

1 Titelseite

Titel der Studie	Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit des Phytotherapeutikums MYRRHINIL-INTEST® im Vergleich zu Mesalazin in der klinischen Remissionserhaltung von Colitis ulcerosa-Patienten - eine 12-monatige multizentrische, randomisierte, prospektive, doppel-blinde, doppel-dummy, aktiv-kontrollierte Phase IV-Studie mit Parallelgruppen-Design
Prüfpräparat	MYRRHINIL-INTEST®
Indikation	Traditionell angewendet zur Unterstützung der Magen-Darm-Funktion.
Design	Multizentrisch, randomisiert, aktiv-kontrolliert, doppel-blind, doppel-dummy, in Parallelgruppen-Design
Sponsor	Repha GmbH Alt-Godshorn 87, 30855 Langenhagen
Studien-Nummer	Repha_1328/MIRCU
Phase der Studie	Phase IV
Studienbeginn	30.06.2008
Studienende	31.07.2010
Leiter der klinischen Prüfung gemäß AMG	Prof. Dr. Jost Langhorst Kliniken Essen-Mitte Knappschafts-Krankenhaus, Klinik für Innere Medizin V: Naturheilkunde und Integrative Medizin Am Deimelsberg 34 a, 45276 Essen
Projektleiter und Stufenplanbeauftragter des Sponsors	Dr. Karl-Heinz Goos REPHA GmbH Alt-Godshorn 87, 30855 Langenhagen
Projektmanager bei der CRO	Dr. Uwe Albrecht Mediconomics GmbH Misburger Straße 81 B, 30625 Hannover
GCP	Diese Studie wurde nach den Leitlinien der ICH Good Clinical Practice durchgeführt
Datum	30.07.2012

2 Synopsis

Sponsor:	REPHA GmbH, Alt-Godshorn 87, D-30855 Langenhagen	
Prüfpräparat:	MYRRHINIL-INTEST®	
Wirkstoff:	Myrrhe, Kaffeekohle, Trockenauszug aus Kamillenblüten	
Titel der Studie:	Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit des Phytotherapeutikums MYRRHINIL-INTEST® im Vergleich zu Mesalazin in der klinischen Remissionserhaltung von Colitis ulcerosa-Patienten - eine 12-monatige multizentrische, randomisierte, prospektive, doppel-blinde, doppel-dummy, aktiv-kontrollierte Phase IV-Studie mit Parallelgruppen-Design	
Leiter der klinischen Prüfung:	Prof. Dr. Jost Langhorst Kliniken Essen-Mitte Knappschafts-Krankenhaus Klinik für Innere Medizin V: Naturheilkunde und Integrative Medizin Am Deimelsberg 34 a, 45276 Essen	
Studienzentren:	Multizentrische Studie Zwei Studienzentren in Deutschland	
Studienzentrum 1	Kliniken Essen-Mitte, Knappschafts-Krankenhaus Klinik für Innere Medizin V: Naturheilkunde und Integrative Medizin Am Deimelsberg 34 a, 45276 Essen	
Studienzentrum 2	Charité – Universitätsmedizin Berlin, Immanuel-Krankenhaus Rheumaklinik Berlin-Wannsee und Zentrum für Naturheilkunde, Abteilung für Naturheilkunde Königstraße 63, 14109 Berlin	
Publikationen:	Langhorst J., Varnhagen I., Schneider B., Goos KH., Albrecht U., Rueffer A., Stange R., Michalsen A., Dobos GJ. (2011): Randomized, double-Blind, double-dummy, multicenter trial of a herbal preparation of myrrh, camomile and coffee coal compared to mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Gastroenterology Vol. 140, Issue 5, Supplement 1, Page S-264. Abstract.	
Remissionserhaltung von Colitis ulcerosa. (01.11.2011). Kategorie Fachpresse, Thema: „Darm-erkrankungen“. www.cgc-pr.com. Pressemitteilung.		
First patient in:	30.06.2008	Phase: IV
Last patient out:	31.07.2010	
Studienziel:	Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von MYRRHINIL-INTEST® im Vergleich zu Mesalazin bezüglich der Aktivität der Colitis ulcerosa in Remission im Verlauf der Behandlung.	
Methoden:		
<u>Untersuchungsmethoden:</u>		
<ul style="list-style-type: none">• Endoskopie mit Biopsie (Sigmoidoskopie): Am Screening-Tag, bei einem Rezidiv und bei Abschluss der Studie• Blut- und Stuhluntersuchung bei jeder Visite		
Abschlussbericht Studie MIRCUC (Repha 1328)		
Seite 2 von 321		

Methoden der Wirksamkeit:

- Bestimmung des Clinical Activity Index (CAI) von Rachmilewitz bei jeder Visite und Rezidiv. Klinische Remission wird mit einem CAI ≤ 4 definiert
- Wöchentliche Ermittlung des Befindens der Patienten anhand von einer visuellen Analogskala im Tagebuch
- Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mit dem IBDQ (D) – Fragebogen und dem EQ-5D-Fragebogen, welche bei jeder Visite und jeden Rezidiv von den Patienten selbst ausgefüllt werden
- Bestimmung der Entzündungsparameter Lactoferrin, PMN-Elastase und Calprotectin ab Visite 1 – 6 und bei einem Rezidiv
- Erfassung der Rezidive und des Zeitpunktes des Auftretens eines Rezidivs
- Anwendung des Endoskopie-Aktivitätsindex (EI) von Rachmilewitz zur Ermittlung der Beschaffenheit der Mukosa und der Definition des Entzündungsgrades
- Bestimmung der histologischen Heilung unter Anwendung des Histologie-Scores nach Riley et al. (Gut, 1991)

Methoden der Verifizierung der Indikation:

- Endoskopische Untersuchung
- Histologische Untersuchung
- Disease Activity Index (DAI)/Sutherland Index

Methoden zur Überprüfung der Sicherheit:

- Wöchentliche Dokumentation der Verträglichkeit der Prüfmedikation im Patiententagebuch
- Dokumentation aller Unerwünschten Ereignisse
- Blutanalyse der Sicherheitsparameter für Hämatologie und klinische Chemie
- Kontrolle der Vitalparameter: Körpertemperatur, Körpergewicht, Blutdruck und Puls bei jeder Visite
- Kontinuierliche Kontrolle der Häufigkeiten der Patienten, die ein Rezidiv entwickeln und der Häufigkeiten von Rezidiven bei einem Patienten durch den Leiter der klinischen Prüfung
- Zwischenanalyse und Begutachtung des Verlaufs der Studie durch ein *Data Safety Monitoring Board (DSMB)*

Weitere Daten:

- Dokumentation der Compliance der Patienten ab Visite 2 anhand der Patiententagebücher und durch *Drug Accountability*
- Untersuchung der Stuhlflora zu den Visiten 1, 3, 4, 5 und bei den Zusatzvisiten
- Bestimmung von β -Defensin-2 ab Visite 1 aus Stuhlprobe
- Erstellung eines fäkalen Fettsäureprofils (Butyrat, kurzkettige Fettsäuren, Iso-Fettsäuren)
- Erhebung demographischer Daten, Begleitmedikation und Anamnese beim Screening
- Wöchentliche Erstellung des modifizierten Clinical Activity Index (MCAI) durch den Patienten im Tagebuch

Diagnose und Haupteinschlusskriterien:

- Ambulante Patienten beiderlei Geschlechts ≥ 18 Jahre mit gesicherter Diagnose einer Colitis ulcerosa (klinisch, endoskopisch und durch Histologie), die sich zum Zeitpunkt des Einschlusses zwischen einer Woche und bis zu einem Jahr in klinischer Remission befinden (Clinical Activity Index CAI ≤ 4 nach Rachmilewitz)
 - Vorliegen einer vom Patienten unterschriebenen Einverständniserklärung
-

Prüfprodukt (Dosierung, Art der Anwendung, Chargen-Nummer)

Prüfprodukt: MYRRHINIL-INTEST®
 Wirkstoffgehalt: 100 mg Myrrhe, 50 mg Kaffeebohle, 70 mg Trockenauszug aus Kamillenblüten/Dragee
 Darreichungsform: Dragee zum Einnehmen
 Anwendung: 3-mal 4 Dragees MYRRHINIL-INTEST® 1 Stunde vor dem Essen
 Chargenbezeichnung: 720099 (Verum); 7200911 (Placebo)

Dauer der Behandlung: 12 Monate

Referenzprodukt (Dosierung, Art der Anwendung, Batch-Nummer)

Prüfprodukt: Salofalk® 500 mg Filmdrabletten (Dr. FALK PHARMA GmbH)
 Wirkstoffgehalt: 500 mg Mesalazin (=5-Aminosalizylsäure, 5-ASA)/Filmdrablettable
 Darreichungsform: Filmdrablettable zum Schlucken
 Anwendung: 3-mal 1 Filmdrablettable Salofalk® 500 mg 1 Stunde vor dem Essen
 Chargenbezeichnung: 0801305001, 07G20624L (Verum); 0801031001, 0800250001 (Placebo)

Entblindung:	Die Entblindung erfolgte nach Vorliegen aller Daten und einem Blinded Data Review Meeting.
---------------------	--

Wirksamkeitsbeurteilung:

Primäre Zielgröße:

- Primäres Zielkriterium ist der über alle Beobachtungszeitpunkte gemittelte CAI (CAI nach Rachmilewitz) in der jeweiligen Behandlungsgruppe

Sekundäre Zielgrößen:

- Dauer bis zum ersten Rezidiv
- Beurteilung des gesundheitlichen Allgemeinzustandes durch den Patienten (erfasst durch das Tagebuch)
- Soziale Aktivität des Patienten (erfasst durch das Tagebuch)
- Seelische Verfassung des Patienten (erfasst durch das Tagebuch)
- Beurteilung des Arztes zur Wirksamkeit
- Lebensqualität (erfasst durch IBDQ und EQ-5D)
- Lactoferrin, PMN-Elastase und Calprotectinspiegel im Stuhl
- Mukosale Heilung (beurteilt anhand des Endoskopie-Aktivitätsindex)
- Histologische Heilung (beurteilt anhand des Histologie-Scores nach Riley *et al.* (Gut, 1991))

Weitere Zielgrößen:

- Compliance
- Stuhlflora
- β -Defensin-2-Gehalt im Stuhl
- fäkales Fettsäureprofil
- Modifizierter Clinical Activity Index (MCAI)
- Subgruppen: Dauer bis zum nächsten Rezidiv und Charakterisierung des Rezidivs (Dauer, Schweregrad)

Sicherheitsbeurteilung:

- Dokumentation aller spontan berichteten Unerwünschten Ereignisse nach Art, Häufigkeit und Schweregrad des UEs
- Kontrolle der Blutwerte für CRP, Leukozyten, Thrombozyten, Hb, Kreatinin i.S., AST, ALT und BSG
- Kontrolle der Vitalparameter: Körpertemperatur, Körpergewicht, Blutdruck und Puls
- Kontrolle der Anzahl der Patienten, die während der Studie ein Rezidiv erleiden, durch den Leiter der klinischen Prüfung
- Dokumentation der Häufigkeit der Rezidive bei einem Patienten
- Verträglichkeit des Prüfpräparates

Fallzahl (geplant und analysiert)

Geplant 100/ Randomisiert 97/ Randomisiert mit erfüllten Einschlusskriterien 97 (ITT 96 / PP1 50 / PP2 65 / PP3 82)

Es wurden 4 Patientenkollektive für die Analyse der primären Zielgröße und der sekundären Zielgröße „Dauer bis zum ersten Rezidiv“ herangezogen:

- ITT-Population (96 Patienten, mit und ohne Berücksichtigung der Follow-Up Visiten)
- PP1-Population gemäß Protokoll (50 Patienten)
- PP2-Population (50 PP1-Patienten + 15 Rezidivpatienten mit Ausschluss aus der Studie vor Amendment Nr. 8)
- PP3-Population (50 PP1-Patienten + alle Rezidivpatienten = 82 Patienten)

Begründung für die Auswertung der zusätzlichen PP2- und PP3-Populationen:

PP2-Population (65 Patienten)

Von den 43 Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben, wurden 15 Patienten - konform mit dem zu diesem Zeitpunkt gültigen Protokoll (vor Amendment Nr. 8) – aufgrund eines Rezidivs ausgeschlossen. Da sich bei retrospektiver Betrachtung die Definition des PP-Kollektivs im Prüfplan als ungeeignet erweist, ist es aus biometrischer Sicht gerechtfertigt, diese Patienten ebenfalls dem PP-Kollektiv zuzuordnen. Um vor diesem Hintergrund auch die Daten der 15 Rezidivpatienten, die vor Amendment Nr. 8 die Studie vorzeitig beendeten, für die PP-Analyse zu berücksichtigen, wurde eine zusätzliche PP-Population (PP2) definiert. Diese Population umfasst die im Blind Data Meeting festgelegten 50 Patienten der PP1-Population und die 15 Patienten mit einem Rezidiv vor Amendment Nr. 8.

PP3-Population (82 Patienten)

Das Auftreten eines Rezidivs ist eine Zielgröße der Studie. Um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden, die durch eine positive Assoziation zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und einem vorzeitigen Abbruch der Studie verursacht werden könnte, wurde eine weitere modifizierte PP-Population (PP3) für die Auswertung der Daten dieser Studie definiert. In diese PP-Population wurden zusätzlich zu den Patienten der PP1-Population alle Patienten mit Rezidiven, unabhängig vom Grund des Studienabbruchs, einbezogen, dies entspricht insgesamt 82 Patienten.

Statistische Methodik:

Bei der statistischen Beschreibung der Einzelbefunde wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen mit geeigneten statistischen Tests überprüft und die zweiseitigen p-Werte angegeben. Als Tests wurden zum Vergleich von Wahrscheinlichkeiten bei binären Variablen der (bedingt) exakte Fisher-Test, bei kategorialen Variablen der Chi²-Test und zum Vergleich von Erwartungswerten bei quantitativen Variablen der t-Test unter Annahme ungleicher Varianzen (Welch-Approximation) verwendet. Die p-Werte sind nicht konfirmatorisch, sondern deskriptiv als standardisiertes Maß für die Übereinstimmung zwischen Stichprobe und Nullhypothese zu interpretieren. Bei p-Werten $\leq 0,05$ wurde der Unterschied als 'signifikant' bezeichnet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt; die Zahl gültiger Werte wurde jeweils in den Tabellen ausgewiesen. Spezielle Testverfahren wurden im Text erklärt. Zur konfirmatorischen Testung der Nicht-Unterlegenheit des Prüfpräparats Myrrhinil im Vergleich zum Standardpräparat Mesalazin bezüglich der Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa, dokumentiert durch den über alle Visiten gemittelten Klinischen Aktivitätsindex CAI (nach Rachmilewitz), wurde das 90%- und 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Erwartungswerte des über alle Verlaufs-Visiten gemittelten CAI zwischen Prüf- und Vergleichsgruppe gebildet und die Nicht-Unterlegenheit mit der Konfidenz von 95% bzw. 97,5% angenommen, wenn die obere Grenze dieses Intervalls nicht größer als 1 ist.

Als rezidivfreies Überleben wurde die Dauer von Beginn der Studie (Visite 1) bis zum Auftreten eines Rezidivs bzw. Ende der Beobachtung definiert. Die Verteilungen dieser Zufallsgröße wurden für jede Behandlungsgruppe getrennt mit der Methode von Kaplan-Meier geschätzt und Unterschiede zwischen den Gruppen in den Überlebensverteilungen mit dem Log Rank-Test getestet.

Zusammenfassung der Ergebnisse:**Wirksamkeit:****Primäres Zielkriterium:**

Das Ergebnis der Analyse der primären Zielgröße wird für 4 Auswertungskollektive dargestellt:

- ITT-Population (96 Patienten)
- PP1-Population gemäß Protokoll (50 Patienten)
- PP2-Population (50 Patienten + 15 Rezidivpatienten mit Ausschluss vor Amendment Nr. 8)
- PP3-Population (50 PP1-Patienten + alle Rezidivpatienten = 82 Patienten)

Ergebnis der ITT-Population:

Das Ergebnis der Analyse des primären Zielkriteriums, also der Verlauf des CAI in der jeweiligen Behandlungsgruppe über die gesamte Studiendauer, ist für beide Behandlungsgruppen vergleichbar und zeigte im Verlauf der Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Der Mittelwert des gemittelten CAI in der Myrrhinil-Gruppe beträgt 1,9309 und in der Mesalazin-Gruppe 1,4510. Der Mittelwert ist somit in der Myrrhinil-Gruppe um 0,47983 Punkte größer als in der Mesalazin-Gruppe. Die obere Grenzen des 90%-Konfidenzintervalls (bei Annahme ungleicher Varianzen) ist 0,98805 und somit kleiner als 1. Die Nicht-Unterlegenheit von Myrrhinil gegenüber Mesalazin bezüglich des Erhalts der Remission bei Colitis ulcerosa kann daher mit großer Zuverlässigkeit als nachgewiesen angesehen werden.

CAI	Gruppe	N	Mittelwert	Std. abw.	Sign. p
Mittlerer CAI gemittelt über alle Visiten	Myrrhinil	47	1,9309	1,60206	0,121
	Mesalazin	49	1,4510	1,39191	

Gemittelter CAI über Visite 1-6

t-Test und Konfidenzintervall CI für mittleren CAI gemittelt über alle Visiten							
Varianzen sind	t	df	Sig. (2- seitig)	Mittlere Diffe- renz	Standardfehler der Diffe- renz	90% Konfidenzintervall der Diffe- renz	
						Untere	Obere
gleich	1,568	94	0,120	0,47983	0,30593	-0,02839	0,98805
ungleich	1,564	91,006	0,121	0,47983	0,30683	-0,03006	0,98972

Ergebnisse des t-Tests und Konfidenzintervalle für die Differenz der Erwartungswerte des gemittelten CAI der ITT-Population**Ergebnisse der PP-Populationen:**

Das primäre Zielkriterium wurde neben der im Blind Data Review Meeting festgelegten PP-Population mit 50 Patienten (PP1) ebenso gesondert in einer PP2- und PP3-Population analysiert. Der mittlere Verlauf des CAI über den gesamten Behandlungsverlauf ist in jeder PP-Population für beide Behandlungsgruppen vergleichbar und zeigte während der Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

PP1	Gruppe	N	Mittelwert	Std. abw.	Sign. p
gemittelter CAI	Myrrhinil	24	1,17	0,857	0,316
	Mesalazin	26	0,90	0,978	

PP2	Gruppe	N	Mittelwert	Std. abw.	Sign. p
gemittelter CAI	Myrrhinil	32	1,78	1,485	0,302
	Mesalazin	33	1,40	1,466	

PP3	Gruppe	N	Mittelwert	Std. abw.	Sign. p
gemittelter CAI	Myrrhinil	43	2,01	1,632	0,251
	Mesalazin	39	1,61	1,474	

Gemittelter CAI über Visite 1 – 6 der PP-Populationen

Die mittlere Differenz des gemittelten CAI der PP1-Population zwischen Myrrhinil- und Mesalazin-Gruppe beträgt 0,263 und die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls ist mit 0,785 deutlich kleiner als 1. Die Nicht-Unterlegenheit von Myrrhinil gegenüber Mesalazin kann daher in der PP1-Population mit einer Zuverlässigkeit von 97,5% behauptet werden. Die Nicht-Unterlegenheit von Myrrhinil kann für die PP2- und PP3-Population mit einer Zuverlässigkeit von 95%, jedoch nicht zu 97,5%, angenommen werden.

PP1-Population		t-Test und Konfidenzintervall CI für Differenz der Erwartungswerte der gemittelten CAI						
		t	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
							Untere Grenze	Obere Grenze
gemittelter CAI	Varianzen sind gleich	1,007	48	0,319	0,26282	0,26094	-0,26183	0,78747
	Varianzen sind nicht gleich	1,013	47,880	0,316	0,26282	0,25954	-0,25906	0,78470

PP2-Population		t-Test und Konfidenzintervall CI für Differenz der Erwartungswerte der gemittelten CAI								
		t	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	90% CI der Differenz		95% CI der Differenz	
							untere Grenze	obere Grenze	untere Grenze	obere Grenze
gemittelter CAI	Varianzen sind gleich	1,028	63	0,308	0,37617	0,36608	-0,23497	0,98730	-0,35539	1,10772
	Varianzen sind ungleich	1,027	62,877	0,308	0,37617	0,36615	-0,23511	0,98745	-0,35556	1,10790

PP3-Population		t-Test und Konfidenzintervall CI für Differenz der Erwartungswerte der gemittelten CAI								
		t	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	90% CI der Differenz		95% CI der Differenz	
							untere Grenze	obere Grenze	untere Grenze	obere Grenze
gemittelter CAI	Varianzen sind gleich	1,151	80	0,253	0,397	0,34482	-0,17703	0,97061	-0,28942	1,08300
	Varianzen sind ungleich	1,157	79,999	0,251	0,397	0,34308	-0,17414	0,96772	-0,28597	1,07955

Sekundäre Zielkriterien:

Die Ergebnisse der Analyse der sekundären Zielgröße ‚Dauer bis zum ersten Rezidiv‘ zeigten in der ITT-Population bei der Verteilung der 1. Rezidive auf die Visiten, der Anzahl der Rezidive und der Patienten mit einem Rezidiv, dem Schweregrad, der Dauer und Befunden des Endoskopie-Aktivitätsindex (EI) und Disease Activity Index (DAI) der Rezidive keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In Visiten bestätigte Rezidive hatten 25 (53%) Patienten der Myrrhinil-Gruppe und 19 (39%) der Mesalazin-Gruppe. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,219$). Die relative Rezidivquote (odds ratio) zwischen Myrrhinil- und Mesalazin-Gruppe beträgt 1,794 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,787 bis 4,039. Sie unterscheidet sich somit nicht signifikant von 1. Der Schätzwert der mittleren rezidivfreien Überlebenszeit ist 240 Tage (± 22) für die Myrrhinil-Gruppe und 289 Tage (± 20) für die Mesalazin-Gruppe ($p=0,132$).

Die Ergebnisse der PP-Populationen bezüglich dieser Zielgröße sind mit den Ergebnissen der ITT-Population vergleichbar. Die Rezidivhäufigkeit ist durch die Auswahl der Patienten stark beeinflusst. Sie beträgt in PP1 25% bei Myrrhinil und 23% bei Mesalazin (odds ratio: 1,111; 95%-CI: 0,303-4,071), in PP2 44% bei Myrrhinil und 39% bei Mesalazin (odds ratio: 1,197; 95%-CI: Abschlussbericht Studie MIRCUCU (Repha_1328)

9,446-3,213) und in PP3 58% bei Myrrhinil und 49% bei Mesalazin (odds ratio: 1,462 95%-CI: 0,612-3,499). Die Unterschiede in den Rezidivwahrscheinlichkeiten zwischen den Behandlungsgruppen sind bei keiner der drei Stichproben signifikant verschieden und die relativen Quoten (odds ratio) unterscheiden sich nicht signifikant von 1. Die Schätzwerte der mittleren rezidivfreien Überlebenszeit der PP-Populationen sind unten dargestellt.

		Patienten mit Rezidiven in der Studie	Schätzwert für die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit
PP1	Myrrhinil	6 (25 %)	322 Tage (± 18 Tage)
	Mesalazin	6 (23 %)	346 Tage (± 17 Tage)
	Sign. p.	1,000	0,615
PP2	Myrrhinil	14 (44 %)	277 Tage (± 25 Tage)
	Mesalazin	13 (39 %)	293 Tage (± 25 Tage)
	Sign. p.	0,804	0,658
PP3	Myrrhinil	25 (58 %)	226 Tage (± 23 Tage)
	Mesalazin	19 (49 %)	265 Tage (± 24 Tage)
	Sign. p.	0,506	0,319

Rezidive im Studienverlauf und Schätzwerte für die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit der PP-Populationen

Die Subgruppenanalyse (Subgruppen der Colitis ulcerosa, des EI (Endoskopie-Index) und DAI-Werten (Disease Activity Index) zu Beginn und der Entzündungsbefunde bei Visiten) bezüglich der Rezidivhäufigkeit zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Subgruppen ($p=0,381$) und Behandlungsgruppen in der jeweiligen Subgruppe. Die Rezidivhäufigkeit ist insgesamt bei einem positiven EI Baseline Wert mit 63,0% signifikant größer als bei einem negativen Baseline Wert mit 39,1% ($p=0,035$). Bei DAI besteht zwar ein deutlicher Unterschied (70% vs. 43%), der aber auf dem Niveau $\alpha=0,05$ nicht signifikant ist ($p=0,105$). Bei allen Entzündungsmarkern ist die Rezidivhäufigkeit bei Visiten mit positiven Entzündungsmarkern hoch signifikant ($p < 0,001$) größer als bei Visiten mit negativen Entzündungsmarkern.

Der Verlauf der Entzündungsparameter (Lactoferrin, PMN-Elastase, Calprotectin) und die Parameter der mukosalen Heilung zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der Analyse der histologischen Heilung der Darmschleimhaut wurden bei Behandlungsabschluss zum Teil signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. In der Mesalazin-Gruppe waren die einzelnen Symptome signifikant häufiger entweder nicht vorhanden oder leichter ausgeprägt als in der Myrrhinil-Gruppe. Signifikant häufiger war die Ausprägung der Symptome der akut entzündlichen Zellinfiltrate ($p=0,039$), Kryptenabzesse ($p=0,005$) und chronisch entzündlichen Zellinfiltrate ($p=0,048$) bei der Myrrhinil-Gruppe bei Behandlungsabschluss. Dennoch zeigte auch die überwiegende Mehrheit der Patienten in der Myrrhinil-Gruppe in der Ausprägung vorwiegend keine bis leichte Symptome.

Die Analyse der Daten der Lebensqualität des EQ-5D-Fragebogens zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, ebenso die Analyse des IBDQ-Fragebogens bis auf die Dimension „bowel symptoms“ bei Visiten 2, 4 und 6 ($p=0,042$; $p=0,019$; $p=0,035$). Der Mittelwert der Mesalazin-Gruppe war bei diesen Visiten signifikant größer als in der Myrrhinil-Gruppe.

Auf einer Skala von 0 (sehr schlecht) bis 10 (sehr gut) wurde der gesundheitliche Allgemeinzustand durch den Patienten mit 6,95 ($\pm 1,67$) in der Myrrhinil-Gruppe und 7,00 ($\pm 1,58$) in der Mesalazin-Gruppe bewertet ($p=0,898$). Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Dimensionen ‚seelische Verfassung‘ und ‚soziale Aktivität‘ sind für beide Gruppen ähnlich. Die Wirksamkeit der Studienmedikation wurde durch den Arzt überwiegend mit ‚gut‘ bis ‚sehr gut‘ bewertet.

Beurteilung der Wirksamkeit p=0,093	Gruppe					
	Myrrhinil		Mesalazin		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
nicht beurteilt	2	4,3%	2	4,1%	4	4,2%
sehr gut	13	27,7%	19	38,8%	32	33,3%
gut	12	25,5%	11	22,4%	23	24,0%
mäßig	1	2,1%	5	10,2%	6	6,3%
nicht zufrieden stellend	18	38,3%	8	16,3%	26	27,1%
wirkungslos	1	2,1%	4	8,2%	5	5,2%
Gesamt	47	100,0%	49	100,0%	96	100,0%

Beurteilung der Therapie aus der Sicht des Arztes

Die Stuhlanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei den Mittelwerten des β -Defensin-2 Gehalts im Stuhl und der Häufigkeiten der Ausprägung der fäkalen Fettsäuren. Bei der Analyse der Stuhlflora bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nur bei Visite 1 für Candida ($p=0,041$) und bei Visite 5 für Clostridium ($p=0,007$). Es wurden bei Visite 1 bei 4 (8,7%) Patienten der Myrrhinil-Gruppe Candida Werte im Grenzbereich gefunden. Bei der Visite 5 hatte 1 (3,6%) Patient der Myrrhinil-Gruppe Clostridium Werte im Grenzbereich und 1 (3,6%) Patient wies mäßig vermehrte Werte auf. In der Mesalazin-Gruppe wurden bei 11 (35,5%) Patienten Clostridium Werte im Grenzbereich dokumentiert. Der Vergleich des CAI-Wertes mit dem MCAI-Wert im Tagebuch in der Woche der stattgefundenen Visite zeigte, dass die Übereinstimmung sehr gut ist (Kontingenzkoeffizient = 0,424).

Verträglichkeit:

Während der Studie traten insgesamt 606 Unerwünschte Ereignisse bei 86 Patienten auf, davon waren 18 (2,97%) Ereignisse schwerwiegend. Bei keinem SUE wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet. 17 SUEs waren nicht erwartet, nur ein SUE (massive Durchfälle) war erwartet. Die Intensität war für 5 SUEs mäßig und für 13 SUEs schwer. Kein Unerwünschtes Ereignis hat zum Tode geführt.

Pat. Nr.	Gruppe	Beschreibung UE	SUE
19	Mesalazin	commotio cerebri	ja
19	Mesalazin	Prellung os sakrum	ja
19	Mesalazin	subcutanes Hämatom occipital	ja
24	Mesalazin	Bandscheibenvorfall	ja
32	Mesalazin	starke Bauchschmerzen	ja
34	Myrrhinil	Tonsillektomie	ja
34	Myrrhinil	Nachblutung nach Tonsillektomie	ja
70	Myrrhinil	Cholezystektomie	ja
75	Mesalazin	Schilddrüsenresektion	ja
83	Myrrhinil	Sigmaresektion	ja
83	Myrrhinil	Peritoneale Adhasiolyse	ja
83	Myrrhinil	Cholezystektomie	ja
90	Mesalazin	massive Durchfälle	ja
90	Mesalazin	Gastroenteritis	ja
97	Myrrhinil	Verschlechterung des Rezidivs	ja
100	Mesalazin	Schulter-OP nach Bandverletzung	ja
116	Mesalazin	stationäre Rezidivtherapie	ja
130	Myrrhinil	Gehirnerschütterung	ja
N=	18		18

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten 318 UEs in der Myrrhinil-Gruppe und 288 UEs in der Mesalazin-Gruppe auf. Bei der Intensität aller Ereignisse überwog eine leichte (44,6%) bis mäßige (49,7%) Intensität. Zwischen den Behandlungsgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in der Intensität ($p=0,360$) oder im Kausalzusammenhang ($p=0,303$) der Ereignisse.

Von den 606 aufgetretenen Unerwünschten Ereignissen waren 383 (63,2%) UE unerwartet. Für 38 (6,27%) unerwartete Ereignisse bestand eine mögliche, für ein (0,16%) Ereignis eine wahrscheinliche Relation zur Studienmedikation. Bei 12 Patienten (12,5%) der Myrrhinil-Gruppe wur-

den 20 (3,3%) UEs mit möglicher Relation zur Studienmedikation dokumentiert. Die Intensität der Ereignisse wurde 7-mal als leicht und 13-mal als mäßig eingestuft. In der Mesalazin-Gruppe traten bei 10 Patienten (10,4%) 18 (2,9%) UEs mit möglicher Relation zur Medikation auf. Die Intensität wurde 8-mal als leicht und 10-mal als mäßig eingestuft.

Am häufigsten traten bei diesen Ereignissen zentralnervöse Beschwerden mit 8 (1,3%) Ereignissen auf:

- 4x Kopfschmerzen,
- 2x Migräne,
- 2x Rücken-Nacken-Kopfschmerzen

gastrointestinale Beschwerden mit 7 (1,2%) Ereignissen:

- 3x Blähungen
- 2x Sodbrennen
- 1x Völlegefühl
- 1x Übelkeit

Hauterkrankungen mit 6 (0,9%) Ereignissen:

- 2x unreine Haut
- 2x Juckreiz
- 1x Hautirritationen
- 1x nächtliches Schwitzen

Muskuloskeletale Beschwerden wurden 4-mal (0,6%) dokumentiert:

- 2x Gelenkschmerzen
- 1x Gelenkprobleme
- 1x geschwollene Fußgelenke

Weiterhin wurden jeweils 3-mal (0,5%) erhöhte Laborwerte (2-mal CRP erhöht, Leukozytenzahl erhöht) und allgemeine Beschwerden (allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, an Einstichstelle Reaktion auf saisonale Grippeimpfung), 2-mal (0,3%) metabolische Nebenwirkungen (Appetitlosigkeit, Zunahme des Appetits) beobachtet. Die restlichen UEs traten jeweils einmal (0,2%) auf (Gastroenteritis, allergische Reaktion, Halsschmerzen, multiple Warzen, Schlieren im Gesichtsfeld).

Am häufigsten wurden im Zusammenhang mit der Studienmedikation Kopfschmerzen (10,8%) und Gastrointestinalbeschwerden (9,2%) berichtet. Dies gilt sowohl für die Prüfmedikation wie auch für die Referenzmedikation. Bei den unerwarteten Unerwünschten Ereignissen, die bisher nicht als Nebenwirkung bei Mesalazineinnahme beschrieben worden sind, traten jeweils einmal Juckreiz, unreine Haut, Juckreiz am ganzen Körper, nächtliches Schwitzen, Hautirritationen und multiple Warzen auf. Für Myrrhinil waren es zweimal CRP-Erhöhung und jeweils einmal Müdigkeit, Appetitzunahme mit Gewichtssteigerung, unreine Haut, allgemeines Unwohlsein, an Einstichstelle Reaktion auf Grippeimpfung, Auftreten von Schlieren im Gesichtsfeld und Leukozytenzahlerhöhung. Diese Ereignisse machten insgesamt 2,4% aller Ereignisse aus und wurden überwiegend mit leichter bis mäßiger Intensität bewertet.

Bei 6 Patienten führten die UEs zum Abbruch der Studie. Bei den abbruchrelevanten Unerwünschten Ereignissen waren zwei (0,3%) UEs (geschwollene Fußgelenke (Myrrhinil) und allergische Reaktion (Mesalazin)) unerwartet. Eine Relation zur Studienmedikation wurde zwar vermutet, das Auftreten kann aber auch mit einer Vorerkrankung bzw. Grippeimpfung in Verbindung stehen.

Die Verträglichkeit der Studienmedikation durch den Patienten im Tagebuch wurde für beide Präparate überwiegend mit ‚gut‘ bewertet.

			Gruppe		Gesamt
			Myrrhinil	Mesalazin	
Verträglichkeit	gut	Anzahl	1318	1630	2948
		%	94,7%	98,4%	96,7%
	nicht gut	Anzahl	74	27	101
		%	5,3%	1,6%	3,3%
Gesamt		Anzahl	1392	1657	3049
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Verträglichkeit bei wöchentlicher Beurteilung der Studienmedikation (Anzahl der Wochen)

Die Mittelwerte der Vitalparameter und Laborparameter der Patienten lagen überwiegend im Normbereich. Es bestanden bei den Laborparametern keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei den Vitalparametern bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nur beim diastolischen Blutdruck bei Visite 1 ($p = 0,028$), Visite 2 ($p = 0,019$) und Visite 3 ($p = 0,014$). Der diastolische Druck war bei diesen Visiten in der Mesalazin-Gruppe höher (Visite 1: Myrrhinil = 76,38 mmHg, Mesalazin = 81,02 mmHg; Visite 2: Myrrhinil = 75,64 mmHg, Mesalazin = 80,43 mmHg; Visite 3: Myrrhinil = 73,74 mmHg, Mesalazin = 78,86 mmHg).

Schlussfolgerungen:

MYRRHINIL-INTEST® ist bezüglich der Colitis ulcerosa Aktivität in Remission Mesalazin nicht unterlegen und stellt somit eine Alternative zur Behandlung mit Mesalazin in der Therapie der Colitis ulcerosa dar. Das Arzneimittel zeigt eine gute Verträglichkeit und positive Sicherheitsbewertung.

Datum des Berichts: 30.07.2012