

Synopse

Name des Sponsors: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	Einzelne, sich auf einen Abschnitt des Dossiers beziehende Tabelle	(Nur für den Gebrauch der nationalen Behörde)
Name des fertigen Produkts: ELEUTHEROCOCCUS SCHWABE KAPSELN	Band:	
Name des aktiven Inhaltsstoffs: Trockenextrakt aus Taigawurzeln WS® 1070	Seite:	

Titel der Studie: Multizentrische prospektive randomisierte kontrollierte offene Phase IV Studie zur Evaluation von Synergien zwischen WS® 1070 und strukturiertem Stressmanagement bei Patienten mit nachlassender Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit sowie Müdigkeits- und Schwächegefühl bei subjektiv erlebter Stressbelastung.

Prüfplan finale Version 2.0 vom 03. 12 2010 einschließlich Amendment 1 (substantiell) vom 14.02.2011

Leiter der klinischen Prüfung: Dr. med. Klaus Schaffler, HPR Dr. Schaffler GmbH, Heisenbergbogen 1, 85609 Aschheim-Dornach bei München

Studienzentren:

01: HPR Dr. Schaffler GmbH, Heisenbergbogen 1 (Europa Forum I), 85609 Aschheim-Dornach bei München (Hauptprüfer [HP]: Dr. med. Klaus Schaffler)

02: Emovis GmbH, Wilmersdorferstraße 79, 10629 Berlin (HP: Dr. med. Bettina Bergtholdt)

03: Studienambulanz am St. Joseph Krankenhaus, Berliner Allee 158, 13088 Berlin (HP: PD Dr. med. Frank Godemann)

04: Medizinisches Studienzentrum Würzburg, Augustinerstraße 15, 97070 Würzburg (HP: Dr. med. Klaus-Ulrich Oehler)

05: Synexus ClinPharm GmbH, Charlottenstraße 70, 14467 Potsdam (HP: Dipl.-med. Marlies Homann und Dr. med. Hans-Joachim König)

06: Dr. Notghi Clinical Trials, Zeppelinstraße 2, 14471 Potsdam (HP: Dipl.-med. Marlies Homann)

Publikation (Referenz): nicht zutreffend

Zeitraum der Studie:

Studienbeginn: 25.01.2011
 Studienende: 19.07.2011

Phase der Studie:

Phase IV

Ziele der klinischen Prüfung:

- Evaluation von Synergien hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen WS® 1070 und strukturiertem Stressmanagement bei Patienten mit nachlassender Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit sowie Müdigkeits- und Schwächegefühl bei subjektiv erlebter Stressbelastung.
- Beschreibung der Sicherheit und Verträglichkeit von WS® 1070 alleine oder in Kombination mit strukturiertem Stressmanagement bei Patienten mit nachlassender Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit sowie Müdigkeits- und Schwächegefühl bei subjektiv erlebter Stressbelastung.

Zielkriterien:

Die Studie war explorativ, weshalb nicht zwischen primären und sekundären Zielkriterien unterschieden wurde. Zielkriterien waren:

- Kognitive Leistungsfähigkeit
- Subjektive Stressbelastung
- Müdigkeit und Erschöpfung
- Wachheit, Unruhe und Stimmung

Name des Sponsors: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	Einzelne, sich auf einen Abschnitt des Dossiers beziehende Tabelle	(Nur für den Gebrauch der nationalen Behörde)
Name des fertigen Produkts: ELEUTHEROCOCCUS SCHWABE KAPSELN	Band:	
Name des aktiven Inhaltsstoffs: Trockenextrakt aus Taigawurzeln WS [®] 1070	Seite:	
<ul style="list-style-type: none"> • Schlafqualität • Lebensqualität • Körperliche Beschwerden und Aktivität • Therapiezufriedenheit • Physiologische Stressparameter • Unerwünschte Ereignisse und Gesundheitsbezogene Vorkommnisse 		
<p>Studiendesign: Explorative, multizentrische, prospektive, kontrollierte, randomisierte, offene, dreiar-mige Parallelgruppenstudie.</p>		
<p>Patientenzahl (geplant und tatsächlich untersucht): 135 ambulante Patienten (Randomisierung 1:1:1) waren geplant. Tatsächlich wurden 144 Patienten (Gruppe 1: 48; Gruppe 2: 47; Gruppe 3: 49) randomisiert. 137 Patienten (Gruppe 1: 41; Gruppe 2: 47; Gruppe 3: 49) gehörten der Sicherheitsanalyse-Gruppe (SAS) an und maximal 130 Patienten (Gruppe 1: 40; Gruppe 2: 42; Gruppe 3: 48) der Wirksamkeitsanalysegruppe (ITT, intent to treat).</p>		
<p>Diagnose und Hauptkriterien für den Studieneinschluss: Männliche und weibliche Patienten, 30–50 Jahre alt mit subjektiver Stressbelastung, an Müdigkeits- und Schwächegefühl sowie nachlassender Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit leidend, ohne dass dies auf eine körperliche oder psychische Erkrankung zurückzuführen ist.</p>		
<p>Prüfbehandlung 2: Zweitätiges strukturiertes Intensivseminar in Stressmanagement durch qualifizierten Stressmanagement-Trainer plus Einnahme einer Kapsel 120 mg WS[®] 1070 (Trockenextrakt aus Taigawurzeln [Droge/Extrakt-Verhältnis {DEV}=16–25:1], Auszugsmittel: Ethanol 30% [v/v]) pro Tag über acht Wochen, Chargen- Nr. 0201001.</p>		
<p>Dauer der Behandlung: Acht Wochen.</p>		
<p>Vergleichsbehandlungen: Prüfbehandlung 1: Zweitätiges strukturiertes Intensivseminar in Stressmanagement durch qualifizierten Stressmanagement-Trainer Prüfbehandlung 3: Orale Einnahme einer Kapsel Tag 120 mg WS[®] 1070 (Trockenextrakt aus Taigawurzeln [DEV=16–25:1], Auszugsmittel: Ethanol 30% [v/v]) pro Tag über acht Wochen, Chargen- Nr. 0201001.</p>		
<p>Kriterien für die Auswertung: Wirksamkeit Der Effekt auf die o.g. Zielkriterien wurde anhand der nachfolgend angegebenen Tests und Fragebögen erfasst. <u>Kognitive Leistungsfähigkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Visuelles und verbales kurzzeitiges und mittelfristiges Gedächtnis (VVM-Fragebogen) • Aufmerksamkeit (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung [TAP]) • Konzentration im Alltag (KiA-Fragebogen) 		

Name des Sponsors: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	Einzelne, sich auf einen Abschnitt des Dossiers beziehende Tabelle	(Nur für den Gebrauch der nationalen Behörde)
Name des fertigen Produkts: ELEUTHEROCOCCUS SCHWABE KAPSELN	Band:	
Name des aktiven Inhaltsstoffs: Trockenextrakt aus Taigawurzeln WS® 1070	Seite:	

Subjektive Stressbelastung

- Trierer Inventar zum Chronischen Stress (TICS)
- Sheehan Disability Scale (SDS)

Müdigkeit und Erschöpfung

- Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)
- Änderungssensitive Symptomliste zu Entspannungserleben, Wohlbefinden, Beschwerden- und Problembelastungen (ASS-SYM, Subskala Erschöpfung)

Wachheit, Unruhe und Stimmung

- Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF), Langform
- ASS-SYM (Subskalen Anspannung und Selbstbestimmung)
- Beck Depressions-Inventar, Version II (BDI-II)

Lebensqualität

- Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO-5)

Schlafqualität

- Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)

Körperliche Beschwerden und Aktivität

- ASS-SYM (Subskalen Dysregulation und Schmerzbelastung)
- Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität (FFKA)

Therapiezufriedenheit

- Zufriedenheit mit Wirksamkeit und Verträglichkeit
- Weiterbehandlungsbereitschaft

Physiologische Stressparameter

- Herzratenvariabilität und elektrodermale Aktivität während der TAP
- Aufwach-Cortisolreaktion und Cortisol-Tagesprofil

Sicherheit

Die Sicherheit wurde überprüft anhand Unerwünschter Ereignisse (UE) in den beiden mit WS® 1070 behandelten Gruppen 2 und 3 sowie analoger, als Gesundheitsbezogene Vorkommnisse (GV) bezeichneter Ereignisse in der Gruppe 1. Ereignisse, die sich zwischen Visite 1 und 2 ereigneten, wurden in allen Gruppen als GV dokumentiert. Zusätzlich wurden zu Beginn und am Ende der Studie (V1 und V4) Sicherheitslabor-Parameter im Blut und Urin bestimmt sowie ein EKG und eine körperliche Untersuchung durchgeführt.

Statistische Methoden:

Die statistische Auswertung erfolgte gemäß Statistischem Analyseplan (SAP), finale Version 1.0 vom 28. November 2011.

Die Sicherheit wurde für die Sicherheitsanalyse-Population (SAS; Patienten mit mindestens einer Be-

Name des Sponsors: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	Einzelne, sich auf einen Abschnitt des Dossiers beziehende Tabelle	(Nur für den Gebrauch der nationalen Behörde)
Name des fertigen Produkts: ELEUTHEROCOCCUS SCHWABE KAPSELN	Band:	
Name des aktiven Inhaltsstoffs: Trockenextrakt aus Taigawurzeln WS® 1070	Seite:	

handlung), Daten zur Wirksamkeit für die Intent-to-Treat Analyse-Population (ITT; Patienten mit mindestens einer Erfassung der Wirksamkeit unter Behandlung) analysiert.

Die Auswertung der Wirksamkeitsparameter erfolgte explorativ. Dafür wurden deskriptive (Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, 1. Quartil, Median, 3. Quartil, Maximum) und deduktive (ein- [Behandlung], zwei- [Behandlung, Messwiederholung] und dreifaktorielle [Behandlung, Messwiederholung, Geschlecht] Varianzanalysen [ANOVA], sowie für die post-hoc Vergleiche ungepaarter t-Tests mit Welch Approximation) Analysen durchgeführt. Ein Hinweis auf einen Behandlungseffekt wurde bei Vorliegen einer signifikanten Interaktion (Behandlung x Messwiederholung) in der zweifaktoriellen ANOVA bei einem explorativen Signifikanzniveau von 5% vermutet und in schrittweisen post-hoc Analysen weiter charakterisiert. Fehlende Werte wurden durchgängig konservativ durch multiple Imputation ersetzt. Die Sicherheitsparameter GV und UE wurden hinsichtlich ihrer Häufigkeit ausgewertet.

Abweichungen vom SAP:

Aufgrund der Tatsache, dass kein primärer Wirksamkeitsparameter definiert ist, konnte keine übergeordnete ITT-Population festgelegt werden. Die ITT-Populationen wurden für jeden Wirksamkeitsparameter einzeln festgelegt und unterscheiden sich somit zwischen den Parametern. Daher wurden die demografischen Daten, entgegen der Festlegung im SAP, für das SAS ausgewertet und nicht für die ITT-Population.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Demographische Daten: 144 Patienten wurden randomisiert, von denen 137 die Sicherheitsanalyse-Gruppe darstellten (Gruppe 1: 41; Gruppe 2: 47; Gruppe 3: 49). Abgesehen von einem Asiaten und einer Afrikanerin (beide Behandlungsgruppe 2) waren alle Studienteilnehmer Kaukasier (98,5%). An der Studie nahmen etwas mehr Frauen (57%) teil und das Alter aller Teilnehmer lag zwischen 30 und 50 Jahren mit einem Durchschnitt bei 41 Jahren.

Ergebnisse bzgl. Wirksamkeitsparameter: Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf die Mittelwerte, sofern keine andere Angabe gemacht wird. Das Fehlen von Angaben bzgl. statistischer signifikanter Unterschiede im nachfolgenden Text bedeutet, dass keine vorlagen.

Kognitive Leistungsfähigkeit

In fast allen Parametern zeigten sich signifikante Verbesserungen von V2 zu V4 ohne Gruppenunterschied oder Interaktionseffekt (Kombination aus Behandlungsgruppe und Messwiederholung)

- Gedächtnis: VVM-Fragebogen:
 - Untertest ‚Weg‘ (visuell-räumliches Gedächtnis): Zunahme der erreichten Punktzahl in allen Gruppen von V2 zu V4 (Gruppe 1: +3,85, 2: +2,53, 3: +4,95) ohne Gruppenunterschied (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00) Der prozentuale Verlust der Behaltensleistung (Differenz zwischen 30 bis 120 Minuten verzögertem erinnern und sofortigem erinnern) verringerte sich von V2 zu V4 in Gruppe 2 (+1,39 %), in Gruppe 1 (-4,75 %) und 3 (-9,45 %) nahm er zu.
 - Untertest ‚Bau‘ (verbales Gedächtnis): Verbesserungen von V2 zu V4 im kurzfristigen verbalen Gedächtnis in allen Gruppen (Gruppe 1: +3,85, 2: +4,46, 3: +4,96) ohne Gruppenunterschied (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00). Erhöhter Verlust der Behaltensleistung, besonders in Gruppe 2 (-11,3 %) und 3 (-17,3 %) im längerfristigen verbalen Gedächtnis (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,01).

Name des Sponsors: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	Einzelne, sich auf einen Abschnitt des Dossiers beziehende Tabelle	(Nur für den Gebrauch der nationalen Behörde)
Name des fertigen Produkts: ELEUTHEROCOCCUS SCHWABE KAPSELN	Band:	
Name des aktiven Inhaltsstoffs: Trockenextrakt aus Taigawurzeln WS® 1070	Seite:	

- Aufmerksamkeit: TAP
 - Untertest ‚Arbeitsgedächtnis‘: leichte, nicht signifikante (zweifaktorielle ANOVA Messwiederholung $p=0,05$) Zunahme der Anzahl richtiger Antworten (Gruppe 1: +0,26; Gruppe 2 +0,94, Gruppe 3: +0,25). Die mediane Reaktionszeit nahm in allen Gruppen signifikant ab (Gruppe 1: -26,2 ms; 2: -32,7 ms; 3: -56,2 ms), zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung $p=0,00$.
 - Untertest ‚Geteilte Aufmerksamkeit‘: die Anzahl richtiger Antworten nahm von V2 zu V4 in Gruppe 2 (+0,75) und 3 (+0,21) leicht zu, in Gruppe 1 ab (-0,06) (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung $p=0,04$). Die mediane auditive Reaktionszeit nahm in allen Gruppen, besonders in Gruppe 3 ab (Gruppe 1: -10,96 ms; 2: -6,43 ms; 3: -24,08 ms, Unterschiede nicht signifikant), die mediane visuelle Reaktionszeit verringerte sich signifikant in Gruppe 1 um -25,78 ms, in Gruppe 2 um -54,61ms und in Gruppe 3 um -15,29 ms (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung $p=0,01$).
 - Go/NoGo: Die Anzahl richtiger Antworten änderte sich kaum (maximal +0,29 [Gruppe 3]) und die mediane Reaktionszeit nahm in Gruppe 1 ab (-1,17 ms), in Gruppe 2 (+7,2 ms) und 3 (+3,5ms) leicht zu. Statistisch signifikante Unterschiede bestanden nicht.
 - Untertest ‚Inkompatibilität‘: Der Mittelwert des Parameters ‚Gesichtsfeld x Hand‘ nahm in Gruppe 1 (+0,16) und 2 (+0,33) zu, in Gruppe 3 (-1,2) ab. Die mediane Suchzeit nahm signifikant ab (Gruppe 1: -19,2 ms; Gruppe 2: -9,6 ms, Gruppe 3: -40,7 ms). Zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung $p=0,00$.
 - Untertest ‚Visuelles Scanning‘: die Auslassung kritischer Reize nahm in den drei Gruppen signifikant und kontinuierlich ab, am stärksten in Gruppe 3 (-3,25). (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung $p=0,00$). Die mediane Suchzeit nicht kritischer Reize nahm zwischen -698 ms (Gruppe 3) und -862 ms (Gruppe 2) ab, allerdings gab es, abgesehen von der Messwiederholung ($p=0,00$) keine statistisch signifikanten Unterschiede.
- Konzentration: Die durch den KiA-Fragebogen ermittelten subjektiv erlebten Konzentrationsstörungen nahmen von V2 zu V4 um zwischen 0,23 Punkte (Gruppe 3) und 0,32 Punkte (Gruppe 2) signifikant ab (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung $p=0,00$).

Subjektive Stressbelastung

Auch bzgl. der subjektiven Stressbelastung zeigten sich in den meisten Parametern signifikante Verbesserungen von V2 zu V4 ohne Gruppenunterschied.

- TICS: In allen Bereichen (‚Arbeitsüberlastung‘, ‚Soziale Überlastung‘, ‚Erfolgsdruck‘, ‚Unzufriedenheit mit der Arbeit‘, ‚Überforderung mit der Arbeit‘, ‚Mangel an sozialer Anerkennung‘, ‚Soziale Spannungen‘, ‚Soziale Isolation‘ und ‚Chronische Besorgnis‘) nahm die subjektiv wahrgenommene Belastung in allen Gruppen signifikant ab. Signifikante Interaktion Behandlung * Messwiederholung wurden nicht beobachtet.
- SDS: Der Scorewert zur Selbstbeurteilung von Beeinträchtigungen nahm nach Therapiebeginn signifikant ab (Gruppe 1: -6,15; 2: -7,49; 3: -6,00). Signifikante Interaktion Behandlung * Messwiederholung war nicht vorhanden, jedoch ein signifikanter Gruppenunterschied (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung $p=0,00$, Behandlungsgruppe $p=0,02$). Im t-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen 2 und 3 zu Visite 3 ($p=0,00$) und Visite 4 ($p=0,04$) sowie zwischen Gruppen 1 und 2 an Visite 3 ($p=0,04$). Die

Name des Sponsors: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	Einzelne, sich auf einen Abschnitt des Dossiers beziehende Tabelle	(Nur für den Gebrauch der nationalen Behörde)
Name des fertigen Produkts: ELEUTHEROCOCCUS SCHWABE KAPSELN	Band:	
Name des aktiven Inhaltsstoffs: Trockenextrakt aus Taigawurzeln WS® 1070	Seite:	

Anzahl der Tage mit verminderter Leistungsfähigkeit nahm um 2,16 (Gruppe 2) und 1,32 (Gruppe 1) ab, die Anzahl verlorener Tage nahm in Behandlungsgruppe 2 und 3 um mindestens 0,7 ab, in Gruppe 1 (+0,03) blieb sie hingegen nahezu unverändert.

Müdigkeit und Erschöpfung

In der MFI-Subskala „geistige Ermüdung“ zeigte sich die Wirksamkeit des Stressmanagementtrainings durch einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen 2 und 3. In den anderen Parametern zeigten sich signifikante Verbesserungen von V2 zu V4 ohne Gruppenunterschied

- MFI: Bei Zusammenfassung aller Items der Subskalen ‚allgemeine Müdigkeit‘, ‚körperliche Ermüdung‘, ‚verringerte Aktivität‘, ‚verringerte Motivation‘ und ‚geistige Ermüdung‘ zeigte sich bzgl. des Mittelwerts die größte Verringerung des Skalenwerts der Müdigkeit in der Behandlungsgruppe 2 (-15,85), die geringste in –gruppe 3 (-13,19) (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00). Für die Subskala ‚geistige Ermüdung‘ verringerte sich der Wert in Gruppe 1 um 3,07, in Gruppe 2 um 4,56, in Gruppe 3 um 2,71 (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00, Interaktion p=0,01). Die einfaktorielle ANOVA bestätigte den signifikanten Gruppenunterschied (p=0,04), im t-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen 2 und 3 zu Visite 3 (p=0,02) und Visite 4 (p=0,047) sowie zwischen Gruppen 1 und 2 an Visite 3 (p=0,04). Für die Subskala ‚körperliche Ermüdung‘ war keine signifikante Interaktion Behandlung * Messwiederholung vorhanden, jedoch ein signifikanter Gruppenunterschied (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00, Behandlungsgruppe p=0,04). Im t-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen 2 und 3 zu Visite 2 (p=0,048), Visite 3 (p=0,02) und tendentiell zu Visite 4 (p=0,054). Für die anderen Subskalen des MFI zeigten sich signifikante Verbesserungen ohne Gruppenunterschied (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00, Interaktion p>0,05)
- Die Subskala Erschöpfung der ASS-SYM zeigte im Durchschnitt für Behandlungsgruppen 2 (-6,10) und 1 (-5,90) eine tendentiell stärkere Abnahme des Skalenwerts der Erschöpfung als bei –gruppe 3 (-4,53) (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00).

Wachheit, Unruhe und Stimmung

In der MDBF-Subskala „Ruhe-Unruhe“ zeigte sich die Wirksamkeit des Stressmanagementtrainings durch einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppen 2 und 3. In den anderen Parametern zeigten sich signifikante Verbesserungen von V2 zu V4 ohne Gruppenunterschied

- Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen: Bezüglich der Subskalen Gute-Schlechte Stimmung und Wachheit-Müdigkeit zeigten sich signifikante Verbesserungen ohne Gruppenunterschied (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00). In der Subskala Ruhe-Unruhe besserte sich der Skalenwert in Gruppe 1 um 4,94, in Gruppe 2 um 9,12 und in Gruppe 3 um 5,86 (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00, Interaktion p=0,03). Die einfaktorielle ANOVA bestätigte den Behandlungseffekt (p=0,04), im t-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen 2 und 3 zu Visite 3 (p=0,00) und Visite 4 (p=0,01).
- Hinsichtlich der Subskala ‚Anspannung‘ der ASS-SYM war durchschnittlich die stärkste Verbesserung im Studienverlauf bei Behandlungsgruppe 2 (-4,8) zu beobachten, hinsichtlich der Subskala ‚Selbstbestimmung‘ bei den Behandlungsgruppen 2 und 1 (jeweils -4,25). Die zweifaktorielle ANOVA zeigte das Fehlen eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen (p>0,05).

Name des Sponsors: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	Einzelne, sich auf einen Abschnitt des Dossiers beziehende Tabelle	(Nur für den Gebrauch der nationalen Behörde)
Name des fertigen Produkts: ELEUTHEROCOCCUS SCHWABE KAPSELN	Band:	
Name des aktiven Inhaltsstoffs: Trockenextrakt aus Taigawurzeln WS® 1070	Seite:	

- Beck Depressions-Inventar zeigte eine signifikante Stimmungsverbesserung bei allen 3 Behandlungsgruppen, wobei die größte Veränderung des Skalenwerts in Behandlungsgruppe 2 (-9,90) auftrat (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00).

Lebensqualität

Hinsichtlich der Lebensqualität zeigte sich eine signifikante Verbesserung von V2 zu V4 ohne Gruppenunterschied.

Das durch den WHO-5-Fragebogen bestimmte Wohlbefinden nahm in allen Behandlungsgruppen zu, wobei die Zunahme des Skalenwerts in Behandlungsgruppe 2 (6,49) am größten war (Gruppe 1 +4,18, Gruppe 3 +4,07, zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00, Interaktion p=0,09). In der einfaktoriellen ANOVA ergaben 2 Imputationen einen p-Wert < 0,05, 3 Imputationen p-Werte etwas über 0,05, der Mittelwert betrug 0,0510. Die t-Tests zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Behandlungsgruppe 2 und 3 an V3 (p=0,01) und V4 (p=0,00), die Gruppen 1 und 3 unterschieden sich an Visiten 2 und 3 signifikant.

Schlafqualität

Hinsichtlich der Schlafqualität zeigte sich eine signifikante Verbesserung von V2 zu V4 ohne Gruppenunterschied.

Der LSEQ diente der Bestimmung von 4 verschiedenen Subskalen. Hinsichtlich den 3 Subskalen ‚Schlafqualität‘, ‚Aufwachen‘ und ‚nach dem Aufwachen‘ wies Behandlungsgruppe 1 das beste Ergebnis auf, hinsichtlich der 4. Subskala ‚Einschlafen‘ die Behandlungsgruppe 2. Die zweifaktorielle ANOVA zeigte signifikante Besserungen für alle Skalen ohne Gruppenunterschied (Messwiederholung p=0,00).

Körperliche Beschwerden und Aktivität

Bei Dysregulation, Schmerzbelastung und körperlicher Aktivität zeigten sich signifikante Verbesserungen von V2 zu V4 ohne Gruppenunterschied.

- ASS-SYM, der Scorewert der Subskala ‚Dysregulation‘ (Differenz der Mittelwerte von V2 und V4) nahm in allen Gruppen zwischen -3,28 (Gruppe 1) und -3,37 Punkte (Gruppe 3) ab, signifikante Gruppenunterschiede wurden allerdings nicht nachgewiesen (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00). Die durch die Subskala ‚Schmerzbelastung‘ untersuchte subjektive Schmerzbelastung nahm deutlich ab, am stärksten in Gruppe 1 (-3,62) und am schwächsten in Gruppe 3 (-2,69) (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00).
- FFKA: Die Minutenzahl körperlicher Aktivität pro Woche nahm in Gruppe 3 von V2 zu V4 am stärksten zu (+18,94 min), gefolgt von Gruppe 1 (+8,43 min) und 2 (+6,57 min) (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00).

Therapiezufriedenheit

- Zufriedenheit mit Wirksamkeit und Verträglichkeit, Weiterbehandlungsbereitschaft: Der Mittelwert der Skala zur Therapiezufriedenheit (Visite 4) war in Gruppe 2 mit 1,84 am besten und betrug in Gruppe 1 1,92 und in Gruppe 3 2,41. Durch ungepaarte t-Tests wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 (p=0,0370) sowie zwischen Gruppe 2 und 3 (p-Wert=0,0199) nachgewiesen.

Name des Sponsors: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	Einzelne, sich auf einen Abschnitt des Dossiers beziehende Tabelle	(Nur für den Gebrauch der nationalen Behörde)
Name des fertigen Produkts: ELEUTHEROCOCCUS SCHWABE KAPSELN	Band:	
Name des aktiven Inhaltsstoffs: Trockenextrakt aus Taigawurzeln WS® 1070	Seite:	

- Bewertung des Stressmanagementseminars an V2 und V4 zeigte eine deutliche, in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägte Zunahme des Wissens zu Stressmanagementstrategien (Differenz der Mittelwerte von V2-V4: Gruppe 1: -1,57 Punkte; Gruppe 2: -1,54 Punkte).

Physiologische Stressparameter

Bei Herzratenvariabilität und elektrodermalen Aktivität zeigten sich signifikante Verbesserungen von V2 zu V4 ohne Gruppenunterschied, signifikante Unterschiede der Cortisolprofile wurden nicht festgestellt.

- Der Mittelwert der Herzratenvariabilität stieg von V2 zu V4 in allen Gruppen, insbesondere in Gruppe 2 (Gruppe 1: +43,17 ms; Gruppe 2: +60,76 ms; Gruppe 3: +55,5 ms), deutlich an und lag an V4 etwa doppelt so hoch wie an V2, was für eine signifikant gesteigerte Anpassungsfähigkeit in allen drei Gruppen spricht (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00).
- Elektrodermale Aktivität
 - Das mittlere Hautleitfähigkeitsniveau nahm in den drei Behandlungsgruppen ab (Gruppe 1: -2,04 µS, Gruppe 2: -3,28 µS, Gruppe 3: -2,65 µS, zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00).
 - Die mittlere Anzahl elektrodermalen Reaktionen pro Minute nahm in den drei Behandlungsgruppen ebenfalls am stärksten in Gruppe 2 ab (-9,12, Gruppe 1: -7,51, Gruppe 3: -8,48) (zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,00).
 - Die mittlere Summenamplitude der spontanen Hautleitfähigkeitsreaktionen nahm in allen Behandlungsgruppen zwischen -1,4 µS (Gruppe 2) und -3,1 µS (Gruppe 1) ab.
- Die durchschnittliche Cortisolaufwachreaktion lag mit Speichelcortisolwerten zwischen 12,31 und 16,17 nmol/l beim Aufwachen und Zunahmen auf 17,81 bis 22,28 nmol/l 30 Minuten nach Aufwachen sowie auf 16,97 bis 20,90 nmol/l 45 Minuten nach Aufwachen in allen Gruppen zu allen Messzeitpunkten im Normbereich. Als signifikanter Behandlungseffekt war eine Abnahme der Cortisolaufwachreaktion (Anstieg in den 30 Minuten nach Aufwachen) von V2 zu V3 zu beobachten, die jedoch bei V4 wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt war, ein Gruppenunterschied bestand nicht (Gesamtpopulation: V2 6,25 nmol/l, V3 4,61 nmol/l, V4 5,83 nmol/l, zweifaktorielle ANOVA, Messwiederholung p=0,047). Die AUC des Aufwachcortisols änderte sich nicht statistisch signifikant.
- Das Cortisoltagesprofil, bestimmt als Differenz des Wertes 15h vom Wert 9h, änderte sich von V2 zu V4 kaum (Änderungen zwischen +0,55 nmol/l [Gruppe 1] und -0,85 nmol/l [Gruppe 3]) und die AUC des Cortisoltagesprofils änderte sich im Studienverlauf minimal (keine signifikanten Gruppenunterschiede).

Ergebnisse bzgl. Sicherheitsparameter:

Zwischen V2 und V4 traten 8 GV in der Behandlungsgruppe 1 sowie insgesamt 45 UE auf (18 in Behandlungsgruppe 2, 27 in Gruppe 3) auf. Gemäß MedDRA-Klassifizierung (Bezeichnung der niedrigsten Ebene) waren die häufigsten UE in Gruppe 2 Erkältungssymptome sowie Grippeähnliche Symptome (je 2x), in Gruppe 3 traten Kopfschmerzen (4x), Herpes labialis (3x) und Erkältung (2x) am häufigsten auf.

Name des Sponsors: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG	Einzelne, sich auf einen Abschnitt des Dossiers beziehende Tabelle	(Nur für den Gebrauch der nationalen Behörde)
Name des fertigen Produkts: ELEUTHEROCOCCUS SCHWABE KAPSELN	Band:	
Name des aktiven Inhaltsstoffs: Trockenextrakt aus Taigawurzeln WS [®] 1070	Seite:	

Ein wahrscheinlicher kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten der UE und der jeweiligen Behandlung war in keinem Fall zu erkennen. Für die große Mehrheit der UE wurde ein Zusammenhang mit der Behandlung als unwahrscheinlich (Behandlungsgruppe 2: 12x; Behandlungsgruppe 3: 18x) oder ohne Bezug (Gruppe 2: 6x, Gruppe 3: 9x) bewertet.

Ein Patient wurde aufgrund eines UE aus der Studie genommen, wobei ein Zusammenhang mit der Einnahme von Studienmedikation als unwahrscheinlich eingestuft wurde. Die meisten UEs (33) waren am Studienende wieder abgeklungen. Es gab keine UE, die den Kategorien „Ausgangszustand wieder hergestellt mit Defekt“ und „Tod“ zugeordnet wurden.

Schwerwiegende Gesundheitsbezogene Vorkommnisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse oder abnormale, klinisch signifikante Laborwerte traten in dieser Studie nicht auf.

Schlussfolgerungen:

In der Mehrzahl der Parameter zu kognitiver Leistungsfähigkeit, subjektiver Stressbelastung, körperlichen Beschwerden, Schlaf sowie in einigen physiologischen Stressparametern zeigten sich signifikante Verbesserungen im Studienverlauf in der Gesamtstichprobe ohne signifikante Gruppenunterschiede. Diese können als Effekt der Behandlungen gesehen werden, aber auch durch unspezifische Phänomene wie Spontanverlauf, Hawthorne-Effekt, „regression to the mean“, Gewöhnung und Übung erklärt werden.

Auf mehreren Ebenen zeigte sich jedoch die Wirksamkeit des Stressmanagementseminars, da die Kombination aus Seminar und Einnahme von WS[®] 1070 zu signifikant stärkeren Verbesserungen führte, als die Einnahme von WS[®] 1070 alleine: Für die Parameter ‚Geistige Ermüdung‘ des MFI und ‚Ruhe, Unruhe‘ des MDBF wurde eine signifikante Verbesserung für die Kombination im Vergleich zur Einnahme von WS[®] 1070 alleine festgestellt, in der subjektiven Stressbelastung nach dem SDS Scorewert, dem Wert ‚Körperliche Ermüdung‘ des MFI und der Lebensqualität zeigten sich Hinweise auf Vorteile der Kombination gegenüber Einnahme von WS[®] 1070 alleine. In keinem Parameter war jedoch bei Studienabschluss die Kombination aus Einnahme von WS[®] 1070 und Stressmanagementseminar signifikant besser, als das Seminar alleine.

Das Studiendesign war sensitiv genug, um selbst eine minimale und nur vorübergehende Abschwächung der Cortisolantwort statistisch nachweisen zu können

Möglicherweise vorhandenen synergistischen Effekt der Einnahme der WS[®] 1070 Kapseln und des Stressmanagementseminars sind somit sehr gering. Nach einem sorgfältigen und intensiven Stressmanagementseminar von nur 2 Tagen Dauer können signifikante und relevante Verbesserungen in den meisten Beschwerden wie auch objektiven Parametern bei Menschen mit Müdigkeits- und Schwächegefühl, nachlassende Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit bei subjektiv erlebter Stressbelastung beobachtet werden. Ein möglicher zusätzlicher Nutzen eines ethanolschen Eleutherococcus-Wurzelextraktes in der Tagesdosis von 120mg ist irrelevant gering.

Die bzgl. Sicherheit erhobenen Ergebnisse weisen auf eine gute Verträglichkeit von WS[®] 1070 hin.

Datum der Synopse: 13. Juli 2012