

Spezialextrakt ERr 731[®] aus der Rhapontikrhabarberwurzel bei menopausalen Beschwerden Langzeitstudie bestätigt Wirksamkeit

ERr 731[®] ist ein wirksames pflanzliches Arzneimittel zur Reduktion menopausaler Beschwerden. Ziel der hier vorgelegten klinischen Studienreihe war die Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des Spezialextrakts ERr 731[®] bei perimenopausalen Frauen mit akuten klimakterischen Beschwerden über einen Zeitraum von insgesamt zwei Jahren.

Marietta Kaszkin-Bettag, Ilona Hasper,
Peter W. Heger

Einleitung

Die Perimenopause ist der Zeitraum bis zur letzten Menstruation, in dem Frauen einhergehend mit Zyklusunregelmäßigkeiten oder Phasen der Amenorrhö mit den typischen menopausalen Symptomen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, depressiven Verstimmungen und vielen weiteren konfrontiert werden. Die konventionelle Hormontherapie mit Östrogen/Gestagen-Produkten wird für perimenopausale Frauen aufgrund eines erhöhten Brust- und Endometriumkarzinomrisikos nicht empfohlen. Pflanzliche Produkte sind für perimenopausale Frauen mit akuten klimakterischen Beschwerden oft das Mittel der ersten Wahl. Nur für wenige pflanzliche Präparate konnte bisher eine Wirksamkeit in klinischen Studien und die toxikologische Unbe-

denklichkeit ausreichend belegt werden.

Der Extrakt ERr 731[®] aus der Rhapontikrhabarberwurzel (Handelsname in Deutschland Phytoestrol[®]N, seit 1. September 2007 Phyto-Strol[®] und Phyto-Strol[®] Loges), auch sibirische Rhabarberwurzel genannt, ist schon seit Jahrzehnten als wirksames natürliches Arzneimittel bei klimakterischen Beschwerden bekannt (1). Es handelt sich um den speziellen Trockenextrakt ERr 731[®] (Extrakt *Rheum raphaniticum*, Droge-Extrakt-Verhältnis 16–26:1, Extraktionsmittel Calciumoxid:Wasser, 1:38 [mass/mass]). Alle Inhaltsstoffe von ERr 731[®] gehören zur Gruppe der natürlichen Hydroxystilbene, der auch das in Rotwein enthaltene Resveratrol angehört.

Plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit ERr 731[®]

Eine klinische randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit 109 Patientinnen in der Perimenopause mit akuten menopausalen Beschwerden wurde über zwölf Wochen durchgeführt (1). 54 Frauen wurden in die ERr 731[®]-Gruppe, 55 in die Plazebogruppe eingeschlossen (Tabelle). Perimenopause wurde definiert als Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus oder Amenorrhö für mindestens drei Monate aber weniger als zwölf Monate. Die Patientinnen wurden entweder mit ERr 731[®] oder Plazebo behandelt. Das primäre Zielkriterium war die Veränderung des Menopause-Rating-Scale-II (MRS-II)-Gesamtscores von Tag 0 nach Tag 84 im Vergleich zu Plazebo. Zudem wurden mehrere Zielparameter zur Wirksamkeit und Sicherheit erfasst.

Die Frauen, die in die beiden Behandlungsgruppen dieser Studie eingeschlossen wurden, zeigten keine signifikanten

Unterschiede hinsichtlich ihrer demografischen Daten und Anamnese. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 49 Jahre, das mittlere Körpergewicht betrug 69 kg, der durchschnittliche Body-Mass-Index war 26 kg/m².

Die Patientinnen bewerteten ihre Wechseljahresbeschwerden anhand der MRS II. Diese beschreibt 11 vasomotorische, psychische und urogenitale Symptome der Menopause, nämlich Hitzewallungen/Schwitzen, Herzbeschwerden, Schlafstörungen, depressive Verstimmung, Nervosität/Reizbarkeit, Ängstlichkeit, körperliche/geistige Erschöpfung, Sexualprobleme, Harnwegsbeschwerden, Trockenheit der Scheide und Gelenk-/Muskelbeschwerden (2, 3). Der MRS-II-Gesamtscore kann maximal 55 Punkte betragen. Eingeschlossen wurden perimenopausale Frauen mit einem MRS-II-Gesamtscore von ≥ 22 Punkten, das heisst, diese Frauen hatten eine mindestens moderate bis starke Beschwerdesymptomatik. Am Tag 0 lag der MRS-II-Gesamtscore bei durchschnittlich $34,0 \pm 5,6$ Punkten in der Verumgruppe und $32,6 \pm 4,8$ Punkten in der Plazebogruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung).

Nach kurzer Einnahmedauer von ERr 731[®] waren die klimakterischen Beschwerden signifikant bis auf ein Minimum reduziert. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war bereits nach vier Wochen signifikant. Nach zwölf Wochen erreichte der MRS-II-Gesamtscore mit ERr 731[®] $13,5 \pm 6,3$ Punkte. Dagegen wurde mit Plazebo nur eine schwache Abnahme auf $27,9 \pm 8,7$ Punkte verzeichnet.

Insbesondere vasomotorische und psychische Symptome waren mit ERr 731[®] signifikant verbessert. Die Hitzewallungen, welche die Frauen täglich in Tagebüchern dokumentierten, nahmen mit ERr 731[®] deutlich stärker ab

Tabelle:
Aufteilung der Patientinnen in den verschiedenen Studienphasen

Studienphasen	Anzahl der Patientinnen in den Studiengruppen (Intention-To-Treat)	
	ERr 731® (n)	Plazebo (n)
Doppelblindstudie (12 Wochen)		
eingeschlossen	54	55
vorzeitig beendet*	16	48
Beobachtungsphase I (48 Wochen)		
aus DB eingeschlossen	39	41
vorzeitig beendet	11	10
Beobachtungsphase II (48 Wochen)		
aus OS I eingeschlossen	23	28
vorzeitig beendet	3	1

* Gemäss Protokoll hatten die Ärzte in der Doppelblindstudie (DB) die Möglichkeit, zum Beispiel bei Nichtwirksamkeit der Studienmedikation oder aus anderen Gründen die Patientinnen vorzeitig aus der Studie zu entlassen. Allen Frauen der DB wurde angeboten, im Rahmen der Beobachtungsstudie I (OS I) und der sich daran anschliessenden Beobachtungsstudie II (OS II) die Einnahme von ERr 731® fortzusetzen.

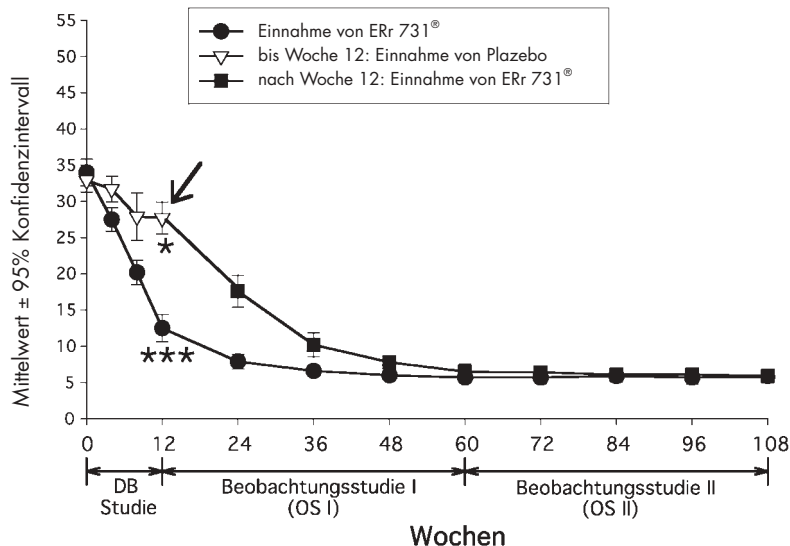


Abbildung 1: Darstellung des Menopause-Rating-Scale-II-(MRS-II-)Gesamtscores nach Einnahme von ERr 731®

In der Doppelblindstudie (DB) ist der Verlauf der MRS II für diejenigen Frauen dargestellt, die anschliessend an der 48-wöchigen Beobachtungsstudie (OS I) teilgenommen haben (39 Frauen aus der ERr 731®-Gruppe und 41 Frauen aus der Plazebogruppe). Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt an, ab dem die Frauen aus der Plazebogruppe mit der Einnahme von ERr 731® begannen (= Beginn der OS I). Die Frauen der ERr 731®-Gruppe setzten in OS I die Einnahme des Medikaments für 48 Wochen fort. Von diesen insgesamt 80 Frauen nahmen 51 Frauen (23 Frauen aus der vorherigen ERr 731®-Gruppe und 28 Frauen aus der vorherigen Plazebogruppe) in der Beobachtungsstudie II (OS II) ERr 731® für weitere 48 Wochen ein.

* $p < 0,05$, *** $p < 0,0001$, Signifikanz für die Abnahme von Tag 0 nach Tag 84

als mit Plazebo und erreichten ein mit der Hormontherapie (HT) vergleichbares Niveau. Es zeigte sich auch, dass besonders diejenigen Frauen von ERr 731® profitierten, die vor Beginn der Studie unter starken und häufigen Angstzuständen und damit verbundenen starken Hitzewallungen litten (4).

Zudem konnte beobachtet werden, dass mit ERr 731® weitere klimakterische Beschwerden wie zum Beispiel

Kopfschmerz und Migräne signifikant reduziert wurden (5). Bereits während der zwölfwöchigen Doppelblindstudie verbesserte ERr 731® signifikant den Gesundheitszustand, das allgemeine Wohlbefinden und die gesundheitsbezogene und menopausenspezifische Lebensqualität. Sowohl die Ärzte als auch die Patientinnen bewerteten den Behandlungserfolg und die Zufriedenheit der Behandlung mit ERr 731® als «sehr

gut» oder «gut». Dagegen wurde unter Plazebo in den meisten Fällen von keiner Veränderung oder sogar von einer Verschlechterung berichtet.

Während der Studie gab es keine unerwünschten Ereignisse, die auf die Einnahme von ERr 731® zurückzuführen gewesen wären. Die Verträglichkeit von ERr 731® wurde von allen Patientinnen als «sehr gut» oder «gut» beschrieben.

Eine grosse Zahl der Patientinnen aus der Plazebogruppe beendete die Doppelblindstudie vorzeitig. Gemäss Protokoll hatten die Ärzte in der Doppelblindstudie die Möglichkeit, zum Beispiel bei Nichtwirksamkeit der Studienmedikation die Patientinnen vorzeitig aus der Studie zu entlassen. Diesen Frauen wurde nach dem vorzeitigen Ausscheiden angeboten, die Einnahme von ERr 731® im Rahmen einer offenen Beobachtungsstudie fortzusetzen (*Tabelle*).

Langzeitbeobachtungsstudie mit ERr 731®

Patientinnen aus beiden Behandlungsgruppen der Doppelblindstudie nahmen an einer 48-wöchigen Beobachtungsstudie I (OS I) teil (6). 39 von 54 Frauen der Verumgruppe setzten die Einnahme von ERr 731® fort, während 41 von 55 Frauen der Plazebogruppe erst zu Beginn der OS I mit der Einnahme von ERr 731® begannen (*Tabelle*). Die demografischen Daten und die gynäkologische Anamnese dieser Frauen waren vergleichbar mit denjenigen 109 Frauen, die zuvor in die Doppelblindstudie eingeschlossen wurden.

In der sich anschliessenden Beobachtungsstudie II (OS II) nahmen noch 23 Frauen aus der früheren Verumgruppe und 28 Frauen aus der ehemaligen Plazebogruppe für weitere 48 Wochen ERr 731® ein (*Tabelle*).

Das primäre Zielkriterium war wie bei der Doppelblindstudie die Veränderung des MRS-II-Gesamtscores, weitere Zielkriterien zur Wirksamkeit waren unter anderem Hitzewallungen, Ängstlichkeit, Kopfschmerz und Migräne, der Gesundheitszustand und die menopausenspezifische Lebensqualität, welche mittels dafür validierter Fragebögen in Patiententagebüchern erfasst wurden. Von grosser Bedeutung bei dieser Langzeitstudie war vor allem auch die Sicherheit und Verträglichkeit einer Langzeiteinnahme von ERr 731®.

In *Abbildung 1* sind für die Doppelblindphase (DB) die Ergebnisse des

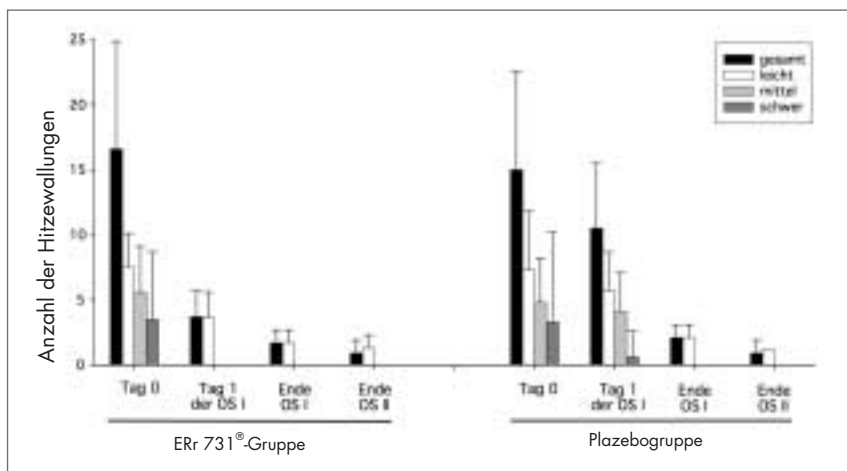


Abbildung 2: Einfluss einer Langzeiteinnahme von ERr 731® auf die Anzahl und den Schweregrad der Hitzewallungen

Die Hitzewallungen wurden von den Frauen täglich in ihren Patiententagebüchern erfasst. Diejenigen Frauen, die während der Doppelblindstudie ERr 731® eingenommen hatten (n = 39), zeigten nach 12 Wochen (= Tag 1 der Beobachtungsstudie I [OS I]) nur noch eine geringe Zahl leichter Hitzewallungen, die sich im Laufe der 1- und 2-jährigen Beobachtungsstudien (OS I und OS II) weiter verringerte. Frauen aus der vorherigen Placebogruppe (n = 41) erfuhren eine deutliche Reduktion der Anzahl und Schwere ihrer Hitzewallungen, nachdem sie mit der Einnahme von ERr 731® in OS I begonnen hatten.

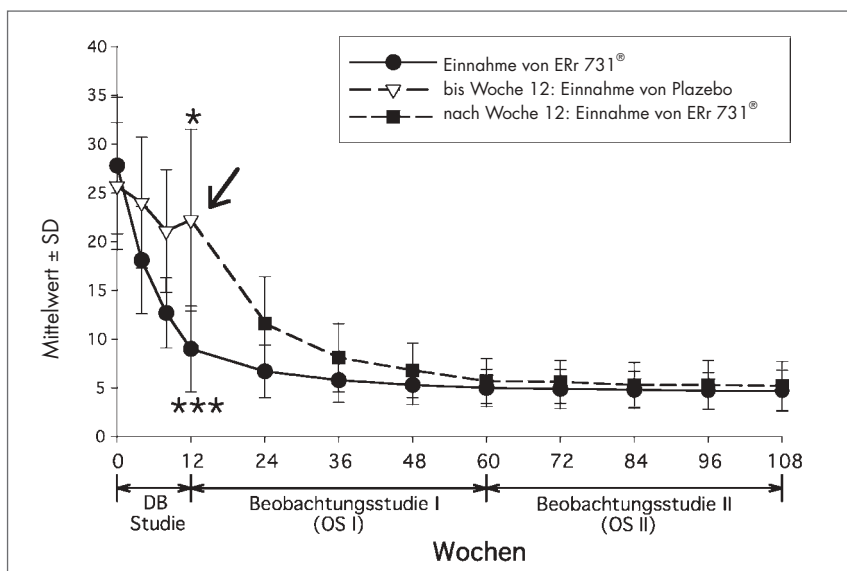


Abbildung 3: Veränderung des Hamilton-Anxiety-(HAMA-)Gesamtscores nach Einnahme von ERr 731®

In der Doppelblindstudie (DB) ist der Verlauf der MRS für diejenigen Frauen dargestellt, die anschliessend an der 48-wöchigen Beobachtungsstudie (OS I) teilgenommen haben (39 Frauen aus der ERr 731®-Gruppe und 41 Frauen aus der Placebogruppe).

Sowohl der HAMA-Gesamtscore als auch die Faktor-Scores zur somatischen und psychischen Ängstlichkeit (nicht gezeigt) nahmen in der DB mit ERr 731® im Gegensatz zu Placebo signifikant ab. Mit Beginn der Einnahme von ERr 731® in der Beobachtungsphase I (siehe Pfeil) konnte eine ähnlich starke Abnahme der Angstzustände beobachtet werden wie bereits zuvor in der ERr 731®-Gruppe.

* $p < 0,05$, *** $p < 0,0001$, Signifikanz für die Abnahme von Tag 0 nach Tag 84

MRS II für diejenigen Frauen dargestellt, die anschliessend an der OS I teilgenommen haben. Für die Frauen der ERr 731®-Gruppe (n = 39) konnte in der Doppelblindstudie eine hochsignifikante Abnahme des MRS-II-Gesamtscores ($p < 0,0001$) festgestellt werden, während diese bei den Frauen der

Placebogruppe (n = 41) deutlich schwächer ausfiel ($p < 0,05$).

In den ersten Wochen der OS I nahm der MRS-II-Gesamtscore in der Verumgruppe noch weiter deutlich ab. Es zeigte sich, dass eine insgesamt sechsmonatige Einnahme von ERr 731® bei diesen Frauen die klimakterischen Be-

schwerden auf ein Minimum reduzierte (Abbildung 1). Bei denjenigen Frauen, die zuvor Placebo eingenommen hatten, konnte durch die Einnahme von ERr 731® (siehe Pfeil in Abbildung 1) ebenfalls ein rascher und starker Rückgang der menopausalen Beschwerden auf das Niveau der Verumgruppe beobachtet werden. Im weiteren Verlauf trat bei keiner Frau eine Verschlechterung der Symptome auf, was bedeutet, dass auch in der längeren Anwendung während des Durchgangs von der Perimenopause in die Postmenopause die Wirksamkeit von ERr 731® anhält.

Sowohl am Ende der OS I als auch am Ende der OS II hatten die Frauen im Durchschnitt nur noch 1 bis 2 leichte Hitzewallungen pro Tag. Nach zweijähriger Einnahme von ERr 731® waren viele Frauen sogar völlig beschwerdefrei (Abbildung 2). Dies bestätigt die Beobachtung in der Doppelblindstudie und zeigt, dass ERr 731® Hitzewallungen auf ein vergleichbar niedriges Niveau absenkt wie eine niedrig dosierte Hormontherapie (HT).

Ähnlich den vasomotorischen Symptomen wurden noch weitere typische menopausale Beschwerden, insbesondere Kopfschmerz und Migräne sowie Ängstlichkeit, auf ein Minimum reduziert. Anhand der Hamilton-Anxiety-Skala (HAMA) konnte gezeigt werden, dass ERr 731® ein breites Spektrum an psychischen und somatischen Ängstlichkeitssymptomen reduziert (Abbildung 3). Dies korrelierte mit der drastischen Reduktion der Hitzewallungen, was bereits in der Doppelblindstudie beobachtet wurde. Am Ende der OS I gab es keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Frauen aus der früheren ERr 731®-Gruppe und der früheren Placebogruppe. Bemerkenswert ist, dass es keine Verschlechterung der Symptome oder Zunahme der Beschwerden über den gesamten Zeitraum der Langzeitstudie gab.

Erstmals konnte durch verschiedene validierte Fragebögen in den Patiententagebüchern gezeigt werden, dass ERr 731® während des Durchgangs durch die Perimenopause das allgemeine Wohlbefinden, den Gesundheitszustand und die Lebensqualität erhöht. Diese wichtigen Parameter wurden in dieser Form bisher nur in wenigen Studien erfasst und im Rahmen von Langzeitstudien auch nur für HT bei postmenopausalen Frauen beschrieben. Für die Wirksamkeit von ERr 731® spielte keine Rolle, ob die Frauen beim Einschluss in die Studie bereits

amenorrhöisch waren oder noch unregelmässig Menstruationsblutungen hatten. Dies konnte mittels einer Subgruppenanalyse gezeigt werden.

Während der insgesamt 96-wöchigen Beobachtungsphase traten keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen, ausgelöst durch ERr 731[®], auf. Alle unerwünschten Ereignisse waren auf andere Ursachen zurückzuführen. Es gab keine Veränderungen der Leberwerte und anderer Laborparameter, die klinisch relevant gewesen wären. Vor allem ist zu bemerken, dass ERr 731[®] nicht den endogenen Östrogen- oder Progesteronspiegel erhöhte.

Sowohl am Anfang als auch am Ende der OS I und OS II und auf jeden Fall bei vorzeitigem Abbruch der Teilnahme an der Studie wurden Endometriumbiopsien und ein transvaginaler Ultraschall durchgeführt. Es wurden keine Endometriumhyperplasien und auch keine Zunahme der Endometriumdicke als Folge der Einnahme von ERr 731[®] festgestellt. Auch die Untersuchungen der Brust ergaben keine Auffälligkeiten. Die Langzeiteinnahme von ERr 731[®] führte nicht zu einer Zunahme des Körpergewichts oder des Blutdrucks.

In einer kürzlich abgeschlossenen, weiteren zwölfwöchigen plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit ERr 731[®] und der sich anschliessenden einjährigen Beobachtungsstudie bei perimenopausalen Frauen konnte die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von ERr 731[®] ebenfalls bestätigt werden (zur Publikation eingereicht).

Kürzlich wurde zudem eine Anwendungsbeobachtung (AWB) mit ERr 731[®] in 70 deutschen gynäkologischen Praxen durchgeführt (7, 8). Bei 252 Patientinnen, die ERr 731[®] über sechs

Monate eingenommen hatten, wurde in diesem Zeitraum eine signifikante Abnahme der menopausalen Beschwerden beobachtet. Es zeigte sich, dass eine Dosierung von 1 Tablette (4 mg ERr 731[®]) pro Tag für die grosse Mehrzahl der Patientinnen ausreichte, um die klimakterischen Beschwerden signifikant zu reduzieren. Die Abnahme der Beschwerden spiegelte sich auch in einer deutlichen Zunahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Gleichzeitig wurden keine Nebenwirkungen durch ERr 731[®] berichtet. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ERr 731[®] bei klimakterischen Beschwerden konnte somit an einem breiten Spektrum menopausaler Patientinnen in der täglichen Praxis bestätigt werden.

Ausblick

Zusammengefasst haben alle bisherigen pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Studien gezeigt, dass ERr 731[®] eine wirksame, sichere und nebenwirkungsarme Alternative zur Hormontherapie darstellt. Dies gilt insbesondere für Frauen in der Perimenopause, für die die Gabe von Hormonen nicht empfohlen wird oder kontraindiziert ist. Die hier vorgelegte zweijährige Studie demonstriert erstmals die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von ERr 731[®] bei der Behandlung klimakterischer Beschwerden. ■

Anschrift der Autoren:

Prof. Dr. Marietta Kaszkin-Bettag

(Korrespondenzanschrift)

Ilona Hasper, Peter W. Heger

Health Research Services Ltd.

Opelstrasse 8A

D-68789 St. Leon-Rot

Tel. 0049-6227-358 57 21

Fax 0049-6227-358 57 99

marietta.kaszkin@h-r-s.biz

Literaturreferenzen:

1. 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: 744–59.
2. Hauser GA, Schneider HPG, Rosemeier PJ et al. Die Selbsteurteilungsskala für klimakterische Beschwerden (Menopause Rating Scale II). *J Menopause* 1999; 4: 13–17.
3. 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.
4. 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; 14: 270–83.
5. Kaszkin-Bettag M, Rettenberger R, Heger PW. Der Spezialextrakt ERr 731[®] aus der Wurzel des Rhapontikrhabarbers (*Rheum rhaponticum*): Wirksamkeit bei Kopfschmerz/Migräne und weiteren klimakterischen Beschwerden bei Frauen in der Perimenopause. *Schweizer Zeitschrift für Phytotherapie* 2007; 2: 24–30.
6. Hasper I, Ventskovskiy BM, Rettenberger R, Heger PW, Riley DS, Kaszkin-Bettag M. Long-term efficacy and safety of the special extract ERr 731 of *Rheum rhaponticum* in perimenopausal women with climacteric complaints. *Menopause*, in press.
7. Beer AM, Kneis KC, Rettenberger R, Heger PW, Kaszkin-Bettag M. Wirksamkeit von Phytoestrol[®] N (Extrakt *Rheum rhaponticum* ERr 731[®]) bei klimakterischen Beschwerden: Ergebnisse einer sechsmonatigen, prospektiven Anwendungsbeobachtung mit Phytoestrol[®] N. *J Menopause* 2007; 3: 8–15.
8. Kaszkin-Bettag M, Beck S, Richardson A, Heger PW, Beer AM. Efficacy of the special extract ERr 731 from rhapontic rhubarb for menopausal complaints: A 6-month open observational study. *Alternative Therapies in Health and Medicine*; in press.