

- 6 Uekama, K.; Otagiri, M.; Sakai, A.; Irie, T.; Matsuo, N.; Matsuoka, Y.: *J. Pharm. Pharmacol.* **37**, 532 (1985)
- 7 Okamoto, H.; Komatsu, H.; Hashida, M.; Sezaki, H.: *Int. J. Pharm.* **30**, 35 (1986)
- 8 Iwaoku, R.; Arimori, K.; Nakano, M.; Uekama, K.: *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 1416 (1982)
- 9 Vila-Jato, J.; Blanco, J.; Vilor, A.: *Acta Pharm. Technol.* **32**, 82 (1986)
- 10 Saenger, W.: *Angew. Chem. Int. Edn. Engl.* **19**, 344 (1980)
- 11 Usayapant, A.; Karara, A. H.; Narurkar, M. M.: *Pharm. Res.* **12**, 1495 (1991)
- 12 Duchene, D.; Wouessidjewe, D.: *Chim. Oggi* **11**, 17 (1993)
- 13 Ammar, H. O.; Ghorab, M.; El-Nahhas, S. A.; Omar, S. M.; Ghorab, M. M.: *Pharmazie* **50**, 805 (1995)
- 14 Ammar, H. O.; Ghorab, M.; El-Nahhas, S. A.; Omar, S. M.; Ghorab, M. M.: *Pharmazie* **51**, 42 (1996)
- 15 Ammar, H. O.; El-Nahhas, S. A.; Ghorab, M. M.: *Pharmazie* **51**, 568 (1996)
- 16 Ammar, H. O.; Ghorab, M.; El-Nahhas, S. A.; Emara, L. H.; Makram, T. S.: (first communication).
- 17 Brater, D. C.: *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **23**, 45 (1983)
- 18 Quamme, G. A.; in: Dirks, J. H.; Sutton, R. A. L. (Editors): *Diuretics*, p. 86 Saunder, Philadelphia, PA, 1986
- 19 Meier, J.; Nuesch, E.; Schmidt, R.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **7**, 429 (1974)
- 20 Federer, W. T. in: *Experimental Design, Theory and application*, 2. ed., p. 21 Macmillan Co., New York 1963
- 21 Uekama, K.; Horiuchi, Y.; Kikuchi, M.; Hirayama, F.; Ijitsu, T.; Ueno, M.: *J. Includ. Phenom.* **6**, 167 (1988)
- 22 Wagner, S. G.: *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*, 1. ed. p. 71, Drug Intelligence Publications, Inc. Hamilton, Illinois 1975
- 23 Draper, N. R.; Smith, H.: *Applied Regression Analysis*, Wiley New York, N.Y. p. 7 1966

Received October 8, 1997

Accepted March 22, 1998

Prof. Dr. H. O. Ammar

Pharm. Ind. Res. Division

Chairman, National Research Centre

Dokki, Cairo

Egypt

Evangelisches Krankenhaus<sup>1</sup>, Mühlheim/Ruhr und Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.<sup>2</sup>, Karlsruhe, Germany

## Pfefferminzöl/Kümmelöl-Fixkombination bei nicht-säurebedingter Dyspepsie-Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit zweier galenischer Zubereitungen

J. FREISE<sup>1</sup> und S. KÖHLER<sup>2</sup>

In einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen, referenzkontrollierten Doppelblindstudie wurden die Äquivalenz der Wirksamkeit und die Verträglichkeit zweier galenisch unterschiedlicher Fixkombinationen aus Pfefferminzöl/Kümmelöl bei 223 Patienten mit nicht-säurebedingter Dyspepsie (Dyspepsie vom Dysmotilitätstyp oder essentielle/idiopathische Dyspepsie, auch in Kombination mit Colon irritabile) untersucht. Prüfpräparat war eine Wirkstoffkombination in magensaftresistenter Kapsel mit 90 mg Pfefferminzöl und 50 mg Kümmelöl<sup>3</sup>, Referenzpräparat eine Kombination in schnellfreisetzen- der Darreichungsform mit 36 mg Pfefferminzöl und 20 mg Kümmelöl<sup>4</sup>. Als Zielgröße wurde die „Differenz der Schmerzintensität zwischen Therapiebeginn und -ende (Tag 29)“ anhand einer visuellen Analogskala (0 = nicht vorhanden, 10 = extrem stark) ermittelt. Die Auswertung von 213 Patienten (n = 108 für das Prüfpräparat, n = 105 für das Referenzpräparat) ergab, ausgehend von einer mittleren Schmerzintensität bei Therapiebeginn von 6,1 Punkten in der Gruppe, die die magensaftresistente Zubereitung erhielt, und 5,9 Punkten in der Referenzgruppe, eine statistisch signifikante Abnahme in beiden Therapiegruppen (−3,6 bzw. −3,3 Punkte; p < 0,001; t-Test für verbundene Stichproben, zweiseitig). Entsprechend der Arbeitshypothese konnte eine äquivalente Wirksamkeit beider Zubereitungen dokumentiert werden (p < 0,001; t-Test auf Äquivalenz, einseitig). Auch bezüglich der Verbesserung der untersuchten Begleitvariablen waren beide Gruppen vergleichbar, bei der „Schmerzhäufigkeit“ erwies sich die magensaftresistente Zubereitung als signifikant besser wirksam (p = 0,04; t-Test auf Unterschied, zweiseitig). Die Verträglichkeit beider Präparate war gut. Bedingt durch die magensaftresistente Galenik trat die Nebenwirkung „Aufstoßen mit Pfefferminzgeschmack“ unter dem Prüfpräparat trotz der höheren Dosierung seltener auf.

### Peppermint oil/caraway oil-fixed combination in non-ulcer dyspepsia Equivalent efficacy of the drug combination in an enteric coated or enteric soluble formulation

223 patients with non-ulcer dyspepsia (dysmotility type dyspepsia or essential/idiopathic dyspepsia, also in combination with irritable bowel syndrome) were included in a prospective, randomised, reference- and double-blind controlled multi-centre trial to compare two different preparations of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil. The aim of the trial was to evaluate the equivalence of the efficacy and tolerability of these two preparations. The test formulation consisted of the drug combination in an enteric coated capsule containing 90 mg peppermint oil and 50 mg caraway oil<sup>3</sup>, while an enteric soluble formulation containing 36 mg peppermint oil and 20 mg caraway oil<sup>4</sup> was used as the reference. The main target item defined was the “difference in pain intensity between the beginning and the end of therapy”, measured by the patient on a visual analogue scale (0 = no pain, 10 = extremely strong pain). In 213 patients (n = 108 on the test preparation, n = 105 on the reference preparation) with mean pain intensity baseline measurements of 6.1 points in the test preparation group and 5.9 points in the reference group a statistically significant decline in pain intensity was observed in the two groups (−3.6 resp. −3.3 points; p < 0.001; two-sided one-sample t-test). Equivalent efficacy of

both preparations was demonstrated ( $p < 0.001$ ; one-sided t-test for equivalence). With respect to concomitant variables, the results in both groups were also similar. Regarding "pain frequency", the efficacy of the test preparation was significantly better ( $p = 0.04$ ; two-sided t-test for difference). Both preparations were well tolerated. Despite the higher dose, the adverse event "eructation with peppermint taste" was less frequent in the group treated with the test formulation, due to the enteric coated capsule preparation.

## 1. Einleitung

Das Krankheitsbild der funktionellen Dyspepsie (Synonyma: Reizmagen, nichtulzeröse Dyspepsie) ist charakterisiert durch persistierende oder intermittierend auftretende Oberbauchsymptome (Schmerzen, Völlegefühl, Aufstoßen u. a.), denen keine organische Erkrankung und kein einheitliches pathophysiologisches Konzept zugrunde liegen [1]. Zur Behandlung der funktionellen Dyspepsie werden bevorzugt Prokinetika,  $H_2$ -Rezeptorantagonisten oder Parasympathikolytika eingesetzt. Auch für zahlreiche pflanzliche Arzneimittel liegen publizierte Positivmonographien bzw. -muster des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes für das Anwendungsgebiet „Dyspeptische Beschwerden“ vor, darunter auch für Zubereitungen aus Pfefferminz- und Kümmelöl in fixer Kombination [2]. Die Wirkungen von Pfefferminzöl und Kümmelöl werden als spasmolytisch, choloretisch und antimeteoristisch beschrieben [3–17]. Die spasmolytische Wirkung von Pfefferminzöl zeigte sich beim Menschen durch Motilitätshemmung des Kolons nach direkter intraluminarer Applikation sowie durch die Reduktion von Kolonspasmen vor Durchführung einer Koloskopie [4, 9], tierexperimentell in einer kompletten und sofortigen Aufhebung der Morphin-induzierten Blockade des Sphincter Oddi beim Meerschweinchen sowie an isolierten Darmsegmenten durch Hemmung der Spontanaktivität oder durch Antagonisierung von Acetylcholin-, Histamin-, Carbachol-, 5-Hydroxytryptamin-induzierten oder elektrisch provozierten Spasmen [5, 8, 14]. Der Spasmyse des Pfefferminzöls liegen kalziumantagonistische Effekte zugrunde [7, 8, 15]. Auch für Kümmelöl wurde am isolierten Ileum eine Antagonisierung des Acetylcholin- bzw. Histamin-induzierten Spasmus nachgewiesen [5]. Da schnellfreisetzende Zubereitungen aus Pfefferminzöl durch Relaxation des unteren Ösophagusphinkters zu einem Reflux und unangenehmem Aufstoßen mit Pfefferminzgeschmack führen können [18, 19], wurde ein magensaftresistentes Präparat entwickelt. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Äquivalenz der Wirksamkeit der magensaftresistenten Zubereitung und einer nicht-magensaftresistenten Wirkstoffkombination aus Pfefferminz- und Kümmelöl zu zeigen.

## 2. Untersuchungen und Ergebnisse

Die klinische Prüfung war als multizentrische, randomisierte, referenzkontrollierte Doppelblindstudie mit Parallelgruppenvergleich angelegt. Die Ein- und Ausschlußkriterien sind in Tabellen 1 und 2 aufgeführt. Prüfpräparat war eine Wirkstoffkombination in magensaftresistenter Kapsel mit 90 mg Pfefferminzöl und 50 mg Kümmelöl<sup>3</sup>, Referenzpräparat eine Kombination in schnellfreisetzender Darreichungsform mit 36 mg Pfefferminzöl und 20 mg Kümmelöl<sup>4</sup>. Insgesamt wurden 223 Patienten in die Studie aufgenommen (Prüfpräparat: 113, Referenzpräparat: 110). Die Daten von 213 Patienten (Prüfpräparat: 108, Referenzpräparat: 105) konnten in der Intent-to-treat-Analyse ausgewertet werden. Bei 9 Patienten war es an Tag 1 zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie wegen Verletzung der Ausschlußkriterien (Prüfpräparat: 2), verweigerter Gastrosko-

**Tabelle 1: Einschlußkriterien**

- Einverständnis gem. § 40 AMG
- Alter: mind. 18 Jahre
- Ösophagogastroduodenoskopie-Befund, nicht länger als 6 Monate zurückliegend (bei Befunden >6 Monate ausführliche Begründung der Aufnahme des Patienten)
- Patienten mit nicht-säurebedingter Dyspepsie (Dyspepsie vom Dysmotilitätstyp oder essentielle/idiopathische Dyspepsie), auch in Kombination mit Colon irritabile, mit den
  - > dyspeptischen Symptomen:
    - Schmerzen (diffus, uncharakteristisch, variabel)  $\geq$  Stufe 4 gemäß visueller Analogskala,
    - Druck-, Schwere- oder Völlegefühl,
    - frühes Sättigungsgefühl,
    - Nahrungsmittelunverträglichkeit (variabel, multipel),
    - Übelkeit,
  - > Darm-assoziierten Symptomen:
    - Spannungsgefühl im Leib,
    - Meteorismus,
    - Flatulenz,
    - Stuhlnunregelmäßigkeiten (Obstipation im Wechsel mit Diarrhoe oder chronische Obstipation),
    - gehäufte Defäkation und weiche Faeces nach Schmerzbeginn,
    - spastischer Schmerz, oft im linken Unterbauch,
    - Beschwerdelinderung nach der Defäkation,
    - Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung.

Neben den Schmerzen müssen mindestens 2 weitere Symptome (wenigstens eines davon dyspeptischer Art) seit mindestens 14 Tagen bestehen, um den Patienten in die Studie aufzunehmen.

pie (Prüfpräparat: 2), mangelnder Kooperation (Prüfpräparat: 1, Referenzpräparat: 3) oder Hypochondrie (Referenzpräparat: 1) gekommen; bei einem Patienten der Referenzgruppe fehlte der Wert der Zielgröße. Im Therapieverlauf traten 8 Prüfungsabbrüche auf; als Gründe wurden in der mit dem Prüfpräparat behandelten Gruppe vorzeitige Besserung (2 Patienten), mangelnde Compliance und Auftreten von Übelkeit mit Blähungen sowie Oberbauchschmerzen infolge erosiver Antrumgastritis (jeweils 1 Patient) genannt, in der Referenzgruppe Obstipation, Aufstoßen mit Pfefferminzgeschmack, Druckgefühl mit Aufstoßen sowie mangelnde Kooperation (jeweils 1 Patient). Bei 13 Patienten lagen Prüfplanverletzungen vor, die aus unerlaubter Begleitmedikation (Prüfpräparat: 5, Referenzpräparat: 3), verweigerter Gastroskopie (Prüfpräparat: 2, Referenzpräparat: 1), Patientenalter  $< 18$  Jahre (Referenzpräparat: 1) und Schmerzintensität bei Aufnahme  $< 4$  (Referenzpräparat: 1) resultierten. Im Per-protocol-Ansatz konnten die Daten von 192 Patienten (Prüfpräparat: 97, Referenzpräparat: 95) ausgewertet werden. Sowohl mit der Intent-to-treat- als auch der Per-protocol-Analyse konnte die Äquivalenz der Wirksamkeit der beiden galenischen Zubereitungen auf die Zielgröße statistisch signifikant nachgewiesen werden. Bei der Intent-to-treat-Analyse verringerte sich die Schmerzintensität im Therapieverlauf unter der magensaftresistenten Zubereitung von 6,1 auf 2,5 Punkte, unter dem Referenzpräparat von 5,9 auf 2,6 Punkte. Dies entsprach einer für beide Präparate statistisch signifikanten Abnahme der Scorewerte um 3,6 Punkte für das Prüfpräparat und um

**Tabelle 2: Ausschlusskriterien**

## Allgemein:

- Gleichzeitige oder nicht mindestens 4 Wochen zurückliegende Teilnahme an weiteren klinischen Prüfungen,
- Schwangerschaft oder Stillzeit,
- Demenz oder sonstige schwere intellektuelle Beeinträchtigung, die eine korrekte Anamneseerhebung, eine gültige Einverständniserklärung oder die Selbstbeurteilung des Patienten unmöglich macht,
- chronischer Alkoholabusus oder Alkoholabhängigkeit,
- chronischer Medikamentenabusus oder Medikamentenabhängigkeit
- schwere Herz-/Kreislaufinsuffizienz, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, schwere respiratorische Insuffizienz,
- Neoplasie,
- Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe des Prüfmedikaments,
- fiebrige Erkrankungen,
- unzureichender Konzeptionsschutz.

## Speziell:

- Patienten
  - mit schweren Stoffwechsel- oder Hormonstörungen, die eine Magen/Darmsymptomatik verursachen können,
  - mit schweren Erkrankungen, außer nicht-säurebedingter Dyspepsie und Colon irritabile,
  - unter medikamentöser Therapie mit Arzneimitteln, die mit der Wirksamkeitsbeurteilung interferieren könnten (u. a. Prokinetika, Agonisten und Antagonisten gastrointestinaler Hormone, Motilide, säurereduzierende Medikamente, Wismutpräparate, Benzodiazepine oder sonstige sedierende Präparate, Laxantien oder Opioide, pflanzliche Magen-Darm-Präparate, nichtsteroidale Antirheumatika, Calciumantagonisten, Antibiotika),
  - die im Gastrointestinaltrakt operiert wurden (Ausnahme: Jahre zurückliegende, komplikationslose Appendektomie ohne zwischenzeitliche Beschwerden),
  - ohne Ösophagogastroduodenoskopie-Befund,
  - mit gesicherter organischer Ursache der akuten und chronischen Beschwerden,
  - mit dem Verdacht auf eine organische Ursache der Beschwerden, wenn nicht nach ausführlicher Untersuchung die Ausschlussdiagnose nicht-säurebedingte Dyspepsie gestellt werden kann.

3,3 Punkte für das Referenzpräparat ( $p < 0,001$  in beiden Therapiegruppen; t-Test für verbundene Stichproben, zweiseitig; Abb. 1 und Tabelle 3). Die Wirksamkeit bezüglich der Zielgröße war unter beiden galenischen Zubereitungen gleich ( $p < 0,001$ ; t-Test auf Äquivalenz, einseitig).

In der Per-protocol-Analyse zeigte sich ebenfalls für beide Therapiegruppen eine statistisch signifikante Abnahme der Schmerzintensität zwischen Therapiebeginn und -ende ( $-3,6$  Punkte unter der magensaftresistenten Zubereitung bzw.  $-3,3$  Punkte unter dem Referenzpräparat;  $p < 0,001$  in beiden Therapiegruppen; t-Test für verbundene Stichproben, zweiseitig); beide Präparate waren gleich wirksam ( $p < 0,001$ ; t-Test auf Äquivalenz, einseitig).

Für die Begleitvariable „Schmerzhäufigkeit“ zeigte sich bei der Intent-to-treat-Analyse zwischen Therapiebeginn und Therapieende eine Verringerung der Punktzahl von 6,4 auf 2,5 Punkte unter dem Prüfpräparat bzw. von 5,9 auf 2,6 Punkte unter dem Referenzpräparat. Dies entspricht einer Abnahme von 3,9 bzw. 3,3 Punkten. Ein Vorteil zugunsten des Prüfpräparates konnte statistisch gesichert werden ( $p = 0,04$ ; t-Test auf Unterschied, zweiseitig; Abb. 2). Die bessere Wirksamkeit der magensaftresistenten Zubereitung auf die Reduktion der Schmerzhäufigkeit kam auch in der Per-protocol-Analyse zum Ausdruck ( $p = 0,04$ ; t-Test auf Unterschied, zweiseitig). Damit wurde bezüglich dieser Wirksamkeitsvariablen nicht nur die Äquivalenz, sondern sogar die Überlegenheit des Prüfpräparates gezeigt.

Bei CGI-Item I bestand für die magensaftresistente Zubereitung ein tendenzieller Vorteil bezüglich der Abnahme um 3 bis 4 Schweregrade. An Tag 15 wurde eine entsprechende Verbesserung bei 9,3% der mit dem Prüfpräparat behandelten Patienten gegenüber 4,8% der mit dem Referenzpräparat behandelten Patienten angegeben, an Tag 29 bei 21,9% (Prüfpräparat) gegenüber 18,3% (Referenzpräparat). Insgesamt wurde an Tag 29 eine Verbesserung um 1 bis 4 Schweregrade bei 81% der mit dem Prüfpräparat und bei 82,8% der mit dem Referenzpräparat behandelten Patienten beobachtet. Ein Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen bestand nicht ( $p = 0,40$ ; U-Test auf Unterschied, zweiseitig).

An Tag 15 bezeichneten 60,2% der Patienten unter dem Prüfpräparat bzw. 62,9% der Patienten unter dem Referenzpräparat, an Tag 29 70,5% der Patienten unter dem Prüfpräparat bzw. 73,8% der Patienten unter dem Referenzpräparat ihren Zustand als „sehr viel besser“ oder „besser“ (CGI-Item II; Tabelle 4). Die Verteilung der Befundbesserungen war in beiden Therapiegruppen ausgeglichen ( $p = 0,88$ ; U-Test auf Unterschied, zweiseitig, Tag 29).

57% der mit dem Prüfpräparat behandelten Patienten bzw. 65,1% der mit dem Referenzpräparat behandelten Pa-

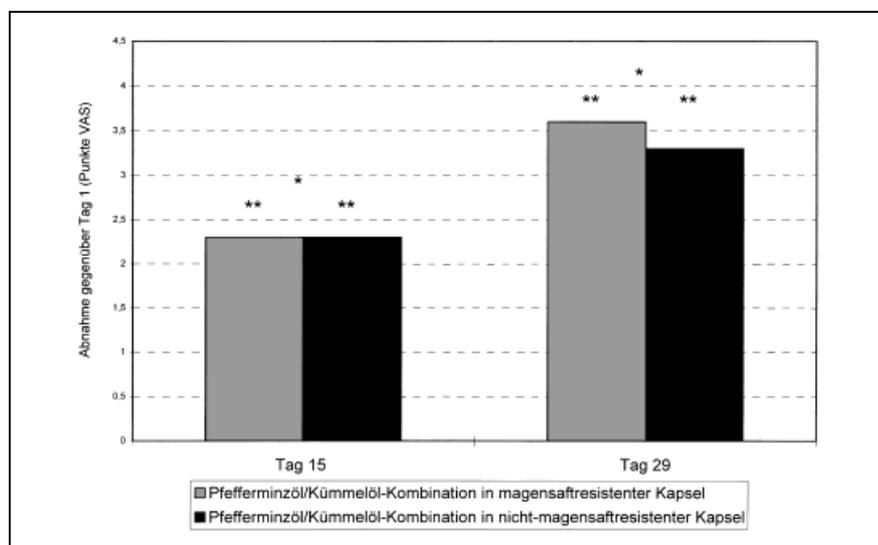


Abb. 1:  
Differenz der Schmerzintensität im  
Therapieverlauf  
(Intent-to-treat-Analyse)  
\*  $p < 0,001$  (t-Test auf Äquivalenz  
zwischen Prüfpräparat und Referenz, einseitig);  
\*\*  $p < 0,001$  (t-Test für verbundene  
Stichproben, zweiseitig,  
für Differenz zum Ausgangswert)

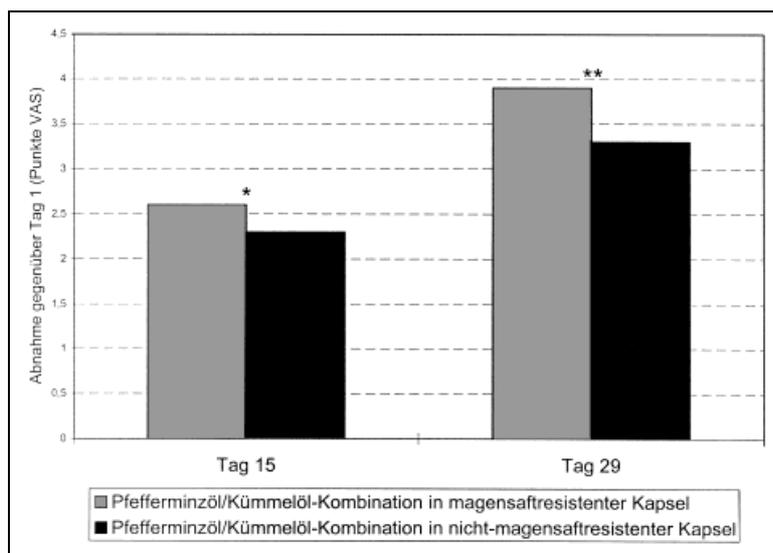


Abb. 2:

Differenz der Schmerzhäufigkeit im Therapieverlauf (Intent-to-treat-Analyse)

\*  $p = 0,30$  (t-Test auf Unterschied zwischen Prüfpräparat und Referenz, zweiseitig);

\*\*  $p = 0,04$  (t-Test auf Unterschied zwischen Prüfpräparat und Referenz, zweiseitig)

tienten wiesen an Tag 15 ein CGI-Item III vom Index 4 („sehr gute therapeutische Wirksamkeit/keine Beeinträchtigung des Patienten“) oder Index 3 („mittlere therapeutische Wirksamkeit/keine Beeinträchtigung“) auf, an Tag 29 betrug dieser Anteil unter dem Prüfpräparat 72,8%, unter dem Referenzpräparat 78,8%. Die Beurteilung in den beiden Therapiegruppen war auch hier ausgeglichen ( $p = 0,88$ ; U-Test auf Unterschied, zweiseitig, Tag 29).

Bezüglich der als Begleitvariablen erhobenen gastrointestinalen und allgemeinen Symptome ergaben sich ebenfalls Befundbesserungen, die in beiden Therapiegruppen vergleichbar waren (Tabelle 5). Es besserten sich z. B. „Druck-, Schwere- oder Völlegefühl“ bei 84,3% der Patienten unter dem Prüfpräparat bzw. bei 79% der Patienten unter dem Referenzpräparat, „Aufstoßen“ bei 63,7% (Prüfpräparat) bzw. 63% (Referenzpräparat) und „Blähungen“ bei 80,4% (Prüfpräparat) bzw. 73,3% (Referenzpräparat) der Patienten.

Das Behandlungsergebnis unter der magensaftresistenten Zubereitung wurde von den Prüfarzten bei Therapieende bei 97,1% der Patienten als „gut“ oder „mittel“ eingestuft, unter dem Referenzpräparat wurde eine entsprechende Beurteilung bei 91,3% der Patienten verzeichnet. Auch hier bestand kein Therapiegruppenunterschied ( $p = 0,70$ ; U-Test auf Unterschied, zweiseitig).

Beide Präparate erwiesen sich als gut verträglich. Ein direkter Zusammenhang mit der Medikation wurde vom Prüfarzt bei den Symptomen „Aufstoßen mit Pfefferminzgeschmack“ (Prüfpräparat: 1 Patient, Referenzpräparat: 3 Patienten) und „Übelkeit“ (Prüfpräparat: 1 Patient) gesehen. Während das Aufstoßen mit Pfefferminzgeschmack bei einem Patienten in der mit dem magensaftresistenten Prüfpräparat behandelten Gruppe lediglich in der ersten Therapiehälfte auftrat und vorübergehender Natur war, klagten unter dem schnellfreisetzenden Referenzpräparat zwei Patienten während des gesamten Therapieverlaufs

Tabelle 3: Differenz der Schmerzintensität im Therapieverlauf

Differenz	Prüfpräparat (n = 108)	Referenzpräparat (n = 105)	p-Wert (t-Test auf Äquivalenz, einseitig)
Tag 15 – Tag 1	2,3 (1,9; 2,7)	2,3 (2,0; 2,6)	<0,001
Tag 29 – Tag 1	3,6 (3,2; 4,0)	3,3 (2,9; 3,7)	<0,001
	$p < 0,001$ für beide Differenzen; t-Test für verbundene Stichproben, zweiseitig	$p < 0,001$ für beide Differenzen; t-Test für verbundene Stichproben, zweiseitig	

(Intent-to-treat-Analyse; arithmetisches Mittel mit 95% Konfidenzintervall)

Tabelle 4: Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung (CGI Item II) im Therapieverlauf (absolute und relative Häufigkeit)

	Prüfpräparat	Referenzpräparat	p-Wert (U-Test auf Unterschied, zweiseitig)
Tag 15	n = 108	n = 105	0,77
sehr viel besser	11 (10,2%)	9 (8,6%)	
viel besser	54 (50,0%)	57 (54,3%)	
wenig besser	27 (25,0%)	28 (26,7%)	
Tag 29	n = 105	n = 103	0,88
sehr viel besser	36 (34,3%)	31 (30,1%)	
viel besser	38 (36,2%)	45 (43,7%)	
wenig besser	21 (20,0%)	17 (16,5%)	

Tabelle 5: Besserung gastrointestinaler und allgemeiner Symptome an Tag 29 (absolute und relative Häufigkeiten)

Symptom	Prüfpräparat (Anzahl d. Pat. mit Befundbesserung)	Referenzpräparat (Anzahl d. Pat. mit Befundbesserung)	p-Wert (U-Test auf Unterschied, zweiseitig)
Druck-, Schwere- oder Völlegefühl	86 (84,3%)	79 (79,0%)	0,86
Übelkeit	62 (60,2%)	61 (60,4%)	0,96
Aufstoßen	65 (63,7%)	63 (63,0%)	0,28
Erbrechen	16 (15,5%)	22 (21,8%)	0,85
Blähungen	82 (80,4%)	74 (73,3%)	0,36
Nahrungsmittelnunverträglichkeit	38 (36,9%)	33 (33,3%)	0,69
Stuhlnormregelmäßigkeiten	51 (49,5%)	52 (51,5%)	0,12
Durchfall	36 (35,0%)	34 (33,7%)	0,20
Verstopfung	37 (36,3%)	33 (33,0%)	0,41
Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung	41 (40,2%)	42 (41,6%)	0,83
Gewichtsabnahme	14 (13,7%)	12 (11,9%)	0,64
Leistungsschwäche	35 (34,3%)	45 (44,6%)	0,93
Juckreiz	9 (8,8%)	8 (7,9%)	0,63

über diese Nebenwirkung, ein Patient brach die Studie deswegen in der ersten Therapiehälfte ab.

### 3. Diskussion

Da bei Patienten mit Dyspepsie die Empfindlichkeit gegenüber Dehnungsreizen im Bereich des Gastrointestinaltraktes gesteigert und die Schmerzschwelle herabgesetzt ist, und der dadurch hervorgerufene Leidensdruck den Verlauf der Erkrankung negativ beeinflusst [20], ist für fixe Kombinationen aus Pfefferminz- und Kümmelöl aufgrund deren spasmolytischer Wirkung und antimeteoristischer und antibakterieller Eigenschaften [2] ein sinnvoller Ansatz zur Behandlung der funktionellen Dyspepsie gegeben. Im Sinne einer spasmolytischen Wirkung der in der vorliegenden klinischen Prüfung untersuchten Wirkstoffkombination kann die in humanpharmakologischen Studien beobachtete gastroduodenale Motilitätshemmung beider Präparationen interpretiert werden [21], die zumindest zum Teil auf einer kalziumantagonistischen Wirkung beruht, wie dies für Pfefferminzöl nachgewiesen wurde [7, 8, 15].

Das magensaftresistente Prüfpräparat erwies sich in der vorliegenden Studie bei Patienten mit nicht-säurebedingter Dyspepsie (Dyspepsie vom Dysmotilitätstyp oder essentielle/idiopathische Dyspepsie, auch in Kombination mit Colon irritabile) als äquivalent wirksam gegenüber einem nicht-magensaftresistenten Vergleichspräparat, bezüglich der Begleitvariablen „Schmerzhäufigkeit“ zeigte sich für das Prüfpräparat eine signifikant bessere Wirksamkeit.

Trotz der gegenüber dem Referenzpräparat 2,5-fachen Dosierung beider Wirkstoffe bot die magensaftresistente Galenik des Prüfpräparates auch im Hinblick auf die Nebenwirkung „Aufstoßen mit Pfefferminzgeschmack“ Vorteile. Die unterschiedliche Dosierung beider Präparate wurde gewählt, um die geschilderte Nebenwirkung bei der nicht-magensaftresistenten Formulierung so gering wie möglich zu halten und gleichzeitig mit der magensaftresistenten Formulierung im monographiekonformen Wirkungsbereich zu bleiben [10]. Der magensaftresistenten Darreichungsform, für die auch in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit nachgewiesen werden konnte [22], kann somit insgesamt ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis bescheinigt werden.

### 4. Experimenteller Teil

#### 4.1. Prüfpräparate

Prüfpräparat war eine Wirkstoffkombination in magensaftresistenter Kapsel mit 90 mg Pfefferminzöl und 50 mg Kümmelöl<sup>3</sup>, Referenzpräparat eine Kombination in schnellfreisetzender Darreichungsform mit 36 mg Pfefferminzöl und 20 mg Kümmelöl<sup>4</sup>. Die Dosis für die nicht-magensaftresistente Zubereitung lag im sehr niedrigen musterkonformen Bereich, um die Nebenwirkung „Aufstoßen mit Pfefferminzgeschmack“ so gering wie möglich zu halten. Die Wirkstoffe des magensaftresistenten Prüfpräparates wurden, entsprechend der Vorgabe der Monographie „Menthae piperitae aetheroleum (Pfefferminzöl)“ für magensaftresistente Zubereitungen [10], höher dosiert.

#### 4.2. Patienten

Eingeschlossen wurden insgesamt 223 ambulante Patienten mit nichtsäurebedingter Dyspepsie (Dyspepsie vom Dysmotilitätstyp oder essentielle/idiopathische Dyspepsie, auch in Verbindung mit Colon irritabile). Das magensaftresistente Prüfpräparat erhielten 113 Patienten (49 Männer/64 Frauen; mittleres Alter 44,5 Jahre; mittlere Größe 169,8 cm; mittleres Körpergewicht 69,8 kg), das nichtmagensaftresistente Referenzpräparat 110 Patienten (47 Männer/63 Frauen; mittleres Alter 45,5 Jahre, mittlere Größe 170,7 cm; mittleres Körpergewicht 70,3 kg). Die Therapiegruppen waren bezüglich der demographischen Daten sehr gut ausgeglichen.

#### 4.3. Studiendesign und klinische Durchführung

Die klinische Prüfung war als multizentrische (16 niedergelassene Ärzte), randomisierte, referenzkontrollierte Doppelblindstudie mit Parallelgruppenvergleich angelegt und wurde gemäß den gültigen Gesetzen und Richtlinien (GCP-Richtlinien, AMG, Deklaration von Helsinki) durchgeführt. Das zustimmende Votum einer Ethikkommission lag vor Beginn der Studie vor. Vor Einschluß in die Studie wurde jeder Patient aufgeklärt und sein schriftliches Einverständnis eingeholt. Die Prüfmedikamente waren über 28 Tage in der Dosierung von täglich 3 × 1 Kapsel unzerkaut mit etwas Flüssigkeit vor den Mahlzeiten einzunehmen.

Vor Studienbeginn (Tag -4 bis -1) wurde eine ausführliche allgemeine und gastroenterologische Anamnese erhoben; es erfolgten eine allgemeine körperliche und gastroenterologische Befunderhebung, eine Oberbauchsonographie sowie Laboruntersuchungen (Blut: Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Quick, BSG, SGPT,  $\gamma$ -GT, Bilirubin,  $\alpha$ -Amylase, Kreatinin; Stuhluntersuchungen auf okkultes Blut). Bei allen Patienten sollte vor Therapiebeginn ein Ösophagogastroduodenoskopie-Befund vorliegen, der nicht älter als 6 Monate sein durfte.

Grundsätzlich sollten alle bisherigen Medikamente mit unveränderter Dosis beibehalten werden, sofern sie nicht abgesetzt werden konnten. Beim Absetzen von Medikamenten vor der Aufnahme in die Studie sollte die Dauer der Auswaschphase mindestens 1 Woche betragen, nötigenfalls war sie in Abhängigkeit von der Medikation so zu verlängern, daß mit dem Fortbestehen von relevanten Wirkungen nicht zu rechnen war.

An den Tagen 15 und 29 fanden eine allgemeine körperliche Befunderhebung sowie Befragungen zu Ziel- und Begleitvariablen, unerwünschten Ereignissen und zur Begleitmedikation statt.

#### 4.4. Zielgrößen und biometrische Auswertung

Zielgröße war die Schmerzintensität, ermittelt auf einer 10-stufigen visuellen Analogskala (0 = nicht vorhanden, 10 = extrem stark).

Begleitvariablen waren

– die ebenfalls auf einer 10-stufigen visuellen Analogskala ermittelte Schmerzhäufigkeit,

- die Beeinflussung des Schweregrades (0 = nicht vorhanden bis 3 = schwer) gastrointestinaler Symptome, wie Druck-, Schwere- oder Völlegefühl, Übelkeit, Aufstoßen, Erbrechen, Blähungen, Nahrungsmittelnunverträglichkeit, Durchfall, Stuhlnormregelmäßigkeiten, Verstopfung und Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung, sowie allgemeiner Symptome, wie Gewichtsabnahme und Leistungsschwäche,
- die Beurteilung des Behandlungsergebnisses durch den Prüfärzte sowie
- die Clinical Global Impressions (CGI) – Items I (Beurteilung des Schweregrades einer Krankheit), II (Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung) und III (Nutzen/Risiko-Index).

Die CGI stellen eine validierte psychometrische Skala dar, deren Anwendung aufgrund der starken psychischen Komponente der untersuchten Indikation angezeigt erschien [23, 24].

Die Präparate wurden als therapeutisch äquivalent angesehen, wenn der Erwartungswert für die Zielgröße (intraindividuelle Differenz der Schmerzintensität zwischen Therapiebeginn und Therapieende) unter der Behandlung mit dem Prüfpräparat um maximal 10% der Länge der visuellen Analogskala kleiner war als unter der Behandlung mit dem Referenzpräparat. Die Null-Hypothese der Nicht-Äquivalenz wurde mit dem modifizierten einseitigen t-Test für verschobene Null-Hypothesen zu einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$  getestet. Die statistische Auswertung erfolgte primär nach dem Intent-to-treat-Ansatz. Ergänzend wurde eine Per-protocol-Analyse durchgeführt, bei der nur die Patienten berücksichtigt wurden, für die keine relevanten Prüfplanverletzungen vorlagen. Fehlende Werte wurden nach der Last-observation-carried-forward-Methode ersetzt. Die Begleitgrößen wurden deskriptiv ausgewertet. Bei der Bestimmung des Stichprobenumfangs wurde die Patientenzahl von 200 so gewählt, daß bei einer maximalen Drop-out-Rate von 20% die Nullhypothese der Nicht-Äquivalenz bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art von  $\alpha = 0,05$  und einer Fehlerwahrscheinlichkeit 2. Art von  $\beta = 0,10$  dann abgelehnt werden konnte, wenn bezüglich der Zielgröße für Prüf- und Referenzpräparat die gleiche Wirksamkeit vorlag und die Standardabweichung in beiden Therapiegruppen 20% der Länge der visuellen Analogskala betrug.

<sup>3</sup> Enteroplant<sup>®</sup>; Spitzner Arzneimittel GmbH, ein Unternehmen der Firmengruppe Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., 76209 Karlsruhe

<sup>4</sup> Hersteller: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., 76209 Karlsruhe

#### Literatur

- 1 Koop, H.; in: Gerok, W. et al. (Hrsg.): Klinik der Gegenwart, p. 1, IV Gastroenterologie, 6, Urban & Schwarzenberg, München 1991
- 2 Muster: Fixe Kombinationen aus Pfefferminzöl und Kümmelöl. BAnz. Nr. 149, 13. 8. 1991

- 3 Dallacker, F.; Pauling-Walter, M.; Upp, M.: *Arzneim.-Forsch.* **12**, 652 (1962)
- 4 Duthie, H. L.: *Br. J. Surg.* **68**, 820 (1961)
- 5 Forster, H. B.; Niklas, H.; Lutz, S.: *Planta Med.* **40**, 309 (1980)
- 6 Giachetti, D.; Taddei, E.; Taddei, I.: *Planta Med.* **46**, 543 (1986)
- 7 Hawthorn, M.; Ferrante, J.; Luckowski, E.; Rutledge, A.; Wei, X. Y.; Triggie, D. J.: *Aliment. Pharmacol. Therap. J.* **2**, 101 (1988)
- 8 Hills, J. M.; Aaronson, P. I.: *Gastroenterology* **101**, 55 (1991)
- 9 Leicester, R. J.; Hunt, R. H.: *Lancet* (Oct.), 989 (1982)
- 10 Monographie: *Menthae piperitae aetheroleum* (Pfefferminzöl). BAnz. Nr. 50, 13. 3. 1986; Nr. 50, 13. 3. 1990; Nr. 164, 1. 9. 1990
- 11 Monographie: *Carvi aetheroleum* (Kümmelöl). BAnz Nr. 22a, 1. 2. 1990
- 12 Rangelov, A.; Pisaner, M.; Toreva, D.; Peichev, P.: *Folia medica* **29**, Facic. 4, 30 (1987)
- 13 Siegers, C. P.; Guo, Z.; Penz, R.: *Progress in Pharmacol. and Clin. Pharmacol.* 4/8, p. 531, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1991
- 14 Taddei, I.; Giachetti, D.; Taddei, E.; Mantovani, P.: *Fitoterapia* **59**, 463 (1988)
- 15 Taylor, B. A.; Duthie, H. L.; Luscombe, D. K.: *J. Pharm. Pharmacol.* **37** (Suppl. 104P) (1985)
- 16 Trabace, L.; Avato, P.; Mazzoccoli, M.; Siro-Brigiani, G.: *Planta Med.* **58** (Suppl. 1), A650 (1992)
- 17 Trabace, L.; Avato, P.; Mazzoccoli, M.; Siro-Brigiani, G.: *Phytother. Res.* **8**, 305 (1994)
- 18 Fernandez, F.: *Investigación Médica Internacional* **17**, 42 (1990)
- 19 Sigmund, C. J.; McNally, E. F.: *Gastroenterology* **56**, 13 (1969)
- 20 Rösch, W.: *Dtsch. Med. Wschr.* **118**, 1729 (1993)
- 21 Micklefield, G. H.; May, B.: *Publikation in Vorbereitung*
- 22 May, B.; Kuntz, H.-D.; Kieser, M.; Köhler, S.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **46** (II), 1149 (1996)
- 23 National Institute of Mental Health. In: Guy, W., Bonato, R. R. (Hrsg.): *Manual for the ECDEU Assessment Battery*, 2. Ed. 12-1-12-6, Maryland, Chevy Chase 1970
- 24 National Institute of Mental Health. In: Guy, W. (Hrsg.): *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, rev. ed., p. 217, Rockville, 1976

Eingegangen am 9. April 1998

Angenommen am 15. September 1998

Prof. Dr. J. Freise

Evangelisches Krankenhaus

Teinerstr. 42

D-45368 Mülheim a. d. Ruhr

Laboratoire de Chimie Organique<sup>1</sup>, Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Lyon and Laboratoire de Pharmacie Clinique et Biotechnique GREPO<sup>2</sup>, Faculté de Pharmacie de Grenoble, France

## ***In vitro* cytotoxic activity of naphtho[1,2-*b*]furan, furo[2,3-*f*], furo[2,3-*g*] and furo[3,2-*g*]quinoline derivatives**

P. NEBOIS<sup>1</sup>, O. CHERKAOU<sup>1</sup>, L. BENAMEUR<sup>1</sup>, M. BOITARD<sup>2</sup>, M.-H. BARTOLI<sup>2</sup> and H. FILLION<sup>1</sup>

Some naphtho[1,2-*b*]furan, furo[2,3-*f*], furo[2,3-*g*] and furo[3,2-*g*]quinoline derivatives have been submitted to *in vitro* cytotoxic tests towards L 1210, MDA-MB 231 and PC<sub>3</sub> cell lines. Among them, the furoquinone structures exhibited the most interesting IC<sub>50</sub> values.

### 1. Introduction

As part of our interest towards the *in vitro* cytotoxic activity of heteropolycyclic compounds [1–5], we investigated the synthetic usefulness of  $\alpha$ ,  $\beta$  unsaturated *N,N*-dimethylhydrazones [6] to afford tricyclic quinones possessing a fused furan ring. Previously, we reported the *in vitro* cytotoxic activities of 5-hydroxynaphtho[1,2-*b*]furan and

5-hydroxyfuro[2,3-*f*] quinoline derivatives [2, 5]. In the aim to complete this work with the biological assays of *ortho*- and *para*-furoquinones, we developed efficient routes to their syntheses. Since no examples of furoquinolinediones with such biological properties have been yet described so far, we report in this paper the IC<sub>50</sub> values of these quinones and their derivatives towards L 1210, MDA-MB231 and PC<sub>3</sub> cell lines.