

1 Synopsis

Name des Sponsors

URSAPHARM Arzneimittel GmbH & Co. KG
Industriestraße 35
D – 66129 Saarbrücken

Name des fertigen Produkts

Bromelain-POS®
Bromelain-POS®forte

Name des aktiven Wirkstoffs

Standardisierter Bromelain-Extrakt aus der Ananaspflanze (*Ananas comosus*)

Titel der Studie

Explorative dreiarmlige Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bromelain bei akuter Sinusitis
Prüfplan in der finalen Version 2.4 vom 10.09.2006,
Amendment zum Prüfplan Version 2.4 vom 23.05.2007 (Durchführung einer Interimsanalyse zur Überprüfung der Dosis-Wirkungsbeziehung und Aktualisierung der Fallzahlschätzung auf Basis der verfügbaren Daten)

Leiter der Klinischen Prüfung

Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Ralph Mösges
Facharzt für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde, Allergologie
IMSIE – Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität Köln
Lindenburger Allee 42
D - 50931 Köln

Studienzentren und Prüfarzte

Studienzentren, die aktiv an der Studie beteiligt waren:

#	Prüfzentrum	Prüfarzt	Ort
1	Praxis Dr. med. R. Gehring	Dr. med. R. Gehring	47877 Willich
2	Praxis P. Hinterkausen	P. Hinterkausen	50935 Köln
4	Praxis Dr. med. N. Pasch/ Prof. Dr. med. R. Mösges	Dr. med. N. Pasch/ Prof. Dr. med. R. Mösges	50174 Aachen
5	Praxis R. Sählbrandt	R. Sählbrandt	47179 Duisburg
7	Praxis Dr. med. W. Schütz	Dr. med. W. Schütz	52428 Jülich
8	Praxis T. Shahab	T. Shahab	50667 Köln
9	Praxis Dr. med. M. Sondermann	Dr. med. M. Sondermann	52078 Aachen
10	Praxis Dr. med. J. Spaeth	Dr. med. J. Spaeth	52351 Düren

3 Zentren wurden für diese Studie initiiert, haben jedoch keine Patienten eingeschlossen

#	Prüfzentrum	Prüfarzt	Ort
3	Praxis Dr. med. A. Nachtsheim	Dr. med. A. Nachtsheim	52070 Aachen
6	Praxis Dr. med. J. Schlee	Dr. med. J. Schlee	52249 Eschweiler
11	Praxis Dr. med. M. Lenzenhuber	Dr. med. M. Lenzenhuber	52428 Jülich

Veröffentlichung

Die Ergebnisse dieser Studie wurden bislang nicht publiziert.

Name des Sponsors

URSAPHARM Arzneimittel GmbH & Co. KG
 Industriestraße 35
 D – 66129 Saarbrücken

Name des fertigen Produkts

Bromelain-POS®
 Bromelain-POS®forte

Studienzeitraum:

Dezember 2006–September 2007
 Einschluss des ersten Patienten FPFV: 19.12.2006
 Abschluss des letzten Patienten LPLV: 04.09.2007

Studienphase:

Phase II

Zielsetzung

Die Zielsetzung dieser Studie war der Nachweis, dass durch frühzeitige und hoch dosierte Gabe von Bromelain die Symptomatik einer akuten Sinusitis abgeschwächt und verkürzt werden kann.

Design

Randomisiert
 Doppelblind
 Placebo-kontrolliert
 Dreiarmlig im Parallelgruppendesign
 Multizentrisch

Anzahl an Patienten (geplant und analysiert)

Geplant war der Einschluss von 120 Patienten, verteilt auf die drei Behandlungsarme. Zwischen Dezember 2006 und September 2007 wurden 81 Patienten eingeschlossen:

	gesamt	Bromelain- POS®	Bromelain- POS®-forte	Placebo
Randomisiert	81	25	27	29
Safety-Analyse	81	25	27	29
ITT-Analyse	74 (inkl. 2 Patienten mit Antibiose)	25	24	25
Per-Protocol-Analyse	57 (inkl. 14 Patienten mit Antibiose)	19	18	20

Name des Sponsors

URSAPHARM Arzneimittel GmbH & Co. KG
Industriestraße 35
D – 66129 Saarbrücken

Name des fertigen Produkts

Bromelain-POS®
Bromelain-POS®forte

Diagnose und Kriterien für Studieneinschluss**Einschlusskriterien**

Patienten mit einer durch Endoskopie sichergestellten klinischen Diagnose einer akuten Sinusitis

UND

einem Einschluss-Symptom-Summscore ≥ 6 , gebildet aus den Parametern:
nasale Obstruktion, purulente nasale Sekretion, postnasale Rhinorrhoe und Schmerz

männliche oder weibliche Probanden zwischen 18 und 75 Jahre

Aufklärung und schriftliches Einverständnis

Bereitschaft zur Einhaltung des Prüfplans

Ausschlusskriterien

Patienten, die nicht alle Einschlusskriterien erfüllen

Patienten, die am Tag 0 eine antibiotikapflichtige Symptomatik aufweisen

Chronische Sinusitis

Wiederkehrende Sinusitis mit mehr als 3 Episoden innerhalb der letzten 12 Monate

Behandlung mit oralen, intranasalen oder systemischen Antibiotika innerhalb der letzten 30 Tage

Behandlung mit oralen, intranasalen oder systemischen Glukokortikosteroiden innerhalb der letzten 10 Tage

Behandlung mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern

Chirurgische Eingriffe im Bereich der Nasennebenhöhle innerhalb der letzten 6 Monate

Obstruktive anatomische Veränderungen der Nase bzw. der Nasennebenhöhlen

Symptome ausgelöst durch allergische Rhinitis/Sinusitis

Chirurgische Eingriffe im Bereich der Nasennebenhöhle innerhalb der letzten 6 Monate

Allergie auf Bestandteile der Studienmedikation

Patienten, die innerhalb der letzten vier Wochen wegen akuter Sinusitis behandelt wurden

Patienten, die eine mangelnde Therapietreue vermuten lassen

Patienten, die gleichzeitig oder in den vorhergehenden 60 Tagen an einer anderen klinischen Prüfung teilgenommen haben

Name des Sponsors

URSAPHARM Arzneimittel GmbH & Co. KG
Industriestraße 35
D – 66129 Saarbrücken

Name des fertigen Produkts

Bromelain-POS®
Bromelain-POS®forte

Fortsetzung Ausschlusskriterien

Schwangerschaft, Stillzeit, Frauen im gebärfähigen Alter ohne Verwendung einer sicheren Kontrazeptionsmethode

Chronischer Alkohol-, Medikamenten-, oder Drogenmissbrauch innerhalb des letzten Jahres

Mangelnde Geschäftsfähigkeit und/ oder Kenntnisse der deutschen Sprache

Patienten mit Bradykardie, schweren Überleitungsstörungen, akut dekompensierter Herzinsuffizienz

Neurologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose

Patienten, bei denen eine nicht erlaubte Begleitmedikation erforderlich ist

Prüfmedikation, Dosis und Art der Anwendung

Name des aktiven Wirkstoffs: Standardisierter Bromelain-Extrakt aus der Ananaspflanze (*Ananas comosus*)

Verum-Präparat:

Die Aktivität der standardisierten Bromelain-Extrakte wurde in F.I.P.-Einheiten angegeben, diese beziehen sich, nach der Empfehlungen der Fédération Internationale Pharmaceutique (F.I.P.), auf die proteolytische Aktivität der Extrakte bei Verwendung von Casein als Substrat.

Die zu prüfenden Präparate waren auf einen Gehalt von mindestens 500 F.I.P.-Einheiten (Bromelain-POS®) bzw. 1000 F.I.P.-Einheiten (Bromelain-POS®forte) pro Tablette eingestellt.

Die Einnahme des Bromelain-Extraktes (*Ananas comosus*) erfolgte in Form von magensaft-resistenten Tabletten, die dreimal täglich nach den Mahlzeiten mit 0,2 l Wasser eingenommen werden sollten.

In der Gruppe mit der hohen Dosierung an Bromelain wurden täglich drei Tabletten Bromelain-POS® forte (1000 F.I.P.) eingenommen, dies entsprach einer Tagesdosis von 3000 F.I.P. In der Gruppe mit der niedrigeren Dosierung wurden täglich zwei Tabletten Bromelain-POS® (500 F.I.P.) und eine Tablette Placebo verabreicht. Somit wurden in der zweiten Behandlungsgruppe 1000 F.I.P. pro Tag eingenommen.

Ch.B. (Bromelain-POS®): 007 036

Ch.B. (Bromelain-POS®forte): 001 076

Dauer der Anwendung:

Die Dauer der Anwendung betrug 14 Tage.

Name des Sponsors

URSAPHARM Arzneimittel GmbH & Co. KG
Industriestraße 35
D – 66129 Saarbrücken

Name des fertigen Produkts

Bromelain-POS®
Bromelain-POS®forte

Referenztherapie, Dosis und Art der Anwendung

Verum und Placebo waren bezüglich ihres Aussehens und Gewichts identisch. Die Einnahme des Placebo-Präparats in der dritten Behandlungsgruppe erfolgte dreimal täglich nach den Mahlzeiten mit 0,2 l Wasser. Die Dauer der Anwendung betrug 14 Tage.

Ch.B.: P 001 101

Begleittherapie (On-demand-Medikation)

Bei Bedarf leitliniengemäße Standardtherapie:

als Analgetikum und Antipyretikum Paracetamol 500mg (maximal 4 Tabletten täglich)

als Dekongestivum Xylometazolin Nasenspray (maximal 3x täglich je 1 Hub pro Nasenloch)

ab Tag 3 bei Verdacht auf bakterielle Besiedlung:

als Antibiotikum Amoxicillin (3x täglich 500 mg über 10 Tage)

Kriterien für die Auswertung**Wirksamkeit**

Primärer Zielparameter ist die AUC (**A**rea **U**nder the **C**urve) eines kombinierten Symptom-Medikations-Scores (Total Combined Score) über die gesamte Behandlungsdauer. Dieser Score wird aus dem Tagesmittel der im Tagebuch von den Patienten erhobenen Symptome (adjustiert zur Baseline) und dem Tagesscore der eingenommenen On-demand-Medikation gebildet.

Im sekundären Zielparameter wird für die Gesamtpopulation zum einen die Verbesserung des Gesundheitszustandes erfasst, auf Grundlage der vom Arzt bei allen vier Untersuchungsterminen erhobenen Einschätzung gemäß EPOS [11] (guter Zustand, leicht reduzierter Zustand, mäßiges Unwohlsein, starkes Unwohlsein). Des Weiteren werden die Anzahl der symptomfreien Tage, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Verbrauch an On-demand Medikation ermittelt.

Zudem erfolgt die Auswertung als Subgruppenanalyse in Bezug auf die Lebensqualität, die Anzahl der symptomfreien Zeit, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Verbrauch der On-demand-Medikation.

Sicherheit

Zur Einschätzung der Sicherheit des Prüfpräparates werden die Parameter Spontan-Meldung klinisch relevanter Adverse Events (AEs), sowie der klinische Gesamteindruck aus Sicht des Arztes und des Patienten herangezogen.

Statistische Methoden:**Bestimmung der Wirksamkeit**

Zur Beurteilung der dosisabhängigen Wirksamkeit der Studienmedikation wurde ein dreiarmliges Studiendesign gewählt. Neben den zwei Verumarmen mit unterschiedlichen Bromelaindosierungen von 1000 und 3000 F.I.P.-Einheiten pro Tag, erhielten die Patienten des dritten Studienarms Placebo. Allen Patienten der drei Studienarme stand die gleiche On-demand-Medikation bei Bedarf zur Verfügung.

Als klinisch relevant wird eine Verbesserung beurteilt, wenn diese um 20% größer ist, als die unter Placebo gemessene Verbesserung.

Die Wirksamkeit wird durch die **Area Under the Curve** des Symptom-Medikations-Scores als primären Zielparametern bewertet. Der Symptom-Medikations-Score setzt sich aus dem täglich vom Patienten dokumentierten Symptom-Summenscore, der im Tagesmittel zur Baseline adjustiert wird, und dem Medikationsscore zusammen, der den Verbrauch an On-demand-Medikation patientenweise erfasst. Aus beiden Parametern wird mit Hilfe einer Transformation nach O'Brien-Läuter ein kombinierter Score gebildet. Dafür müssen die Daten jedes Scores durch Z-Score Transformation standardisiert und für jeden Patienten aufaddiert werden.

Zur Beurteilung der Hypothese einer Wirksamkeit der Prüfpräparate im Vergleich zu Placebo wird das Verfahren zum multiplen Testen nach Lehman, Wassmer und Reitmeir angewendet. Ein Wilcoxon-Test mit zweiseitigem $\alpha=5\%$ wird auf den Hauptzielparameter angewendet. Bei Signifikanz dieser kombinierten Hypothese werden für beide Scores (Symptom und Medikation) gleichzeitig ein Wilcoxon-Test mit zweiseitigem $\alpha=5\%$ durchgeführt.

Für antibiotikapflichtige Patienten erfolgt eine stratifizierte Auswertung.

Bestimmung der Sicherheit

Es werden die absoluten und relativen Häufigkeiten der Spontanmeldungen klinisch relevanter AEs berechnet.

Zusammenfassende Analyse**Ergebnisse Wirksamkeitsanalyse**

Der primäre Zielparameter der Studie war die baseline-adjustierte Area under the Curve des kombinierten Symptom-Medikations-Scores über die gesamte Behandlungsdauer.

Für die Wirksamkeitsvariable „AUC des Symptom-Summen-Score“ konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit der Vergleichspräparate gezeigt werden. Im TPP-Kollektiv wurde für die AUC des baseline-adjustierten Symptom-Summen-Scores für die Placebogruppe ein Wert von $72,88 \pm 20,99$, für die Behandlungsgruppe Bromelain 1000 FIP/d von $62,37 \pm 24,31$ und für die Behandlungsgruppe Bromelain 3000 FIP/d von $63,36 \pm 19,40$ ermittelt. Im ITT-Kollektiv betrug die AUC des Symptom-Summen-Scores (baseline-adjustiert) in der Placebo-Gruppe $69,25 \pm 23,49$, in der Behandlungsgruppe Bromelain 1000 FIP/d $65,56 \pm 25,16$ und in der Behandlungsgruppe Bromelain 3000 FIP/d $68,68 \pm 19,76$.

Auch für die zweite Wirksamkeitsvariable „AUC des Medikations-Scores“ konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden. Im TPP-Kollektiv wurde für die Placebogruppe eine AUC des Medikations-Scores von $25,50 \pm 24,44$, für die Verumgruppe Bromelain 1000 FIP/d von $30,21 \pm 26,86$ und für die zweite Verumgruppe Bromelain 3000 FIP/d von $22,61 \pm 22,54$ ermittelt. Im ITT-Kollektiv betrug die AUC des Medikamenten-Scores für die Patienten der Behandlungsgruppe Placebo $21,76 \pm 23,47$. Für die Patienten der Behandlungsgruppen Bromelain 1000 FIP/d und 3000 FIP/d wurde für die AUC des Medikations-Scores Werte von $31,68 \pm 28,00$ und $22,38 \pm 21,80$ errechnet.

Fortsetzung Ergebnisse Wirksamkeitsanalyse

Da bei der Auswertung der einzelnen Wirksamkeitsvariablen des kombinierten Symptom-Medikations-Scores keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden konnten und somit die vermutete Dosis-Wirkungsbeziehung nicht verifiziert werden konnte, war zu erwarten, dass die Bildung eines kombinierten Scores zu keiner veränderten Aussage führen würde. Daher wurde der kombinierte Score nicht angewendet und es wurde auf weitere statistische Analysen verzichtet.

Ergebnisse Sicherheitsanalyse

Die Sicherheit der Prüfpräparate wurde aufgrund der aufgetretenen AE als gut eingestuft. Insgesamt wurden je ein AE bei acht Patienten (10% aller Patienten) gemeldet, die zumeist auf gastroenterale Beschwerden (50%) zurückzuführen waren. Die gastrointestinalen Beschwerden traten in allen drei Behandlungsgruppen auf: in den Behandlungsgruppen Placebo und 1000 FIP Bromelain/d bei je einem und in der Behandlungsgruppe Bromelain 3000 FIP/d bei zwei Patienten. Durch die Prüfarzte wurden vier AEs ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Prüfmedikation bescheinigt. Für drei der vier Fälle von gastrointestinalen Beschwerden wurde ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen den Beschwerden und der Einnahme der Prüfpräparate angenommen. Diese ärztliche Einschätzung konnte jedoch dadurch relativiert werden, dass es sich bei drei der vier Patienten mit kausalem Zusammenhang zwischen Auftreten des AEs und der Studienmedikation um multipel therapierte Patienten handelte, deren übrige Medikamenteneinnahme Einfluss auf die Verträglichkeit der Prüfpräparate ausüben konnte.

Wertende Zusammenfassung

Die hochdosierte Gabe von Bromelain konnte die Symptomatik einer akuten Sinusitis in den beobachteten Untersuchungskollektiven nicht abschwächen oder verkürzen. Es konnte keine Überlegenheit der Verumgruppen gegenüber Placebo für die Verlaufsdauer einer akuten Sinusitis nachgewiesen werden.

Die Sicherheit der Bromelainpräparate kann als gut eingeschätzt werden. Insgesamt traten bei 8 Patienten Adverse Events auf, von denen keines als Serious Adverse Event und drei mit möglichem Kausalzusammenhang zur Studienmedikation klassifiziert wurden. Es wurden keine auffälligen Veränderungen der untersuchten Laborparameter während der Therapie beobachtet.

Datum des Berichts 23. Juli 2008

Verfasser des Berichts	verantwortlicher Biometriker	Leiter der klinischen Prüfung
Dipl. Biol. Silke Allekotte	Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Walter Lehmacher	Univ.-Prof. Dr. med. Dipl Ing. Ralph Mösges