

Studienbericht (Clinical Study Report)

Behandlung der Darm-assoziierten Halitosis mit *E. coli* Stamm Nissle 1917

- Klinische Prüfung MU 0728 (AHA-Studie)-

EudraCT-Nummer: 2007-003756-11

**Konfirmatorische, monozentrische, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte
und randomisierte Studie der Phase III**

Studienleitung:	Prof. Dr. med. Jobst Henker Universitätsklinikum Gustav Carus der TU Dresden Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin
Studienzentrum:	Universitätsklinikum Gustav Carus der TU Dresden Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin Fetscherstr. 74 01307 Dresden
Sponsor:	Ardeypharm GmbH Loerfeldstr. 20 58313 Herdecke

Datum der Erstfassung: 28.09.2011

Datum der Überarbeitung: 16.04.2019

Synopsis

Name des Sponsors: Ardeypharm GmbH		
Name des Prüfprodukts: Mutaflor®		
Name des Inhaltsstoffs: <i>E. coli</i> Stamm Nissle 1917		
Studientitel:	Behandlung der Darm- assoziierten Halitosis mit <i>E. coli</i> Stamm Nissle 1917 (EcN)	
Kurzbezeichnung:	AHA-Studie	
Prüfer:	Prof. Dr. med. Jobst Henker, Dr. med Katrin Andraczek	
Prüfzentrum:	Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin des Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Deutschland	
Publikation:	Dissertation von Katrin Andraczek (2014, TU Dresden)	
Studienperiode:	29.07.2008 bis 14.07.2009	Phase der Entwicklung: III
Studienziele:	Primäres Studienziel: Wirksamkeit von EcN bei Behandlung der Darm-assozierten Halitosis im Vergleich mit Plazebo Sekundäres Studienziel: Beurteilung der globalen Veränderung der Halitosis nach 4 Wochen und nach 8 Wochen Behandlung sowie nach Therapiewechsel nach insgesamt 12 Wochen Therapie	
Methoden:	In einer konfirmatorischen, monozentrischen, doppelblinden, placebo-kontrollierten und randomisierten Studie der Phase III soll die Wirksamkeit von Bakterien des lebensfähigen, physiologischen <i>E. coli</i> Stammes Nissle 1917 (EcN) in der Behandlung der Darm-assozierten Halitosis gezeigt werden. Patienten, die an Darm-assoziierter Halitosis leiden, wurden in einer ersten Behandlungsphase acht Wochen mit EcN oder einem Placebo behandelt. Anschließend folgte eine zweite vierwöchige Behandlungsphase, in der die Therapie gewechselt wurde. Patienten, die in der ersten Behandlungsphase EcN erhalten haben, wurden in der zweiten Phase mit Placebo behandelt und umgekehrt. Die Studie endet mit einer Abschlussuntersuchung nach insgesamt zwölf Wochen.	
Patientenzahl:	74 Probanden randomisiert (je Gruppe 37), In die ITT-Analyse gingen 73 und in die Safety-Analyse alle 74 Probanden ein.	
Einschlusskriterien:	<ul style="list-style-type: none">- freiwillige schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten nach erfolgter Aufklärung,- Alter: mindestens 18 Jahre,- Anamnestisch gesicherte Halitosis über sechs Monate,- Halitosis mit <i>mittelstarken</i>, <i>starken</i> oder <i>extrem starken unangenehmen Geruch</i> zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung (Schweregrad 3, 4 oder 5 des organoleptischen Befundes).	
Ausschlusskriterien:	<ul style="list-style-type: none">- Teilnahme an einer klinischen Prüfung innerhalb der letzten 30 Tage,- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung,- keine ausreichende Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter,- bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit,- mangelnde Kooperationsfähigkeit des Patienten- eingeschränkte Geschäftsfähigkeit des Patienten,- Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch,	

	- bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil der Studienmedikation.
Prüfprodukt, Dosis und Verabreichung:	<p>Magensaftresistente Hartgelatine kapsel zur oralen Einnahme, Inhalt: 2,5 - 25 x 10 Exp 9 lebensfähige Bakterien <i>E. coli</i> Stamm Nissle 1917, sonstige Bestandteile: Maltodextrin, Talkum, Poly(methacrylsäure-co-methylacrylat), Macrogol (4000), Tri-Ethylcitrat, Glycerol 85 %, Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Gelatine, Gelbes Wachs, Car-naubawachs, Schellack, gereinigtes Wasser, Ch.-B.: 260992</p> <p>Behandlungsphase I (8 Wochen) <u>Gruppe B-EcN/Plazebo</u> EcN (Mutaflor®) 1x1 Kapsel Tag 1–Tag 4 / 1x2 Kapseln ab Tag 5</p> <p>Behandlungsphase II (4 Wochen) <u>Gruppe A-Plazebo/EcN</u> EcN (Mutaflor®) 1x2 Kapseln ab Tag 57)</p>
Dauer der Studie:	Die individuelle Dauer der Studie beträgt 84 Tage. Davon entfallen die ersten 56 Tage auf die Behandlungsphase I und danach 28 Tage auf die Behandlungsphase II.
Plazebo, Dosis und Verabreichung:	<p>Magensaftresistente Hartgelatine kapsel zur oralen Einnahme, Inhalt: kein Wirkstoff, Maltodextrin, Talkum, Poly(methacrylsäure-co-methylacrylat), Macrogol (4000), Tri-Ethylcitrat, Glycerol 85 %, Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Gelatine, Gelbes Wachs, Car-naubawachs, Schellack, gereinigtes Wasser, Ch.-B.: 210125</p> <p>Behandlungsphase I (8 Wochen) <u>Gruppe A-P/EcN</u> Plazebo 1x1 Kapsel Tag 1–Tag 4 / 1x2 Kapseln ab Tag 5</p> <p>Behandlungsphase II (4 Wochen) <u>Gruppe B-EcN/P</u> Plazebo 1x2 Kapseln ab Tag 57</p>
Kriterien für die Bewertung: Wirksamkeit:	<p><u>Hauptzielkriterium</u></p> <p>Responderrate nach 8 Wochen Behandlung</p> <p><u>Definition Responder:</u></p> <p>Veränderung des organoleptischen Befundes nach 8 Wochen Behandlung um 2 oder mehr Punkte gemäß der folgenden Skala:</p> <p>0 = kein Geruch wahrnehmbar, 1 = gerade wahrnehmbarer Geruch, 2 = leichter Geruch, 3 = mittelstarker Geruch, 4 = starker Geruch, 5 = extrem starker Geruch</p> <p><u>Nebenzielkriterien:</u></p> <p>Beurteilung der globalen Veränderung der Halitosis nach 4 Wochen und nach 8 Wochen Behandlung sowie nach Therapiewechsel nach insgesamt 12 Wochen Therapie anhand der folgenden Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapieerfolg anhand der Eigenbewertung der Betroffenen, - Therapieerfolg anhand der Bewertung durch eine nahe stehende Person (Lebenspartner, Elternteil), - Therapieerfolg anhand der gaschromatographisch/ massenspektroskopischen Analyse (GC/MS) von Zungenabstrichen mit Vergleich der Analyse-Muster und der Identifikation geruchsbildender Stoffe oder Stoffgruppen. - Vergleich der 8-wöchigen probiotischen Behandlung (Tag 1 bis Tag 56) mit der 4-wöchigen Behandlung (Tag 57 bis Tag 84) hinsichtlich der obigen Nebenzielkriterien.
Sicherheit:	<u>Sicherheitsparameter:</u>

	<ul style="list-style-type: none"> - Körpertemperatur - Herzfrequenz (nach 10 – 15 min Ruhe im Sitzen) - Blutdruck (nach 10 – 15 min Ruhe im Sitzen) - Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter wird bei der Aufnahmeuntersuchung ein Schwangerschaftstest durchgeführt <p>Erfasst werden außerdem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - unerwünschte Ereignisse - Bewertung der Verträglichkeit der Prüfmedikation durch den Patienten und durch den Prüfarzt anhand der folgenden 5-Punkte-Skala: 1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = ausreichend, 5 = mangelhaft
Statistische Methoden:	<p>Ziel der Studie ist der Nachweis der überlegenen Wirksamkeit der Behandlung mit EcN gegenüber Placebo auf der Basis des definierten Hauptzielkriteriums.</p> <p>Die folgende Nullhypothese H_0 wird gegen die Alternativhypothese H_A geprüft (einseitig, $\alpha=0.05$): $H_0: \pi_2 - \pi_1 \geq 0$ / $H_A: \pi_2 - \pi_1 < 0$</p> <p>π_1 bezeichnet die Responderrate in der EcN-Gruppe und π_2 bezeichnet die Responderrate in der Placebo-Gruppe.</p> <p>Die Nullhypothese ist, dass sich die Erfolgsrate in den beiden Gruppen der Studie nicht unterscheidet. Erfolg bzw. Response ist definiert als eine Verminderung des organoleptischen Befundes nach 8 Wochen Behandlung um 2 oder mehr Punkte gemäß der oben beschriebenen Skala.</p> <p>Das primäre Studienziel wird konfirmativ mit einem einseitigen χ^2-Test auf gleiche Proportionen analysiert.</p> <p>Zur statistischen Analyse der sekundären Zielparameter sowie aller weiteren Parameter werden deskriptive statistische Methoden angewandt. Kontinuierliche Variablen werden mittels deskriptiver statistischer Kennwerte (Anzahl Beobachtungen, arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Minimum, unteres Quartil, Median, oberes Quartil, Maximum) zusammengefasst. Absolute und relative Häufigkeiten werden für kategoriale Variablen berechnet. Darüber hinaus werden 95%-Konfidenzintervalle (zweiseitig) kalkuliert, wenn es sinnvoll ist.</p>
Zusammenfassung Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse	<p><u>Hauptzielkriterium</u></p> <p>Hauptzielgröße ist die Responderrate nach 8 Wochen Behandlung. Response bedeutet dabei, dass sich der organoleptische Befund um mindestens 2 Stufen auf der oben angeführten Skala verringert.</p> <p>Bei 51,4 % der Patienten aus der Gruppe A-P/EcN (1. Behandlungsphase Placebo) und bei 48,6 % der Patienten aus Gruppe B-EcN/P (1. Behandlungsphase Mutaflor®) konnte Response festgestellt werden. Damit verringerte sich bei fast der Hälfte der Studienteilnehmer der Mundgeruch wesentlich. Allerdings erfolgte diese Verringerung unabhängig von der Studienmedikation.</p> <p>Bei insgesamt 11 Patienten (6 aus Gruppe A-P/EcN, 5 aus Gruppe B-EcN/P) veränderte sich der organoleptische Befund nicht. Bei 25 Patienten (11 aus Gruppe A-P/EcN, 14 aus Gruppe B-EcN/P) verbesserte sich der Befund um eine Stufe. Bei 33 Patienten (16 aus Gruppe A-P/EcN, 17 aus Gruppe B-EcN/Placebo) verbesserte sich der Befund um 2 Stufen. Eine Verbesserung um 3 Stufen erfolgte bei 4 Patienten (3 aus Gruppe A-P/EcN, 1 aus Gruppe B-EcN/P).</p> <p><u>Nebenzielkriterien</u></p> <p>Nach Therapiewechsel konnte bei 12,1 % der Patienten aus Gruppe A-P/EcN (2. Behandlungsphase Mutaflor®) und bei 11,4% der Patienten aus Gruppe B-EcN/P (2. Behandlungsphase Placebo) Response festgestellt werden. Damit verringerte sich der Mundgeruch der Studienteilnehmer von Visite 3 (Tag 56) zu Visite 4 (Tag 84) nicht wesentlich. Wiederum gab es keine Beziehung der Responderrate zur Studienmedikation.</p>

Ergebnisse der Sicherheitsanalyse	<p>Über den gesamten Verlauf der Studie wurde eine Responderrate von 71,2 % beobachtet.</p> <p>Zwischen den Gruppen gab es dabei nur geringe Unterschiede (Gruppe A-P/EcN: 69,4 %, Gruppe B-EcN/P: 73,0 %).</p> <p>Über den Gesamtzeitraum der Studie gab es nur für einen Patienten keine Verbesserung des organoleptischen Befundes. Bei allen anderen Patienten verbesserte sich der Befund um mindestens eine Stufe. Für 15 Patienten (20,5%) ergab sich eine Verbesserung um 3 oder sogar 4 Stufen.</p> <p>Um zu überprüfen, ob es überhaupt einen Zusammenhang zwischen den Veränderungen der einzelnen Verbindungen in der Atemgasanalyse und den Veränderungen im organoleptischen Befund gibt, wurden jeweils Korrelationen nach Spearman gerechnet. Keine der ausgewählten Verbindungen der Atemgasanalyse (prozentuale Veränderung von Visite 1 (Tag 1) zu Visite 3 (Tag 56)) korrelierte mit der Veränderung des organoleptischen Befundes.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden kontinuierlich erfasst und dokumentiert. Insgesamt traten bei 22 Patienten 30 unerwünschte Ereignisse auf. In Gruppe P/EcN hatten 10 Patienten (27,0 %) 15 unerwünschte Ereignisse. In Gruppe EcN/P hatten 12 Patienten (32,4 %) 15 unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Von diesen 30 unerwünschten Ereignissen waren 4 schwerwiegend (SA-Es), jeweils 2 in jeder Behandlungsgruppe bei jeweils einem Patienten im jeweils gleichen Zeitraum. Der Zusammenhang zur Studienmedikation war unwahrscheinlich bzw. bestand nicht.</p> <p>Arzt und Patient beurteilten die Verträglichkeit der Prüfmedikation in der 1. Behandlungsphase der Studie in den meisten Fällen gut oder sehr gut (Arzt: 94,6 %, Patient: 91,9%).</p> <p>In der 2. Behandlungsphase gab es ausschließlich gute und sehr gute Verträglichkeitsbeurteilungen. Die Beurteilungen von Arzt und Patient stimmten überein</p>
Schlussfolgerungen	<p>Das Ziel der vorliegenden Studie, die Wirksamkeit von EcN bei der Behandlung der Darm-assoziierten Halitosis im Vergleich zu einem Placebo zu belegen, konnte nicht erreicht werden. Die beobachtete Responderrate nach 8 Wochen und über den gesamten Verlauf der Studie zeigten keinen Zusammenhang mit der gegebenen Studienmedikation. Der beobachtete Placebo-Effekt lässt sich durch die erhobenen Daten leider nicht erklären.</p> <p>Durch die Teilnahme an der Studie haben sich die Betroffenen intensiv mit dem Thema Halitosis beschäftigt. In der Aufnahmeuntersuchung sowie in allen weiteren im Verlauf der Studie durchgeführten Kontrollen wurde wiederholt die Mundhygiene angesprochen. Verschiedene Praktiken hierzu, wie z. B. die Häufigkeit des Zähneputzen, die Verwendung von Mundsprays, Spüllösungen, Zahnhölzern, Zahnseide, Interdental- und Zungenbürsten, wurden abgefragt.</p> <p>Die Studienteilnehmer könnten durch die verstärkte Wahrnehmung ihrer Halitosis in Verbindung mit einer verbesserten Kenntnis über Maßnahmen zur Milderung ihrer Auswirkungen, die Mundhygiene intensiviert und verbessert haben. Dieses wiederum könnte der Grund für die beobachteten medikationsunabhängigen Veränderungen der organoleptischen Befunde sein.</p> <p>Durch die intensivierte Mundhygiene könnte der erwartete Effekt einer Verbesserung der Darm-assoziierten Halitosis überdeckt worden sein bzw. im Rahmen der durchgeführten Studie nicht detektierbar gewesen sein.</p>