

SYNOPSIS

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE:	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg	Nicht zutreffend!	
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und -blüten WS [®] 1442		
STUDIENTITEL: Monozentrische prospektive randomisierte kontrollierte offene Phase IV Studie zur Exploration der Mechanismen der synergistischen Wirkung des Crataegus-Extraktes WS [®] 1442 plus Ausdauertraining auf die Lebensqualität von Patienten mit kardial bedingt eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit (Herzinsuffizienz Stadium NYHA II) Protokollversion Final 1.4 vom 01.07.2010 einschließlich aller Amendments: - Amendment 1 Final Version 1.0 vom 08.12.2009 (nicht substanziell) - Amendment 2 Final Version 1.0 vom 03.03.2010 (nicht substanziell) - Amendment 3 Final Version 1.0 vom 01.07.2010 (nicht substanziell)		
HAUPTPRÜFER: Dr. med. Eva Westphal, Kardiologische Gemeinschaftspraxis, Waldstraße 41-43, 76133 Karlsruhe		
PRÜFZENTRUM: Kardiologische Gemeinschaftspraxis, Waldstraße 41-43, 76133 Karlsruhe		
PUBLIKATION (Quellenangabe): Bisher nicht publiziert.		
STUDIENDAUER (Jahre): 1,6 Jahre Datum erster Studieneinschluss: 21.12.2009 Datum letzter Studienabschluss: 27.06.2011	ENTWICKLUNGSPHASE: Phase IV	
ZIELE DER KLINISCHEN PRÜFUNG: <ul style="list-style-type: none"> • Identifizierung von Wirkmechanismen, durch die Crataegus-Extrakt WS[®] 1442 bei Patienten mit Herzinsuffizienz Stadium NYHA II, die ein moderates Ausdauertraining absolvieren, über die Wirkung dieses Ausdauertrainings hinaus eine Steigerung der Lebensqualität herbeiführt. • Identifizierung von Parametern, die solche Mechanismen am deutlichsten erfassen • Überprüfung der Wirksamkeit von Crataegus-Extrakt WS[®] 1442 in Hinblick auf Lebensqualität, körperliches Leistungsvermögen und Parameter, die Funktionen des kardiopulmonalen, vaskulären und muskulären Systems erfassen • Erfassung von Daten zur Verträglichkeit von Crataegus-Extrakt WS[®] 1442 ZIELKRITERIEN. Die Studie ist explorativ, zwischen primären und sekundären Zielkriterien wird deshalb nicht unterschieden <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität gemessen an Gesamtscore und Teilscores des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) 		

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg		
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		
<ul style="list-style-type: none">• Körperliche Leistungsfähigkeit im Alltag und in Leistungstests bei alltagsnaher sowie bei maximaler Belastung• Effizienz der Muskelarbeit• Herzleistung bei Belastung• Gefäßfunktion bei Belastung• Sauerstoffversorgung der Muskulatur bei Belastung• Unerwünschte Ereignisse und gesundheitliche Vorkommnisse		
<p>METHODIK: Explorative, monozentrische, prospektive, kontrollierte, randomisierte, offene, zweiarmlige Parallelgruppenstudie mit Arm 1: Prüfbehandlung und Arm 2: Referenzbehandlung. Es finden 3 Visiten statt:</p> <p><u>Visite 1</u> (Screening, Tag -28 bis -1):</p> <ul style="list-style-type: none">• Aufklärung und Einwilligung• Demographische Daten• Anamnese (inkl. Erfassung Vor- und Begleitmedikation)• körperliche Untersuchung (inkl. Vitalzeichen)• EKG• Echokardiographie• Belastungs-EKG• Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien• Blutabnahme für Sicherheitslabor und Bestimmung von NT-proBNP• Urinabgabe für Sicherheitslabor <p><u>Visite 2</u> (Baseline, Tag 0):</p> <ul style="list-style-type: none">• Gesundheitliche Vorkommnisse• Erfassung Begleitmedikation• Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien• Fragebögen zu Lebensqualität und körperlicher Aktivität• gestufte Laufbandergometrie (Erhebung von Baseline-Werten inkl. Vitalzeichen)• Randomisierung, ggf Ausgabe Prüfmedikation <p><u>Visite 3</u> (Abschlussuntersuchung, Tag 51 - 67):</p> <ul style="list-style-type: none">• körperliche Untersuchung inkl. Vitalzeichen• Blutabnahme für Sicherheitslabor und Bestimmung von NT-proBNP• Urinabgabe für Sicherheitslabor		

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg		
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		
<ul style="list-style-type: none">• Erfassung Begleitmedikation• Erfassung unerwünschter Ereignisse / gesundheitlicher Vorkommnisse• Ggf. Rücknahme Prüfmedikation• Fragebögen zu Lebensqualität und körperlicher Aktivität• gestufte Laufbandergometrie• abschließendes Gespräch, in dem der Prüfarzt dem Patienten die von ihm vorliegenden vom Institut für Sport und Sportwissenschaft der Universität Karlsruhe erhobenen Werte erläutert <p>Zwischen Visite 2 und 3 erhalten die Patienten die Prüfbehandlung bzw. die Referenzbehandlung. Beim ersten Training (1 - 8 Tage nach Visite 2) und beim letzten Training (1 - 5 Tage vor Visite 3) wird ein Walking Test durchgeführt.</p>		
ANZAHL STUDIENTEILNEHMER: 1. Geplante Anzahl: 140 ambulante Patienten (70 pro Behandlungsarm). Das Verhältnis von Frauen und Männern beträgt in jeder Gruppe 1:1. 2. Ausgewertete Anzahl: Die beiden ausgewerteten Analysepopulationen sind die Intent-to-Treat (ITT) und die Safety Population. Von den insgesamt 140 randomisierten Patienten (70 pro Therapiearm) wurden 133 Patienten in die ITT Population aufgenommen, davon 68 Patienten in Arm 1 und 65 in Arm 2. Für die 7 Patienten, die aus der ITT Population ausgeschlossen sind, wurden keine Wirksamkeitsparameter nach Baseline berichtet (Ausnahme: Patient 1054, für den die Visite 3 Daten nicht auswertbar waren, da die Visite 8 Wochen nach dem geplanten Termin stattfand und deshalb die Daten nicht sinnvoll interpretierbar sind). Gründe hierfür waren in Therapiearm 1 interkurrente Erkrankung (Patient 1054) und Widerruf der Einwilligung (Patient 1137) sowie in Therapiearm 2 Feststellung, dass Patient die Auswahlkriterien nicht mehr erfüllt (Patient 1002), Auftreten eines GV (Patient 1017) und Widerruf der Einwilligung (Patienten 1113, 1115 und 1124). Alle 140 randomisierten Patienten sind in der Safety Population.		
DIAGNOSE UND WICHTIGSTE EINSCHLUSSKRITERIEN: Patienten mit kardial bedingter nachlassender körperlicher Leistungsfähigkeit (Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II), d.h. Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, keine Beschwerden in Ruhe, alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris und <ul style="list-style-type: none">• Alter > 45 Jahre• mindestens eine der folgenden Grunderkrankungen:<ul style="list-style-type: none">○ chronische koronare Herzerkrankung○ nicht akute, nicht ischämische Kardiomyopathie, z. B. chronische Myokarditis		

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE:	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg	Nicht zutreffend!	
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		
<ul style="list-style-type: none">○ arterielle Hypertonie○ normofrequentes Vorhofflimmern○ Vitium 1. oder 2. Grades○ Zustand nach Klappenersatz• LVEF in Ruhe > 40 %• NT-proBNP < 450 ng/l• Bewegungsmangel (< 2 h moderate Bewegung pro Woche)• Vorliegen von mindestens zwei der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren:<ul style="list-style-type: none">○ Taillenumfang bei Frauen ≥ 88 cm, bei Männern ≥ 102 cm oder BMI > 30 kg/m²○ Raucher○ Diabetes mellitus (Nüchtern-Blutzucker ≥ 110 mg/dl oder bekannter Diabetes mellitus)○ Arterielle Hypertonie (Blutdruck ≥ 140 mmHg systolisch oder ≥ 90 mmHg diastolisch oder antihypertensive Therapie)○ Fettstoffwechselstörung (behandelt oder folgende Werte unbehandelt: LDL > 120 mg/dl oder Gesamtcholesterin > 200 mg/dl oder Triglyzeride > 150 mg/dl oder HDL < 38 mg/dl (Männer) bzw. HDL < 46 mg/dl (Frauen))• seit mindestens 4 Wochen unveränderte kardiologische Basistherapie• kardiologische medikamentöse Basistherapie entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Hoppe et al. 2005) und der European Society of Cardiology (Dickstein et al. 2008) für Patienten mit LVEF > 40%:<ul style="list-style-type: none">○ ggf. Betarezeptorenblocker und/oder Verapamil zur Senkung der Herzfrequenz○ ggf. Diuretika (Thiazide, Schleifendiuretika, ggf. Aldosteron-Antagonisten) und/oder Nitrate zur Vorlastsenkung○ adäquate Behandlung der Grunderkrankung(en)• bei gebärfähigen Frauen Ausschluss einer Schwangerschaft und korrekte Anwendung einer der folgenden sicheren Verhütungsmethoden vor und während der Teilnahme an der Studie:<ul style="list-style-type: none">○ hormonelle Kontrazeptiva○ IUP○ beidseits vasktomierter Partner○ sexuelle Enthaltsamkeit• Bereitschaft und Fähigkeit, an allen studienspezifischen Maßnahmen teilzunehmen, einschließlich des Walking Trainings mit 2 Terminen/ Woche über 8 Wochen und der Laufbandergometrie bei der Aufnahme- und Abschlussuntersuchung.		
<u>Ausschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none">• Schwere oder akute Herzerkrankung (koronare Herzkrankheit, hämodynamisch relevantes Vitium, Kardiomyopathie, entzündliche Herzerkrankung) innerhalb der letzten drei Monate		

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE:	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg	Nicht zutreffend!	
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		
<ul style="list-style-type: none"> • Tachyarrhythmisches Vorhofflimmern • Patienten mit Herzschrittmacher oder ICD • Zunehmende Verschlechterung der kardialen Beschwerden in den letzten 7 Tagen • Behandlung mit Digitalis • Einnahme eines Weißdornpräparats oder eines anderen pflanzlichen Herz-Kreislauf-Präparats • Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe der Prüfmedikation • Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung in den letzten vier Wochen • Schwangerschaft und Stillzeit • Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder –abhängigkeit • Schwere oder akute Allgemeinerkrankung innerhalb der letzten 4 Wochen • Akute oder chronische psychiatrische Erkrankung • geplanter Krankenhausaufenthalt im Studienzeitraum • Andere Faktoren, die die Teilnahme an der Studie in Frage stellen (z. B. akute psychosoziale Belastungen, unzureichendes Verständnis von Wesen und Tragweite der Studie, unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache) 		
PRÜFBEHANDLUNG (Prüfprodukt, Dosierung und Art der Verabreichung, Chargennummer): Angeleitetes moderates Ausdauertraining zweimal wöchentlich <u>und</u> 450 mg Crataegus-Extrakt WS® 1442 oral, zweimal täglich 1 Filmtablette; Chargen-Nr. 3980809		
BEHANDLUNGSDAUER: 8 Wochen		
REFERENZBEHANDLUNG: Angeleitetes moderates Ausdauertraining zweimal wöchentlich für acht Wochen <u>ohne</u> zusätzliches Prüf- oder Referenzprodukt		
AUSWERTUNGSKRITERIEN: 1. Parameter zur Erfassung von Wirkmechanismen und Wirksamkeit <u>Lebensqualität:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) • Subscores des KCCQ für körperliche Einschränkungen, Symptome, Symptomstabilität, Selbstwirksamkeit, psychische Lebensqualität, soziale Einschränkung <u>Körperliche Leistungsfähigkeit:</u> Alltagsaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Summenscore des Freiburger Fragebogens zur körperlichen Aktivität • Subscores dieses Fragebogens für Basisaktivität, Freizeitaktivität und Sport Alltagsnahe Belastung: <ul style="list-style-type: none"> • Walking-Index, ermittelt im 2 km-Walking-Test 		

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg		
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		

Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit
(gemessen während einer gestuften Laufbandergometrie, Abbruch bei subjektiver Erschöpfung des Patienten oder der vom Prüfer vorgegebenen maximalen Herzfrequenz):

- Belastungsdauer bis zur 2 mmol/l und 4 mmol/l Laktat-Schwelle
- Belastungsdauer bis zu den individuellen Laktat-Schwellen nach dem Freiburger Modell (Röcker et al., 1998)

Am Ende jeder Belastungsstufe während der Laufbandergometrie:

- Subjektives Belastungsempfinden (RPE) nach Borg

Bei maximaler Leistung während der Laufbandergometrie:

- relative Sauerstoffaufnahme (VO_2 relativ)
- maximale Belastungsdauer

Effizienz der Muskelarbeit:

- Quotient aus Sauerstoffaufnahme und Leistung in Watt bei maximaler Leistung während der gestuften Laufbandergometrie.

Herzleistung

- NT-proBNP im Serum

Am Ende jeder Belastungsstufe während der Laufbandergometrie:

- Herzfrequenz, Doppelprodukt, Herzminutenvolumen, Schlagvolumen, ventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit, jeweils nicht-invasiv gemessen mit Fingerplethysmographie

Bei maximaler Leistung während der Laufbandergometrie:

- Herzminutenvolumen bestimmt nach Schardt unter Verwendung folgender Daten: VCO_2 , respiratorischer Quotient, expiratorische CO_2 -Konzentration, CO_2 -Konzentration im Kapillarblut (Ohrläppchen), Umgebungsluftdruck

Gefäßfunktion:

Am Ende jeder Belastungsstufe während der Laufbandergometrie:

- mittels Fingerplethysmographie nicht-invasiv bestimmter peripherer Gefäßwiderstand

Sauerstoffversorgung der Muskulatur

- Belastungsdauer bis es bei der Laufbandergometrie zu einem Abfall der durch Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) an der Wade nicht-invasiv bestimmten O_2 -Sättigung des Hämoglobins im Skelettmuskel um 5% und um 10% gegenüber der Messung zu Beginn der Untersuchung kommt.

Am Ende jeder Belastungsstufe während der Laufbandergometrie:

- Totalhämoglobin, oxygeniertes Hämoglobin, desoxygeniertes Hämoglobin und

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE:	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg	Nicht zutreffend!	
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		
<p>O₂-Sättigung im Skelettmuskel, jeweils nicht-invasiv an der Wade mittels NIRS bestimmt</p> <p><i>Im Zeitraum 5 Sekunden vor bis 5 Sekunden nach dem jeweiligen Ende der bei der Laufbandergometrie zwischen den Belastungsstufen vorgesehenen Pausen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • mittlere O₂-Sättigung, mittleres Totalhämoglobin, oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin, jeweils aus Messungen mit NIRS an der Wade bestimmt. 		
2. Parameter zum Nachweis der Sicherheit		
<u>Unerwünschte Ereignisse (UEs):</u>		
<p>Als UE werden in dieser Studie alle Vorkommnisse betrachtet, die in der Gruppe der mit Crataegus-Extrakt WS® 1442 behandelten Patienten (Arm 1), in der Zeit von der ersten Einnahme des Prüfpräparates bis einschließlich zur dritten Visite auftreten.</p>		
<u>Gesundheitsbezogene Vorkommnisse (GVs):</u>		
<p>Analoge Ereignisse in der Gruppe, die nicht mit Crataegus-Extrakt WS® 1442 behandelt wird (Arm 2), werden als „Gesundheitsbezogene Vorkommnisse“ dokumentiert. Gegenüber den Screeninguntersuchungen veränderte, vom Prüfarzt für relevant erachtete Befunde im Sicherheitslabor und bei der körperlichen Untersuchung werden als derartige Ereignisse berichtet. Ereignisse zwischen Visite 1 und 2 werden in beiden Gruppen als „Gesundheitsbezogene Vorkommnisse“ dokumentiert.</p>		
STATISTISCHE METHODEN:		
1. Fallzahlbetrachtung		
<p>Aufgrund der explorativen Fragestellung und der Hauptauswertung mittels Pfadanalyse war keine formelle Stichprobenschätzung und Powerberechnung möglich. In der Vorgängerstudie war eine Stichprobe von 133 Patienten ausreichend um in der KCCQ-Summenskala „klinische Zusammenfassung“ eine signifikante Verbesserung durch WS® 1442 mit einem p-Wert von 0.048 nachzuweisen. Daher wurden in dieser Studie 140 Patienten untersucht, um die zugrunde liegenden Zusammenhänge mittels Korrelationsanalysen und Pfadanalysen zu explorieren.</p>		
<p>Diese Stichprobengröße entspricht auch allgemeinen Empfehlungen für eine Pfadanalyse, nach denen die Anzahl der Probanden etwa 10 mal höher sein soll als die Anzahl der erfassten Variablen bzw. die Anzahl der modellierten Beziehungen. In der Gruppe mit Ausdauertraining wurden sieben Variablen und elf Beziehungen bei 70 Patienten untersucht, im Gesamtkollektiv acht Variablen und 15 Beziehungen bei 140 Patienten.</p>		
2. Analysepopulationen		
<p>Die Intent-to-Treat (ITT) Analyse-Population umfasste alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Wirksamkeitsmessung nach Randomisierung hatten. Analysen zur Wirksamkeit wurden in der ITT Analyse-Population durchgeführt.</p>		

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE:	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg	Nicht zutreffend!	
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		

Die Safety Analyse-Population umfasste alle Patienten mit mindestens einer Behandlung (das heißt, die mindestens einmal WS® 1442 eingenommen oder mindestens an einer Trainingseinheit teilgenommen haben). Analysen zur Sicherheit wurden in der Safety Analyse-Population durchgeführt.

3. Analyse der Wirksamkeitsparameter und des Wirkmechanismus

Analyse der Wirksamkeitsparameter:

Alle Parameter der Zielkriterien, die sowohl vor als auch nach Therapie erhoben wurden, wurden als Absolutwerte sowie bezüglich der Veränderung zum Ausgangswert untersucht, Parameter, die nur nach Behandlung erhoben wurden, als Absolutwerte. Parameter die nur unter Belastung erhoben wurden, Spitzen-Werte und Minimal-Werte wurden als Absolutwerte betrachtet wie auch die Belastungsdauer an den Laktat-Schwellen und die Belastungsdauer, bis es im Muskel zu einem Abfall der O₂-Sättigung des Hämoglobins um 5% und um 10% kam.

Alle Parameter der Zielkriterien sowie deren Veränderungen zum Ausgangswert wurden deskriptiv beschrieben.

Analyse des Wirkmechanismus:

Die Untersuchung des Wirkmechanismus erfolgte explorativ in mehreren Schritten.

- 1) Es wurde ein explorativer Vorher-Nachher-Vergleich der Wirksamkeitsparameter in der Gruppe mit Ausdauertraining durchgeführt. Die gepaarten Beobachtungen wurden mit Hilfe des t-Tests für verbundene Stichproben bei normalverteilten Differenzen oder des Vorzeichen Rank Tests von Wilcoxon analysiert.
- 2) In einer explorativen Korrelationsanalyse (Matrix von Spearmans Rang-Korrelationskoeffizienten) wurden in der Gruppe mit Ausdauertraining die Zusammenhänge der jeweiligen Korrelationspartner, die dem vermuteten Wirkmechanismus in dem im Protokoll geplanten Pfadmodell zu entnehmen sind, untersucht, d.h. der Zusammenhang zwischen den Veränderungen von:
 - a. Herzleistung und Gefäßwiderstand,
 - b. Sauerstoffversorgung und Gefäßwiderstand,
 - c. Sauerstoffversorgung und Herzleistung,
 - d. Leistungsfähigkeit und Effizienz,
 - e. Sauerstoffversorgung und Leistungsfähigkeit,
 - f. Leistungsfähigkeit und Lebensqualität,
 - g. Trainingsintensität und Herzleistung,
 - h. Trainingsintensität und Gefäßwiderstand,
 - i. Trainingsintensität und Sauerstoffversorgung,
 - j. Trainingsintensität und Effizienz,
 - k. Trainingsintensität und Lebensqualität.

Um das Verständnis der Zusammenhänge zwischen den gemessenen Parametern und

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg		
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		

die Auswahl für das Pfadmodell zu unterstützen, wurden zusätzlich die Korrelationen zwischen den Ausgangswerten der oben genannten Zielgrößen berechnet (Matrix von Spearmans Rang-Korrelationskoeffizienten).

Um Geschlecht als Störfaktor bei der Aufdeckung von Zusammenhängen der Wirksamkeitsparameter ausschließen zu können, wurden sämtliche Korrelationen zusätzlich getrennt für Männer und Frauen untersucht.

3) Für die Wirksamkeitsparameter, für die mehrere Messwerte erhoben wurden, wurden in einer explorativen Korrelationsanalyse (Matrix von Spearmans Rang-Korrelationskoeffizienten) in der Gruppe mit Ausdauertraining die Zusammenhänge der jeweiligen Messwerte untersucht.

4) Auf Basis der Ausgangswerte, der explorativen Vorher-Nachher-Vergleiche und der Korrelationsanalysen wurden für jeden Parameter im Modell geeignete Messwerte für die Pfadanalyse ausgewählt.

5) Mittels einer konfirmatorischen Pfadanalyse wurde in der Gruppe der Patienten mit Ausdauertraining ohne gleichzeitige Einnahme von Crataegus-Extrakt WS® 1442 die Übereinstimmung der Daten mit den Annahmen des Modells überprüft.

6) Aufgrund von Nicht-Übereinstimmung mit den Annahmen des Modells wurden exploratorisch Modifikationen modelliert.

7) Es wurde ein explorativer Gruppenvergleich der Wirksamkeitsparameter durchgeführt. Die Beobachtungen wurden mit Hilfe einer Varianzanalyse mit wiederholten Messungen analysiert.

8) Multipler Gruppenvergleich durch Anwendung des Pfadmodells aus 6) auf die Gruppe der Patienten mit Ausdauertraining und gleichzeitiger Einnahme von Crataegus-Extrakt WS® 1442.

4. Analyse der Unerwünschten Ereignisse (UEs) und Gesundheitsbezogenen Vorkommnisse (GVs)

Die unerwünschten Ereignisse (UEs) und gesundheitsbezogenen Vorkommnisse (GVs) wurden deskriptiv nach Organklassen und MedDRA Preferred Term ausgewertet.

Zusätzlich wurden folgende Subanalysen durchgeführt:

- Schwerwiegende UEs nach Organklassen und MedDRA Preferred Term
- UEs/GVs nach Intensität, Organklassen und MedDRA Preferred Term
- UEs nach Kausalzusammenhang, Organklassen und MedDRA Preferred Term
- UEs/GVs mit Ausgang Tod nach Organklassen und MedDRA Preferred Term

5. Umgang mit fehlenden Werten und Ausreißern

Bei der Berechnung der Trainingsintensität wurden aufgrund häufig nicht vorhandener Datenaufzeichnung der Pulsuhren fehlende Werte der Zeit in Zielzone durch den Mittelwert der vorhandenen Werte ersetzt.

Ausreißer wurden im Statistischen Analyseplan (SAP) Abschnitt 2.3.4 definiert. Ausreißer-

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg		
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		
<p>Werte bei der Herzfrequenz werden gemäß SAP durch den Mittelwert der beiden benachbarten Werte ersetzt mit der Ausnahme des Ruhewerts im Vergleich zur 1. Belastungsstufe, da diese Ausreißer aufgrund von Nervosität oder Koordinationsschwierigkeiten auftreten können und deshalb nicht als Artefakt betrachtet werden. Fingerplethysmographie-Messungen erfolgen üblicherweise in Ruhe am liegenden Patienten. Da das Gerät nicht für die Anwendung bei Bewegung entwickelt und validiert wurde, ergaben sich unerwartet häufig Bewegungsartefakte.</p> <p>Die im Datenmanagementplan als Ausreißer im Vorfeld definierten Schwellen führten dazu, dass bei einigen Parametern (z. B. peripherer Gefäßwiderstand, ventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit) fast alle Patienten die Ausreißer-Kriterien erfüllten, da völlig unplausible Werte ermittelt wurden. Dieses Problem trat vor allem bei höheren Belastungsstufen auf. Die Inspektion einzelner Fingerplethysmographie-Ausdrucke verdeutlichte, dass bei den ersten Belastungsstufen noch relativ konstante Werte erzeugt werden, während bei hohen Belastungsstufen offensichtlich Artefakte überwiegen. Nach intensiver Diskussion der biologischen und technischen Grundlagen der Messung, deren Interpretation und biometrischen Analyse wurde für die Parameter ventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit, Schlagvolumen, Herzminutenvolumen, Blutdruck, Doppelprodukt, peripherer Gefäßwiderstand sowie Herzfrequenz abweichend von dem im SAP beschriebenen Vorgehen beim Blind Data Review Meeting folgende Berechnung festgelegt: Bildung von Mittelwerten für Stufen 1-3, davon wird der Ruhewert subtrahiert.</p>		
<p>6. Abweichungen der Analyse vom Statistischen Analyseplan (SAP)</p> <p>In Abschnitt 1.7 des Statistischen Analyseplans (SAP) wurde festgelegt, dass Werte, die bei der gestuften Laufbandergometrie erhoben werden, grundsätzlich als Absolutwerte ausgewertet werden. Aufgrund der starken Streuung einzelner Parameter zwischen den Stufen der Laufbandergometrie wurde bei dem Blind Data Review Meeting entschieden, doch die Differenz des Mittelwertes von Stufe 1 bis 3 und dem Ruhewert bei Stufe 0 auszuwerten. Die betroffenen Parameter waren Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, Schlagvolumen und ventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit, die alle mittels Fingerplethysmographie gemessen wurden, sowie Herzminutenvolumen und Doppelprodukt, die aus den zuvor genannten Parametern berechnet wurden.</p> <p>In Abschnitt 2.3.2.2 des SAPs wurde in Schritt 8) eine Erweiterung des Pfadmodells um eine Variable für Behandlung bzw. Nicht-Behandlung mit WS® 1442 vorgesehen. Stattdessen wurde in der Analyse ein multipler Gruppenvergleich gemacht, indem das gefundene Pfadmodell in beiden Gruppen gerechnet und die Ergebnisse miteinander verglichen wurden.</p>		

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg		
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		

ZUSAMMENFASSUNG – SCHLUSSFOLGERUNGEN:

Die Studie wurde regelrecht abgeschlossen. Es wurden keine wesentlichen Prüfplanänderungen vorgenommen.

1. Ergebnisse (allgemein)

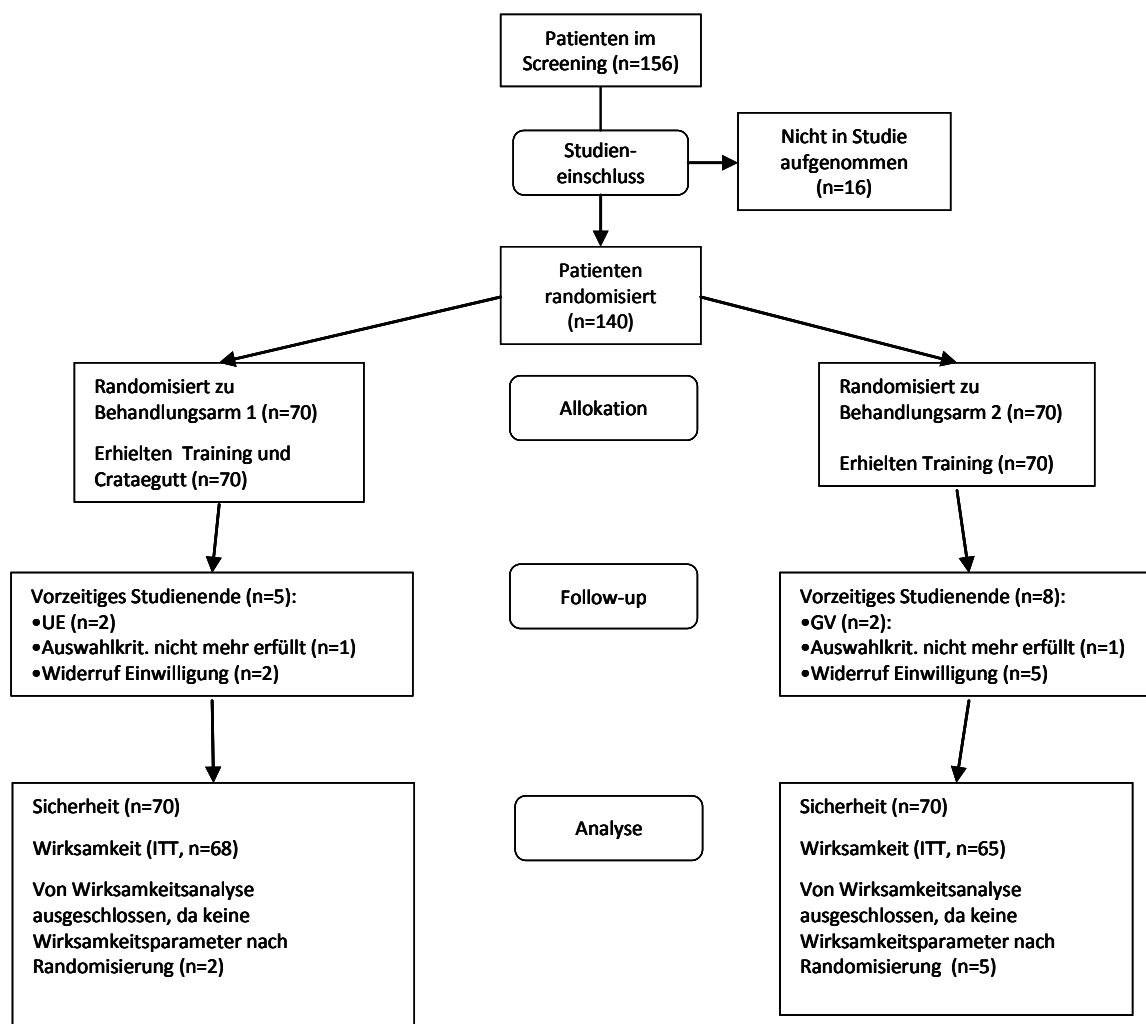


Abbildung 1: Einteilung der Patienten

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg		
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		

Randomisierungsfehler:

Zu Beginn der Studie wurden einige Randomisierungsnummern nicht korrekt zugeordnet. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Nicht korrekt zugeordnete Randomisierungsnummern

Rand.-Nr.	Pat.-ID bzw. „nicht zugeordnet“	Rand.-Nr.	Pat.-ID bzw. „nicht zugeordnet“
M01	Richtig zugeordnet	W01	nicht zugeordnet
M02	nicht zugeordnet	W02	nicht zugeordnet
M03	ID P003	W03	nicht zugeordnet
M04	nicht zugeordnet	W04	ID P004
M05	nicht zugeordnet	W05	ID P005
M06	nicht zugeordnet	W06	nicht zugeordnet
M07	nicht zugeordnet	W07	ID P007
M08	nicht zugeordnet	W08	nicht zugeordnet
M09	Beginn der korrekten Zuordnung	W09	Beginn der korrekten Zuordnung

Protokollverletzungen:

Die Patienten 1076 und 1079 wurden trotz psychiatrischer Erkrankung in der Anamnese und entsprechender Medikation vom Prüfarzt als geeignet bewertet (Ausschlusskriterium „Akute oder chronische psychiatrische Erkrankung“: „Nein“) und randomisiert, jeweils ein Patient zu einem Studienarm. Beide Patienten wurden in die ITT Population aufgenommen.

Für die Patienten 1002 (Drop Out: Feststellung, dass Patient die Auswahlkriterien nicht (mehr) erfüllt) und 1017 (Drop Out: Auftreten von GV) liegen keine Wirksamkeitsmessungen nach Randomisierung vor. Beim Blind Data Review Meeting wurde beschlossen, diese Patienten aus der ITT Population auszuschließen.

Aufgrund einer bakteriellen Urogenitalinfektion wurde Patient 1054 hospitalisiert. Deshalb erfolgte Visite 3 erst 8 Wochen nach dem geplanten Termin. Da die Daten, die für die verspätete Visite dokumentiert wurden, nicht sinnvoll interpretierbar sind, wurde beim Blind Data Review Meeting entschieden, diese von der Analyse auszuschließen. Patient 1054 hat somit keine Werte nach Baseline und wurde deshalb aus der ITT Population ausgeschlossen.

Bei Patient 1065 erfolgte die Visite 3 aufgrund einer Darmgrippe mehr als 2 Wochen verspätet. Auch hier wurden nach einer Entscheidung beim Blind Data Review Meeting die Daten der verspäteten Visite nicht für die Analyse verwendet. Da der Walking-Test für Visite 3 allerdings rechtzeitig gemacht wurde, liegen für Patient 1065 Daten nach Baseline vor, so dass der Patient in die ITT Population aufgenommen werden konnte.

Protokollverletzungen bei 13 weiteren Patienten wurden beim Blind Data Review Meeting als geringfügig eingestuft, die Patienten wurden in die ITT Population aufgenommen.

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg		
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		

Demographische und anthropometrische Daten sowie Untersuchungsergebnisse bei der Screeninguntersuchung:

Sowohl für die ITT-Population als auch für die Safety-Population wurden keine relevanten Unterschiede in den demographischen und anthropometrischen Daten zwischen den Therapiearmen festgestellt. Das durchschnittliche Alter in der ITT-Population betrug 61,8 Jahre in Arm 1 und 61,5 Jahre in Arm 2. Die Geschlechtsverteilung (weiblich:männlich) betrug 50:50 [%] in Arm 1 und 48:52 [%] in Arm 2. Der Anteil der Raucher betrug 9% bzw. 8%. Der durchschnittliche BMI beim Screening war 30,2 kg/m² (±5,55) in Arm 1 und 29,8 kg/m² (±4,72) in Arm 2. Der durchschnittliche maximale Puls, der beim Screening als Kriterium für den Abbruch der Laufbandergometrie bestimmt wurde, war 132,3 bpm (±13,29) in Arm 1 und 135,1 bpm (±12,54) in Arm 2. Das durchschnittliche Alter in der Safety-Population betrug 62 Jahre in Arm 1 und 61,7 Jahre in Arm 2. Die Geschlechtsverteilung (weiblich:männlich) betrug 50:50 [%] in Arm 1 und 50:50 [%] in Arm 2. Der Anteil der Raucher betrug jeweils 9%. Der durchschnittliche BMI beim Screening war 30,2 kg/m² (±5,49) in Arm 1 und 29,65 kg/m² (±4,73) in Arm 2. Der durchschnittliche maximale Puls, der beim Screening als Kriterium für den Abbruch der Laufbandergometrie bestimmt wurde, war 132,2 bpm (±13,10) in Arm 1 und 134,9 bpm (±12,20) in Arm 2.

Anamnese:

Sowohl für die ITT-Population als auch für die Safety-Population wurden keine relevanten Unterschiede in den anamnestischen Daten zwischen den Therapiearmen festgestellt. Alle 140 Patienten litten unter Herzinsuffizienz. Häufigste Grunderkrankungen waren arterielle Hypertonie (91% in Arm 1 bzw. 88% in Arm 2), koronare Herzerkrankung (44% bzw. 37%), Mitralklappeninsuffizienz (12% bzw. 11%) und Aortenklappeninsuffizienz (6% bzw. 5%). Häufige weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren waren Taillenumfang ≥88/≥102 cm oder BMI >30 kg/m² (82% bzw. 82%), Hypercholesterinämie (26% bzw. 28%), Diabetes mellitus (21% bzw. 14%) und Schilddrüsenerkrankungen (25% bzw. 26%).

Der allgemeine körperliche Befund, der beim Screening erstellt wurde, ergab in der ITT-Population einen pathologischen Ernährungszustand bei 49% der Patienten in Arm 1 und 48% der Patienten in Arm 2 und in der Safety-Population einen pathologischen Ernährungszustand bei 49% der Patienten in Arm 1 und 46% der Patienten in Arm 2.

Begleitmedikation:

Die Begleitmedikation wurde nach ATC-Klassen (Level 1 und 2) ausgewertet. Die Auswertung erfolgte in der Safety-Population. Die am häufigsten berichtete ATC Klasse war Kardiovaskuläres System, die für 96% der Patienten in Arm 1 und 93% der Patienten in Arm 2 berichtet wurde. Wichtige kardiologische Begleitmedikamente waren Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (69% bzw. 64%), antithrombotische Mittel (64% bzw. 49%), Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten (64% bzw. 57%), Mittel, die den Lipidstoffwechsel

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg		
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		

beeinflussen (61% bzw. 56%) und Calciumkanalblocker (27% bzw. 21%) und Diuretika (17% bzw. 10%). Herztherapien wurden für 13 Patienten (19%) in Arm 1 und 8 Patienten (11%) in Arm 2 berichtet, davon organische Nitrate bei 8 bzw. 5 Patienten, andere bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren bei 3 bzw. 5 Patienten und andere Herzmittel (Handelsnamen: Procoralan, Ranexa) bei 3 bzw. 1 Patient in Arm 1 bzw. Arm 2. 23% bzw. 14% der Patienten erhielten Schilddrüsentherapeutika.

2. Wirksamkeitsergebnisse

2.1 Wirksamkeitsparameter

Vorher-Nachher-Vergleiche für die Wirksamkeitsparameter (Visite 2 zu Visite 3) wurden für Therapiearm 2 (ohne Prüfprodukt) durchgeführt, die Überprüfung eines Behandlungseffekts in der ANOVA in beiden Therapiearmen. Eine Zusammenfassung der Veränderungen zeigt die folgende Tabelle 2:

Tabelle 2: Ergebnisse Wirksamkeitsparameter Visite 2 und Visite 3 sowie explorative zweiseitige p-Werte [Werte Therapiearm 1 jeweils oben-, Werte Therapiearm 2 jeweils untenstehend]

Wirksamkeitsparameter	MW ± SD Visite 2	MW ± SD Visite 3	p-Wert Veränderung Vorher- Nachher	p-Wert Behandlungseffekt (explorativer Gruppenvergleich)
Lebensqualität (KCCQ)				
Körperl. Einschränkung	81,9 ± 17,2	87,8 ± 13,8	n.d.	0,5009
	84,9 ± 17,0	88,8 ± 12,4	0,0410	
Symptome	70,4 ± 21,9	79,9 ± 20,3	n.d.	0,0772
	76,1 ± 18,5	80,6 ± 18,9	0,0070	
Symptomstabilität	60,3 ± 28,8	63,5 ± 24,4	n.d.	0,3244
	57,2 ± 29,1	65,3 ± 27,0	0,0745	
Soziale Einschränkung	76,1 ± 25,1	85,5 ± 19,0	n.d.	0,1638
	79,2 ± 22,6	83,8 ± 20,6	0,0065	
Selbstwirksamkeit	70,2 ± 19,9	73,7 ± 20,0	n.d.	0,5443
	70,2 ± 21,3	71,5 ± 20,3	0,4277	
Psych. Lebensqualität	68,9 ± 22,9	79,5 ± 19,4	n.d.	0,6156
	71,0 ± 24,0	79,7 ± 20,2	<0,0001	
Funktionaler Status	76,1 ± 18,1	83,8 ± 15,9	n.d.	0,1346

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG		INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!		(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg				
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442				
	80,5 ± 16,3	84,6 ± 14,4	0,0041	
Klin. Zusammenfassung	74,3 ± 19,3	83,2 ± 15,8	n.d.	0,1404
	77,8 ± 17,8	83,1 ± 16,3	<0,0001	
Körperliche Leistungsfähigkeit				
Alltagsaktivitäten (Freiburger Fragebogen)				
▫ Summenscore zur körperl. Aktivität	26,5 ± 26,1	40,1 ± 23,6	n.d.	0,8906
	26,6 ± 22,9	41,2 ± 27,7	<0,0001	
▫ Subscore Basisaktivität /Freizeitaktivität	22,4 ± 23,0	26,9 ± 19,9	n.d.	0,8709
	24,2 ± 21,0	29,7 ± 25,2	0,0601	
▫ Subscore Sport	4,1 ± 9,9	13,2 ± 9,9	n.d.	0,9877
	2,4 ± 4,2	11,5 ± 7,5	<0,0001	
Alltagsnahe Belastung				
▫ Walking-Index	44,0 ± 39,3	68,7 ± 32,5	n.d.	0,0180
	59,7 ± 25,5	73,1 ± 28,1	<0,0001	
Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit				
▫ Zeit bis 2mmol/l Laktat-Schwelle [s]	354 ± 242,0	415 ± 234,7	n.d.	0,8008
	444 ± 218,6	514 ± 225,1	0,0022	
▫ Zeit bis 4 mmol/l Laktat-Schwelle [s]	592 ± 275,9	640 ± 230,8	n.d.	nicht durchgeführt
	613 ± 245,4	705 ± 226,2	0,0186	
▫ Zeit bis LT (individuelle aerobe Schwelle) [s]	325 ± 167,9	394 ± 137,1	n.d.	0,6285
	407 ± 142,2	460 ± 123,9	0,0001	
▫ Zeit bis individuelle anaerobe Schwelle [s]	560 ± 205,5	575 ± 185,1	n.d.	nicht durchgeführt
	582 ± 186,5	665 ± 183,7	<0,0001	
▫ Subj. Belastungsempfinden (Borg; Belastungsstufe 3)	12,6 ± 2,3	12,4 ± 2,5	n.d.	0,6513
	12,2 ± 2,0	11,7 ± 2,1	0,0040	
▫ Subj. Belastungsempfinden (Borg; Belastungsstufe 5)	15,0 ± 2,4	14,7 ± 2,7	n.d.	0,2168
	14,8 ± 2,1	14,6 ± 2,4	0,6996	
▫ Subj. Belastungsempfinden (Borg; höchste Bel.-stufe)	15,6 ± 2,1	15,0 ± 2,6	n.d.	0,1413
	15,7 ± 2,0	15,6 ± 2,3	0,5943	
▫ Relative O2 Aufnahme	21,9 ± 4,6	21,7 ± 4,2	n.d.	0,6020

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG		INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!			(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg					
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442					
höchste Stufe	22,2 ± 4,2	22,2 ± 4,1	0,7148	0,7576	
▫ Maximale Belastungsdauer [s]	577 ± 220,4	646 ± 212,2	n.d.		
	663 ± 180,5	743 ± 169,2	<0,0001		
Effizienz der Muskularbeit					
Effizienz Laufbandergometrie	18,6 ± 5,4	18,3 ± 5,7	n.d.	0,4453	
	16,9 ± 4,3	15,7 ± 4,3	0,0016		
Herzleistung bei Belastung					
NT-proBNP	117,4 ± 102,9 (Visite 1!)	137,5 ± 157,8	n.d.	0,8895	
	114,7 ± 91,6 (Visite 1!)	132,4 ± 122,8	0,0703		
Schlagvolumen (Mittelwert Stufe 1-3 minus Ruhewert)	11,8 ± 10,7	11,1 ± 12,8	n.d.	0,5001	
	14,3 ± 10,8	14,6 ± 13,7	0,4552		
Ventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit (Mittelwert Stufe 1-3 minus Ruhewert)	475,5 ± 481,6	454,3 ± 426,7	n.d.	0,7695	
	433,3 ± 428,2	375,1 ± 436,4	0,6201		
Herzminutenvolumen (Mittelwert Stufe 1-3 minus Ruhewert)	2,7 ± 1,1	2,6 ± 1,0	n.d.	0,7121	
	2,8 ± 1,1	2,7 ± 1,3	0,9255		
Doppelprodukt (Mittelwert Stufe 1-3 minus Ruhewert)	6909,6 ± 4046,7	6404,0 ± 3129,9	n.d.	0,7605	
	5805,4 ± 2929,8	5399,0 ± 3073,6	0,2462		
Herzminutenvolumen nach Schardt	14,4 ± 3,8	14,9 ± 3,9	n.d.	0,5400	
	14,5 ± 3,6	15,2 ± 3,6	0,0313		
Gefäßfunktion bei Belastung					
Peripherer Gefäßwiderstand (Mittelwert Stufe 1-3 minus Ruhewert)	-34,2 ± 826,6	16,3 ± 835,6	n.d.	0,9146	
	-70,7 ± 779,3	4,9 ± 915,2	0,4725		

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg		
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		

Sauerstoffversorgung der Muskulatur bei Belastung				
Änderung O2-Sättigung von Belastungsstufe 1 zu 3	-1,8 ± 4,4	-1,7 ± 4,8	n.d.	0,8321
	-1,2 ± 3,2	-1,8 ± 3,8	0,3416	
Änderung O2-Sättigung von Belastungsstufe 1 zu 5	-3,8 ± 6,3	-5,3 ± 8,3	n.d.	0,3758
	-2,9 ± 5,0	-3,9 ± 5,6	0,2201	
Änderung O2-Sättigung von Belastungsstufe 1 zur höchsten Stufe	-3,2 ± 5,8	-4,6 ± 7,8	n.d.	0,9566
	-2,8 ± 5,2	-4,3 ± 5,6	0,0034	
Änderung O2-Sättigung in Pause Belastungsstufe 3	4,6 ± 5,8	2,3 ± 5,5	n.d.	0,1554
	2,5 ± 2,8	2,4 ± 3,3	0,2154	
Änderung O2-Sättigung in Pause Belastungsstufe 5	7,0 ± 4,8	5,3 ± 4,8	n.d.	0,4054
	5,0 ± 4,8	5,0 ± 4,0	0,3245	
Änderung O2-Sättigung in Pause höchste Belastungsstufe	6,5 ± 6,2	5,7 ± 4,4	n.d.	0,1782
	4,7 ± 4,6	5,6 ± 4,5	0,6003	
Zeit bis Sättigungsabfall um 5% [s]	389 ± 241,3	453 ± 267,7	nicht berechnet (keine ausreichenden Daten)	
	395 ± 267,0	475 ± 284,2		
Zeit bis Sättigungsabfall um 10% [s]	459 ± 209,8	517 ± 263,4	nicht berechnet (keine ausreichenden Daten)	
	443 ± 307,6	522 ± 264,6		
Totalhämoglobin, oxygeniertes Hämoglobin, desoxygeniertes Hämoglobin	hier nicht angegeben, da nicht interpretierbar		nicht berechnet	

Die Trainingsintensitäten der Studienteilnehmer waren in beiden Therapiearmen vergleichbar. Die Zeiten, in denen sich die Studienteilnehmer (ITT-Population) beim Walking-Test in der Zielzone der Herzfrequenz bewegten waren 379 min (±134) in Arm 1 und 391 min (±162) in Arm 2.

In beiden Therapiegruppen fanden sich somit klinisch relevante Verbesserungen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität. Für die Lebensqualität wurden absolut größere Veränderungen in der Gruppe mit WS® 1442 beobachtet. Für den alltagsnahen Test der Leistungsfähigkeit, den Walking-Test, wurde bei einem Testniveau von 5% eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung mit WS® 1442 beobachtet. Dieser Gruppenunterschied fand sich in den im Rahmen der Laufbandergometrie erhobenen Parametern allerdings nicht wieder.

Die mittels Fingerplethysmographie erhobenen Parameter zu Herzleistung und

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE:	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg	Nicht zutreffend!	
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		

Gefäßfunktion waren sehr stark durch Artefakte überlagert, Veränderungen oder Gruppenunterschiede konnten nicht gemessen werden.

Die Messungen zur Sauerstoffversorgung zeigten gegenüber Vorbefunden eine sehr starke Varianz und völlig untypische, inhaltlich bisher nicht interpretierbare Verläufe. Es zeigte sich eine stärkere Abnahme von Stufe 1 zur höchsten Belastungsstufe nach Behandlung im Vergleich zum Ausgangsbefund; Gruppenunterschiede konnten nicht beobachtet werden.

2.2 Wirkmechanismus

Korrelationen wurden bestimmt bei Messwerten der einzelnen Wirksamkeitsparameter sowie bei Messwerten von nach dem ursprünglich im Protokoll geplanten Pfadmodell benachbarten Wirksamkeitsparametern. Zusätzlich wurden die Zusammenhänge getrennt für Männer und Frauen geprüft.

Basierend auf den Ergebnissen der deskriptiven Auswertung der Messwerte, der Korrelationsanalysen und den Vorher-Nachher-Vergleichen in der Gruppe der Patienten ohne Crataegus-Extrakt (Therapiearm 2) wurde das ursprünglich im Protokoll geplante Pfadmodell verworfen. Ein modifiziertes Pfadmodell wurde auf Basis der Befunde in Therapiearm 2 diskutiert, die folgende Abbildung 2 verdeutlicht den Zusammenhang der einzelnen Parameter.

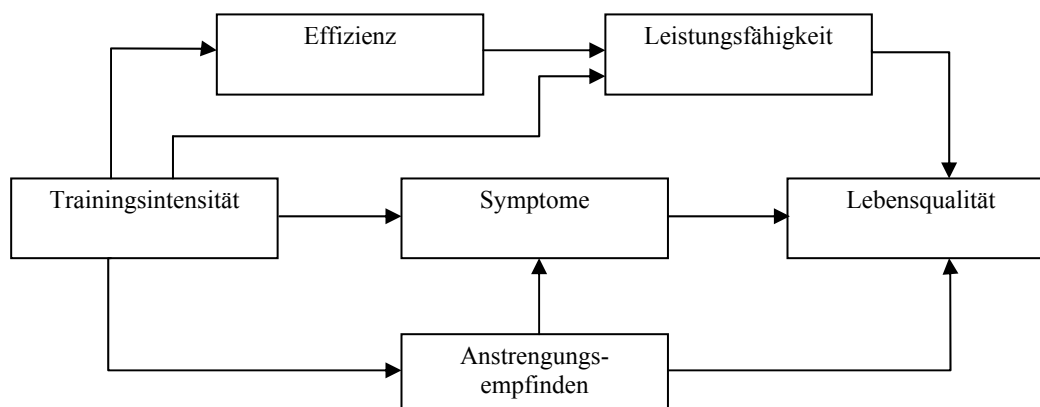


Abbildung 2: Modifiziertes Pfadmodell

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE:	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg	Nicht zutreffend!	
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		

Korrelationsanalysen für Messwerte benachbarter Wirksamkeitsparameter im modifizierten Pfadmodell wurden ebenfalls durchgeführt. Zusätzlich wurden auch hier die Zusammenhänge getrennt nach Geschlecht geprüft.

Die Messwerte, die basierend auf den Analysen für dieses Modell ausgewählt wurden sind für die Trainingsintensität die Zeit in vorgesehenem Herzfrequenzbereich, für die Effizienz der Muskularbeit, für die Leistungsfähigkeit die Zeit bis LT, für die Symptome der Subscore „Symptome“ des KCCQ, für das Anstrengungsempfinden das subjektive Belastungsempfinden der Borg-Skala bei Stufe 3, 5 oder höchster Belastung sowie für die Lebensqualität der Subscore „Psychische Lebensqualität“ des KCCQ.

Die weitere Analyse des Pfadmodells ergab, dass ein restriktives Pfadmodell (inhaltliche Annahme, dass die Beziehungen zwischen den Variablen zwischen den beiden Therapiearmen nicht variieren) nicht aufrecht erhalten werden konnte. Die Analyse des Pfadmodells ohne Restriktionen war deutlich besser und wurde als Basismodell für weitere Modifikationen akzeptiert.

Ein Effekt von Zeit in Zielzone auf Lebensqualität konnte nicht gezeigt werden. Für die Gruppe der Patienten ohne Crataegus-Extrakt wurde ein signifikanter negativer Effekt von Effizienz auf Lebensqualität beobachtet. Dieser Effekt zeigte sich nicht bei den mit WS® 1442 behandelten Patienten. In beiden Therapiearmen war ein klarer Zusammenhang der Parameter Symptome und Lebensqualität erkennbar, die beide mittels des KCCQ erhoben wurden. Es gab einen negativen Effekt von Belastungsempfinden auf Lebensqualität in beiden Gruppen, der allerdings nicht signifikant war. Die restlichen Effekte zwischen den einzelnen Wirksamkeitsparametern in diesem Modell sind durchweg sehr klein und haben daher kaum Aussagekraft. Es waren somit, bis auf die erwähnten, keine deutlichen Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern erkennbar.

Im nächsten Schritt wurden sukzessiv wieder Gleichheitsrestriktionen für Pfade mit ähnlichen Effekten in beiden Therapiearmen eingefügt und überprüft, ob diese Restriktionen zu einer Verbesserung des Modells führten. Gleichheitsrestriktionen wurden eingefügt für „Zeit in Zielzone→Effizienz“, „Zeit in Zielzone→Symptome“ und „Symptome→Lebensqualität“. Eine wesentliche Veränderung der Effekte im Vergleich zu dem Pfadmodell ohne Restriktionen konnte nicht festgestellt werden.

3. Sicherheitsergebnisse

Inkonsistenzen:

- Für Patient 1096 wurde kein „Unerwünschtes Ereignis“ erfasst, obwohl in Visite 3 ein pathologischer Ernährungszustand (Adipositas, BMI=33,65 kg/m²) befundet wurde. Grund: Für den BMI wurde in Visite 3 ein falscher Wert (33,65 kg/m²) berechnet und in die Datenbank aufgenommen. Korrekt ist, dass kein pathologischer Ernährungszustand vorlag (Körpergewicht: 54 kg, Körpergröße: 1,54 m, BMI: 21,63 kg/m²).
- Für die Patienten 1029 und 1067 wurden fälschlicherweise GV's (erhöhtes NT-proBNP)

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg		
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		

erfasst, in die Datenbank aufgenommen und im Statistischen Abschlussbericht genannt, obwohl die Werte beim Screening gemessen wurden, die Erhöhung gegen die Einschlusskriterien verstieß und die Patienten deshalb nicht in die Studie aufgenommen wurden.

- Laborwerte Patient 1041: Fälschlicherweise wurde das Messergebnis der Urinuntersuchung „Nitrit negativ“ in Visite 3 als klinisch signifikant eingetragen und in die Datenbank aufgenommen.
- Laborwerte Patient 1068: Fälschlicherweise wurde das Messergebnis der Urinuntersuchung „Nitrit negativ“ in Visite 1 als klinisch signifikant eingetragen und in die Datenbank aufgenommen.
- Laborwerte Patient 1074: Die Natrium-Werte lagen mit 140 mmol/l (Visite 1) und 138 mmol/l (Visite 3) beide im Normbereich. Fälschlicherweise wurden die 138 mmol/l als klinisch signifikante Abweichung eingetragen und in die Datenbank aufgenommen.
- Laborwert Patient 1079: Der ALT-Wert (Visite 3) lag mit 40 U/l im Normbereich und wurde vom Prüfarzt auch als nicht klinisch relevant bewertet, dann aber fehlerhaft als klinisch signifikant in die Datenbank eingegeben.
- Laborwert Patient 1142: Der Ca-Wert (Visite 3) lag mit 2,5 mmol/l im Normbereich und wurde vom Prüfarzt auch als nicht klinisch relevant bewertet, dann aber fehlerhaft als klinisch signifikant in die Datenbank eingegeben.

3.1. Unerwünschte Ereignisse und Gesundheitsbezogene Vorkommnisse

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über unerwünschte Ereignisse (UEs) und gesundheitsbezogene Vorkommnisse (GVs), die in der Safety-Population auftraten. Insgesamt wurden für 9 Patienten (13%) in Arm 1 insgesamt 12 UEs und für 12 Patienten (17%) in Arm 2 insgesamt 17 GVs berichtet. Es wurden keine UEs mit wahrscheinlichem oder möglichem Kausalzusammenhang zur Prüftherapie dokumentiert. Bei zwei nicht schwerwiegenden UEs wurde ein Kausalzusammenhang mit der Prüftherapie als unwahrscheinlich eingestuft: In einem Fall trat das Ereignis, eine akute Gastroenteritis, trotz weiterer Einnahme der Prüftherapie nicht wieder auf, im zweiten Fall war das Ereignis eine gelistete Nebenwirkung der Begleitmedikation. Bei allen übrigen Fällen bestand kein Kausalzusammenhang zur Prüftherapie.

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg		
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		

Tabelle 3: Übersicht über Unerwünschte Ereignisse und Gesundheitsbezogene Vorkommnisse (Safety-Population)

	Therapiearm 1 N=70	Therapiearm 2 N=70
Patienten mit UEs/GVs	9 (13%)	12 (17%)
Ausgang Tod	0 (0%)	0 (0%)
Schwerwiegende UEs	1 (1%)	-
Patienten mit UEs mit wahrscheinlichem oder möglichem Kausalzusammenhang	0 (0%)	-
Ausgang Tod	0 (0%)	-
Schwerwiegende UEs	0 (0%)	-

Die am häufigsten berichtete Organklasse mit einem Patient (1%) in Arm 1 und 5 Patienten (7%) in Arm 2 war die Klasse der Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Bei jeweils 4 Patienten (6%) in Arm 1 und einem Patienten (1%) in Arm 2 wurden UEs/GVs der Organklassen Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen berichtet.

Die Ergebnisse aller Organklassen nach absteigender Häufigkeit zeigt die Tabelle 4.

Tabelle 4: Unerwünschte Ereignisse und Gesundheitsbezogene Vorkommnisse nach Organklassen (Safety- Population, Anzahl (%) Patienten mit mindestens 1 UE/GV; Mehrfach berichtete UEs/GVs bei einem Patienten werden nur einmal gezählt.)

	Therapiearm 1 N=70	Therapiearm 2 N=70
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, Knochenerkrankung	1 (1%)	5 (7%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (6%)	1 (1%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (6%)	1 (1%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0%)	2 (3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0%)	2 (3%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0%)	2 (3%)
Augenerkrankungen	1 (1%)	0 (0%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0%)	1 (1%)
Herzerkrankungen	0 (0%)	1 (1%)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0%)	1 (1%)

Bei 9 Patienten aus Therapiearm 1 traten 12 UEs auf. Davon traten 5 UEs mit leichter und 7 mit mäßiger Intensität auf.

In Therapiearm 2 traten bei 12 Patienten 17 GV's auf, davon 9 mit leichter und 7 mit mäßiger Intensität. Ein GV wurde mit schwerer Intensität bewertet. Das schwere GV war eine Osteoporosefraktur.

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg		
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		

Bei jeweils 2 Patienten war ein UE oder ein GV Grund für eine vorzeitige Beendigung der Studie. Bei den UEs handelte es sich um eine bakterielle Infektion des Urogenitaltraktes (Pat. 1054; kein Kausalzusammenhang zur Prüftherapie; Intensität: mäßig) und eine Fraktur des Fußes (Pat. 1074; kein Kausalzusammenhang zur Prüftherapie; Intensität: mäßig), bei den GVs um eine Osteoporosefraktur (Patient 1017; Intensität: schwer) und eine Bandscheibenprotrusion (Pat. 1028; Intensität: mäßig).

3.2. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für einen Patienten (Patient 1054) aus Therapiearm 1 wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), sowie 4 Follow-up Untersuchungen desselben SUEs berichtet. Bei dem SUE handelte es sich um eine bakterielle Infektion des Urogenitaltraktes, die stationär behandelt werden musste. Ein Kausalzusammenhang zur Prüftherapie bestand nicht. Bei Beendigung der Studie war das SUE geheilt, so dass Visite 3, wenn auch mit Verspätung, durchgeführt werden konnte.

3.3. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Ausgang Tod oder Gesundheitsbezogene Vorkommnisse mit Ausgang Tod

Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und gesundheitsbezogene Vorkommnisse mit Ausgang Tod berichtet.

3.4. Laborparameter

Klinisch signifikante Laborwertveränderungen traten nicht auf.

4. Schlussfolgerung

Die Studie bestätigte den bekannten Befund, dass ein moderates Ausdauertraining bei Patienten mit Herzinsuffizienz Stadium NYHA II zusätzlich zu Leitlinien-gerechter kardiologischer Basistherapie zu einer Steigerung der objektiv gemessenen körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität beiträgt. Auf Basis der in dieser Studie untersuchten Parameter und durchgeführten Analysen konnten jedoch keine Wirkmechanismen identifiziert werden, durch die dieser Effekt vermittelt wird. Bei zusätzlicher Gabe von WS® 1442 über 8 Wochen zeigte sich eine signifikant größere Steigerung der mit dem Walking-Test erfassten alltagsnahen körperlichen Leistungsfähigkeit und eine absolut stärkere Verbesserung der Lebensqualität. Allerdings konnten auch keine Wirkmechanismen identifiziert werden, durch die Crataegus-Extrakt WS® 1442 bei diesen Patienten, die ein moderates Ausdauertraining absolvieren, über die Wirkung dieses Ausdauertrainings hinaus eine Steigerung der Lebensqualität herbeiführt. Deshalb war es auch nicht möglich Parameter herauszufinden, die solche Mechanismen am deutlichsten erfassen.

SPONSOR: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	INDIVIDUELLE STUDIENTABELLE: Nicht zutreffend!	(ZUR BENUTZUNG DURCH DIE BOB)
PRÜFPRODUKT: Crataegutt novo 450 mg		
WIRKSTOFF: Trockenextrakt aus Weißdornblättern und –blüten WS® 1442		
<p>Das Verfahren der Fingerplethysmographie zur nicht-invasiven Erfassung der Herz- und Gefäßfunktion bei körperlicher Belastung erwies sich bei Messung auf dem Laufband als ungeeignet, da die Messwerte sehr stark durch Artefakte überlagert wurden. Die Messung der Sauerstoffversorgung der Wadenmuskulatur bei Lauf-Belastung mittels Nahinfrarotspektroskopie ergab Befunde die stark von Vorbefunden bei trainierten jungen unbehandelten Gesunden abwichen. Die Regulation der Sauerstoffversorgung scheint bei untrainierten behandelten Herzinsuffizienzpatienten deutlich verändert zu sein. Dieser Befund sollte weiter untersucht werden. Um Wirkmechanismen zu identifizieren, durch die Crataegus-Extrakt WS® 1442 bei Patienten mit Herzinsuffizienz Stadium NYHA II, die ein moderates Ausdauertraining absolvieren, über die Wirkung dieses Ausdauertrainings hinaus eine Steigerung der Lebensqualität herbeiführt, müssen möglicherweise andere Parameter analysiert werden oder andere Messverfahren angewandt werden.</p> <p>In der Studie konnte bestätigt werden, dass Crataegus-Extrakt WS® 1442 ein sicheres und gut verträgliches Produkt ist, insbesondere auch zusätzlich zu einer umfangreichen kardiologischen Basistherapie. Bei zwei Patienten trat je ein UE (Patient 1019: Blitze sehen und Patient 1073: Gastroenteritis) auf, bei dem der Kausalzusammenhang mit der Einnahme von WS® 1442 als unwahrscheinlich bewertet wurde. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf. Die positive Nutzen-Risiko-Bewertung von Crataegus-Extrakt WS® 1442 wurde durch diese Studie erneut bestätigt.</p>		
DATUM DER SYNOPSE: 19.06.2012		