

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

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*

*Journal für Menopause 2007; 14 (3) (Ausgabe für Schweiz), 8-15*  
*Journal für Menopause 2007; 14 (3) (Ausgabe für Österreich)*  
8-15

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://www.kup.at/menopause)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

# Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

## Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# Wirksamkeit von Phytoestrol® N (Extrakt *Rheum rhaponticum* ERr 731®) bei klimakterischen Beschwerden

## Ergebnisse einer sechsmonatigen, prospektiven Anwendungsbeobachtung mit Phytoestrol® N

**Ziel:** Phytoestrol® N (Rhapontikrhabarberextrakt ab 1. 9. 2007 Phyto-Strol) wird seit 1993 zur Behandlung klimakterischer Beschwerden in der Peri- und Postmenopause eingesetzt. Bisher lagen aussagekräftige Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Phytoestrol® N nur aus placebokontrollierten Doppelblindstudien vor. Das Ziel der vorliegenden Anwendungsbeobachtung (AWB) mit Phytoestrol® N war daher, Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Phytoestrol® N unter Praxisbedingungen zu sammeln.

**Patienten und Methoden:** In 70 deutschen gynäkologischen Studienzentren wurden 363 Patientinnen eingeschlossen. Die Patientinnen wurden zu Beginn der AWB untersucht, Kontrolluntersuchungen fanden jeweils nach 3 und nach 6 Monaten statt. Hauptzielkriterium war die Veränderung des Menopause-Rating-Scale-(MRS-)Gesamtscores vom Erstkontakt bis zur zweiten Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten. Nebenzielkriterien waren die Abnahme des MRS-Gesamtscores in definierten Patienten-Subgruppen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Compliance, die Verträglichkeit und das Auftreten von Nebenwirkungen. Alle Daten wurden vom Studienarzt online in Internet-Eingabemasken erfasst.

**Ergebnisse:** Bei 252 Patientinnen, die Phytoestrol® N über 6 Monate eingenommen hatten, wurde in diesem Zeitraum eine signifikante Abnahme des MRS-Gesamtscores von durchschnittlich 14,5 Punkten auf 6,7 Punkte ermittelt ( $p < 0,0001$ ). Die stärkste Abnahme wurde bei Patientinnen mit stärkeren klimakterischen Beschwerden (MRS > 18 Punkte) beobachtet. Es zeigte sich, dass eine Dosierung von 1x1 Tablette Phytoestrol® N pro Tag für die überwiegende 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 unter Phytoestrol® N berichtet.

**Schlussfolgerungen:** Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Phytoestrol® N bei klimakterischen Beschwerden konnte an einem breiten Spektrum menopausaler Patientinnen in der täglichen Praxis bestätigt werden.

### *Efficacy of Phytoestrol® N (extract ERr 731® of the roots of rhapontic rhubarb) in climacteric complaints*

#### *Results of a 6-months prospective, open observational study with Phytoestrol® N*

**Objective:** Phytoestrol® N (extract of rhapontic rhubarb) has been used in Germany for women with climacteric complaints since 1993. However, meaningful data on the efficacy and safety of Phytoestrol® N had been available only from placebo-controlled clinical trials. The objective of the present open observational study was therefore to collect data from everyday practice.

**Subjects and Methods:** In 70 German gynaecological centres, 363 patients were included. Examinations were conducted at the initial contact and after 3 and 6 months. The primary outcome criterion was the change in the Menopause Rating Scale (MRS) total score after 6 months. Other assessments analysed the change of the MRS in defined subgroups, health-related quality of life, compliance, tolerability and occurrence of adverse events. All data were recorded by the investigators via internet in electronic case report forms.

**Results:** In 252 women who took Phytoestrol® N for 6 months, the MRS total score significantly decreased from 14.5 points at the initial contact to 6.7 points at the end of the study ( $p < 0.0001$ ). Those women who suffered from severe climacteric symptoms (MRS > 18 points) had experienced the strongest reduction in their symptoms. For the majority of women, one tablet daily was sufficient for a significant reduction of the symptoms. The decrease of the MRS was reflected by an increase in health-related quality of life. At the same time, no adverse events related to the intake of Phytoestrol® N were reported.

**Conclusion:** The efficacy and tolerability of Phytoestrol® N for climacteric complaints were confirmed in a broad spectrum of menopausal patients in everyday practice.

## Einleitung

Die Rhabarberwurzel (*Rheum officinale*) als Anthrachinon-haltige Droge ist im Allgemeinen bekannt für ihre laxierende Wirkung und wird in der Phytotherapie traditionell auf dem Gebiet der Frauenheilkunde bei Obstipation in der Schwangerschaft eingesetzt.<sup>1</sup> Im Gegen-

satz hierzu enthält der Spezialextrakt ERr 731® aus der Wurzel des Rhapontikrhabarbers keine Anthrachinone. Die Inhaltsstoffe von Phytoestrol® N sind Rhaponticin, Desoxyrhaponticin, Rhapontigenin und Desoxyrhapontigenin, die allesamt der Gruppe der natürlichen Hydroxystilbene angehören, zu der auch das in Rotwein enthaltene Resveratrol

zählt.<sup>2</sup> ERr 731® findet als wirksamer Bestandteil des Medikaments Phytoestrol® N eine völlig andere Verwendung in der Frauenheilkunde. In Deutschland wird Phytoestrol® N bereits seit 1993 in der klinischen Praxis eingesetzt und ist seither als effektive und sichere Behandlung klimakterischer Beschwerden bekannt<sup>3</sup> (ab 1. 9. 2007 geändert in

Phyto-Strol). Die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten 12-wöchigen, placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie zeigen, dass Phytoestrol® N klimakterische Beschwerden bei Patientinnen in der Perimenopause schnell und effektiv beseitigt.<sup>2, 4</sup> Bereits nach kurzer Einnahmedauer wurden klimakterische Beschwerden, gemessen anhand der Menopause Rating Scale II,<sup>5, 6</sup> auf ein Minimum reduziert. Zudem reduzierte Phytoestrol® N Ängstlichkeit, verbesserte den allgemeinen Gesundheitszustand und steigerte damit die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen.<sup>4, 7</sup> In den zwei vorangegangenen Studien wurde Phytoestrol® N über einen Zeitraum von 15 und 27 Monaten angewendet (3 Monate Doppelblind-Phase plus 12 bzw. 24 Monate Beobachtungsphase). In der Praxis wird Phytoestrol® N auch häufig über einen längeren Zeitraum hinweg eingenommen. In den klinischen Studien mit Phytoestrol® N erhielten die Patientinnen 1-mal täglich 1 überzogene magensaftresistente Tablette morgens ca. 30 Minuten nach dem Essen. In der täglichen Praxis wird die Tagesdosis von 1-mal täglich 1 Tablette je nach Schweregrad der klimakterischen Beschwerden auch überschritten.

Klinische Studien haben eine gute Verträglichkeit von Phytoestrol® N bestätigt und auch bei längerfristiger Einnahme über 1 und 2 Jahre keine Nebenwirkungen gezeigt. In der klinischen Praxis wurden hingegen in sehr seltenen Fällen Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie z.B. Hautrötung, Hautschwellung und Juckreiz unter Phytoestrol® N berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bisher jedoch unter Phytoestrol® N nicht beobachtet. Die mit Phytoestrol® N durchgeführten 12-wöchigen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien folgten strengen methodischen Kriterien, insbesondere bezüglich Patientenselektion, Dosierung und Ausschluss bestimmter Begleiterkrankungen und -medikationen. Die vorliegende Online-Anwendungsbeobachtung mit Phytoestrol® N (Phytoestrol Online-AWB) dagegen untersuchte die Anwendung von Phytoestrol® N unter Praxisbedingungen an einem größeren Kollektiv von Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden in der Peri-

und Postmenopause, die bislang noch nicht mit Phytoestrol® N therapiert worden waren.

## Methoden und Patienten

### Design und Ablauf der Anwendungsbeobachtung

Die Phytoestrol Online-AWB ist eine prospektive, multizentrische Anwendungsbeobachtung nach § 67 Abs. 6 AMG, die über einen Zeitraum von 9 Monaten von Mai 2005 bis Februar 2006 in 70 deutschen Studienzentren – vorwiegend gynäkologische Arztpraxen – über das Internet durchgeführt wurde. Ziel der Phytoestrol Online-AWB war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Phytoestrol® N in der Behandlung klimakterischer Beschwerden in der Peri- und Postmenopause unter Praxisbedingungen zu beurteilen.

Es wurden 363 auswertbare Patientinnen eingeschlossen. Insgesamt wurden zwischen 1 und 12 Patientinnen in der Peri- und/oder Postmenopause je Studienzentrum im Rahmen der AWB mit Phytoestrol® N behandelt. Die durchschnittliche Anzahl der Patientinnen in den Studienzentren lag bei 5,2 Patientinnen. Insgesamt 359 von 363 Patientinnen (98,9%) wiesen Angaben zum menopausalen Status auf und erfüllten somit das Einschlusskriterium. Für mehr als die Hälfte aller Patientinnen (n=214, 59,0%) wurde „Postmenopause“ und für 145 Patientinnen (39,9%) „Perimenopause“ als menopausaler Status angegeben.

Eine Verletzung eines Ausschlusskriteriums wurde für 7 Patientinnen (1,9%) dokumentiert: „Behandlung mit Hormonen oder selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren in den letzten 3 Monaten“, „gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln als Phytoestrol® N“ und „frühere oder bestehende Behandlung mit Phytoestrol®“.

Jede Patientin wurde über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet. In diesem Zeitraum waren insgesamt 3 Untersuchungen (Baseline-Untersuchung und 2 Kontrolluntersuchungen nach 3 und 6 Monaten) vorgesehen. In der Phytoestrol Online-AWB wurde Phytoestrol® N in einer Dosierung von 1-mal täglich 1 Tablette empfohlen, die tatsächlich ver-

ordnete Tagesdosis lag jedoch im ärztlichen Ermessen. Phytoestrol® N wurde vom Studienarzt/von der Studienärztin über Rezept verordnet und über die Apotheke ausgegeben. Zum Zeitpunkt der Phytoestrol Online-AWB war Phytoestrol® N noch verschreibungspflichtig. Seit 1. Mai 2006 ist Phytoestrol® N apothekenpflichtig.

Die Registrierung der Studienärzte/-ärztinnen und die Erhebung der Patientennennendaten erfolgten über das Internet. Kriterien für die Auswahl der Studienärzte/-ärztinnen waren:

- praktizierende/-r Facharzt/Fachärztin für Gynäkologie
- Bereitschaft, an der Phytoestrol Online-AWB teilzunehmen
- notwendige PC-Ausrüstung für die Durchführung der Phytoestrol Online-AWB über das Internet

Nachdem sich der Studienarzt/die Studienärztin online registriert hatte und die unterzeichnete Studienvereinbarung vorlag, standen nach dem Einloggen der Beobachtungsplan und Infomaterial zum Download bereit. Die Daten der Patientinnen wurden vom Studienarzt online über eine sichere Verbindung auf Internet-Eingabemasken erfasst. Dabei wurden die Daten automatisch auf Plausibilität und Vollständigkeit überprüft und gleichzeitig fehlende oder widersprüchliche Daten erkannt.

### Ein- & Ausschlusskriterien

Entsprechend den Einschlusskriterien wurden in die Phytoestrol Online-AWB ausschließlich Patientinnen aufgenommen, die in der Peri- oder Postmenopause waren. Die Patientinnen konnten dabei anhand des Zeitpunkts ihrer letzten menstruellen Blutung der Peri- (letzte Blutung vor weniger als 12 Monaten) oder Postmenopause (letzte Blutung vor mehr als 12 Monaten) zugeordnet werden.

Ausschlusskriterien waren:

- Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Hormonen (inklusive vaginaler Östrogenpräparate) oder selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) während der letzten 3 Monate vor Aufnahme in die Phytoestrol Online-AWB
- gleichzeitige Behandlung der klimakterischen Beschwerden mit einem anderen Arzneimittel als Phytoestrol® N während der Dauer der Phytoestrol

Online-AWB, z.B. Hormonpräparate, SERMs, Cimicifuga oder Phytoöstrogene (z.B. Soja- und Rotklee-Präparate)

- frühere oder bestehende Behandlung mit Phytoestrol® N
- Überempfindlichkeit gegenüber Phytoestrol® N oder einem seiner Bestandteile
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- ungeklärte genitale Blutungen
- Bestehen eines östrogenabhängigen Tumors oder Verdacht darauf

#### Haupt- und Nebenzielkriterien

Das Hauptzielkriterium der Phytoestrol Online-AWB war die Veränderung der klimakterischen Beschwerden der Patientinnen gemessen anhand des MRS-Gesamtscores von Baseline bis zur zweiten Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten ( $\Delta MRS_{2. \text{ Kontrolluntersuchung}} = MRS_{2. \text{ Kontrolluntersuchung}} - MRS_{\text{Baseline}}$ ). Die MRS setzt sich aus 11 einzelnen Fragestellungen zusammen (Abb. 1), deren Antworten jeweils ein Score von 0 bis 4 Punkten zugeordnet werden kann.<sup>8</sup> Der maximal mögliche Gesamtscore ergibt damit 44 Punkte. Eine Abnahme des MRS-Gesamtscores zeigt eine Verbesserung der menopausalen Symptomatik an.

Nebenzielkriterien zur Wirksamkeit waren:

- Abnahme der MRS in den Subgruppen mit niedrigem/hohem MRS-Gesamtscore ( $\leq 18$  Punkte/ $> 18$  Punkte)
- Ermittlung der jeweiligen Tagesdosis, mit der die Patientinnen behandelt wurden
- Abhängigkeit des Therapieerfolges von niedrigem/hohem MRS-Gesamtscore und sonstigen Patientencharakteristika (Hormonvorbehandlung, Vorbehandlung mit pflanzlichen Medikamenten)
- Patientcompliance

Nebenzielkriterien zur Verträglichkeit waren:

- Verträglichkeit von Phytoestrol® N (insgesamt und in den relevanten Patienten-Subgruppen)
- Mögliche Nebenwirkungen von Phytoestrol® N

Des Weiteren wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Behandlungserfolg aus Arzt- und Patientensicht erhoben.

#### Statistische Auswertung

363 Patientinnen, für die Daten im Rahmen der Phytoestrol Online-AWB vorliegen und die mindestens eine Tablette Phytoestrol® N eingenommen haben, wurden in die Intention-to-treat-(ITT-) Population eingeschlossen.

Die statistische Analyse des primären Zielkriteriums erfolgte an der ITT-Population. Zur Überprüfung der Modellvoraussetzungen wurden die Werte mithilfe des Shapiro-Wilks-Tests auf Normalverteilung getestet. Nach Ablehnen der Hypothese der Normalverteilung auf dem 10%-Niveau ( $p \leq 0,1$ ) wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Rangsum-

mentest als zweiseitiger Test auf dem 5%-Niveau ( $\alpha = 0,05$ ) angewandt. Für die Veränderung des MRS-Gesamtscores (Endwert vs. Baseline) wurde das entsprechende 95%-Konfidenzintervall bestimmt. Eine weitere Analyse erfolgte auf Basis der Per-Protokoll-(PP-)Population (191 Patientinnen, 52,6%). Die Ergebnisse wurden mit denen der ITT-Population verglichen. Die Nebenzielkriterien wurden vorrangig deskriptiv ausgewertet. Sämtliche Signifikanzniveaus sind hier nur im explorativen Sinne zu interpretieren.

Alle Daten wurden gemäß dem Last-Observation-Carried-Forward-(LOCF-)Prin-

#### Baseline-Charakteristika

ITT-Population n=363	Pat. mit Angaben	Angaben*	Spannweite
Alter (Jahre)	346	53,1±6,1	39–71
Größe (cm)	362	165±5,8	147–180
Gewicht (kg)	362	69,6±11,1	46–132
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	362	25,5±4,0	16,7–43,1
Anzahl (%) der Patientinnen in			
Perimenopause		n=145 (39,9%)	n.e.
Postmenopause		n=214 (59,0%)	n.e.
Menstrueller Status			
Zeitpunkt der letzten menstruellen Blutung (Jahre)	343	4,7±6,4	0–34
Dauer der letzten menstruellen Blutung (Tage)	310	15±2,1	1–20
Anzahl (%) der Patientinnen mit			
normaler Menstruation		n=117 (32,2%)	n.e.
Polymenorrhö		n=26 (7,2%)	n.e.
Oligomenorrhö		n=56 (15,4%)	n.e.
Amenorrhö		n=154 (42,4%)	n.e.
Anzahl (%) der Patientinnen mit			
PAP-Abstrichklasse I		n=35 (9,6%)	n.e.
PAP-Abstrichklasse II		n=207 (57,0%)	n.e.
PAP-Abstrichklasse III/IV		n=7 (1,93%)	n.e.
Anzahl (%) der Patientinnen mit Schmierblutungen		n=14 (3,9%)	n.e.
Perimenopause		n=12 (3,3%)	n.e.
Postmenopause		n=2 (0,6%)	n.e.

Tab. 1: Dargestellt sind die Baseline-Charakteristika der Patientinnen, die in die Phytoestrol Online-AWB eingeschlossen wurden. \* Mittelwert ± Standardabweichung, n.e. = nicht ermittelt

zip behandelt. Das heißt, die Daten der Patientinnen wurden bei vorzeitigem Studienabbruch bis zum Ende bzw. bei fehlenden Daten bis zur nächsten Kontrolluntersuchung fortgeschrieben, was zu einer konservativen Interpretation der Daten führt.

**Subgruppen-Analysen**

Für die Veränderung des MRS-Gesamtscores im Rahmen der 6-monatigen Therapiedauer, für den gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsscore und für die Beurteilung des Therapieerfolges wurden Tabellen getrennt nach MRS bei Peri-/Postmenopause, MRS-Gesamtscore ≤18 Punkte/ MRS-Gesamtscore >18 Punkte, nach den verschiedenen Tagesdosen, nach Hormonvorbehandlung (ja/nein) und nach Vorbehandlung mit pflanzlichen Medikamenten (ja/nein) generiert. Weiters wurden die deskriptiven Statistiken der Wirksamkeitsvariablen für Patientinnen mit Adnektomie und für Patientinnen mit einem Karzinom als Vorerkrankung tabellarisch zusammengefasst.

**Kodierung**

Die Begleitmedikamente wurden nach WHO DRL, die Begleiterkrankungen und das unerwünschte Ereignis nach MedDRA kodiert.

**Ergebnisse**

Die Baseline-Angaben zu Alter, Größe, Gewicht und BMI sowie zum menopausalen und menstruellen Status der Patientinnen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Im Rahmen der Baseline-Anamnese wurden gynäkologische Auffälligkeiten dokumentiert. Auffällige Ergebnisse lagen nach Untersuchung der Brust für 20 Patientinnen (5,5%), der Vagina für 11 Patientinnen (3,0%), der Zervix für 25 Patientinnen (6,9%), des Uterus für 61 Patientinnen (16,8%) und der Ovarien für 30 Patientinnen (8,3%) vor.

142 Patientinnen (39,1%) erhielten bereits vor Beginn der Phytoestrol Online-AWB eine Vorbehandlung ihrer klimakterischen Beschwerden. Im Einzelnen waren dies:

- Hormonersatztherapie: 110 Patientinnen (30,3%)
- pflanzliche Medikamente: 43 Patientinnen (11,9%)

- andere Behandlung: 7 Patientinnen (1,9%) (Mehrfachnennungen waren möglich.)

Folgende Begleiterkrankungen und Risikofaktoren wurden für 155 Patientinnen (42,7%) dokumentiert: Hypertonie (n=56, 15,4%), Hyperlipidämie (n=14, 3,9%), Diabetes (n=5, 1,4%), Adipositas (n=56, 15,4%), Rauchen (n=63, 17,4%). Begleiterkrankungen wurden auch während der Teilnahme an der AWB mit entsprechenden Medikamenten behandelt (Betablocker: n=27, 7,4%; Schilddrüsenhormone: n=25, 6,9%; ACE-Hemmer/AT-I-Antagonisten: n=10, 2,8%; Psycholeptika/Psychoanaleptika: n=13, 3,6%; Kalziumantagonisten: n=5, 1,4%; Analgetika: n=4, 1,1%).

Für 111 Patientinnen (30,6%) wurde die AWB vorzeitig beendet, für 99 (27,3%) von ihnen nach oder am Tag des Einschlusses in die AWB und für 12 Patien-

tinnen (3,3%) im weiteren Verlauf der AWB. Damit kamen 252 Patientinnen (69,4%) zur abschließenden 2. Kontrolluntersuchung. Die Hauptgründe für die vorzeitige Beendigung der AWB waren, dass nach Einschluss der Patientinnen die Dateneingabe für die Folgeuntersuchungen aus verschiedenen Gründen vom Arzt nicht weitergeführt wurde oder das Zeitfenster für die Kontrolluntersuchungen um mehr als 4 Wochen unter- oder überschritten wurde. Nur 23 Patientinnen brachen von sich aus die Einnahme wegen schlechter Verträglichkeit, Unwirksamkeit oder schlechter Compliance ab.

**Hauptzielkriterium: MRS-Gesamtscore**

Die Beurteilung des Schweregrades der klimakterischen Beschwerden anhand der Menopause Rating Scale (MRS) bei Baseline ergab bei 342 Patientinnen, die Angaben zur MRS gemacht haben, einen mittleren Gesamtscore von 14,5±7,4 [14,0] Punkten (Maximum 34 Punkte). Mehr als

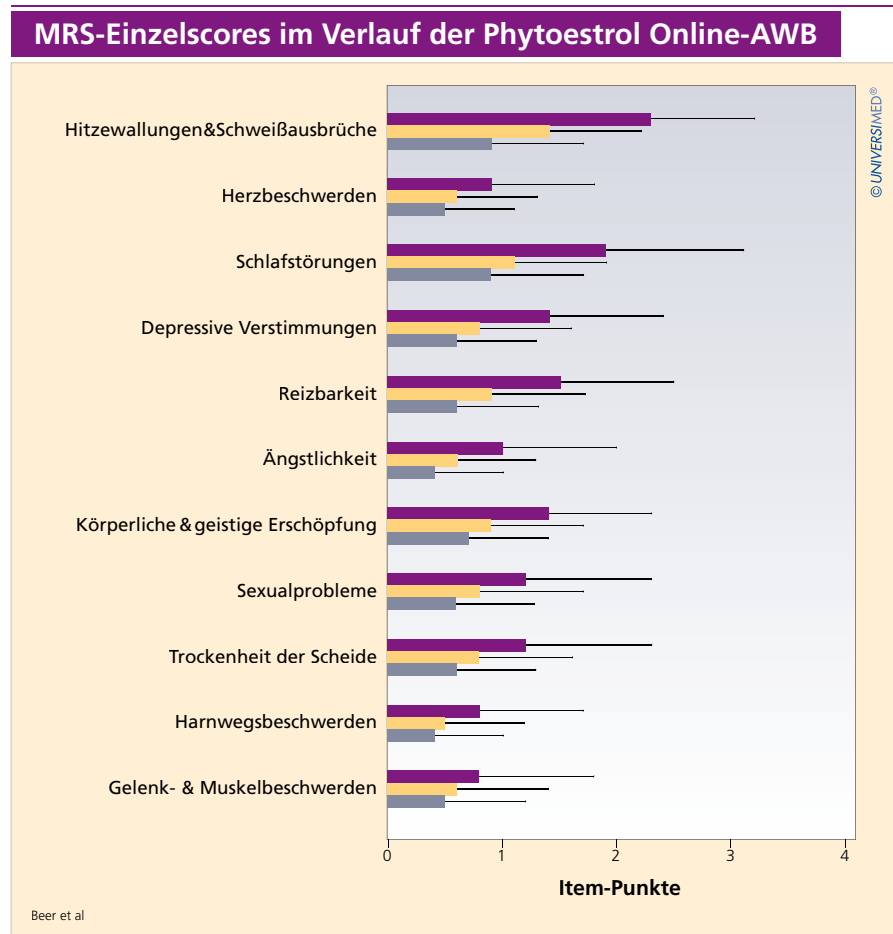


Abb. 1: Bei Baseline sowie bei der 1. Kontrolluntersuchung (KU) nach 3 Monaten und der 2. KU nach 6 Monaten bewerteten die Patientinnen die Stärke ihrer klimakterischen Beschwerden auf einer Skala von 0 Punkten (keine) bis 4 Punkte (sehr stark)

50% der Patientinnen gaben zu diesem Zeitpunkt bei 8 der 11 Fragestellungen an, „keine“ oder „leichte“ Symptome zu haben. Von den anderen drei Fragestellungen („Reizbarkeit“, „Schlafstörungen“ und „Wallungen, Schwitzen“) wies vor allem „Wallungen, Schwitzen“ die höchste Punktezahl auf. Insgesamt 42,2% der Patientinnen gaben hier „starke“ bzw. „sehr starke“ Beschwerden an.

Im gesamten Verlauf der AWB wurde eine Abnahme des mittleren MRS-Gesamtscores von 14,5 Punkten bei Baseline (n=342) über 9,0 Punkte bei der 1. Kontrolluntersuchung (KU, n=263) auf 6,7 Punkte bei der 2. KU (n=250) ermittelt.

Berücksichtigt man bei der Auswertung der MRS nur diejenigen Patientinnen, die nach Baseline noch mindestens eine Nachfolgeuntersuchung absolviert hatten (n=263), so gab es bei diesen eine hochsignifikante Abnahme des MRS-Gesamtscores von 14,7±7,3 Punkten bei Baseline um 7,9±6,3 [7,0] Punkte auf 6,9±4,9 Punkte bei der 2. KU nach 6 Monaten (LOCF;  $p<0,0001$ ; Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest; Tab. 2). Als Hodges-Lehmann-Schätzer wurden 8 Punkte berechnet, mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (-8,5; -7,0).

Die Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Veränderung der MRS-Einzelscores bei der 2. KU gegenüber den Baseline-Scores. Hierbei zeigten sich die größten mittleren Veränderungen bei den Symptomen „Wallungen, Schwitzen“ (-1,5 Punkte), „Schlafstörungen“ (-1,1 Punkte), „Reizbarkeit“ (-0,9 Punkte), „depressive Verstimmungen“ und „körperliche & geistige Erschöpfung“ (jeweils -0,8 Punkte). Die Analyse der Veränderung der MRS-Einzelscores bei der 2. KU im Vergleich zu den Baseline-Scores ergab eine hochsignifikante Abnahme aller 11 MRS-Items ( $p<0,0001$ ).

Die Analyse des Hauptzielkriteriums auf Basis der PP-Population resultierte in vergleichbaren Ergebnissen gegenüber denen der ITT-Population (Tab. 2).

#### Nebenzielkriterien

##### MRS-Gesamtscores nach Patienten-Subgruppen

Die Ergebnisse auf Basis des MRS-Gesamtscores getrennt nach den verschiedenen Patienten-Subgruppen sind in Ta-

belle 3 zusammengefasst. Eine Verringerung des mittleren MRS-Gesamtscores zeigt sich in allen Subgruppen, am deutlichsten jedoch in der Subgruppe der Patientinnen, die beim Erstkontakt einen hohen MRS-Gesamtscore (>18 Punkte) aufwiesen. Bei diesen Patientinnen wurde nach 6 Monaten eine signifikante Abnahme um 13,8 Punkte verzeichnet ( $p<0,0001$ ; Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest).

Der Vergleich der mittleren MRS-Gesamtscorewerte der beiden Subgruppen „Perimenopause“ und „Postmenopause“ zeigte, dass Patientinnen in der Postmenopause einen höheren Baseline-MRS-Score (15,6 Punkte), also stärkere klimak-

Verlauf der AWB nahmen 243 Patientinnen (95,3%) Phytoestrol® N in der verordneten Dosis von 1x täglich 1 Tablette ein. Der Anteil der Patientinnen mit 1x täglich 2 Tabletten oder 2x täglich 1 Tablette bewegte sich zwischen 0,3% und 2,7%. Bei der 1. KU gab eine Patientin (0,4%) an, 2x täglich 2 Tabletten zu nehmen.

Mehr als 75% der Patientinnen nahmen Phytoestrol® N zu dem empfohlenen Einnahmezeitpunkt „morgens 30 Minuten nach dem Essen“ ein.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen wurde anhand der Eu-

### Veränderung des MRS-Gesamtscores

ITT-Population			
MRS-Gesamtscore	Anzahl der Patientinnen (LOCF)	Mittelwert (StD)	Median
Baseline	263	14,7 (7,3)	14,0
2. Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten	263	6,9* (4,9)	6
Abnahme versus Baseline	<b>263</b>	<b>-7,9 (6,3)</b>	<b>-7,0</b>
PP-Population			
MRS-Gesamtscore	Anzahl der Patientinnen (LOCF)	Mittelwert (StD)	Median
Baseline	191	14,5 (7,1)	14,0
2. Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten	191	6,5* (4,3)	6
Abnahme versus Baseline	<b>191</b>	<b>-8,1 (6,0)</b>	<b>-7,0</b>

Tab. 2: Dargestellt sind die MRS-Werte aller 263 Patientinnen der ITT-Population (n=363) und der PP-Population (n=191), die nach der Baseline-Untersuchung noch mindestens 1 Nachfolgeuntersuchung absolviert hatten. Beendeten Patientinnen die AWB vorzeitig, so ging der letzte MRS-Gesamtscore unter Behandlung als Endwert in die Analyse ein (LOCF-Prinzip). StD = Standardabweichung; \*  $p<0,0001$

terische Beschwerden hatten als Patientinnen in der Perimenopause (12,9 Punkte). Nach 6 Monaten waren die mittleren MRS-Gesamtscorewerte der beiden Gruppen annähernd vergleichbar (Postmenopause: 6,9 Punkte, Perimenopause: 6,3 Punkte). Dies zeigt auch hier, dass bei Patientinnen mit stärkeren klimakterischen Beschwerden durch Phytoestrol® N eine deutlichere Verbesserung erzielt werden konnte als bei Patientinnen mit weniger starken Beschwerden.

Die Fallzahlen in den anderen Subgruppen waren zum Teil sehr unterschiedlich, sodass hier keine statistischen Aussagen getroffen werden konnten (Tab. 3). Im

roQoL Visual Analogue Scale (EQ-VAS) bewertet. Dabei bewertete die Patientin ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand).

Bei Baseline lag der EQ-VAS im Mittel bei 64,1±16,8 Punkten. Im gesamten Verlauf der AWB erhöhte sich der Score der EQ-VAS auf 75,9±14,5 Punkte bei der 1. KU und auf 80,8±13,3 Punkte bei der 2. KU. Als mediane Veränderung vom Erstkontakt bis zur 2. KU wurden 15 Punkte berechnet. Die stärkste Verbesserung des Gesundheitszustandes

wurde bereits innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Einnahme von Phytoestrol® N gemessen.

Die Ergebnisse auf Basis des Lebensqualitätsscores getrennt nach den verschiedenen Patienten-Subgruppen sind in Tab. 4 dargestellt. Eine Erhöhung der mittleren EQ-VAS zeigte sich in allen Subgruppen, am deutlichsten jedoch in der Subgruppe der Patientinnen, die beim Erstkontakt einen MRS-Gesamtscore von mehr als 18 Punkten aufwiesen, und bei Patientinnen nach Adnektomie. In diesen beiden Subgruppen wurde eine Zunahme um 20 Punkte ermittelt.

Die Analyse der EQ-VAS auf Basis der PP-Population resultierte in vergleichbaren Ergebnissen zu denen der ITT-Population.

#### Beurteilung des Behandlungserfolges

An den beiden Kontrolluntersuchungen nach ca. 3 und nach 6 Monaten Behandlung mit Phytoestrol® N beurteilten der Studienarzt und die Patienten jeweils den Erfolg der Behandlung. Mehr als 50% der Patientinnen wurden im Verlauf der Behandlung „beschwerdefrei“ oder zeigten „deutlich gebesserte“ klimakterische Symptome. Der Anteil der Patientinnen, deren klimakterische Symptome vom Studienarzt als „deutlich gebessert“ oder „beschwerdefrei“ bewertet wurden, erhöhte sich von 53,8% bei der 1. KU auf 72,7% bei der 2. KU. Eine analoge Beurteilung erfolgte durch die Patientinnen: Der Anteil der „beschwerdefreien“ Patientinnen oder Patientinnen mit „deutlich gebesselter“ Symptomatik erhöhte sich von 48,1% auf 69,1%. Eine Verschlechterung der Symptome wurde hingegen lediglich von 1,2% der Studienärzte und 2,4% der Patientinnen angegeben.

#### Menstruelle Blutungen und Schmierblutungen

Bei der 1. und 2. KU gaben 54 (20,4%) bzw. 3 (17,0%) der Patientinnen (alle in der Perimenopause) an, dass seit dem Erstkontakt menstruelle Blutungen aufgetreten seien. Bei über 60% dieser Patientinnen kam es zu zwei Blutungen, bei den anderen zu einer Blutung. Die menstruellen Blutungen dauerten überwiegend vier oder fünf Tage. Weiterhin gaben 18 bzw. 17 (6,8% bzw. 6,7%) der Patientinnen bei der 1. KU

### MRS-Gesamtscore in den Patienten-Subgruppen (ITT)

Patienten-Subgruppen	ITT-Population (n=363)		
	Baseline	2. KU (LOCF)	Veränderung
	MW (StD)	MW (StD)	MW (StD) Median
MRS-Gesamtscore ≤18 Punkte (n=179)	10,7 (4,5)	5,6 (4,2)	-5,1 (4,3)
MRS-Gesamtscore >18 Punkte (n=84)	23,3 (3,9)	9,5 (5,4)	-13,8 (5,8)
Dosierung: 1x tägl. 1 Tablette (n=256)	14,6 (7,3)	6,7 (4,8)	-7,9 (6,3)
Andere Dosierung (n=7)	19,9 (5,7)	13,1 (7,1)	-6,7 (7,8)
Vorbehandlung: Hormontherapie (n=78)	15,4 (7,6)	6,9 (4,8)	-8,6 (7,0)
Keine/andere Vorbehandlung (n=185)	14,5 (7,2)	6,9 (5,0)	-7,6 (5,9)
Vorbehandlung: pflanzliche Medikamente (n=30)	17,9 (6,8)	9,2 (5,4)	-8,7 (6,5)
Keine/andere Vorbehandlung (n=233)	14,3 (7,3)	6,6 (4,8)	-7,8 (6,3)
Adnektomie (n=5)	15,8 (3,7)	8,8 (5,4)	-7,0 (5,5)
Vorerkrankung: Karzinom (n=4)*	9,8 (7,6)	2,3 (2,1)	-7,5 (5,9)

Tab. 3: Dargestellt sind die MRS-Gesamtscores in den einzelnen Patienten-Subgruppen. \* Ovarialkarzinom: 2 Patientinnen, Mammakarzinom: 2 Patientinnen; MW = Mittelwert, StD = Standardabweichung; ITT = Intention to treat

bzw. 2. KU an, dass seit dem Erstkontakt Schmierblutungen aufgetreten seien, überwiegend ein- bis zweimal in der Zwischenzeit. Die Schmierblutungen dauerten in den meisten Fällen zwei oder drei Tage. 3 Patientinnen in der Postmenopause gaben bei der 1. KU Schmierblutungen an, 3 weitere Patientinnen bei der 2. KU und eine Patientin bei beiden Kontrolluntersuchungen. Keine dieser insgesamt 7 Patientinnen berichtete schon beim Erstkontakt von Schmierblutungen, und keine der Patientinnen brach die Teilnahme an der AWB deswegen ab.

#### Unerwünschte Ereignisse (UEs)

Während der Behandlung mit Phytoestrol® N wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Eine Patientin erlitt einen Kreislaufkollaps 8 Tage nach Start der Behandlung mit Phytoestrol® N. Die Dauer des UEs wurde mit 30 Minuten angegeben. Das UE war von leichter Intensität, es wurden keine Maßnahmen getroffen, und die Patientin nahm wie gehabt an der AWB teil. Der Studienarzt sah keinen kausalen Zu-

sammenhang mit der Behandlung mit Phytoestrol® N.

#### Beurteilung der Verträglichkeit

An den beiden Kontrolluntersuchungen nach ca. 3 und nach 6 Monaten wurde die Verträglichkeit der Behandlung mit Phytoestrol® N sowohl vom Studienarzt als auch von der Patientin beurteilt. Bei beiden Kontrolluntersuchungen wurde die Verträglichkeit von sowohl Studienarzt als auch Patientin in über 60% der Fälle als „sehr gut“ und in ca. 30% als „gut“ bewertet.

#### Compliance

95% der Patientinnen nahmen Phytoestrol® N regelmäßig ein, bei der 2. KU wiesen über 90% der Patientinnen eine „sehr gute“ oder „gute“ Compliance auf. Im Falle einer „schlechten“ Compliance gaben 4 Patientinnen (1,52%) bei der 1. KU und 2 Patientinnen (0,79%) bei der 2. KU an, die Einnahme von Phytoestrol® N vergessen zu haben oder Phytoestrol® N überhaupt nicht eingenommen zu haben. Diese Patientinnen wurde aus



## Gesundheitsbezogener Lebensqualitätsscore

Subgruppen der Phytoestrol Online-AWB	Gesundheitsbezogener Lebensqualitätsscore (EQ-VAS) in den Subgruppen ITT-Population (n=363)		
	Baseline	2. KU (LOCF)	Veränderung 2. KU vs. Baseline
	MW (StD)	MW (StD)	MW (StD)
MRS-Gesamtscore ≤18 Punkte (n=179)	70,1 (14,1)	81,7 (13,6)	11,6 (13,0)
MRS-Gesamtscore >18 Punkte (n=84)	57,2 (16,8)	77,0 (13,8)	19,8 (12,5)
Dosierung: 1x1 Tablette tägl. (n=256)	65,9 (16,2)	80,3 (13,9)	14,4 (13,4)
Andere Dosierung (n=7)	69,3 (13,0)	77,1 (9,9)	7,9 (12,2)
Vorbehandlung: Hormontherapie (n=78)	64,0 (16,0)	78,2 (15,6)	14,2 (14,8)
Vorbehandlung: pflanzliche Medikamente (n=30)	61,4 (17,4)	76,3 (15,4)	14,9 (14,5)
Keine/andere Vorbehandlung (n=185)	66,8 (16,2)	81,1 (13,0)	14,3 (12,8)
Adnektomie (n=5)	46,0 (11,4)	65,0 (22,4)	19,0 (11,4)
Vorerkrankung: Karzinom (n=4)	75,0 (22,6)	85,0 (10,8)	10,0 (25,6)

Tab. 4: MW = Mittelwert, StD = Standardabweichung, ITT = Intention to treat

der ITT-Population ausgeschlossen. 226 von 252 der Patientinnen (89,7%) gaben bei der 2. KU an, dass sie die Monotherapie mit Phytoestrol® N auch nach der AWB fortführen werden. 23 Patientinnen brachen die Einnahme von Phytoestrol® N nach Beendigung der AWB ab, hauptsächlich aufgrund fehlender Wirksamkeit (16 Patientinnen). 11 dieser 23 Patientinnen setzen die Behandlung ihrer klimakterischen Beschwerden mit anderen Medikamenten fort, 4 Patientinnen nahmen vorerst keine weiteren Medikamente ein, und für 8 Patientinnen wurden keine Angaben gemacht.

## Diskussion

In der Phytoestrol Online-AWB wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit einer 6-monatigen Behandlung mit Phytoestrol® N bei 363 Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden in der Peri- und Postmenopause an 70 deutschen Studienzentren unter Praxisbedingungen bewertet. Während der 6-monatigen Behandlung mit Phytoestrol® N reduzierten sich die klimakterischen Beschwerden der Patientinnen hochsignifikant. So nahm der MRS-Gesamtscore im Durchschnitt von

14,7 Punkten bei Baseline um 7,9 Punkte nach 6 Monaten ab ( $p < 0,0001$ ). Der stärkste Behandlungseffekt konnte bereits während der ersten 3 Monate nach Beginn der Einnahme von Phytoestrol® N beobachtet werden. Der positive Behandlungseffekt spiegelte sich auch in den MRS-Einzelsymptomen bzw. -Items wider. Hier ist ebenfalls bei der Mehrheit der Symptome der stärkste Effekt von Phytoestrol® N in den ersten 3 Monaten zu verzeichnen. Bedeutsam ist aber auch, dass der positive Trend anhält, d.h., dass die klimakterischen Beschwerden bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen über die Zeit hinweg weiter abnahmen und kein Wirkungsverlust eintrat. Dies bestätigt die Ergebnisse klinischer Langzeitstudien, bei denen die Wirksamkeit von Phytoestrol® N auch noch nach monatelanger Behandlung anhielt (Manuskript in Vorbereitung). Die stärksten Verbesserungen waren bei den Symptomen „Wallungen, Schwitzen“, „Reizbarkeit“, „Schlafstörungen“, „depressive Verstimmungen“ und „körperliche & geistige Erschöpfung“ zu verzeichnen. Diese gehören zum Kreis der somatovegetativen und psychischen Symptome.<sup>5</sup> Damit werden die Ergeb-

nisse einer klinischen Studie mit Phytoestrol® N hinsichtlich der Reduktion der klimakterischen Beschwerden, insbesondere der Hitzewallungen<sup>2</sup> und der Reduktion der Ängstlichkeit und Depressionen sowie der Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens bestätigt.<sup>4</sup> Insbesondere Patientinnen mit stärkeren klimakterischen Beschwerden (MRS >18 Punkte) verzeichneten über die 6-monatige Behandlung mit Phytoestrol® N eine stärkere Abnahme ihrer klimakterischen Beschwerden (Abnahme um 13,8 Punkte) als Patientinnen mit vergleichsweise schwächerer Symptomatik (MRS ≤18 Punkte, Abnahme um 5,1 Punkte). Dies spiegelt sich auch darin wider, dass sich die Beschwerden postmenopausaler Patientinnen, die bei Baseline einen höheren MRS-Gesamtscore hatten (15,6 Punkte), stärker reduzierten (Abnahme um 8,7 Punkte) als die von Patientinnen in der Perimenopause (Baseline-MRS-Gesamtscore 12,9 Punkte, Abnahme um 6,6 Punkte).

Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen nahm gemäß der Empfehlung laut Beipackzettel 1x täglich 1 Tablette ein. Lediglich bei 8 Patientinnen wich die ärztliche Empfehlung davon ab, wobei in 1 Fall bis zu 4 Tabletten pro Tag verordnet wurden. Entgegen möglicher Annahmen war die Abnahme der klimakterischen Beschwerden jedoch nicht von der Dosierung abhängig. So nahm der MRS-Gesamtscore mit 1 Tablette pro Tag durchschnittlich um 7 Punkte und mit mehr als 1 Tablette pro Tag um 6 Punkte ab. Ebenfalls keine Rolle spielte, ob die Patientinnen mit Hormontherapie oder pflanzlichen Medikamenten vorbehandelt waren oder keine Vorbehandlungen ihrer klimakterischen Beschwerden aufwiesen. Die Effekte von Phytoestrol® N waren jeweils vergleichbar.

Interessant ist weiters, dass auch Patientinnen nach Adnektomie nach der Einnahme von Phytoestrol® N eine deutliche Verbesserung ihrer Symptomatik aufwiesen (Abnahme um 7 Punkte), allerdings war die Fallzahl mit 5 Patientinnen zu gering, um daraus aussagekräftige Schlussfolgerungen ziehen zu können. In den bisherigen klinischen Studien wurden die Effekte von Phytoestrol® N bei diesen Patientinnen bisher nicht untersucht.

Im Verlauf der Phytoestrol Online-AWB

verbesserte sich auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität in allen Subgruppen deutlich (Anstieg von Baseline zur 2. KU im Durchschnitt um 14,3 Punkte). Wie schon beim MRS-Gesamtscore war auch die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei denjenigen Patientinnen am deutlichsten, die bei Baseline starke klimakterische Beschwerden aufwiesen (MRS-Score >18 Punkte), sowie bei den Patientinnen nach Adnektomie (jeweils Anstieg des Lebensqualitätsscores um 20 Punkte). Auch hier trat die stärkste Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der Einnahme von Phytoestrol® N ein (Tab. 4). Ebenso zeigte sich, dass eine Erhöhung der Dosis auf 2 Tabletten pro Tag oder mehr nicht zu einer stärkeren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führte im Vergleich zu 1 Tablette täglich. Dadurch lässt sich folgern, dass für die überwiegende Mehrheit der Patientinnen die Dosis von 1x täglich 1 Tablette Phytoestrol® N ausreicht. Insgesamt wurde sowohl von über der Hälfte der Studienärzte (54%) als auch der Patientinnen (56%) der Behandlungserfolg mit „deutlich gebessert“ bewertet. 18% der Studienärzte und 13% der Patientinnen gaben bei der 2. KU an, sogar beschwerdefrei zu sein. Diese Angaben korrespondieren mit der Abnahme der Menopause-spezifischen Beschwerden und der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen.

Phytoestrol® N wurde von der großen Mehrheit der Patientinnen und Ärzte als „sehr gut“ oder „gut“ beurteilt. 95% der Patientinnen nahmen Phytoestrol® N regelmäßig ein. Auch am Ende der 6-monatigen Behandlung hatten über 90% der Patientinnen eine sehr gute oder gute Compliance. Von 90% der Patientinnen wurde bei der 2. KU angegeben, dass sie die Monotherapie mit Phytoestrol® N fortführen werden. Lediglich 16 Patientinnen brachen die Einnahme von Phytoestrol® N nach Beendigung der AWB ab. Bezogen auf alle 252 Patientinnen, die die AWB protokollgemäß nach der 2. KU beendet haben, sind diese 16 Patientinnen jedoch ein relativ geringer Anteil von 6,3%. Schmierblutungen traten bereits vor Beginn der AWB bei 12 Patientinnen in der

Perimenopause und 2 Patientinnen in der Postmenopause auf. Während der AWB traten Schmierblutungen nur bei insgesamt 7 Patientinnen in der Postmenopause auf und dauerten jeweils 2–3 Tage, die Patientinnen brachen die Studie deswegen jedoch nicht ab. Während der gesamten AWB wurde nur ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Es handelte sich dabei um einen Kreislaufkollaps, für den keine weiteren Maßnahmen getroffen wurden und bei dem auch kein kausaler Zusammenhang zur Einnahme von Phytoestrol® N gesehen wurde. Demzufolge brach die Patientin die Studie wegen des UEs auch nicht ab. Insgesamt wurden somit in der AWB keine Nebenwirkungen von Phytoestrol® N berichtet. Dies bestätigt die Beobachtung aus den klinischen Studien mit insgesamt über 300 Patientinnen, dass durch Phytoestrol® N keine Nebenwirkungen verzeichnet wurden, die auf dieses Medikament zurückzuführen gewesen wären. Insbesondere traten keine unerwünschten Effekte auf, wie sie von einer Therapie mit hormonhaltigen Präparaten bekannt sind (z.B. Brustspannungen, Ausfluss, Ödeme).

## Fazit

Die Phytoestrol Online-AWB, die über einen Zeitraum von 6 Monaten an 252 Patientinnen in 70 deutschen gynäkologischen Studienzentren durchgeführt wurde, zeigte, dass Phytoestrol® N ein sehr wirksames und gut verträgliches Medikament für die Behandlung klimakterischer Beschwerden bei Patientinnen in der Peri- und Postmenopause ist. Von der positiven Wirkung von Phytoestrol® N profitieren dabei besonders Patientinnen mit stärkeren klimakterischen Beschwerden. Dies spiegelt sich in einer deutlichen Zunahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Es zeigte sich auch, dass 1x täglich 1 Tablette Phytoestrol® N für die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen ausreichte, um die Beschwerden signifikant zu reduzieren. Sowohl während der vorliegenden AWB als auch bei vorhergehenden klinischen Studien sind keine unerwünschten Ereignisse in kausalem Zusammenhang mit der Einnahme von Phytoestrol® N aufgetreten. Damit ist Phytoestrol® N als ein wirksames und gut verträgliches Me-

dikament für die Behandlung klimakterischer Beschwerden in der Peri- und Postmenopause anzusehen.

## Danksagung

Unser Dank geht an Dennis Wächter und Dr. Andy Richardson, ADH Solutions Ltd. (Hungerford, UK) für ihre Unterstützung im Bereich eCRF und Datenmanagement.

## Literatur:

- <sup>1</sup>Beer A M (Hrsg.), Uehleke B: *Phytotherapie*. In: Beer Naturheilverfahren in Gynäkologie und Geburtshilfe. Therapie – Rehabilitation – Prävention. Deutscher Ärzte-Verlag, 1998; 70
- <sup>2</sup>Heger M, Ventskovskiy B M, Borzenko I, Kneis K C, Rettenberger R, Kaszkin-Bettag M, Heger P W: *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
- <sup>3</sup>Beer A M (Hrsg.): *Stationäre Naturheilkunde. Handbuch für Klinik und Rehabilitation*. 1. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München 2005
- <sup>4</sup>Kaszkin-Bettag M, Ventskovskiy B M, Kravchenko A, Rettenberger R, Richardson A, Heger P W, 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(3): 270–283
- <sup>5</sup>Hauser G A, Schneider H P G, Rosemeier P J et al: *Die Selbstbeurteilungs-Skala für klimakterische Beschwerden (Menopause Rating Scale II)*. *J Menopause* 1999; 4: 13–17
- <sup>6</sup>Potthoff P, Heinemann L A, Schneider H P, Rosemeier H P, Hauser G A: *The Menopause Rating Scale (MRS II): methodological standardization in the German population*. *Zentralbl Gynakol* 2000; 122: 280–286
- <sup>7</sup>Kaszkin-Bettag M, Rettenberger R, Heger P W: *Der Spezialextrakt ERr 731® aus der Wurzel des Rhapontikrhahabers (Rheum rhaponticum): Wirksamkeit bei Kopfschmerz/Migräne und weiteren klimakterischen Beschwerden bei Frauen in der Perimenopause*. *Schweizer Zeitschrift für Phytotherapie* 2007; 2: 24–30
- <sup>8</sup>Heinemann L A, Potthoff P, Schneider H P: *International versions of the Menopause Rating Scale (MRS)*. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 28

## Autoren:

Beer A M<sup>1</sup>, Kneis K C<sup>2</sup>, Rettenberger R<sup>3</sup>,  
Heger P W<sup>2</sup>, Kaszkin-Bettag M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ruhr-Universität Bochum,

Bereich Naturheilkunde (Abteilung Allgemeinmedizin), Im Vogelsang 5–11, 45527 Hattingen

<sup>2</sup>Health Research Services Ltd.,

Opelstraße 8a, 68789 St. Leon-Rot

<sup>3</sup>Chemisch-Pharmazeutische Fabrik Göppingen,

Carl Müller GmbH & Co. KG,

Bahnhofstraße 33–35 + 40, 73033 Göppingen

Korrespondenz an:

Prof. Dr. Marietta Kaszkin-Bettag

Health Research Services Ltd.

Opelstr. 8a, 68789 St. Leon-Rot

Deutschland

Tel.: ++49/(0)6227/35 85 721

Fax: ++49/(0)6227/35 85 799

E-Mail: marietta.kaszkin@h-r-s.biz

fa070308

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)