

Bestätigung der Wirksamkeit von ERr 731 bei perimenopausalen Frauen mit menopausalen Beschwerden

Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden Studie

ERr 731 ist ein Extrakt aus der Wurzel des Rhapontikrhabarbers, auch sibirischer Rhabarber genannt, dessen Wirksamkeit gegen menopausale Symptome in den letzten Jahren mit klinischen Kurz- und Langzeitstudien bestätigt worden ist. «phytotherapie» hat darüber berichtet¹. Der vorliegende Beitrag ist eine auf Deutsch übersetzte Kurzfassung einer weiteren Studie, deren Ziel es war, frühere Resultate zu bestätigen².

Christoph Bachmann

Einleitung

Die Wirksamkeit des Rheum-Rhapontikum-Extrakts ERr 731 gegen menopausale Symptome ist schon in früheren Studien gezeigt worden (1–4). Das Ziel der aktuellen Studie war, die gewonnenen Resultate zur Wirksamkeit gegen die hauptsächlichsten menopausalen Beschwerden wie vasomotorische, psychische und physische Symptome zu bestätigen. Dazu wurden die Werte verschiedener relevanter Symptome bestimmt und

zusätzlich Sicherheitsparameter gemessen. Primäre Zielvariable für die Wirksamkeit war die Veränderung auf der Menopause Rating Scale (MRS) gegenüber Plazebo nach einer zwölfwöchigen Behandlung mit ERr 731. Die Probandinnen verwendeten ein persönliches Tagebuch, in dem sie unabhängig von den Prüfern die Häufigkeit und Stärke der Hitzewallungen und anderen Wirksamkeitsparametern eintrugen.

Studiendesign

Die Studie war als zwölfwöchige, multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase III mit einem mehrstufigen adaptiv-sequenziellen Design konzipiert. Es wurden zwei Interimsauswertungen durchgeführt, um die Wirksamkeit von ERr 731 gegenüber Plazebo bei Frauen in der Perimenopause mit menopausalen Beschwerden zu überprüfen. Die Studie wurde von Februar 2004 bis April 2008 in acht gynäkologischen Zentren in der Ukraine durchgeführt.

Einschlusskriterien:

- ◆ Frauen zwischen 45 und 55 Jahren
- ◆ regelmässiger Zyklus in den letzten zwölf Monaten unterbrochen, letzte Menstruation vor mindestens drei, maximal zwölf Monaten
- ◆ MRS-Gesamtscore ≥ 18
- ◆ schriftliche Einwilligung, an der Studie teilzunehmen
- ◆ telefonisch erreichbar
- ◆ willens und fähig, das Vorgehen der Studie durchzuführen.

Ausschlusskriterien:

- ◆ Anomalitäten des Endometriums und der Brust, Vorhandensein von weiteren Krankheiten
- ◆ gleichzeitige Einnahme weiterer Medikamente

- ◆ vorherige Hormontherapie
- ◆ übermässiger Genuss von Alkohol, Nikotin, Kaffee
- ◆ BMI < 18 und > 30 .

Studienverlauf

Nach der Baselinevisite mit einer genauen Untersuchung begannen die Probandinnen, ihr Studientagebuch zu führen, in dem sie verschiedene Ereignisse wie Hitzewallungen, Menstruationsblutungen, die Verwendung zusätzlicher Arzneipräparate, unerwünschte Ereignisse (AE) sowie weitere Aspekte der psychischen und physischen Verfassung eintrugen. An den Tagen 28, 56 und 84 fanden zusätzliche Visiten statt. Am Tag 84 und im Fall eines Studienabbruchs wurden eine Schlussuntersuchung durchgeführt und verschiedene weitere Parameter erhoben inklusiv Endometriumbiopsie und Mammografie.

Studienpräparat

Das Studienpräparat war eine überzogene Tablette mit 4 mg ERr 731 (DEV 16–21:1)³. Das Plazebo war äusserlich sowie in Geruch und Geschmack nicht vom Studienpräparat zu unterscheiden.

Zielvariablen

Primäre Zielvariable war die Totalveränderung auf dem MRS-Score (vgl. *Kasten*). Die MRS-Werte wurden von den Probandinnen in ein Studientagebuch eingetragen sowie von den Prüfern bei den Visiten erhoben.

¹ Vgl. «phytotherapie» 2007(2); 7: 24 und «phytotherapie» 2008(5); 8: 9.

² Originalartikel: Kaszkin-Bettag M. et al.: Confirmation of the efficacy of ERr 731 in perimenopausal women with menopausal symptoms, *Alternative Therapies* 2009(1); 15: 24–34.

³ Übersetzung und Kürzungen: Dr. C. Bachmann
Chemisch-Pharmazeutische Fabrik Göppingen (Anmerkung der Redaktion: Das Präparat ist in der Schweiz nicht im Handel.)

Kasten: MRS-Score

Beim MRS-Score werden 11 für die Menopause typische Symptome erfasst:

1. Hitzewallungen, Schweissausbrüche
2. Herzbeschwerden
3. Schlafstörungen
4. Depressive Verstimmung
5. Reizbarkeit
6. Ängstlichkeit
7. Körperliche und geistige Erschöpfung
8. Sexualprobleme
9. Harnwegbeschwerden
10. Trockenheit der Scheide
11. Muskel- und Gelenkbeschwerden

Jedes Symptom kann mit 0 (nicht vorhanden), 1 (mild), 2 (moderat), 3 (schwer) oder 4 (sehr schwer) charakterisiert werden. Als Resultat einer solchen Befragung kommen Werte zwischen 0 und 44 Punkten zustande.

Die 11 Symptome werden unterschieden in eine

- ◆ psychische Subskala (4–7)
- ◆ somatische Subskala (1, 2, 3, 11)
- ◆ urogenitale Subskala (8–10).

Sekundäre Zielvariablen waren:

- ◆ die individuellen Symptome der MRS
- ◆ Anzahl und Schweregrad der Hitzewallungen
- ◆ die gewichtete Skala der wöchentlichen Hitzewallungen (HFWWS)
- ◆ die Zeit bis zum Beginn der Wirksamkeit der Behandlung
- ◆ Behandlungsergebnisse gemäss der Resultatskala der Integrativen Medizin (IMOS).

Für die Bestimmung der HFWWS wurden genaue Richtlinien angegeben.

Für die Bestimmung der Sicherheit des Studienpräparats wurden verschiedene Parameter erhoben.

Responsekriterien

Als Response wurden folgende Kriterien definiert:

1. Ein MRS-Score von < 24 am Ende der Studie
 2. Abnahme von ≥ 10 Punkten auf dem MRS-Score von Baseline bis zum Ende der Studie
 3. Frauen, die Kriterium 1 und 2 voll erfüllten.
- Alle gewonnenen Resultate wurden statistisch ausgewertet.

Resultate

Patientinnenfluss

Für die Studie wurden 171 Frauen rekrutiert. Der gesamte Patientinnenfluss wurde genau dokumentiert. Von den 171 rekrutierten Frauen wurden 112 randomisiert. In die Verum- und Placebogruppe wurden je 56 Pro-

bandinnen eingeteilt, deren Baselinedaten und sonstige demografischen Daten keine wesentlichen Unterschiede aufwiesen. 47 Probandinnen der Verum- beziehungsweise 46 der Placebogruppe beendeten die Studie plangemäss. Die ITT-Auswertung erfolgte mit je 56 Probandinnen, die PP-Auswertung mit 53 (Verum) beziehungsweise 54 (Placebo).

Die Gesamtveränderung des MRS-Scores sind in *Tabelle 1* dargestellt. Der Unterschied der Veränderung auf dem MRS-Score in der Verumgruppe war gegenüber Placebo hochsignifikant.

Responderkriterien

Responderkriterium 1: 54 Frauen (96,4%) der Verumgruppe erwiesen sich als Responder gegenüber 27 Frauen (48,2%) in der Placebogruppe.

Responderkriterium 2: 47 Frauen (83,9%) der Verumgruppe erfüllten das Responderkriterium 2, gegenüber 2 Frauen (3,6%) der Placebogruppe.

Responderkriterium 3: 46 Frauen (82,1%) erfüllten das Responderkriterium 3 gegenüber 2 Frauen (3,6%) der Placebogruppe.

Studientagebuch

Die Tagebucheintragungen der ERr-731-Gruppe zeigten eine kontinuierliche Verbesserung, die die ganze Studienzeit andauerte. Die Angaben der Placebogruppe zeigten eine kleine Verbesserung während der ersten Woche, die dann im weiteren Verlauf der Studie stagnierte.

Die Verbesserungen, die in den Studientagebüchern dokumentiert waren, stimmten mit den Resultaten überein, die auch die Prüfärzte ermittelt hatten.

Am Ende der Studie gab die Mehrheit der Probandinnen der Verumgruppe an, keine oder nur noch milde Symptome zu haben (0 bis 8 MRS-Punkte), während mehr als 80 Prozent der Probandinnen der Placebogruppe angaben, immer noch unter starken Beschwerden zu leiden (> 17 MRS-Punkte). Eine Subgruppenauswertung zeigte, dass die Behandlung der psychischen und somatischen Symptome mit ERr731 zu den grössten Verbesserungen führte.

Hitzewallungen

Bei Studienbeginn erlebten die Probandinnen pro Tag im Schnitt 12 Hitzewallungen, ohne Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Während der Studie nahmen die moderaten und schweren Hitzewallungen in der ERr-731-Gruppe stärker ab als in der Placebogruppe. Nach zwölf Wochen betrug die durchschnittliche Anzahl der täglichen Hitzewallungen in der Verumgruppe noch $2,8 \pm 2,8$. In der Placebogruppe betrug dieser Wert $11,4 \pm 6,8$. Die meisten Hitzewallungen waren moderat bis schwer.

Der HFWWS-Wert zur Gewichtung der Schwere der Hitzewallungen

Auch beim HFWWS-Wert wurde in der Verumgruppe gegenüber Placebo eine hochsignifikante Verminderung beobachtet (*Tabelle 2*).

Veränderung der allgemeinen Beschwerdesymptomatik

Auch bei den Angaben über die Veränderung der allgemeinen Beschwerdesymptomatik im Verlauf der Behandlung zeigten sich sehr deutliche Resultate zugunsten der ERr-731-Gruppe (vgl. *Tabelle 3*).

Unerwünschte Ereignisse (AE)

In der Verumgruppe wurde von 11 AE berichtet (alle als moderat bezeichnet). In der Placebogruppe berichteten 3 Probandinnen von einem AE (2 moderat, 1 leicht). Von den 11 AE der Verumgruppe wurden 3 als möglicherweise im Zusammenhang mit der Einnahme des Studienpräparats stehend bezeichnet. Sie betrafen Asthenie, Schwindel, Kopfschmerzen. Alle 3 traten bei derselben Probandin auf und verschwanden nach Absetzen des Studienpräparats wieder. Keine der AE betrafen gynäkologische Organe oder Gewebe.

Tabelle 1: Gesamtveränderung des MRS-Scores

Zeitpunkt	MRS-Score		
	ERr 731	Plazebo	p (zweiseitiger t-Test)
Baseline	27,0 ± 4,7	27,0 ± 5,3	< 0,0001
Behandlungsende nach 12 Wochen	12,4 ± 5,1	24,1 ± 4,3	< 0,0001

Tabelle 2: Veränderung des HFWW-Werts während der Studie

Zeitpunkt	HFWW-Wert		
	ERr 731	Plazebo	p (zweiseitiger t-Test)
Baseline	121,83 ± 75,9	144,96 ± 81,6	< 0,0001
Behandlungsende nach 12 Wochen	23,9 ± 27,5	137,6 ± 95,6	< 0,0001

Tabelle 3: Veränderung der Symptome im Verlauf der Behandlung

Veränderung	ERr-731-Gruppe	Plazebogruppe
starke Verbesserung	44 (78,6%)	2 (3,6%)
leichte bis moderate Verbesserung	10 (17,9%)	5 (8,9%)
keine Verbesserung	2 (3,7%)	46 (85,1)
Veränderung der Symptome	0	1 (1,8%)

Laborparameter und Biopsien

Bei den erhobenen Laborparametern (Hämатologie, Leberwerte) wurden in keiner der beiden Gruppen abnormale Werte beobachtet. Die Resultate der Biopsien sowie von Mammografien, von Vaginalabstrichen und weiteren Sicherheitsparametern werden zusammen mit den Resultaten eines 52 Wochen dauernden Follow-ups zu einem späteren Zeitpunkt publiziert.

Verträglichkeit

Das Studienpräparat wurde von der Mehrheit der Patientinnen gut bis sehr gut vertragen. In der ERr-731-Gruppe gaben 2 Probandinnen an, die Verträglichkeit des Studienpräparats sei mässig, eine weitere bezeichnete sie als schlecht.

Diskussion

Die Resultate der vorliegenden Studie bestätigen die Wirksamkeit des Rheum-Rhapontikum-Extrakts ERr 731 gegen menopauseale Beschwerden. Die Verminderung sowohl ihrer Häufigkeit wie ihres Schweregrads wurde durch alle Messungen bestätigt. In der Verumgruppe nahm der MRS-Wert vom ersten bis zum letzten Tag der Studie kontinuierlich ab, was in der Plazebogruppe nicht der Fall war. Der Unterschied in der Abnahme des MRS-Scores zeigte sich als hochsignifikant. Die Wirksamkeit von ERr 731 auf vasomoto-

rische und psychische Symptome wurde in den beiden vorangegangenen Studien gezeigt (1,2). Die vorliegende Studie ermittelte auch Daten über weitere Parameter wie Lebensqualität, Ängstlichkeit und Depression. Die Resultate der Studie bestätigen die Wirksamkeit von ERr 731 auch bei diesen psychischen Symptomen. Sowohl die Häufigkeit wie auch der Schweregrad der Hitzewallungen wurden signifikant vermindert. Nach zwölf Wochen hatten die Probandinnen der Verumgruppe im Schnitt 2,8 Hitzewallungen pro Tag, verglichen mit 11,4 der Probandinnen der Plazebogruppe. Die Verminderung war proportional zum Schweregrad bei Baseline. Frauen, die bei Baseline eine grössere Frequenz der Hitzewallungen (≥ 10/Tag) hatten, beobachteten eine stärkere Verminderung der Symptome als Frauen mit weniger als 10 Hitzewallungen pro Tag bei Baseline. In der Plazebogruppe gab es einige Frauen mit mehr als 10 Hitzewallungen pro Tag bei Baseline, die eine Zunahme der Hitzewallungen im Verlauf der Studie beobachteten. Schwankungen in der Häufigkeit und im Schweregrad der Hitzewallungen sind ein für die Perimenopause typisches Phänomen. Ähnliche Resultate ergaben sich bei der Berechnung der wöchentlichen Rate an Hitzewallungen (HFWWS). Da der HFWWS-Wert auch zur Bestimmung der Wirksamkeit von niedrig

dosierten Hormonpräparaten verwendet wurde (5), kann mit dem hier ermittelten HFWWS-Wert die Wirksamkeit von ERr 731 mit den Ergebnissen von Hormontherapiebehandlungen dieser Studie verglichen werden. Da in beiden Studien der HFWWS-Wert ungefähr gleichmässig vermindert wurde, kann daraus geschlossen werden, dass ERr 731 eine wirksame Alternative für eine niedrig dosierte Hormontherapie ist, vor allem für Frauen, bei denen eine Hormontherapie nicht ratsam ist. Bei keiner der Probandinnen der ERr-731-Gruppe wurde ein unerwünschtes Ereignis (AE) im gynäkologischen Bereich beobachtet. Alle AE wurden als mild bis moderat eingestuft. Dies stimmt mit früheren Resultaten überein (1). Diese gute Sicherheit stimmte auch mit den gemessenen Laborparametern überein, bei denen keine klinisch relevanten Veränderungen festgestellt wurden.

Schlussfolgerungen

Die vorliegende, doppelblinde, plazebokontrollierte, klinische Studie bestätigt die Überlegenheit des Rheum-Rhapontikum-Wurzelextrakts ERr 731 gegenüber Plazebo zur Verminderung von perimenopausalen Beschwerden. Speziell wirksam ist er in der Verminderung von vasomotorischen und psychischen Symptomen. ◆

Adresse des Korrespondenzautors:

Peter W. Heger
Health Research Services Ltd.
St. Leon-Rot
Deutschland
Peter.heger@h-r-s.biz

Literaturreferenzen:

- Heger M., Ventskovsky B.M., Borzenko I. et al.: Efficacy and safety of a special extract of Rheum (ERr 731) in perimenopausal women with climacteric complaints: A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Menopause* 2006; 13(5): 744–759.
- Kaszkin-Bettag M., Ventskovskiy B.M., Kravchenko A. et al.: The special extract ERr 731 of the roots of Rheum decreases anxiety and improves health state and general well-being in perimenopausal women, *Menopause* 2007; 14(2): 270–283.
- Kaszkin-Bettag M., Beck S., Richardson A., Heger P.W., Beer A.M.: Efficacy of the special extract ERr 731 from rhapontic rhubarb for menopausal complaints: A 6-month open observational study, *Altern Ther Health Med*. 2008; 14(6): 32–38.
- Hasper I., Ventskovskiy B.M., Rettenberger R., Heger P.W., Riley D.S., Kaszkin-Bettag M.: Long-term efficacy and safety of the special extract ERr 731 of Rheum rhaponticum in perimenopausal women with menopausal symptoms, *Menopause* 2009(1); 16: 117–131.
- Notelovitz M, Lenihan J.P., McDermott M., Kerber I.J., Nanavati N., Arce J.: Initial 17-betaestradiol dose for treating vasomotor symptoms, *Obstet Gynecol*. 2000; 95(5): 726–731.