


Krisenzeit Klimakterium: Wege aus dem Stimmungstief

Dr. med. Konrad Uebelhack, Berlin



Wirksamkeit und Verträglichkeit der fixen
Kombination von Traubensilberkerze
(iCR) und Johanniskraut

Ergebnisse einer randomisierten
Placebo-kontrollierten
Doppelblindstudie



Ziel der Studie



- Nachweis der **klinischen Wirksamkeit** der Kombination eines Traubensilberkerzenextraktes (iCR) und Johanniskraut bei klimakterischen Beschwerden mit deutlicher psychischer Komponente in einer
 - randomisierten,
 - Placebo-kontrollierten
 - Doppelblindstudie
 - entsprechend Good Clinical Practice, GCP
- Zielparameter
 - Verlauf des Menopause Rating Scores (MRS) und der Menopause Subscores
 - Verlauf des HAMD-17-Scores
 - Untersuchung der Verträglichkeit



Zusammensetzung der Prüfmedikation

- 1 Filmtablette „Verum“ enthält als wirksame Bestandteile:
 - Traubensilberkerzenextrakt iCR
(*Cimicifuga racemosa*) (DEV 6-11:1)
standardisiert auf 1 mg Triterpenglykoside,
entsprechend durchschnittlich 3,75 mg Nativextrakt
Auszugsmittel Isopropanol 40 % (V/V)
 - Johanniskrautextrakt
(*Hypericum perforatum*) (DEV 3,5-5:1)
standardisiert auf 0,25 mg Gesamthypericine
entsprechend durchschnittlich 70 mg Nativextrakt
Auszugsmittel Ethanol 60 %



Organisatorisches

- Studiendurchführung
 - Ärztlicher Leiter der klinischen Prüfung:
Prof. Dr. Ralf Uebelhack, Universitätsklinikum Charité
 - Gynäkologischer Experte: Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer,
St. Gertrauden-Krankenhaus, Berlin
 - CRO: analyze & realize ag, Waldseeweg 6, 13467 Berlin:
Dr. Jörg Grünwald, Priv.-Doz. Dr. Hans-Joachim Graubaum
 - Sponsor: Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG, Salzgitter
Dr. Johannes Freudenstein, Dr. Michael Friede, Dr. Hans-
Heinrich Henneicke-von Zepelin, Ute Stammwitz
- Studienzeitraum
 - Studienbeginn: Oktober 2003
 - Studienende: Juni 2004



- **Einschlusskriterien**
 - Alter 45 - 60 Jahre
 - Stabiles klimakterisches Beschwerdebild seit mind. 3 Monaten
 - Klimakterische Beschwerden seit mind. 2 Monaten unbehandelt
 - MRS I-Wert $\geq 0,4$ in mind. 3 Items
 - HAMD-17-Gesamtscore zwischen 15 und 23 Punkten
 - Scorewert von mindestens 2 bei HAMD-Item 1 (depressive Stimmung)
 - Schriftliche Einverständniserklärung nach schriftlicher Aufklärung
- **Behandlungsdauer: 16 Wochen**
 - Woche 1 – 8: 2 x 2 Filmtabletten / Tag
 - Woche 9 - 16: 2 x 1 Filmtablette / Tag



Auswertungskriterien

- Prä-Post-Differenz des MRS-Scores (primäre Zielgröße; Mittelwert aus allen Einzelsymptomen)
- Prä-Post-Differenz des HAMD-17-Scores (sekundäre Zielgröße; Summe aller Items)
- Begleitvariablen:
 - Verringerung der 4 MRS-Faktoren: „Wallung“, „Atrophie“, „Psyche“, „Soma“
 - Clinical Global Impression (CGI 3.1)
 - Globale Beurteilung der Wirksamkeit (Patient)



Menopause Rating Scale (MRS I)

- MRS ist ein international anerkanntes Messinstrument für die Ausprägung klimakterischer Symptome
- Untersuchender Arzt bewertet folgende 10 Symptome (Items):
 1. Wallungen, Schwitzen
 2. Herzbeschwerden
 3. Schlafstörungen
 4. Depressive Verstimmungen
 5. Nervosität, Reizbarkeit
 6. Allgemeine Leistungs- und Gedächtnisminderung
 7. Sexualität
 8. Harnwegsbeschwerden
 9. Trockenheit der Scheide (subjektiv)
 10. Gelenk- und Muskelbeschwerden



MRS I - Subscores

- Explorative Zielparameter: Veränderungen der MRS-Faktoren zum Ausgangszustand
- Die MRS wird in 4 Faktoren aufgeteilt (Mittelwert der Einzelitems):
 - Wallungen (hot flushes): Items 1 und 3
 - Psyche (psyche): Items 4 bis 6
 - Atrophie (atrophy): Items 7 bis 9
 - Soma (soma): Items 2 und 10



Patientinnen

- Inkludierte Patientinnen: n = 301
 - Verum: n = 151
 - Placebo: n = 150
- Vorzeitiger Abbruch: n = 11
 - Verum n = 2
 - Placebo n = 9
- Protokollgemäße Beendigung: n = 287
- Auswertkollektive:
 - Intention to Treat (ITT): n = 294
 - Per Protocol (PP): n = 287



MRS I im Studienverlauf (ITT)

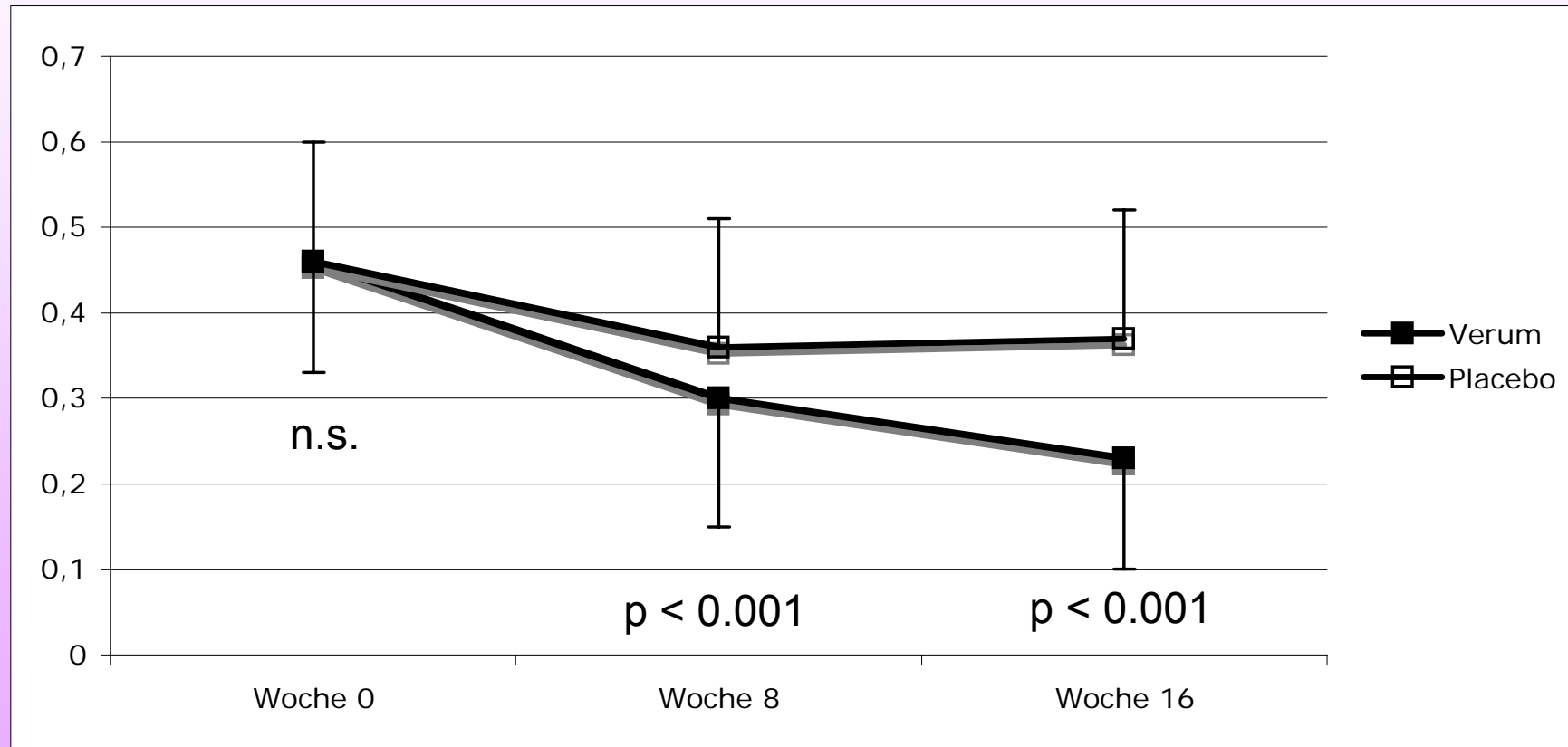
	1. Visite	2. Visite	3. Visite
Verum: n*	150	150	150
MW \pm SD	0,46 \pm 0,13	0,30 \pm 0,15	0,23 \pm 0,13
Median	0,45	0,29	0,23
Min. - Max.	0,23 - 0,78	0,01 - 0,73	0,02 - 0,70
Placebo: n	143	143	143
MW \pm SD	0,46 \pm 0,14	0,36 \pm 0,15	0,37 \pm 0,15
Median	0,44	0,35	0,39
Min. - Max.	0,16 - 0,87	0,04 - 0,84	0,03 - 0,84
Gruppenvergleich:	n.s.	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$

*1 Patientin: fehlende MRS I - Daten



MRS im Studienverlauf (ITT)

Mittelwerte und Standardabweichungen



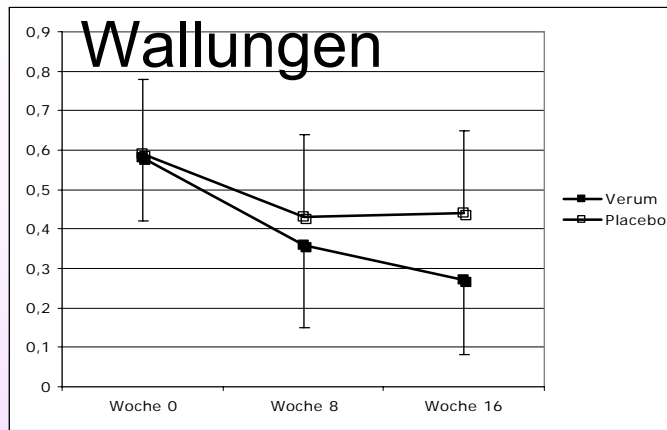


Die MRS-Faktoren im Studienverlauf (ITT)

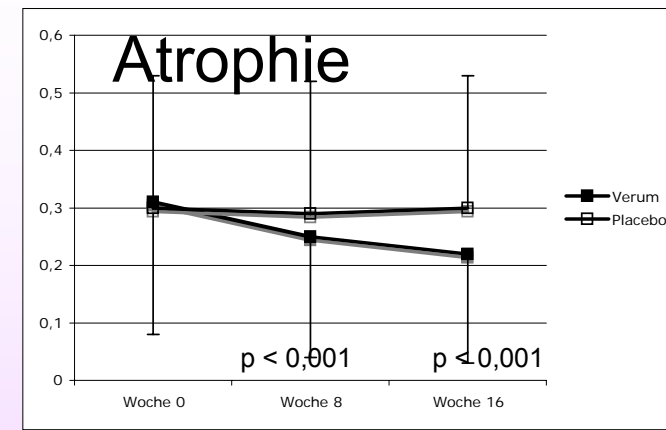
	Verum			Placebo		
	1. Visite	2. Visite	3. Visite	1. Visite	2. Visite	3. Visite
Wallungen	0,58 ± 0,16	0,36 ± 0,21	0,27 ± 0,19	0,59 ± 0,19	0,43 ± 0,21	0,44 ± 0,21
Atrophie	0,31 ± 0,23	0,25 ± 0,21	0,22 ± 0,19	0,30 ± 0,23	0,29 ± 0,23	0,30 ± 0,23
Psyche	0,55 ± 0,17	0,33 ± 0,20	0,24 ± 0,18	0,55 ± 0,18	0,41 ± 0,19	0,44 ± 0,19
Soma	0,43 ± 0,21	0,26 ± 0,21	0,19 ± 0,19	0,43 ± 0,23	0,31 ± 0,22	0,33 ± 0,21



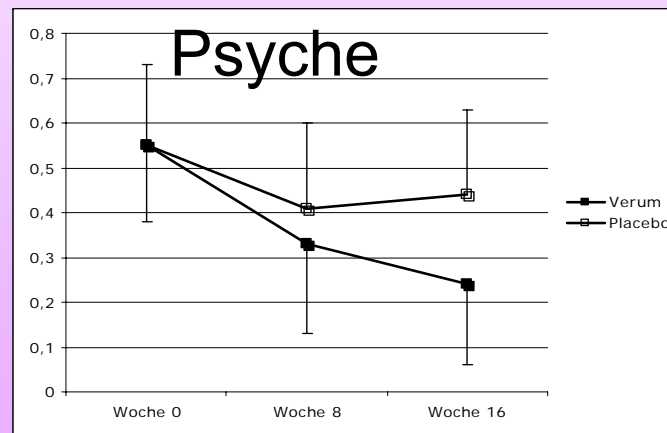
Die Faktorenstruktur der MRS



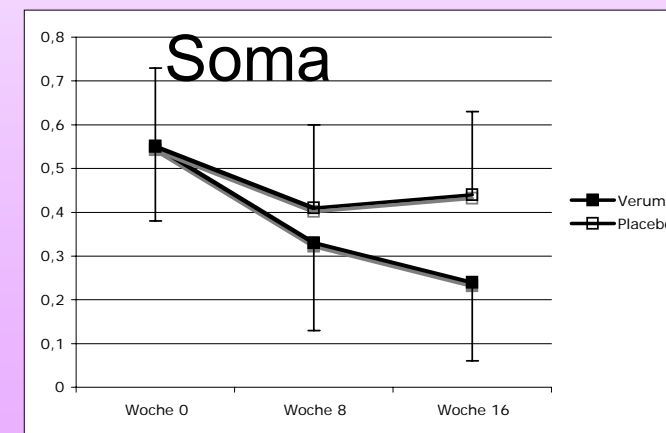
$p < 0,001$ $p < 0,001$



$p < 0,001$ $p < 0,001$



$p < 0,001$ $p < 0,001$



$p < 0,001$ $p < 0,001$

Mittelwerte und Standardabweichungen

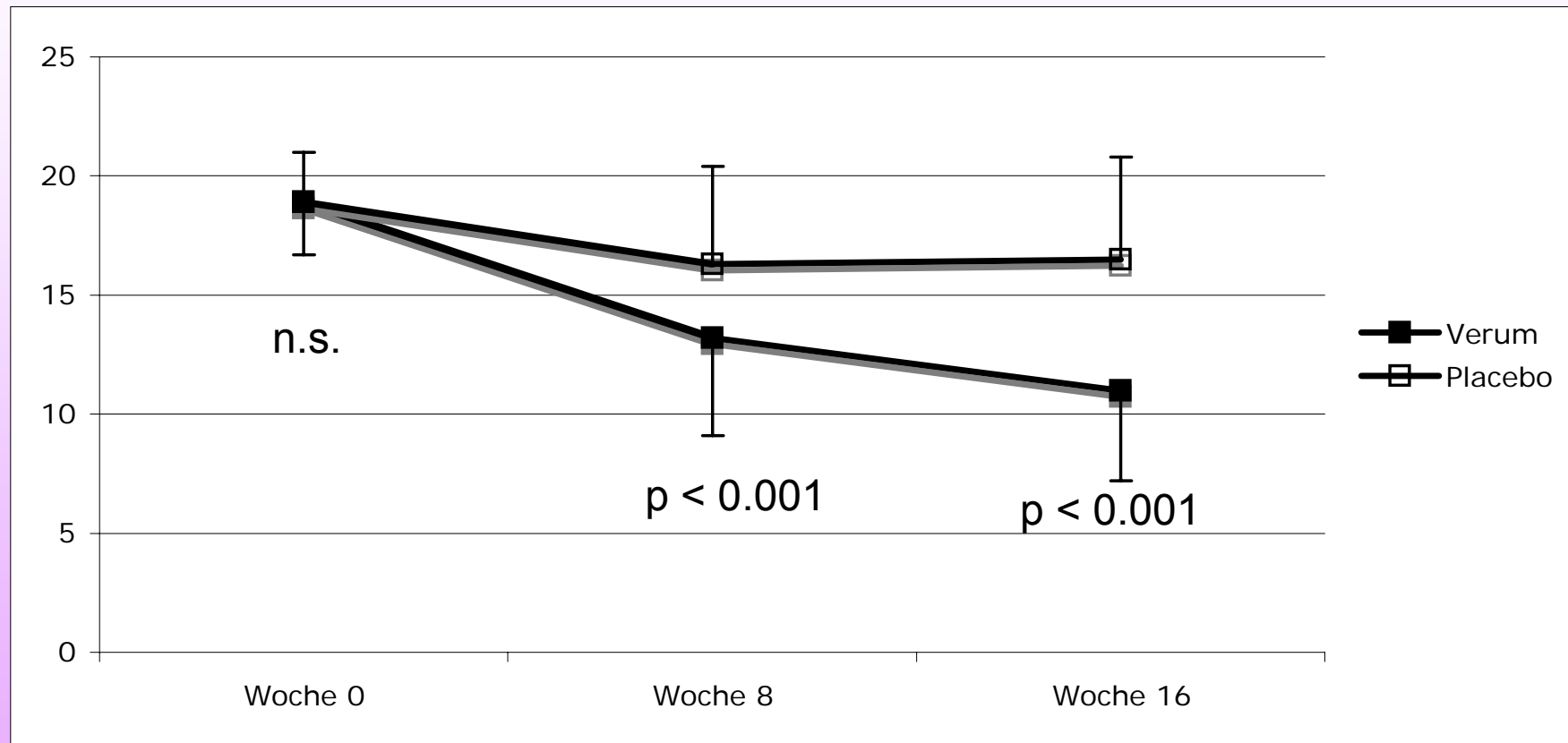


HAMD-17 im Studienverlauf (ITT)

	1. Visite	2. Visite	3. Visite
Verum: n	151	151	151
MW \pm SD	18,9 \pm 2,2	13,2 \pm 4,1	11,0 \pm 3,8
Median	19	14	11
Min. - Max.	15 - 23	4 - 25	4 - 23
Placebo: n	143	143	143
MW \pm SD	18,9 \pm 2,1	16,3 \pm 4,1	16,5 \pm 4,3
Median	19	16	17
Min. - Max.	15 - 23	4 - 25	5 - 27
Gruppenvergleich:	n.s.	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$



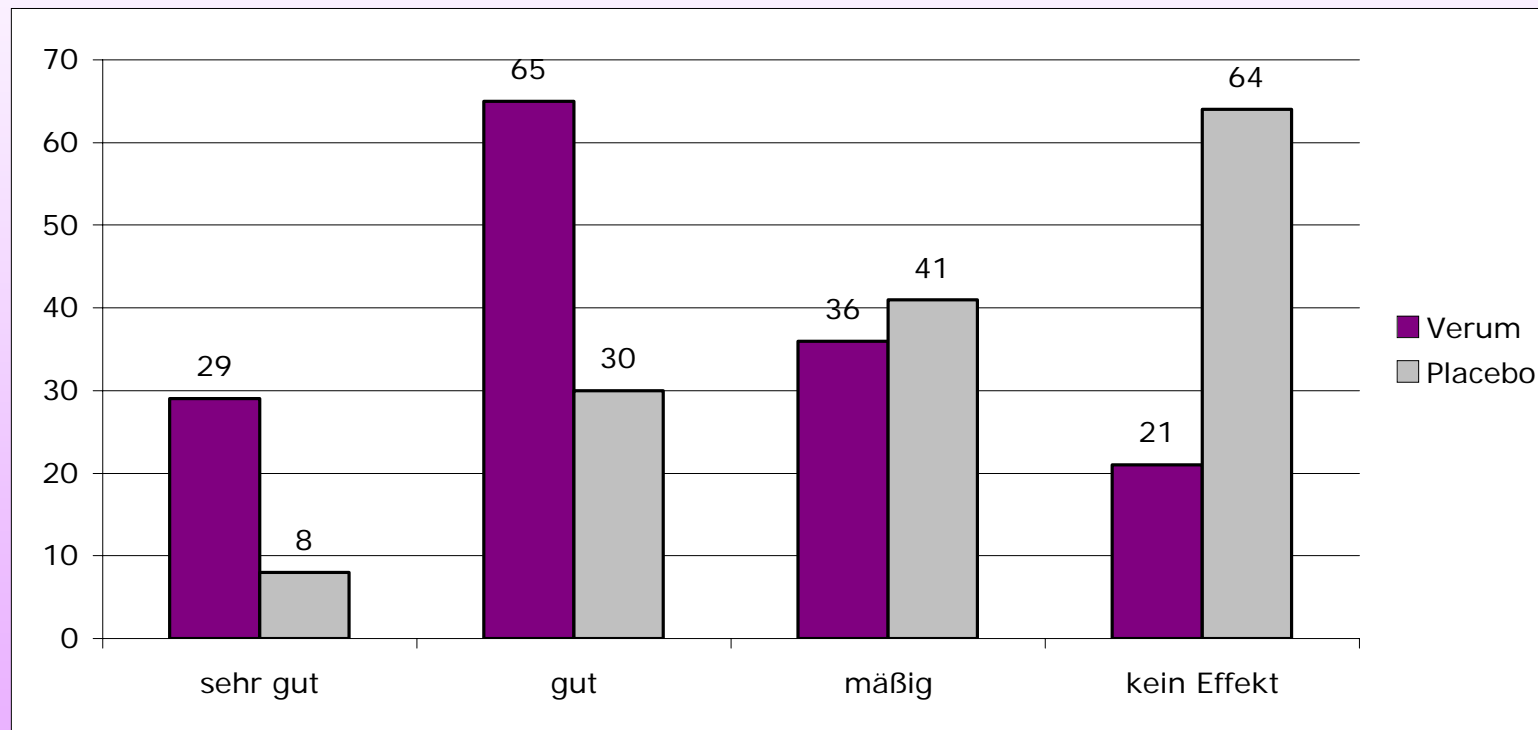
HAMD-17 im Studienverlauf (ITT)





Globale Beurteilung der Wirksamkeit

(Häufigkeitsverteilung 3. Visite; absolute Patientenzahlen)





Unerwünschte Ereignisse

(absolute und relative Patientenzahlen)

Beurteilung der Intensität	Verum				Placebo			
	2. Visite		3. Visite		2. Visite		3. Visite	
	n	%	n	%	n	%	n	%
leicht	5	3,3	8	5,3	6	4,0	7	4,7
mäßig	11	7,3	9	6,0	8	5,3	9	6,0
schwer	0	0,0	0	0,0	1	0,7	0	0,0
gesamt	16	10,6	17	11,3	15	10,0	16	10,7

Gruppenvergleich: 2. Visite $p_{\text{chi}} = 0,464$
3. Visite $p_{\text{chi}} = 0,849$

Es traten keine schwerwiegenden UE auf.



Globale Beurteilung der Verträglichkeit (Patientinnen)

Beurteilung	Verum				Placebo			
	2. Visite		3. Visite		2. Visite		3. Visite	
	n	%	n	%	n	%	n	%
sehr gut	123	82,6	129	85,4	121	84,6	134	93,7
gut	20	13,4	18	11,9	19	13,3	8	5,6
mäßig	5	3,4	4	2,6	3	2,1	1	0,7
schlecht	1	0,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Beurteilung sehr gut oder gut:

p_{Chi} n. s. (nur 2. und 3. Visite)

Verum-Gruppe 2. Visite: 96,0 %

3. Visite: 97,4 %

Placebo-Gruppe 2. Visite: 97,9 %

3. Visite: 99,3 %



Erkenntnisse



MRS-Score verringerte sich nach 16 Wochen um
50,0 % (Verum) bzw. 19,6 % (Placebo)

Alle 4 MRS-Faktoren besserten sich unter Verum
hoch signifikant ($p < 0,001$)

HAMD-17-Wert verringerte sich um
41,8 % (Verum) bzw. 12,7 % (Placebo)

Statistisch hoch signifikante Unterschiede

Beurteilung durch Prüfarzt (CGI 3.1) und Patientinnen zeigt
therapeutische Überlegenheit der Kombination

**Kein UE in möglichem oder wahrscheinlichem
Zusammenhang mit der Prüfmedikation**