

Der Spezialextrakt ERr 731[®] aus der Wurzel des Rhapontikrhabarbers (*Rheum rhaponticum*)

Wirksamkeit bei Kopfschmerz/Migräne und weiteren klimakterischen Beschwerden bei Frauen in der Perimenopause

Die Wechseljahre sind ein natürlicher Prozess im Leben einer Frau und keine Krankheit. Trotzdem führt das Absinken der endogenen Estrogen- und Gestagen-Spiegel in der Peri- und der frühen Postmenopause bei der überwiegenden Mehrheit der Frauen zu klimakterischen Beschwerden, welche sehr häufig behandlungsbedürftig sind. Durch diese Beschwerden kann die Lebensqualität erheblich eingeschränkt sein. Viele Frauen wünschen sich deshalb eine effektive und sichere Therapie.

Marietta Kaszkin-Bettag,
Reinhard Rettenberger, Peter W. Heger

Einleitung

Die Hormontherapie (HT) war bisher die wirksamste Behandlung bei klimakterischen Beschwerden. Die Women's Health Initiative Study, an der über 16 600 postmenopausale Frauen teilnahmen, hat jedoch ergeben, dass die HT das Risiko, an Mamma- und Endometriumkarzinomen und an Thromboembolien zu erkranken, signifikant steigern kann (1, 2, 3). Insbesondere ist für Frauen in der Perimenopause, also in einer Phase starker Zyklusschwankungen und Hormonveränderungen, die HT nicht angezeigt, da die Ovarien dieser Frauen immer noch Estrogene produzieren und durch eine künstliche Erhöhung der

Estrogenspiegel das Krebsrisiko deutlich gesteigert wird (4).

Daher hat die Behandlung der klimakterischen Beschwerden mit pflanzlichen Präparaten als Alternative zur HT zunehmend an Bedeutung gewonnen (5). Jedoch haben Produkte mit Soja- oder Rotklee-Extrakten, die in kontrollierten Studien untersucht wurden, nicht den erwünschten Erfolg gezeigt (6, 7). Speziell für Frauen in der Perimenopause lag bisher nur eine doppelblinde, plazebokontrollierte Studie mit einem Cimicifuga- (*Actaea*-)racemosa-Extrakt vor, die jedoch ebenfalls keine signifikante Verbesserung der Symptome erbrachte (8).

In Deutschland wird seit 1993 ein Extrakt aus *Rheum rhaponticum* (ERr 731; Handelspräparat Phytoestrol[®] N) zur Behandlung von Follikelhormonstörungen bei Frauen mit Dysmenorrhö oder klimakterischen Beschwerden eingesetzt. Die vier Inhaltsstoffe von ERr 731[®] sind Rhaponticin, Desoxyrhaponticin, Rhapontigenin und Desoxyrhapontigenin, welche ähnlich dem in Rotwein enthaltenen Resveratrol zu den natürlichen Hydroxystilbenen gehören.

Kürzlich wurden erste Ergebnisse einer doppelblinden, plazebokontrollierten, klinischen Studie mit ERr 731[®] veröffentlicht. Im Rahmen dieser Studie, die zwischen Februar 2003 und Mai 2004 an neun Zentren durchgeführt wurde, wurden 109 Frauen mit klimakterischen Beschwerden randomisiert mit ERr 731[®] beziehungsweise Plazebo über einen Zeitraum von zwölf Wochen behandelt (9).

Bereits nach vier Wochen hatte ERr 731[®] die klimakterischen Beschwerden, gemessen anhand der Menopause-Rating-Scale-II (MRS II), signifikant im Vergleich zu Plazebo gebessert. Nach zwölf Wochen war die Reduktion der klimakterischen Beschwerden anhand der MRS II durch ERr 731[®] im Vergleich zu Plazebo hochsignifikant. Zudem reduzierte ERr 731[®] bereits nach zwei Wochen sowohl die Anzahl als

auch den Schweregrad von Hitzewallungen und Schweißausbrüchen deutlich. Auch die Ängstlichkeit, gemessen anhand der HAMA-Skala, und das allgemeine Wohlbefinden waren mit ERr 731[®] signifikant verbessert (10). Unter Plazebo wurde hingegen keine merkliche Verbesserung der Beschwerden beobachtet.

Die Verträglichkeit von ERr 731[®] wurde insgesamt von über 90 Prozent der Patientinnen als sehr gut beziehungsweise gut beurteilt. Während der gesamten Behandlung mit ERr 731[®] traten keine Nebenwirkungen auf. Körpergewicht, Blutdruck und Leberwerte blieben unbeeinflusst. Die Einnahme von ERr 731[®] führte auch nicht zu den für die HT typischen Nebenwirkungen wie zum Beispiel einer Zunahme der Endometriumdicke oder Brustspannungen.

Aktuelle Untersuchungen in verschiedenen Zellsystemen, unter anderem in Endometriumkarzinomzellen in vitro haben gezeigt, dass weder der Gesamtextrakt ERr 731[®] noch die einzelnen Inhaltsstoffe den Estrogenrezeptor- α (ER- α) aktivieren. Gerade der ER- α wird für die Entstehung von Mammakarzinom und Endometriumhyperplasie verantwortlich gemacht.

Dagegen konnte eine selektive Aktivierung des ER- β in diesen Zellen demonstriert werden (11, 23). Hinsichtlich der Hyperproliferation von verschiedenen Geweben wird ER- β als Gegenspieler zu ER- α -vermittelten Effekten angesehen und wirkt damit einer Hyperplasie oder Tumorentstehung entgegen. In einer aktuellen Studie wurde von Hartmann et al. (12) in einem Brustkrebs-Xenograft-Modell gezeigt, dass die Anwesenheit beziehungsweise Hochregulation des ER- β in malignen Zellen deren Wachstum hemmt und durch Hemmung der Angiogenese die Tumorexpansion verhindert. Zudem wurde in Tiermodellen mittels selektiver ER- β -Liganden gezeigt, dass durch eine ER- β -Aktivierung zum Beispiel die Reduktion von Depressionen

und Ängstlichkeit vermittelt wird (13). Dieser Wirkmechanismus könnte zum Verständnis der klinischen Wirksamkeit von ERr 731[®] bei klimakterischen Beschwerden beitragen.

Neben den vorwiegenden Beschwerden in der Perimenopause wie Hitzewallungen, Schweissausbrüchen, Ängstlichkeit und depressiven Verstimmungen können einige weitere klimakterische Beschwerden auftreten, denen in den meisten klinischen Untersuchungen mit pflanzlichen Gynäkologika bei menopausalen Frauen weniger Beachtung geschenkt wird. So können typische Begleitsymptome Kopfschmerzen/Migräne, Schwindelanfälle, Sensibilitätsstörungen der Haut und Kribbelgefühl, vaginaler Ausfluss, Seborrhö, Akne oder Haarausfall sein. Als eine weitere psychische Belastung erleben viele Frauen eine Gleichgültigkeit gegenüber ihrer Familie und/oder ihrem Beruf.

Zu diesen Symptomen lagen bisher keine systematischen Untersuchungen mit ERr 731[®] vor. Daher wurden im Rahmen der zuvor beschriebenen Studie (9) die Effekte von ERr 731[®] im Vergleich zu Placebo auf weitere klimakteriumrelevante Beschwerden untersucht. Die Ergebnisse werden im Folgenden in dieser Arbeit dargestellt.

Patienten und Studienmedikation

Die randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie wurde in den Jahren 2003 bis 2004 in neun gynäkologischen Zentren in der Ukraine gemäss der Declaration of Helsinki, den Guidelines for Good Clinical Practice und den gesetzlichen Bestimmungen der Ukraine durchgeführt (9).

Einschlusskriterien waren

1. klimakterische Beschwerden > 22 Punkte gemessen anhand der Menopause-Rating-Scale-II (MRS II; 14, 15) und
2. Perimenopause (Definition: Alter zwischen 45 und 55 Jahren, letzte reguläre Menstruation mindestens drei und maximal zwölf Monate zurückliegend).

In randomisierter Zuordnung nahmen 54 Patientinnen für die Dauer von zwölf Wochen einmal täglich das Verum ein (magensaftresistente Tablette mit 4 mg ERr 731[®], Droge-Extrakt-Verhältnis 16–26:1; Extraktionsmittel Calciumoxid in Wasser 1:38 [mass/mass]; Handelspräparat Phyto-

estrol[®] N). 55 weitere Patientinnen erhielten ein Placebo. Die Kontrolluntersuchungen erfolgten vor Behandlungsbeginn sowie vier, acht und zwölf Wochen nach der Randomisierung. Eine genaue Darstellung der Patientenzahl pro Behandlungsgruppe und Untersuchungszeitpunkt findet sich in den Publikationen von Heger et al. (9) und Kaszkin-Bettag et al. (10).

Gemäss Prüfplan konnten Patientinnen, die nach vier Wochen keine Verbesserung ihrer klimakterischen Beschwerden, das heisst keine Abnahme des MRS-II-Gesamtscores aufwiesen, von den Prüfern aus der Studie ausgeschlossen werden. Diesen Patientinnen wurde die Möglichkeit gegeben, in eine sich anschliessende einjährige offene Beobachtungsstudie aufgenommen zu werden, in der sie ausschliesslich das Verum erhielten. Insgesamt wurden 82 Patientinnen in diese Beobachtungsstudie aufgenommen. Von diesen setzten 51 Patientinnen die Einnahme von ERr 731[®] in einer weiteren einjährigen Beobachtungsstudie fort. Die Ergebnisse dieser ein- und zweijährigen Beobachtungsstudien werden in Kürze veröffentlicht.

Zielkriterien

Das primäre Zielkriterium war die Veränderung des Gesamtscores der MRS II von Tag 0 nach Tag 84. Folgende elf Einzelsymptome wurden hierbei erfasst: Hitzewallungen und Schweissausbrüche, Herzbeschwerden, Schlafstörungen, depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, körperliche und geistige Erschöpfung, Sexualprobleme, Harnwegsbeschwerden, Trockenheit der Scheide sowie Gelenk- und Muskelschmerzen. Die Bewertung erfolgte in Schweregraden zwischen 0 und 5 (Gesamtscore maximal 55).

Sekundäre Zielkriterien waren unter anderem die Verläufe der elf MRS-II-Einzelsymptome, Effekte auf die Ängstlichkeit, gemessen anhand der HAMA-Skala, Patiententagebuch mit Fragebogen zur Lebensqualität, eine allgemeine Bewertung des Therapieerfolgs durch Ärzte und Patienten, Verträglichkeit der Studienmedikation sowie gynäkologische und laborchemische Verlaufsbefunde. Die Ergebnisse hierzu wurden von Heger et al. (9) und Kaszkin-Bettag et al. (10) bereits veröffentlicht.

Zusätzlich zur MRS II wurden von den Prüfern zu allen Untersuchungszeitpunkten folgende weitere

klimakteriumrelevante Symptome erfasst: Kopfschmerz/Migräne, Schwindelgefühl, Sensibilitätsstörungen, Kribbelgefühl, Gleichgültigkeit gegenüber Familie und Beruf, Fluor vaginalis, Seborrhö, Akne und Haarausfall. Diese wurden auf einer 6-Punkte-Skala bewertet (0 = nicht vorhanden, 1 = sehr leicht, 2 = leicht, 3 = mittelstark, 4 = stark, 5 = sehr stark).

Auf einer visuellen Analogskala (EQ-VAS) zwischen 0 und 100 bewerteten die Frauen in ihren Patiententagebüchern ihren Gesundheitszustand mit 0 als dem schlechtestmöglichen und 100 als dem bestmöglichen Wert.

Statistische Analyse

Die Studie wurde mit einem adaptivsequenziellen Design und zwei Interimanalysen durchgeführt. Alle Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden und die mindestens eine Tablette Phytoestrol[®] N eingenommen haben, wurden in die Intention-to-Treat (ITT)-Population eingeschlossen (9). Die statistische Analyse des primären Zielkriteriums erfolgte an der ITT-Population. Alle Daten wurden gemäss des Last-Observation-Carried-Forward (LOCF)-Prinzips behandelt. Das heisst, die Daten der Patientinnen wurden bei frühzeitigem Studienabbruch bis zum Ende beziehungsweise bei fehlenden Daten bis zur nächsten Kontrolluntersuchung fortgeschrieben, was zu einer konservativen Interpretation der Daten führt.

Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichungen (Median). Die explorativen p-Werte für den Gruppenunterschied wurden mithilfe des 2-Stichproben-t-Tests errechnet. Zusätzlich zum p-Wert wurde das 95-Prozent-Konfidenzintervall für den Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen berechnet und dargestellt.

Ergebnisse

Übersicht über die Patientenpopulation und die Änderung des primären Zielkriteriums MRS II

Von den 109 Patientinnen nahmen 46 (85%) der Verum- und 12 (22%) der Placebogruppe das Studienmedikament gemäss dem Prüfplan über den vollen Zeitraum von zwölf Wochen ein (9). 31 (56%) Patientinnen der Placebogruppe aber nur 1 Patientin in der ERr 731[®]-Gruppe brachen die Therapie wegen unzureichender Wirksamkeit

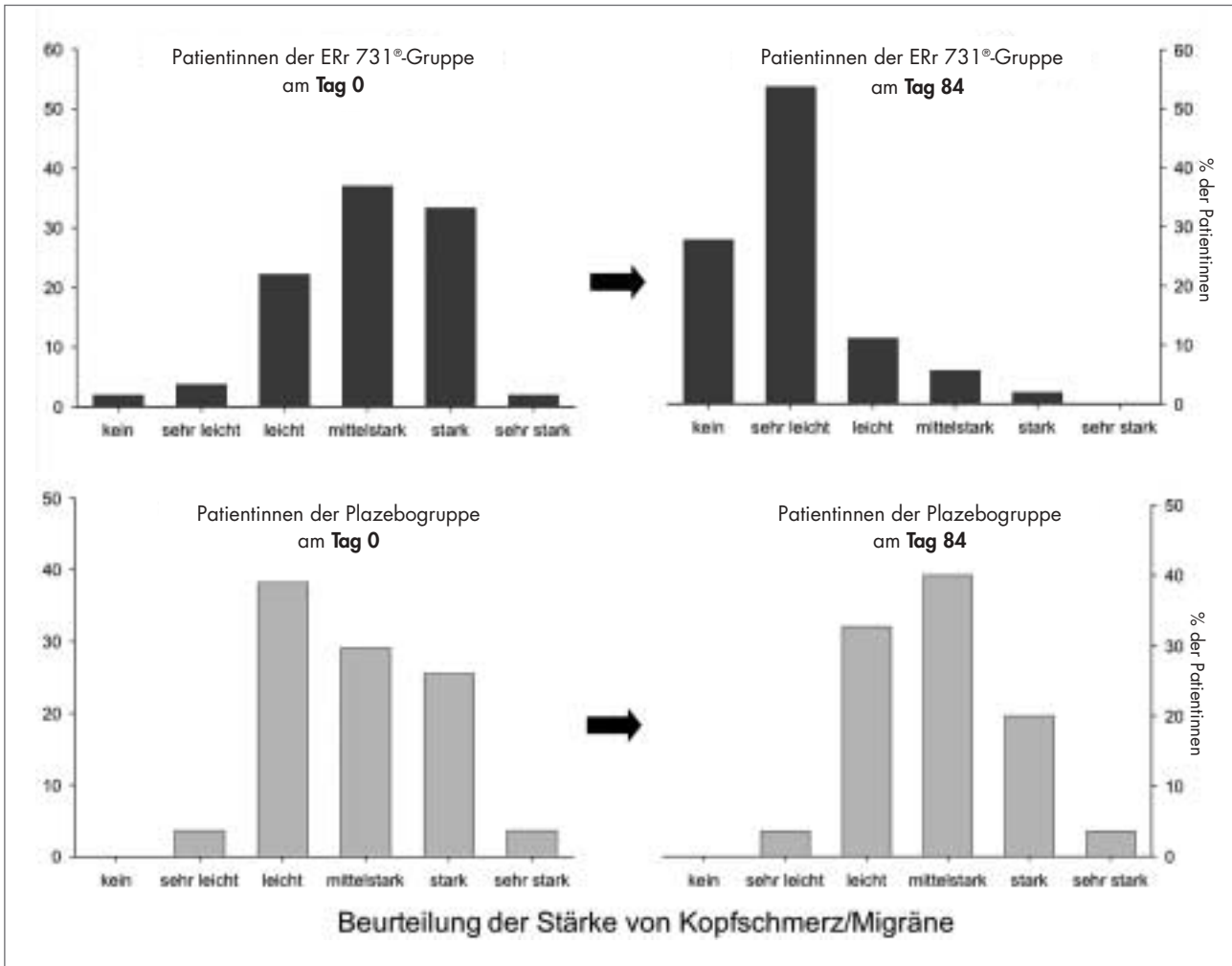


Abbildung 1: ERr 731® reduziert Kopfschmerz/Migräne

Zu Beginn der Studie am Tag 0 und nach 12 Wochen am Tag 84 wurde von den Prüferinnen bei allen Patientinnen beider Behandlungsgruppen die Stärke des Kopfschmerzes/der Migräne mittels einer 6-Punkte-Skala erfasst (0 = nicht vorhanden, 1 = sehr leicht, 2 = leicht, 3 = mittelstark, 4 = stark, 5 = sehr stark). Dargestellt ist der Prozentsatz der Patientinnen mit der jeweilig angegebenen Stärke der Kopfschmerzen/Migräne.

vorzeitig ab. Die weiteren Studienabbrüche erfolgten aufgrund von Protokollverletzungen (z.B. Zigarettenrauchen) oder Auftreten unerwünschter Ereignisse, welche jedoch nicht auf die Einnahme der Studienmedikation zurückzuführen waren, sondern durch Begleiterkrankungen bedingt waren. Die Intention-to-Treat-Analyse umfasste die Daten aller 109 Patientinnen (Last-Observation-Carried-Forward-[LOCF]-Methode).

Am Tag 0 war die Beschwerdesymptomatik bei den Patientinnen beider Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Patientinnen der ERr 731®-Gruppe wiesen einen MRS-II-Gesamtscore von $34,0 \pm 5,6$ Punkten auf, die der Placebogruppe von $32,6 \pm 4,8$ Punkten. Umgerechnet auf die elf Einzelitems der MRS II entspricht dies durchschnittlich 3 Punkten pro Einzelitem, das heisst mittelstarken Beschwerden.

Bereits nach vier Wochen hatte ERr 731® die klimakterischen Beschwerden, gemessen anhand der MRS II, signifikant im Vergleich zu Placebo gebessert (9). Nach zwölf Wochen war die Reduktion der MRS II durch ERr 731® im Vergleich zu Placebo hochsignifikant (ERr 731®: $-18,4 \pm 8,2$ Punkte, Placebo: $-1,5 \pm 3,7$ Punkte, LOCF, $p < 0,0001$).

Betrachtet man die Abnahme des MRS-II-Gesamtscores bei denjenigen Frauen, die die Studienmedikation über den vollen Zeitraum der Doppelblindphase eingenommen haben (46 Frauen in der ERr 731®-Gruppe und 12 Frauen in der Placebogruppe [9]), so wurden unter ERr 731® nach zwölf Wochen nur noch $13,5 \pm 6,3$ Punkte erfasst (Abnahme um durchschnittlich $-20,5$ Punkte = ca. 60%), während bei den Frauen mit Placebo $27,9 \pm 8,7$ Punkte ermittelt wurden (Abnahme um durchschnittlich $-4,7$ Punkte = ca. 15%).

Weitere klimakterium-relevante Beschwerden

Kopfschmerz/Migräne

Am Tag 0 der Studie gaben alle Patientinnen beider Behandlungsgruppen bis auf eine Patientin der ERr 731®-Gruppe an, unter mittelstarken Kopfschmerzen beziehungsweise Migräne zu leiden (Tabelle).

In der ERr 731®-Gruppe nahm der Schweregrad der Kopfschmerzen beziehungsweise der Migräne bis zum Tag 84 deutlich ab (Abnahme: $-2,0 \pm 1,0$ [2,0] Punkte), während die Beschwerden bei den Patientinnen der Placebogruppe gleich blieben (Abnahme: $0,0 \pm 0,4$ [0,0] Punkte). Nach zwölf Wochen war die Reduktion von Kopfschmerz/Migräne durch ERr 731® im Vergleich zu Placebo hochsignifikant ($p < 0,0001$, LOCF).

Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen erfuhren durch ERr 731®

Symptome	Änderung der Punktzahl von Tag 0 nach Tag 84		ERr 731® minus Placebo am Tag 84 [95% Konfidenzintervall]	
	ERr 731® (n = 54)	Placebo (n = 55)		
Kopfschmerz/Migräne				
Tag 0	3,0 ± 1,0	2,9 ± 1,0		
Tag 84	1,0 ± 0,9	2,9 ± 0,9	-2,02 ± 0,8***	[-2,314; -1,723]
Schwindelgefühl				
Tag 0	2,5 ± 0,8	2,5 ± 0,8		
Tag 84	0,8 ± 1,0	2,5 ± 0,7	-1,66 ± 0,8***	[-1,986; -1,349]
Sensibilitätsstörungen				
Tag 0	2,3 ± 1,2	2,1 ± 1,3		
Tag 84	0,7 ± 0,8	2,0 ± 1,3	-1,52 ± 0,9***	[-1,855; -1,185]
Kribbelgefühl				
Tag 0	1,7 ± 1,1	1,3 ± 1,2		
Tag 84	0,5 ± 0,6	1,4 ± 1,2	-1,28 ± 0,8***	[-1,593; -0,961]
Fluor vaginalis				
Tag 0	1,7 ± 1,0	1,6 ± 1,0		
Tag 84	1,1 ± 0,8	1,5 ± 1,0	-0,5 ± 0,6***	[-0,728; -0,274]
Seborrhö				
Tag 0	0,5 ± 0,9	0,3 ± 0,8		
Tag 84	0,4 ± 0,8	0,3 ± 0,8	-0,15 ± 0,3*	[-0,269; -0,027]
Akne				
Tag 0	0,3 ± 0,7	0,2 ± 0,6		
Tag 84	0,2 ± 0,6	0,2 ± 0,6	-0,11 ± 0,3 n.s.	[-0,223; 0,001]
Haarausfall				
Tag 0	1,3 ± 1,6	1,1 ± 1,4		
Tag 84	1,2 ± 1,4	1,0 ± 1,4	-0,15 ± 0,3*	[-0,267; -0,030]
Gleichgültigkeit gegenüber Familie und Beruf				
Tag 0	0,7 ± 1,0	0,7 ± 1,0		
Tag 84	0,1 ± 0,2	0,6 ± 1,1	-0,56 ± 0,7**	[-0,845; -0,268]

Tabelle: Veränderung klimakterischer Beschwerden nach 12-wöchiger Einnahme von ERr 731® oder Placebo.

Die aufgelisteten klimakterischen Beschwerden wurden von den Ärzten zu jedem Untersuchungszeitpunkt auf einer 6-Punkte-Skala bewertet (0 = nicht vorhanden, 1 = sehr leicht, 2 = leicht, 3 = mittelstark, 4 = stark, 5 = sehr stark).

Dargestellt sind die Punktzahlen für jedes Symptom am Tag 0 und Tag 84 (LOCF) als Mittelwerte ± Standardabweichung sowie der Unterschied zwischen ERr 731® und Placebo am Tag 84 (Mittelwerte ± Standardabweichung [95% Konfidenzintervall]).

* p < 0,05; ** p < 0,001; *** p < 0,0001 (2 Stichproben-t-Test für den Vergleich von ERr 731® zu Placebo), n.s. – nicht signifikant

eine deutliche Verbesserung der Beschwerden (50 von 53 Frauen = 94,3%), während bei den meisten Patientinnen der Placebogruppe keine Veränderungen eintraten (45 von 55 Frauen = 81,8%). Nur fünf Patientinnen (9,1%) spürten unter Placebo eine Verbesserung des Schweregrades ihrer Kopfschmerzen beziehungsweise Migräne (Abbildung 1).

Schwindelgefühl

Zu Beginn der Studie am Tag 0 gaben alle Patientinnen beider Behandlungsgruppen an, unter leichten bis mittelstarken Schwindelanfällen oder Schwindelgefühl zu leiden (Tabelle).

Nach zwölf Wochen nahm der Schweregrad des Schwindelgefühls in

der ERr 731®-Gruppe um 1,7 ± 1,1 (2,0) Punkte ab, während er in der Placebogruppe gleich blieb (Abnahme: 0,0 ± 0,4 [0,0] Punkte). Am Tag 84 war die Reduktion des Schwindelgefühls durch ERr 731® im Vergleich zu Placebo hochsignifikant (p < 0,0001, LOCF).

Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen unter ERr 731® zeigte eine deutliche Verbesserung ihrer Beschwerden (46 von 54 Frauen = 85,1%), während von den meisten Frauen der Placebogruppe keine Veränderungen berichtet wurden (45 von 55 Frauen = 81,8%).

Sensibilitätsstörungen

49 von 54 Frauen der ERr 731®-Gruppe und 47 von 55 Frauen der Pla-

zebogruppe hatten am Tag 0 der Studie leichte bis mittelstarke, schmerzhafte Sensibilitätsstörungen der Haut (Tabelle). Diese nahmen nach zwölf Wochen bei den Patientinnen der ERr 731®-Gruppe deutlich um 1,6 ± 1,1 (2,0) Punkte ab, während sie bei den Patientinnen der Placebogruppe in etwa gleich blieben (Abnahme: -0,1 ± 0,5 [0,0] Punkte). Am Tag 84 war die Reduktion der Sensibilitätsstörungen durch ERr 731® im Vergleich zu Placebo hochsignifikant (p < 0,0001, LOCF).

Während 43 Frauen (87,8%) nach Einnahme von ERr 731® von einer deutlichen Verbesserung des Missempfindens in der Haut berichteten und nur 5 Frauen (10,2%) keine Veränderung bemerkten, waren die Symptome

bei 38 Frauen (80,9%) der Placebogruppe unverändert und nur 6 Frauen (12,8%) berichteten von einer Verbesserung unter Placebo.

Kribbelgefühl

Ähnliche Beobachtungen wurden auch bezüglich eines leichten Kribbelgefühls gemacht, von dem 47 Patientinnen der ERr 731®-Gruppe (87,0%) und 37 Patientinnen der Placebogruppe (67,3%) am Tag 0 berichteten (Tabelle).

Dieses Gefühl reduzierte sich nach zwölf Wochen bei 38 Frauen (80,8%) nach Einnahme von ERr 731® (Abnahme: $-1,2 \pm 1,0$ [-1,0] Punkte), während der Schweregrad der Symptome bei 30 Patientinnen der Placebogruppe (81,1%) unverändert blieb ($0,1 \pm 0,6$ [0,0] Punkte). Bei vier Frauen unter Placebo (10,8%) trat sogar eine Verschlechterung der Symptome auf. Am Tag 84 war die Reduktion des Kribbelgefühls durch ERr 731® im Vergleich zu Placebo hochsignifikant ($p < 0,0001$, LOCF).

Fluor vaginalis

48 von 54 Frauen der ERr 731®-Gruppe und 50 von 55 Frauen der Placebogruppe hatten am Tag 0 der Studie leichten Vaginalausfluss (Tabelle). Dieser nahm nach zwölf Wochen bei den Patientinnen der ERr 731®-Gruppe leicht um $-0,6 \pm 0,8$ (0,0) Punkte ab, während sie bei den Patientinnen der Placebogruppe in etwa gleich blieben (Abnahme: $-0,1 \pm 0,3$ [0,0] Punkte). Am Tag 84 war die Reduktion von Vaginalausfluss durch ERr 731® im Vergleich zu Placebo hochsignifikant ($p < 0,0001$, LOCF).

Während 40 Frauen (83,4%) nach Einnahme von ERr 731® von einer deutlichen Verbesserung des Vaginalausflusses berichteten und nur 5 Frauen (10,2%) keine Veränderung bemerkten, waren die Symptome bei 45 Frauen (90,0%) der Placebogruppe unverändert und nur 4 (8,0%) berichteten von einer Verbesserung unter Placebo.

Seborrhö

15 Patientinnen (27,8%) der ERr 31®-Gruppe und 8 Patientinnen (14,5%) der Placebogruppe wiesen am Tag 0 eine leichte Seborrhö auf (Tabelle). Diese nahm nach zwölf Wochen bei den Patientinnen der ERr 731®-Gruppe leicht um $0,15 \pm 0,8$ (0,0) Punkte ab, während sie bei den Patientinnen der Placebogruppe gleich blieb (Abnahme:

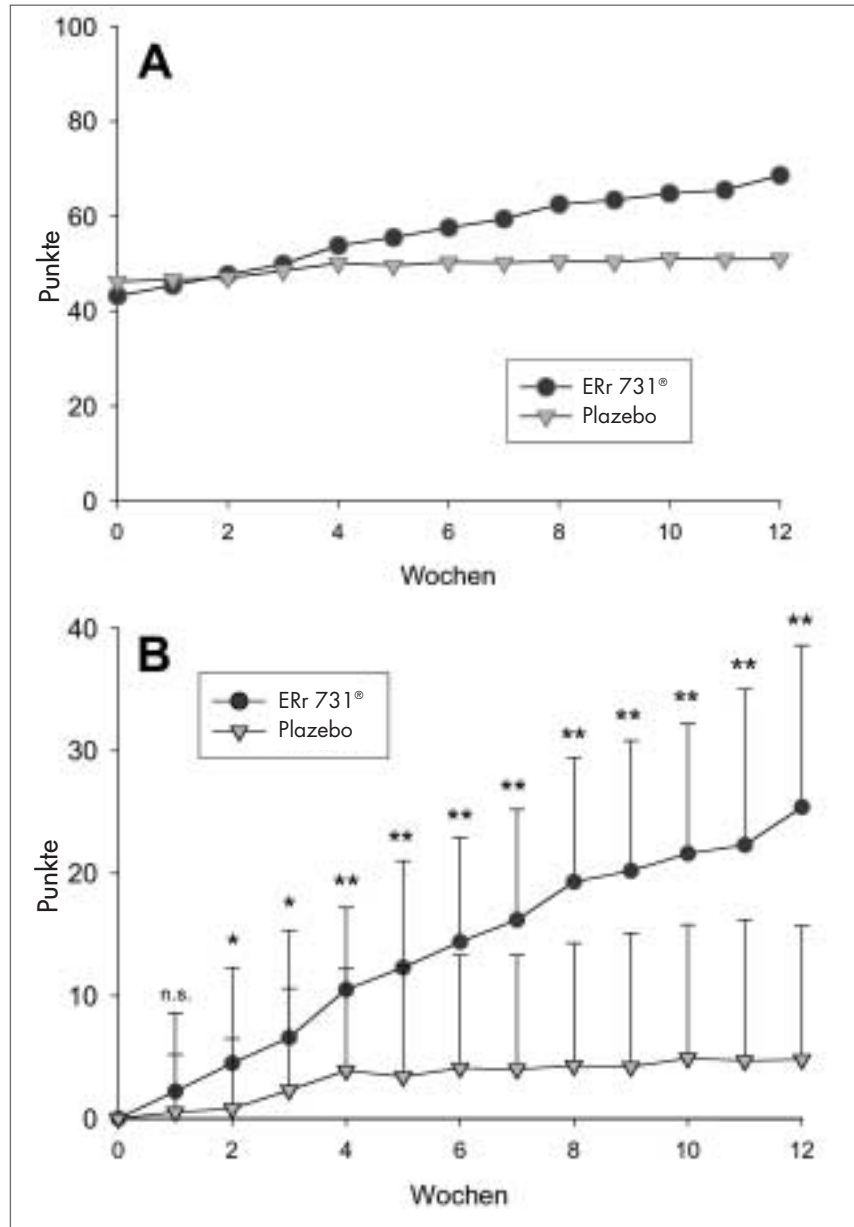


Abbildung 2: ERr 731® verbessert den allgemeinen Gesundheitszustand

Auf einer visuellen Analogskala (EQ-VAS) zwischen 0 und 100 bewerteten die Frauen in ihren Patiententagebüchern ihren Gesundheitszustand mit 0 als der schlechtestmöglichen und 100 als der bestmöglichen Punktzahl. Die Angaben am Tag 0 waren bei beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (ERr 731®-Gruppe: $43,2 \pm 17,2$ [45,5] Punkte; Placebogruppe: $46,2 \pm 16,4$ [50,0] Punkte).

Dargestellt ist in (A) die Angabe zum Gesundheitszustand während der 12-wöchigen Einnahme von ERr 731® bzw. Placebo gemessen anhand der EQ-VAS und in (B) die Änderung der EQ-VAS-Punktzahl im Vergleich von ERr 731® zu Placebo ausgehend vom Tag 0 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen).

* $p < 0,01$, ** $p < 0,0001$ (2 Stichproben-t-Test), n.s. – nicht signifikant

$0,0 \pm 0,0$ [0,0] Punkte). Am Tag 84 war die Reduktion der Seborrhö durch ERr 731® im Vergleich zu Placebo signifikant ($p = 0,0167$, LOCF).

Nach zwölf Wochen zeigte sich durch die Einnahme von ERr 731® eine Verbesserung bei sechs Patientinnen (40,0%), jedoch keine Veränderungen bei allen acht Patientinnen der Placebogruppe.

Akne

Zehn Patientinnen (18,5%) der ERr 731®-Gruppe und sechs Patientinnen (10,9%) der Placebogruppe wiesen am Tag 0 nur eine sehr leichte Akne auf (Tabelle). Nach zwölf Wochen Einnahme von ERr 731® zeigte sich eine leichte Verbesserung (Abnahme: $-0,1 \pm 0,4$ [0,0] Punkte) bei vier der zehn Patientinnen (40,0%), jedoch keine

Veränderungen bei allen sechs Patientinnen der Placebogruppe (Abnahme: $0,0 \pm 0,0$ [0,0] Punkte). Insgesamt konnte nach zwölf Wochen jedoch kein signifikanter Unterschied in der Verbesserung der Akne mit ERr 731[®] im Vergleich zu Placebo festgestellt werden ($p = 0,0521$).

Haarausfall

25 Patientinnen (46,3%) der ERr 731[®]-Gruppe und 23 Patientinnen (41,8%) der Placebogruppe berichteten am Tag 0 von leichtem bis mittelstarkem Haarausfall (Tabelle). Nach zwölf Wochen Einnahme von ERr 731[®] zeigte sich eine leichte Verbesserung bei acht Patientinnen (Abnahme: $-0,17 \pm 0,4$ Punkte [0,0]), jedoch keine Veränderungen bei allen Patientinnen der Placebogruppe (Abnahme: $0,0 \pm 0,1$ [0,0] Punkte). Am Tag 84 war die Reduktion des Haarausfalls durch ERr 731[®] im Vergleich zu Placebo signifikant ($p = 0,0148$, LOCF).

Gleichgültigkeit gegenüber Familie und Beruf

21 Patientinnen der ERr 731[®]-Gruppe (38,9%) und 19 Patientinnen der Placebogruppe (34,5%) zeigten am Tag 0 ein leichtes Desinteresse an ihrer Familie oder ihrem Beruf (Tabelle). Dieses Gefühl verbesserte sich nach zwölf Wochen Einnahme von ERr 731[®] bei allen 21 Frauen leicht (Abnahme: $-0,6 \pm 1,0$ [0,0]) während es bei den meisten Frauen der Placebogruppe (15 von 19 [78,9%]) keine Veränderung gab (Abnahme: $-0,1 \pm 0,4$ Punkte [0,0]). Am Tag 84 war die Reduktion der Gleichgültigkeit gegenüber Familie und Beruf durch ERr 731[®] im Vergleich zu Placebo signifikant ($p = 0,0002$, LOCF).

Allgemeiner Gesundheitszustand

Der allgemeine Gesundheitszustand der Patientinnen beider Behandlungsgruppen, gemessen anhand der EQ-VAS war zu Beginn der Studie am Tag 0 vergleichbar. Auf der Skala von 0 bis 100 gaben die Patientinnen der ERr 731[®]-Gruppe ihren Gesundheitszustand mit $43,2 \pm 17,2$ (45,5) Punkten und diejenigen der Placebogruppe mit $46,2 \pm 16,4$ (50,0) Punkten an.

Bis zum Tag 84 verbesserte sich der Gesundheitszustand der Patientinnen durch die Einnahme von ERr 731[®] um $25,4 \pm 13,2$ (29,0) Punkte, während er bei den Patientinnen der Placebogruppe kaum verändert war (Zunahme um $4,8 \pm 10,9$ [0,0] Punkte; Abbildung 2).

Ein signifikanter Unterschied zwischen ERr 731[®] und Placebo konnte bereits nach einer zweiwöchigen Einnahme der Studienmedikation festgestellt werden ($p = 0,0054$, 95% Konfidenzintervall [1,127; 6,318]). Nach vier Wochen war der Unterschied hochsignifikant ($p < 0,0001$; 95% Konfidenzintervall [3,75; 9,509]).

Diskussion und Ausblick

Die Erfassung der klimakterischen Beschwerden bei menopausalen Frauen anhand der MRS II hat gezeigt, dass ERr 731[®] die typischen klimakterischen Beschwerden signifikant reduziert. Mit ERr 731[®] konnte eine Abnahme des MRS-II-Gesamtscores nach zwölf Wochen um über 60 Prozent verzeichnet werden, während sich bei den Patientinnen der Placebogruppe der MRS-II-Gesamtscore nur um etwa 15 Prozent verringerte. Insbesondere zeigte sich eine Verbesserung vor allem bei den vasomotorischen und psychischen Symptomen (9,10).

Die hier dargestellten Ergebnisse präsentieren ERr 731[®] zudem als ein wirksames Medikament zur Reduktion von Kopfschmerz und Migräne während des Klimakteriums. Die Stärke der Kopfschmerzen beziehungsweise Migräne war nach zwölf Wochen bei der überwiegenden Mehrheit der ERr 731[®]-Patientinnen von «mittelstarken Beschwerden» auf «sehr leichte Beschwerden» reduziert und war hochsignifikant schwächer im Vergleich zu Placebo.

Eine der Ursachen für Migräne ist die Ausschüttung inflammatorischer Zytokine wie zum Beispiel Interleukin-(IL-)1 β und IL-6 und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies aufgrund von oxidativem Stress, welche zu Entzündungsreaktionen führen. Zytokine stimulieren die induzierbare NO-Synthase (iNOS) in der Dura mater, einem schmerzempfindlichen intrakraniellen Gewebe, wodurch grosse Mengen an Stickoxid (NO) gebildet werden (16).

Es konnte gezeigt werden, dass Estrogene mit der Bindung des NF- κ B/RelA-Proteins an entsprechende Stellen im Promotor, beispielsweise von IL-6 und iNOS, wechselwirken und damit deren Genexpression unterbinden (17). Vor allem die Aktivierung des ER β scheint für die Unterdrückung der Produktion von Entzündungsmediatoren in Mikrogliazellen in bestimmten Bereichen des Gehirns verantwortlich zu sein (18). Da ERr 731[®] und seine Inhaltsstoffe po-

tente Aktivatoren des ER β sind, könnte die Aktivierung des ER β durch ERr 731[®] die Zytokinproduktion hemmen und damit einen entscheidenden Mechanismus zur Reduktion der Migräne darstellen.

Die Reduktion des Fluor vaginalis könnte mit einer ERr 731[®]-induzierten Steigerung der Immunabwehr einhergehen. Ein Befall mit Bakterien, *Trichomonas vaginalis* oder *Candida albicans*, der zu vaginalem Ausfluss führt, könnte durch eine Aktivierung von Immunzellen reduziert werden. In ovariectomierten ER β -Knockout-Mäusen wurden eine erhöhte Ausschüttung von TNF- α und eine reduzierte Bakterienzahl aufgrund einer erhöhten Makrophagenaktivität beobachtet. Eine Beteiligung des ER β wurde hierbei diskutiert (19).

Auch die Effekte von ERr 731[®] auf die anderen hier untersuchten klimakteriumrelevanten Symptome könnten über eine ER β -Aktivierung erklärt werden, wie zum Beispiel psychische Probleme, die zu einem veränderten Sozialverhalten führen. Die Bedeutung des ER β für zentralnervöse Prozesse wurde an ovariectomierten ER β -Knockout-Mäusen demonstriert. Diese Mäuse zeigten erhöhte Ängstlichkeit sowie signifikant reduzierte Dopamin- und Serotonin-Spiegel im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen (13,20). Ein Desinteresse oder Gleichgültigkeit gegenüber der privaten oder beruflichen Umwelt ging bei den Patientinnen häufig mit depressiven Verstimmungen einher. Wie bereits zuvor mittels des Menopause-specific Quality of Life Questionnaires (MENQOL) gezeigt (9), verbesserte ERr 731[®] signifikant die psychosozialen Probleme. Dies spiegelte sich auch in der hier dargestellten Verbesserung bei der Beurteilung der «Gleichgültigkeit gegenüber Familie und/oder Beruf» wider.

Interessant ist, dass die Einnahme von ERr 731[®] einen positiven Einfluss auf Seborrhö und Haarausfall zeigte. Normalerweise sind Estrogene an der Regulation der Homöostase in der Haut beteiligt, und zwar spielt dabei vorwiegend der ER β eine Rolle. Insbesondere in der äusseren und inneren Haarscheide, der epithelialen Matrix und den dermalen Papillen sowie in den Haarfollikel-Talgdrüsen und den Schweißdrüsen repräsentiert ER β den dominanten Estrogenrezeptor (21,22). Während des Eintritts in die Menopause sinken die Estrogenspiegel, und es kann zu verstärktem Haarausfall

und Veränderungen in der Talgproduktion der Haut kommen. ERr 731[®] könnte über die Aktivierung des ER β in der Haut diesen Veränderungen entgegenwirken.

Die Selbstbeurteilung des Gesundheitszustandes, den die Patientinnen in ihren Tagebüchern anhand der EQ-VAS vorgenommen hatten, ergab, dass bereits eine zweiwöchige Einnahme von ERr 731[®] zu einer signifikant stärkeren Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes im Vergleich zu Placebo führte, also zu einem Zeitpunkt, als noch alle Patientinnen beider Behandlungsgruppen an der Studie teilnahmen. Der Unterschied zwischen ERr 731[®] und Placebo vergrösserte sich mit zunehmender Behandlungsdauer während der Doppelblindphase. Zusammen mit den Ergebnissen der anderen Bewertungsskalen, nämlich des Women's Health Questionnaires und des allgemeinen Wohlbefindens (Psychological General Well-Being Index; [10]) bestätigten die Patientinnen damit die von den Ärzten beobachtete Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks.

Die vorwiegende Wirkung von ERr 731[®] scheint bei der Reduktion vasomotorischer und psychischer Symptome, Kopfschmerz/Migräne sowie inflammatorischer Prozesse zu liegen. Kürzlich wurde eine zweite klinische, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 112 Patientinnen durchgeführt, um unter anderem diese vielfältigen Wirkungen von ERr 731[®] auf verschiedene klimakterische Beschwerden zu bestätigen. Die Ergebnisse werden in Kürze veröffentlicht. ■

Anschrift der Verfasser
Prof. Dr. Marietta Kaszkin-Bettag
(Korrespondenzadresse)

Peter W. Heger
Health Research Services Ltd.
Opelstr. 8a
D-68789 St. Leon-Rot
Tel. 0049-6227-358 57 21
Fax 0049-6227-358 57 99
E-mail: marietta.kaszkin@h-rs.biz

Dr. Reinhard Rettenberger
Chemisch-Pharmazeutische Fabrik Göppingen
Carl Müller GmbH & Co. KG
D-73033 Göppingen

Anmerkung der Redaktion:

Weder der im Artikel beschriebene Extrakt ERr 731[®] noch ein anderes Rheum-rhaponticum-Präparat ist in der Schweiz im Handel.

Literaturreferenzen:

- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3243–3253.
- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–427.
- Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female Hormones and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 201–210.
- Guideline on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women. EMEA/CHMP/021/97 Rev. 1, 2005. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/002197en.pdf>
- Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wild TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 824–836.
- Booth NL, Pierson CE, Banuvar S, Geller SE, Shulman LP, Farnsworth NR. Clinical studies of red clover (*Trifolium pratense*) dietary supplements in menopause: a literature review. *Menopause* 2006; 13: 251–264.
- Low Dog T. Menopause: a review of botanical dietary supplements. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B: 98–108.
- Verhoeven MO, van der Mooren MJ, van de Weijer PH, Verdegem PJ, van der Burgt LM, Kenemans P, CuraTrial Research Group. Effect of a combination of isoflavones and *Actaea racemosa* Linnaeus on climacteric symptoms in healthy symptomatic perimenopausal women: a 12-week randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005; 12: 412–420.
- Heger M, Ventskovskiy BM, Borzenko I, Kneis KC, Rettenberger R, Kaszkin-Bettag M, Heger PW. Efficacy and safety of a special extract of *Rheum rhaponticum* (ERr 731) in perimenopausal women with climacteric complaints: A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2006; 13: 744–759.
- Kaszkin-Bettag M, Ventskovskiy BM, Kravchenko A, Rettenberger R, Richardson A, Heger PW, Heger M. The special extract ERr 731 of the roots of *Rheum rhaponticum* decreases anxiety and improves health state and general well-being in perimenopausal women. *Menopause* 2007; in press.
- Vollmer G, Moeller F, Unger C, Wober J, Zierau O, Kaszkin-Bettag M. Activation of estrogen receptor- β by a special extract of *Rheum rhaponticum* (ERr 731[®]), its aglycones and structurally related compounds. *Proceedings of the 88th Annual Meeting of the Endocrine Society 2006*, Boston, p. 282, P1–481 (in press).
- Hartman J, Lindberg K, Morani A, Inzunza J, Ström A, Gustafsson JA. Estrogen receptor β inhibits angiogenesis and growth of T47D breast cancer xenografts. *Cancer Res* 2006; 66: 11207–11213.
- Lund TD, Rovis T, Chung WCJ, Handa RJ. Novel actions of estrogen receptor β on anxiety-related behaviours. *Endocrinology* 2005; 146: 797–807.
- Hauser GA, Schneider HPG, Rosemeier PJ et al. Die Selbstbeurteilungs-Skala für klimakterische Beschwerden (Menopause Rating Scale II). *J Menopause* 1999; 4: 13–17.
- Pothoff P, Heinemann LA, Schneider HP, Rosemeier HP, Hauser GA. The Menopause Rating Scale (MRS II): methodological standardization in the German population. *Zentralbl Gynakol* 2000; 122: 280–286.
- Reuter U, Chiarugi A, Bolay H, Moskowitz MA. Nuclear factor- κ B as a molecular target for migraine therapy. *Ann Neurol* 2002; 51: 507–516.
- Wen Y, Yang S, Liu R, Perez E, Yi KD, Koulen P, Simpkins JW. Estrogen attenuates nuclear factor- κ B activation induced by transient cerebral ischemia. *Brain Res* 2004; 1008: 147–154.
- Baker A, Brautigam VM, Watters JJ. Estrogen modulates microglial inflammatory mediator production via interactions with estrogen receptor β . *Endocrinology* 2004; 145: 5021–5032.
- Lambert KC, Curran EM, Judy BM, Lubahn DB, Estes DM. Estrogen receptor- α deficiency promotes increased TNF- α secretion and bacterial killing by murine macrophages in response to microbial stimuli in vitro. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 1166–1172.
- Imwalle DB, Gustafsson JA, Rissman EF. Lack of functional estrogen receptor β influences anxiety behavior and serotonin content in female mice. *Physiol Behav* 2005; 84: 157–163.
- Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K, Al-Azzawi F, Lyon CC, O'Driscoll J, Messenger AG. Oestrogen receptor beta is the predominant oestrogen receptor in human scalp skin. *Exp Dermatol* 2003; 12: 181–190.
- Pelletier G, Ren L. Localization of sex steroid receptors in human skin. *Histol Histopathol* 2004; 19: 629–636.
- Wober J., Möller F., Richter T., Unger C., Weigt C., Jandausch A., Zierau O., Rettenberger R., Kaszkin-Bettag M., Vollmer G.: Activation of estrogen receptor- β by a special extract of *Rheum rhaponticum* (ERr 731[®]), its aglycones and structurally related compounds, *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; in press.