krebsrisiko durch Soja-Isoflavone. Eine Meta-Analyse von Chen et al. (2014), die 35 Studien auswertete, ergab sogar, dass Isoflavone das Risiko einer pre- und postmenopausalen Brustkrebserkrankung signifikant senken.

Eine kanadische Studie von Boucher et al. (2013) kam zu dem Ergebnis, dass die Einnahme einer ho-

hen Dosis an Isoflavon-Nahrungsergänzungsmitteln mit einem niedrigeren Brustkrebsrisiko assoziiert ist.

Die Schutzwirkung von Isoflavonen wurde auch in einer Studie von Verheus et al. (2007) beschrieben, die auf den Daten von 383 holländischen Frauen basiert, und in einer Publikation von Iwasaki et al. (2008), dessen Studie mehr als 24.000 japanische Frauen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren umfasst. Besonders hervorzuheben ist die umgekehrte Korrelation zwischen der Einnahme von Genistein und dem Brustkrebsrisiko: Wu et al. (2008) errechnete eine 16%-ige Abnahme des relativen Brustkrebsrisikos pro 10mg eingenommenen Genisteins.

In einer kürzlich durchgeführten randomisiert kontrollierten Studie von Alekel et al. (2015) erhielten 224 Frauen 80 bzw. 120mg Isoflavone über drei Jahre. Diese Zufuhr führte zu keinen Veränderungen bei der Dicke der Gebärmutter-schleimhaut oder bei den Schilddrüsenhormonen.

---

### Anwendung bei Frauen mit Brustkrebs-historie

---

Kürzlich ergab eine doppelblinde, randomisierte 12-monatige Soja-Interventionsstudie, an der ehemalige Brustkrebspatientinnen und Frauen aus Hochrisikogruppen teilnahmen, keine negativen Auswirkungen auf die fibroglanduläre Gewebedichte der Brust im MRT oder auf die Dichte des Brustgewebes in der Mammografie (Wu et al. 2015).

Es gibt keine Anzeichen für eine Kontraindikation isoflavonhaltiger Präparate bei Frauen mit einer früheren Brustkrebserkrankung oder die sich gerade einer Behandlung mit Tamoxifen oder Anastrozol unterziehen. Eine relativ neue Studie lässt darauf schließen, dass die Einnahme von Isoflavonen bei Brustkrebspatientinnen mit lebensverlängernder Wirkung assoziiert ist (Marini et al. 2008; Shu et al. 2009). Shu et al. (2009) fanden heraus, dass bei einer Ernährung mit Soja-lebensmitteln, die Zufuhr von Sojaprotein und/oder Soja-Isoflavonen in inverser Korrelation zur Sterblichkeitsrate und einem Krebsrezidiv steht. Der Risikoquotient (Hazard Ratio) für ein Rezidiv betrug für das höchste Quartil der Sojaproteinaufnahme 0,67 (95% CI 0,52–0,84) im Vergleich zum niedrigsten Quartil. Die multivariat angepasste Sterblichkeitsrate betrug 13,1 bzw. 9,2% und die fünfjährige Rezidivrate lag bei 13,0 bzw. 8,9% für Frauen in den untersten und höchsten Quartilen für die Sojaproteinaufnahme. Eine höhere Aufnahme von Isoflavonen führt bei Brustkrebspatientinnen zu einer eindeutig besseren Prognose. Die bessere Prognose war bei Frauen mit ER(-) und mit ER(+) Brustkrebs ersichtlich und traf unabhängig von der Einnahme von Tamoxifen zu. Sojaprotein und Isoflavone korrelieren beide mit der krankheitsfreien Überlebenszeit. Die beste Wirkung wurde bei einer täglichen Einnahme von rund 11g Sojaprotein oder mit 30–70mg Isoflavone verzeichnet. Es gab keinen Unterschied zwischen pre- oder postmenopausalen Frauen.

Ebenso zeigten große Fall-Kontroll-Studien keine Beeinträchtigung der Krebstherapie (Boyapati et al. 2005; Fink et al. 2007). Eine Kohortenstudie an 1.954 Brustkrebspatientinnen erbrachte nicht nur eine geringere Rezidivrate, sondern auch keine unerwünschte Wechselwirkung mit Tamoxifen (Guha et al. 2009). Die Studie betonte ausdrücklich die positive Wirkung bei Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs, und damit bei einer Krebsform, auf die Östrogene wachstumsfördernd wirken.

Wu et al. (2007) führten eine Querschnittstudie an amerikanischen Frauen asiatischer Herkunft mit Brustkrebs durch, die Tamoxifen einnahmen (n=380),

um den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Soja und den zirkulierenden Tamoxifenspiegeln und seinen Stoffwechselprodukten (N-Des-methyl tamoxifen [N-DMT], 4-Hydroxytamoxifen [4-OHT], und 4-Hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen [Endoxifen]) zu untersuchen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln von Tamoxifen und seinen Stoffwechselprodukten und die auf Eigenangaben beruhende Sojaaufnahme oder die Serumspiegel der Isoflavone gefunden werden.

Synergistische Effekte wurden aus einer von Kang et al. (2010) durchgeführten Studie abgeleitet, in der die Auswirkung von Soja-Isoflavonen


auf die Brustkrebsbehandlung mit Anastrozol untersucht wurde. Die Aufnahme von Isoflavonen wirkte sich nicht auf die Sterblichkeitsrate aus und senkte signifikant die Brustkrebs-Rezidivrate während der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit.

Diese Ergebnisse weisen alle auf potentielle Vorteile durch eine Isoflavonzufuhr für Brustkrebspatientinnen mit und ohne Behandlung mit Tamoxifen oder Anastrozol hin. Auch wenn noch weitere Studien wünschenswert sind, rechtfertigen die aktuellen klinischen Daten nicht länger Brustkrebspatientinnen von der Einnahme von Isoflavonen abzuraten.

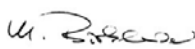
## Schlussfolgerungen zu Isoflavonen und menopausalen Hitzewallungen:

- Die Wirksamkeit von Isoflavonen gegen menopausale Hitzewallungen wurde in unabhängigen Meta-Analysen bestätigt und mit dem Evidenzgrad 1a klassifiziert.
- Isoflavone reduzieren die Häufigkeit und die Stärke von Hitzewallungen um rund 25% besser als Placebos und erreichen damit 57% der Wirkung von Östrogensatzpräparaten.
- Die maximale Wirkung tritt bei Isoflavonen erst später ein als bei einer Östrogenbehandlung. Das ist eine wichtige Information für die Patientinnen. Auf der Risikoseite gibt es kaum negative Wirkungen und eine hohe Patienten-Compliance ist zu erwarten.
- Zusätzliche positive Auswirkungen können für die Knochen erwartet werden.
- Eine hohe Zufuhr von Isoflavonen wird mit einem niedrigeren Brustkrebsrisiko assoziiert.
- Langzeitstudien an Brustkrebspatientinnen zeigen Vorteile bei der Aufnahme von Soja, die sich in einer niedrigeren Rezidivrate und keinen unerwünschten Wechselwirkungen bei der Behandlung mit Tamoxifen und Anastrozol niederschlagen. Brustkrebspatientinnen sollte nicht länger von der Einnahme von Isoflavonen abgeraten werden.
- Die Langzeitsicherheit für hormonabhängiges Gewebe wie Brust, Gebärmutter und Schilddrüse wurde von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) bestätigt. Isoflavone in einer Konzentration von bis zu 150 mg täglich und über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren sind sicher.

Isoflavone können somit als erstes Mittel der Wahl bei der Behandlung von natürlichen Hitzewallungen in den Wechseljahren empfohlen werden.



Priv.-Doz. Mag. Pharm.  
**Dr. Karin Ardjomand-Wölkart**  
Das Institut für Pharmazeutische  
Wissenschaften, Karl-Franzens-Universität,  
Graz, Österreich



**Prof. Dr. Martin H. Birkhäuser**  
Abteilung für Gynaekologische Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin,  
Universitäts-Frauenklinik, Bern, Schweiz



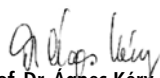
**Prof. DDr. Dr. h.c. Andrea R. Genazzani, FRCOG**  
Präsident der European Society  
of Gynaecology, Italien



**Univ.-Prof.  
Dr. Doris Maria Gruber**  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,  
MedUni Wien, Österreich




**Univ.-Prof.  
DDr. Johannes Huber**  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,  
MedUni Wien, Austria



**Prof. Dr. Ágnes Kéry Ph.D**  
Präsidentin der Ungarischen Gesellschaft  
für Phytotherapie, Ungarn



**Univ.-Prof. Dr.  
Dr. h.c. Heinz Kölbl**  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,  
MedUni Wien, Austria



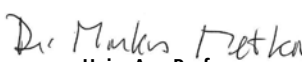
**Prof. Dr. Samo Kreft, M.Pharm**  
Vorsitzender des pharmakognostischen und  
phytochemischen Labors, Pharmazeutische Fakultät  
der Universität Laibach, Slowenien



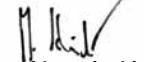
**Univ.-Prof.  
Dr. Sepp Leodolter**  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,  
MedUni Wien, Austria



**Dr. Doris Linsberger**  
Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe,  
Niederösterreich, Austria



**Univ.-Ass. Prof.  
Dr. Markus Metka**  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,  
MedUni Wien, Austria



**Dr. Mathias Schmidt**  
1. Vorsitzender der Isoflavone-  
Forschungsinitiative, Mattisies,  
Germany



**Prof. Dr. Tommaso Simoncini**  
Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie,  
Institut für klinische und experimentelle Medizin,  
Universität Pisa, Italien



**Prim. Dr. Lucija Vrabič Dežman**  
Präsidentin der Slowenischen Menopause  
Gesellschaft, Präsidentin des Organisationskomitees  
der Menopause Schule, Slowenien

REFERENZEN:

Adlercreutz, H., Hamalainen, E., Gorbach, S. & Goldin, B. 1992. Dietary phyto-oestrogens and the menopause in Japan. *Lancet*, 339, 1233.

Albertazzi, P., Pansini, F., Bonaccorsi, G., Zanotti, L., Forini, E. & De Aloysio, D. 1998. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol*, 91, 6-11.

Alekel, D., Genschel, U., Koehler, K., Hofmann, H., Van Loan, M., Beer, B., Hanson, L., Peterson, C. & Kurzer, M. 2015. Soy Isoflavones for Reducing Bone Loss Study: effects of a 3-year trial on hormones, adverse events, and endometrial thickness in postmenopausal women. *Menopause*, 22, 185-197.

Atkinson C, Compston JE , Day NE et al., The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebocontrolled,trial. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:326-333.

Boucher, B., Cotterchio, M., Anderson, L., Kreiger, N., Kirsh, V & Thompson, L. 2013. Use of isoflavone supplements is associated with reduced postmenopausal breast cancer risk. *Int J Cancer*, 132, 1439-1450.

Boyapati, S., Shu, X., Ruan, Z., Dai, Q., Cai, Q., Gao, Y. & Zheng, W. 2005. Soyfood intake and breast cancer survival: a followup of the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat*, 92, 11-17.

Chen YM, Ho SC, Lam SS et al., Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a doubleblind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4740-4747.

Chen, M., Lin, C. & Liu, C. 2014. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*, 1-21

Cheng, G., Wilczek, B., Warner, M., Gustafsson, J. & Landgren, B. 2007. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause*, 14, 468-473.

Clementi, W., Cross, H., Fischl, F., Foth, D., Freude, G., Huber, J., Jungbauer, A., Kleine-Gunk, B., Krenn, L., Leodolter, S., Metka, M., Reuss, F., Schindler, A. & Tscherne, G. 2005. Konsensus: Phytoöstrogene. Ergebnis eines Experten-Konsensus unter Patronanz der Österreichischen Menopause und Andropause Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie (Wien, 21.5.2005). *Frauenarzt*, 46, 996-999.

Crisafulli, A., Marini, H., Bitto, A., Altavilla, D., Squadrito, G., Romeo, A., Adamo, E., Marini, R., D'Anna, R., Corrado, F., Bartolone, S., Frisina, N. & Squadrito, F. 2004. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause*, 11, 400-404.

D'Anna, R., Cannata, M., Atteritano, M., Cancellieri, F., Corrado, F., Baviera, G., Triolo, O., Antico, F., Gaudio, A., Frisina, N., Bitto, A., Polito, F., Minutoli, L., Altavilla, D., Marini, H. & Squadrito, F. 2009. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*, 14, 648-655.

D'Anna, R., Cannata, M. L., Marini, H., Atteritano, M., Cancellieri, F., Corrado, F., Triolo, O., Rizzo, P., Russo, S., Gaudio, A., Frisina, N., Bitto, A., Polito, F., Minutoli, L., Altavilla, D., Adamo, E. & Squadrito, F. 2009. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*, 16, 301-306.

Drapier Faure, E., Chantre, P. & Mares, P. 2002. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*, 9, 329-334.

EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food (ANS). 2015. Risk assessment for peri- and postmenopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA J*. 13: 4246.

Evans, M., Elliott, J., Sharma, P., Berman, R. & Guthrie, N. 2011. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*, 68, 189-196.

Fink, B., Steck, S., Wolff, M., Britton, J., Kabat, G., Gaudet, M., Abrahamson, P., Bell, P., Schroeder, J., Teitelbaum, S., Neugut, A. & Gammon, M. 2007. Dietary Flavonoid Intake and Breast Cancer Survival among Women on Long Island. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 16, 2285-2292.

Guha, N., Kwan, M., Quesenberry, C., Jr., Weltzien, E., Castillo, A. & Caan, B. 2009. Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat*, 118, 395-405.

Han, K., Soares, J., Jr., Haidar, M., de Lima, G. & Baracat, E. 2002. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*, 99, 389-394.

Hooper, L., Ryder, J., Kurzer, M., Lampe, J., Messina, M., Phipps, W. & Cassidy, A. 2009. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 15, 423-440.

Howes, L., Howes, J. & Knight, D. 2006. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 55, 203-211.

Imhof, M., Gocan, A., Imhof, M. & Schmidt, M. 2008. Improvement of menopausal symptoms by soy isoflavones: A randomized, double-blind study. *Planta Med*, 74, 928.

Iwasaki, M., Inoue, M., Otani, T., Sasazuki, S., Kurahashi, N., Miura, T., Yamamoto, S. & Tsugane, S. 2008. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: A nested case-control study from the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. *J Clin Oncol*, 26, 1677-1683.

Kang, X., Zhang, Q., Wang, S., Huang, X. & Jin, S. 2010. Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ*, 182, 1857-1862.

Koh WP, Wu AH, Wang R et al., Gender-specific Associations Between Soy and Risk of Hip Fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol* 2009; 170:901-909.

Kurzer, M. 2008. Soy consumption for reduction of menopausal symptoms. *Inflammopharmacology*, 16, 227-229.

Lethaby, A., Marjoribanks, J., Kronenberg, F., Roberts, H., Eden, J. & Brown, J. 2013. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, CD001395.

Li, L., Lv, Y., Xu, L. & Zheng, Q. 2015. Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flushes. *Br J Clin Pharmacol*, 79, 593-604.

Lipovac, M., Chedraui, P., Gruenhot, C., Gocan, A., Kurz, C., Neuber, B. & Imhof, M. 2012. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecological Endocrinology*, 28, 203-207.

Mainini, G., Torella, M., Di Donna, M., Esposito, E., Ercolano, S., Correa, R., Cucinella, G., Stradella, L., Luisi, A., Basso, A., Cerreto, F. V., Cicatiello, R., Matteo, M. & De Franciscis, P. 2013. Nonhormonal management of postmenopausal women: effects of a red clover based isoflavones supplementation on climacteric syndrome and cardiovascular risk serum profile. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 40, 337-341.

Marini, H., Bitto, A., Altavilla, D., Burnett, B., Polito, F., Di Stefano, V., Minutoli, L., Atteritano, M., Levy, R., D'Anna, R., Frisina, N., Mazzaferro, S., Cancellieri, F., Cannata, M., Corrado, F., Frisina, A., Adamo, V., Lubrano, C., Sansotta, C., Marini, R., Adamo, E. & Squadrito, F. 2008. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 4787-4796.

Marini H, Minutoli L, Polito F et al: Effects of phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2007; 146:839-847.

Messina, M. & Hughes, C. 2003. Efficacy of soyfoods and soybean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency. *J Med Food*, 6, 1-11.

Messina, M. 2014. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *Am J Clin Nut* 100(Suppl.1): 423S-430S.

Morabito N, A Crisafulli, C Vergara et al., Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind, placebo controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1904-1912

Nahas, E., Nahas-Neto, J., Orsatti, F., Carvalho, E., Oliveira, M. & Dias, R. 2007. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas*, 58, 249-258.

NAMS 2004. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms. Position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 11: 11-33.

NAMS 2011. Isoflavones Report: The role of soy isoflavones in menopausal health. Report of the North American Menopause Society/Wulf H.Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 18: 732-753.

Petri Nahas, E., Nahas Neto, J., De Luca, L., Traiman, P., Pontes, A. & Dalben, I. 2004. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas*, 48, 372-380.

Scambia, G., Mango, D., Signorile, P., Anselmi Angeli, R., Palena, C., Gallo, D., Bombardelli, E., Morazzoni, P., Riva, A. & Mancuso, S. 2000. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause*, 7, 105-111.

Shu, X., Zheng, Y., Cai, H., Gu, K., Chen, Z., Zheng, W. & Lu, W. 2009. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA*, 302, 2437-2443.

Taku, K., Melby, M., Kronenberg, F., Kurzer, M. & Messina, M. 2012. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flush frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*, 19, 776-790.

Thomas, A., Ismail, R., Taylor-Swanson, L., Cray, L., Schnall, J., Mitchell, E. & Woods, N. 2014. Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flushes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas*, 78, 263-276.

Verheus, M., van Gils, C., Keinan-Boker, L., Grace, P., Bingham, S. & Peeters, P. 2007. Plasma phytoestrogens and subsequent breast cancer risk. *J Clin Oncol*, 25, 648-655.

Wei P, Liu M, Chen Y, Chen DC: Systematic review of soy isoflavones supplements on osteoporosis in women. *Asian Pac J Trop Med*. 2012; 3:243-248.

Williamson-Hughes, P., Flickinger, B., Messina, M. & Empie, M. 2006. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flush symptoms: a critical review of published studies. *Menopause*, 13, 831-839.

Wu, A., Pike, M., Williams, L., Spicer, D., Tseng, C., Churchwell, M. & Doerge, D. 2007. Tamoxifen, soy, and lifestyle factors in Asian American women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 25, 3024-3030.

Wu, A., Yu, M., Tseng, C. & Pike, M. 2008. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer*, 98, 9-14.

Wu, A., Spicer, D., Garcia, A., Tseng, C., Hovanessian-Larsen, L., Sheth, P., Martin, S., Hawes, D., Russell, C., MacDonald, H., Tripathy, D., Su, M., Ursin, G. & Pike, M. 2015. Double-blind randomized 12-month soy intervention had no effects on breast MRI fibroglandular tissue density or mammographic density. *Cancer Prev Res*, 8, 942-951.

Ye, Y., Wang, Z., Zhuo, S., Lu, W., Liao, H., Verbruggen, M., Fang, S., Mai, H., Chen, Y. & Su, Y. 2012. Soy germ isoflavones improve menopausal symptoms but have no effect on blood lipids in early postmenopausal Chinese women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause*, 19, 791-798.

Zamora-Ros, R., Ferrari, P., Gonzalez, C., Tjonneland, A., Olsen, A., Breddsdorff, L., Overvad, K., Touillaud, M., Perquier, F., Fagherazzi, G., Lukanova, A., Tikk, K., Aleksandrova, K., Boeing, H., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Diliis, V., Masala, G., Sieri, S., Mattiello, A., Tumino, R., Ricceri, F., Bueno-de-Mesquita, H., Peeters, P., Weiderpass, E., Skeie, G., Engeset, D., Menendez, V., Travier, N., Molina-Montes, E., Amiano, P., Chirlaque, M., Barricarte, A., Wallstrom, P., Sonestedt, E., Sund, M., Landberg, R., Khaw, K., Wareham, N., Travis, R., Scalbert, A., Ward, H., Riboli, E. & Romieu, I. 2013. Dietary flavonoid and lignan intake and breast cancer risk according to menopause and hormone receptor status in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *Breast Cancer Res Treat*, 139, 163-176.

Zhang X, Shu XO, Li H et al., Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005; 165:1890-1895.

**IMPRESSUM:** Consensus ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: Österreichische Menopausegesellschaft. Redaktion: Dr. Mathias Schmidt. Hinweis: Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung von Apomedica Pharmazeutische Produkte G.m.b.H. ermöglicht.