Rémy Meier¹
Reto Brignoli²

Artischockenblätterextrakt bei Funktioneller Dyspepsie

Ergebnisse einer offenen, prospektiven, multizentrischen Phase-IV-Studie

Funktionelle Störungen im oberen Gastrointestinaltrakt äussern sich oft als unspezifische, dyspeptische Symptome. Das Beschwerdebild umfasst Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Unverträglichkeit von fettreichen Mahlzeiten, Meteorismus und Flatulenz, Übelkeit oder sogar Erbrechen sowie unspezifische (eher rechtsseitige) Bauchschmerzen. In der internationalen Nomenklatur wird dieses Beschwerdebild als 'Funktionelle Dyspepsie' (FD) bezeichnet. Auf Basis vielfältiger Untersuchungen gilt als ein möglicher Behandlungsweg der FD die Förderung der Gallenausscheidung bzw. Cholerese [1].

Aufgrund der hohen choleretischen Wirkung können Extrakte von Artischocken bei der Behandlung der FD nützlich sein. Die choleretische Wirkung von Artischockenblätterextrakt beruht in erster Linie auf den Mono- und Di-Caffeoylchinasäuren (u.a. Cynarin) [1]. In den letzten Jahren sind für Extrakte von Artischockenblättern mehrere Anwendungsbeobachtungen [2–5], eine plazebokontrollierte Pilotstudie [6] und kürzlich eine Doppelblindstudie publiziert worden [7]. Die doppelblinde, plazebokontrollierte Studie mit 247 Patienten mit FD zeigte mit dem Artischockenblätterextrakt eine signifikante Reduktion der Symptome und eine Besserung der Lebensqualität [7]. Aufgrund der dokumen-

Hintergrund: Zur Zeit stehen wenige pharmakologische Therapien bei der Behandlung der funktionellen Dyspepsie zur Verfügung. Aufgrund der bekannten hohen choleretischen Wirkung können Extrakte von Artischockenblättern nützlich sein. **Studienziel:** Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit des hochdosierten Artischockenblätterextraktes LI 220 bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie (FD). **Design:** Offene, prospektive, multizentrische Phase-IV-Studie. **Methoden:** 169 Patienten (59 Männer, 110 Frauen, Durchschnittsalter 47.7 Jahre) mit seit mindestens drei Monaten wiederkehrenden funktionellen dyspeptischen Beschwerden und negativem Endoskopiestatus erhielten LI 220 (3x täglich 2 Kapseln) während 6 Wochen. Grundlage zur Stratifizierung nach unterschiedlicher Symptomatik der Dyspepsie-Typen (refluxartige, ulkusartige und dysmotilitätsartige FD) und zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit war ein validierter Patienten-Fragebogen («Digest Fragebogen»). **Ergebnisse:** Von 169 behandelten Patienten beendeten 144 die Studie. Die Intent-to-Treat Analyse ergab, dass sich bei 74% der Patienten die dyspeptischen Beschwerden verbesserten (Reduktion der Häufigkeit und des Schweregrads der Symptome), als auch geringere beschwerdebedingte Störungen der täglichen Aktivitäten auftraten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den funktionellen Dyspepsie-Subgruppen. Bei den spezifischen Symptomen wie Völlegefühl, Blähungen, Nausea, rasche Sättigung und Schmerz in der Magengrube war die Verbesserung besonders deutlich. Die Prüfmedikation zeigte insgesamt eine gute Verträglichkeit. **Schlussfolgerung:** Eine Behandlung mit dem Artischockenblätterextrakt LI 220 kann deshalb, vom Dyspepsietyp unabhängig, als Alternative zu den hier üblicherweise eingesetzten Medikamenten empfohlen werden.

Schlüsselwörter: Artischockenblätterextrakt, Dyspepsie, Wirksamkeit, Verträglichkeit, *Cynara scolymus*

Artichoke leaf extract for functional dyspepsia

Result of an open, prospective, multicentre, phase IV trial

Background: There are few therapeutic alternatives available for the treatment of functional dyspepsia. Artichoke leaf extracts may be useful in this indication due to their known strong choleretic effect. **Aim of the study:** Assessment of the efficacy and tolerability of the highly dosed artichoke leaf extract LI 220 in the treatment of patients with functional dyspepsia (FD). **Design:** Open, prospective, multicentre phase IV trial. **Methods:** 169 patients (59 men, 110 women, average age 47.7 years) with recurrent symptoms of functional dyspepsia for at least the past 3 months and negative endoscopy status received LI 220 (3 times two capsules per day) during 6 weeks. A validated patient questionnaire ("Digest Questionnaire") served as base for the stratification according to different symptoms of dyspepsia types (Reflux-like, Ulcer-like and Dysmotility-like FD) and for the assessment of the efficacy and tolerability. **Results:** Of the 169 patients treated, 144 completed the study. An intent-to-treat analysis revealed that the symptoms of dyspepsia improved in 74% of patients (reduction of the frequency and severity of symptoms). The symptom-related disturbances of daily activities showed also improvement. No difference was found within the known different subgroups of functional dyspepsia. The improvement was most evident in specific dyspeptic symptoms such as fullness, flatulence, nausea, early satiety and epigastric pain. Overall, the study medication was well tolerated. **Conclusion:** The therapy with the artichoke leaf extract LI 220 can be recommended as an alternative to the usually used medications for patients independently of the type of dyspepsia.

Key words: artichoke leaf extract, dyspepsia, efficacy, tolerability, *Cynara scolymus*

¹Kantonsspital Liestal, ²Tradys AG, Rüschlikon
Unter Mitarbeit von: D. Amgwerd, P. Antaki, H.J. Bopp, A. Bretholz, D. Bron, G. Egger, I. Fumagalli, M. Gallati, B. Galli, H. Graf, F. Kapp, M. Kaufmann, J. Koller, A. Loher, J. Loosli, B. Marti, F. Martini, H. Maurer, M. Meyer, C. Molo, G. Münst, S. Obrist, R. Providoli, P. Seiler, K.B. Weber, G. Zala

tierten guten Verträglichkeit ist das Artischockenblättereextrakt auch für eine phytopharmakologische kurzzeitige- und auch als Langzeitanwendung geeignet [2, 11].

Die vorliegende offene, prospektive, multizentrische Phase-IV-Studie untersuchte den Effekt einer Behandlung mit einem Artischockenblättereextrakt auf verschiedene dyspeptische Symptome und die Verträglichkeit der Behandlung.

Material und Methoden

Studiendesign

Es handelte sich um eine offene, prospektive, multizentrische Phase-IV-Studie in der Schweiz, die unter Einhaltung der geltenden *Good-Clinical-Practice* (GCP)-Richtlinien entsprechend dem IKS-Reglement 230.1 über die Heilmittel im Klinischen Versuch durchgeführt wurde. Alle Patienten wurden mündlich und schriftlich (Patienteninformation) über die Studie informiert und gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme.

Studienmedikation

Als Studienmedikation wurde Hepa-S® (Medichemie Bioline AG) eingesetzt. Hepa-S® enthält den hochdosierten pflanzlichen Extrakt LI 220 aus Artischockenblättern (Königsartischocke, *Cynara scolymus* L. Asteraceae). Eine Kapsel Hepa-S® setzt sich zusammen aus 320 mg Artischockenblättereextrakt 4-6:1 (Lösungsmittel: Wasser). Die Patienten mussten während sechs Wochen dreimal täglich zwei Kapseln unzerkaut mit Flüssigkeit vor den Mahlzeiten einnehmen.

Selektionskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten ≥ 18 Jahren mit seit mindestens drei Monaten wiederkehrenden funktionellen dyspeptischen Beschwerden, welche zu einer Arztkonsultation führten und welche nicht durch eine ulzeröse oder gastrooesophagale Erkrankung bedingt waren (unabhängig vom *Helicobacter-pylori*-Status). Peptisches Ulcus/Refluxoesophagitis musste innerhalb zwölf Monate vor Studienbeginn endoskopisch ausgeschlossen werden.

Die hauptsächlichen Ausschlusskriterien waren Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, Refluxoesophagitis (I–IV), Zollinger-Ellison-Syndrom, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, vorherrschende Reizdarmsymptomatik, Achalasie, chronische Pankreatitis, grosse chirurgische abdominale Eingriffe (ausgenommen: Hysterektomie / Appendektomie / laparoskopische Cholezystektomie), symptomatische Gallensteine, Leberinsuffizienz Child B und C, Überempfindlichkeit auf Artischockenblättereextrakt und andere Korbblütler, Einnahme anderer Medikamente zur Behandlung der dyspeptischen Beschwerden während der letzten zwei Wochen vor Studienbeginn (Protonenpumpen-Hemmer, H₂-Antagonisten, Antazida, Bismuth-Präparate, andere Phytotherapeutika) sowie die Einnahme von Antibiotika oder Immunsuppressiva.

Datenerhebung

Während der sechswöchigen Behandlungsdauer wurden drei Visiten (zu Beginn der Behandlung, während der Behandlung [Woche 3] und am Ende der Behandlung) durchgeführt. Die Visite Woche 3 konnte vom Arzt auch telefonisch durchgeführt werden.

Beurteilung Behandlungseffekt

Die Beurteilung des Behandlungseffekts erfolgte mit dem Digest-Fragebogen [12, 13]. Dabei handelt es sich um eine validierte, ärztliche Beurteilung von Symptomen während der vorangegangenen zwei Wochen gemäss Angaben der Patienten. Folgende Ziel- und Begleitsymptome wurden einzeln nach Häufigkeit, Schweregrad und Störung des Alltags beurteilt:

Zielsymptome:

Völlegefühl postprandial
Rasche Sättigung
Nausea
Erbrechen
Lokalisierter Schmerz in der Magengrube
Diffuser Schmerz in der Magengrube
Sodbrennen
Regurgitation
Aufstossen
Hunger/Nacht-Schmerz
Blähung

Begleitsymptome:

(unterer Verdauungstrakt)
Unterbauchschmerzen
Durchfall
Verstopfung

Zur Beurteilung der Symptomverbesserung wurde zusätzlich die globale Wirksamkeit der Studienmedikation durch den Arzt, den Patienten sowie der Vergleich zu früheren Behandlungen und der Zeitpunkt des Wirkungseintritts erhoben.

Einteilung in Responder/Non-Responder und Dyspepsie-Typen

Die dyspeptischen Beschwerden wurden bei allen Visiten mit dem Digest-Fragebogen [12, 13] erfasst. Die Symptome wurden nach den Kriterien 'Häufigkeit' (sechsstufige Skala von 'weniger als einmal pro Monat' bis 'täglich'), 'Schweregrad' (vierstufige Skala von 'leicht bis sehr stark') und 'Störung der täglichen Aktivitäten' (fünfstufige Skala von 'keine bis extrem stark') eingestuft.

Zur Einteilung der Patienten in Responder und Non-Responder wurden die Kriterien 'Häufigkeit' und 'Schweregrad' ausgewertet. Als Responder wurden diejenigen Patienten eingestuft, die bei der Abschlussvisite bei allen Zielsymptomen unter 'Häufigkeit' eine Symptomstärke von 'weniger als einmal pro Monat' bis '2–3-mal pro Monat' und beim 'Schweregrad' 'leicht' angaben. Als Non-Responder galten Patienten, die bei der Abschlussvisite unter 'Häufigkeit' bei einem oder mehreren Zielsymptomen 'einmal pro Woche' bis 'täglich' und beim 'Schweregrad' bei einem oder mehreren Zielsymptomen 'mässig' bis 'sehr stark' angaben.

Die Zuteilung der Patienten zu einem der Dyspepsie-Subgruppen erfolgte bei der Studienauswertung anhand des Digest-Fragebogens. Die Patienten wurden in folgende Dyspepsie-Typen eingeteilt:

- GOR (Gastro-Oesophagaler Reflux)-artige FD: Sodbrennen, Regurgitation, Aufstossen
- Ulkusartige FD: Hunger/Nachtschmerz, lokalisierter Schmerz in der Magengrube

- Dysmotilitätsartige FD: diffuser Schmerz in Magenrube, Aufstossen, Blähungen, Völlegefühl postprandial, rasche Sättigung

Patienten mit vorwiegend Unterbauchbeschwerden (Durchfall, Verstopfung, Unterbauchbeschwerden) oder vorwiegend funktionellem Erbrechen (Nausea, Erbrechen) gehörten nicht zur analysierten Studienpopulation. Bei der Auswertung wurden sie aber als spezielle Untergruppen mitberücksichtigt.

Beurteilung Verträglichkeit

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden die unerwünschten Ereignisse sowie die Anzahl der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ausgewertet.

Statistik

Die statistischen Analysen erfolgten nach dem Intent-to-Treat-Prinzip (beinhaltet sämtliche Patienten, die das Studienmedikament mindestens einmal eingenommen haben). Für das Erstellen des Responder-/Non-Responder-Profiles wurden alle Patienten mit einer Abschlussuntersuchung ausgewertet (n=160). Neun der 169 Patienten konnten wegen fehlenden Daten nicht ausgewertet werden.

Es wurde das Statistikprogramm WinSTAT, for Microsoft® Excel, Version 2001.1, verwendet. Ziel war, einen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit zwischen GOR-artiger, respektive ulkusartiger und dysmotilitätsartiger funktioneller Dyspepsie bestimmen zu können. Um einen Unterschied in den Ansprechraten zwischen zwei Dyspepsie-Subtypen von $\geq 20\%$ zu ermitteln (45% vs. 65%), war bei einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von 5% eine Stichprobengrösse von 140 Patienten notwendig. Unter der Berücksichtigung einer Drop-out-Rate von 10% sollten somit mindestens 155 Patienten rekrutiert werden. Es wurden dabei nicht alle Symptome, sondern nur Responder und Non-Responder gemäss obiger Definition ausgewertet, so dass bei gleichmässiger Verteilung ungefähr 45 Patienten pro Gruppe genügten. Die Therapien wurden mittels dem χ^2 -Trend-Test und dem Mehrfelder

Abb. 1. Disposition der Patienten n = 170.

Chi²-Test verglichen [14]. Als Signifikanzschwelle wurde die übliche zweiseitige Wahrscheinlichkeit $P < 0.05$ akzeptiert.

Resultate

Stichprobe

Im Laufe der Studie (Sept. 2001 bis Aug. 2002) wurden in 26 Arztpraxen 170 Patienten rekrutiert, 59 Männer und 111 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 47.7 ± 14.99 Jahren und einem Durchschnittsgewicht von $69.07 \text{ kg} \pm 13.45$. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren osteoartikuläre Leiden (Osteoporose, rheumatischer Formenkreis), arterielle Hypertonie, psychiatrische Leiden (vorwiegend Depressionen, Angstzustände), Kopfschmerzen/Migräne und metabolische Störungen (vorwiegend Hyperlipidämie). Die Begleitmedikation entsprach den genannten Begleiterkrankungen. Am häufigsten wurden Analgetika, Antihypertonika, Antidepressiva und Vitamine eingenommen.

Patientenkollektiv

Insgesamt nahmen 169 Patienten das Studienmedikament Hepa-S® ein (siehe **Abbildung 1**). Davon konnten 160 Patienten ausgewertet werden (Intent-to-Treat-Gruppe). 144 Patienten beende-

ten die Studie prüfplangemäss, während 25 Patienten (15%) aus folgenden Gründen die Studie frühzeitig abgebrochen haben: Wunsch des Patienten (4), ungenügende Wirksamkeit (8) und unerwünschte Wirkungen (13). Es gab elf grobe Protokollverletzungen. Bei den schweren Protokollverstössen handelte es sich um Folgendes: Anderes Medikament zur Behandlung dyspeptischer Beschwerden während der Studie (6), kein Medikament eingenommen oder dessen Einnahme abgebrochen (2), Refluxoesophagitis nachgewiesen (2), Prostatakarzinomoperation im Laufe der Studie (1).

Stratifikation nach Dyspepsie-Typen

Die Patienten wurden anhand der stärksten Ausprägung (Schweregrad) eines einzelnen Symptoms innerhalb des Digest-Fragebogens einem Dyspepsie-Typ zugeordnet. In **Tabelle 1** ist die Verteilung nach Dyspepsie-Typ dargestellt.

Vergleich des Effekts nach Dyspepsie-Typen

Die Verteilung nach Schweregrad der Symptome (respektive Anteil Responder/Non-Responder) innerhalb der verschiedenen Dyspepsie-Subtypen bei der Abschlussvisite ist in **Abbildung 2**

Tab. 1. Verteilung nach Dyspepsie-Typ anhand der stärksten Ausprägung der Symptome (n=160)

FD-Typ	Anzahl
Dysmotilitätsartig	70
GOR-artig	41
Ulkusartig	29
Unterbauchbeschwerden	13
Funktionelles Erbrechen	7

dargestellt. Dabei wurden jeweils in einer Subgruppe diejenigen Patienten als Responder eingestuft, die keine oder nur leichte Symptome bei der Abschlussvisite zeigten. Diejenigen Patienten, deren Symptome bei der Abschlussvisite mässig, stark oder sehr stark waren, wurden den Non-Respondern zugeteilt.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.058$) betreffend Ausprägung der Symptome innerhalb der Dyspepsie-Subtypen bei Abschluss

der Behandlung. Der Responder-Anteil lag bei allen Subtypen mit Ausnahme von der Gruppe 'Unterbauchbeschwerde(n)' über 60 % ($p=0.058$). Insgesamt zeigte sich klar, dass alle Subgruppen mit Ausnahme der Gruppe von FD-Patienten mit zusätzlichen 'Unterbauchbeschwerde(n)' von der Behandlung mit Artischockenblättereextrakt profitieren konnten.

Therapie-Effekt Gesamtkollektiv (unabhängig vom Dyspepsie-Typ)

Von mehr als der Hälfte der Patienten wurden bei Studieneinschluss (Visite 1) nachfolgende Symptome (unabhängig von der Ausprägung) angegeben: postprandiales Völlegefühl, Blähungen, Nausea, rasche Sättigung, diffuser Schmerz in Magengrube und Aufstossen. Die restlichen Symptome wurden von weniger als der Hälfte der Patienten angegeben.

Bei 13 (von 14) Symptomen wurde bei Abschluss der Studie eine signifikante Reduktion der Ausprägung bezüglich Schweregrad im Vergleich zu

Visite 1 festgestellt (siehe **Abbildung 3**). Lediglich bei Durchfall war die Reduktion bei Visite 3 nicht signifikant.

Wirkungseintritt und Beurteilung der globalen Wirksamkeit durch Patienten und Ärzte

74% (125) der Patienten gaben eine Besserung an, die durchschnittlich nach 11.4 ± 7.0 Tagen eintrat. Die Wirksamkeit des Präparates wurde von 71.6% (121) der Patienten respektive 75% (21) der Ärzte als gut oder sehr gut eingestuft. Der Dyspepsie-Subtyp hatte keinen signifikanten Einfluss auf die globale Beurteilung der Wirksamkeit durch Patienten und Ärzte.

Wirksamkeit im Vergleich zu früheren Behandlungen

Von den insgesamt 101 vorbehandelten Patienten haben 71.3% (72) die Behandlung im Vergleich zur früheren Behandlung als 'eher oder erheblich besser' eingestuft. Bei der Beurteilung der Wirksamkeit im Vergleich zu früheren Behandlung hatte der Dyspep-

*Fehlende Daten = 9, es wurden alle Patienten mit Abschlussuntersuchung ausgewertet, auch vorzeitige Studienabbrüche. Im Fall von Studienabbruch wurde die letzte Visite als Abschlussvisite ausgewertet.

Abb. 2. Verteilung nach Schweregrad der Symptome bei Abschlussvisite.

Abb. 3. Vergleich der Symptome nach Schweregrad bei Visite 1 (V1) und Visite 3 (= Abschlussvisite, V3)

sie-Subtyp einen signifikanten Einfluss. Die Prüfmedikation wurde als ‚eher oder erheblich besser‘ als die frühere Therapie eingestuft bei 33 von 44 Patienten (75%) mit dysmotilitätsartiger Dyspepsie, bei 17 von 28 der Patienten (61%) mit GOR-artiger Dyspepsie, bei sieben von 17 Patienten (41%) mit ulkusartiger Dyspepsie und bei sieben von zehn Patienten mit Unterbauchschmerzen(n) und bei den beiden Patienten mit funktionellem Erbrechen.

Verträglichkeit

Insgesamt wurden 50 unerwünschte Ereignisse von 36 (21.3%) Patienten gemeldet, wovon bei 19 Ereignissen ein kausaler Zusammenhang mit dem Prüfmedikament als möglich erachtet wurde. Mehr als die Hälfte der unerwünschten Ereignisse (28 der 50, von 21 Patienten gemeldet) waren nicht gravierende gastrointestinale Beschwer-

den. In zwölf Fällen entsprach das gastrointestinale unerwünschte Ereignis einem Ziel- oder Begleitsymptom, das während der Studie neu auftrat. In zehn der 28 Fälle hatte das gastrointestinale unerwünschte Ereignis eine andere Symptomatik (z.B. Magenbrennen, Borborygmen, Magendarmgrippe, Bauchkrämpfe, u.s.w.). In zwei unerwünschten Ereignissen mit vermutetem Kausalzusammenhang handelte es sich um ‚trockene Haut‘ und Schulter-, Rücken- und Kniegelenkschmerzen. Schwerwiegende Ereignisse wurden keine gemeldet. Bei 13 Patienten (7.7%) führte ein unerwünschtes Ereignis zum Therapieabbruch. Dabei handelte es sich ebenfalls bis auf eine Ausnahme (Muskel- und Gelenkschmerzen) um unerwünschte Ereignisse digestiver Natur, wobei nur bei einem unerwünschten Ereignis (wiederholtes Erbrechen) ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament

bejaht wurde. Das Studienmedikament hatte keinen Einfluss auf Körpergewicht, Herzfrequenz und Blutdruck.

Diskussion

74% der 169 behandelten Patienten gaben eine Besserung ihrer dyspeptischen Beschwerde(n) an. Diese Besserung reflektierte sich in einer Reduktion der Häufigkeit und des Schweregrads der Symptome sowie in einer geringeren beschwerde(n)-bedingten Störung der täglichen Aktivitäten. Ähnliche Resultate zeigten sich in einer prospektiven multizentrischen Anwendungsbeobachtung während einer Behandlungsdauer von sechs Monaten bei 203 Patienten mit dyspeptischen Beschwerden von FINTLMANN und PETROWICZ (1998) sowie in einer von MARAKIS et al. (2002) veröffentlichten offenen Studie an rund 500

Patienten mit zwei Dosierungen [2, 5].

Auch die kürzlich publizierte plazebokontrollierte Studie von HOLTSMANN et al. (2003) erzielte gleichlautende Befunde. In dieser sechswöchigen Studie wurde eine signifikante Verbesserung mit Artischockenblättereextrakt gegenüber Plazebo anhand der globalen Beschwerdebesserung dyspeptischer Symptome gezeigt. Die Verbesserung gegenüber Plazebo wurden vor allem bei den Symptomen Völlegefühl, Flatulenz und rasche Sättigung gezeigt, wo eine Abnahme der Symptomstärke um 32%, 29% und 41% erreicht werden konnte [7]. In unserer Studie wurden die Überlegenheit in den Bereichen Völlegefühl, Blähungen, Nausea, rasche Sättigung sowie lokalisierte und diffuser Schmerz in der Magengrube gezeigt (55–70%).

Ein grosser Anteil (71%) der vorbehandelten Patienten beurteilte die Prüfmedikation als 'eher besser' (27%) oder 'erheblich besser' (44%) als die frühere Therapie, besonders Patienten mit dysmotilitätsartiger Dyspepsie. Bezogen auf den globalen Erfolg und auf die Einzelsymptome scheint jedoch der Dyspepsie-Subtyp keinen spezifischen Einfluss auf die Therapie mit der Prüfmedikation zu haben. Patienten mit dyspeptischen Beschwerden jedes Dyspepsie-Subtyps profitierten von der Behandlung mit dem Artischockenblättereextrakt. Patienten, die neben dyspeptischen Beschwerden zusätzlich mässig starke Unterbauchbeschwerden aufzeigten, sprachen weniger gut auf die Therapie an. Ähnliche Resultate wurden in der Studie von HOLTSMANN et al. (2003) gezeigt: Die Analyse der Dyspepsiepatienten ohne Unterbauchbeschwerden (reizdarmähnliche Symptome) profitierten mehr von der Therapie als Patienten, die solche zusätzlichen Symptome aufwiesen [7].

Verschiedene klinische Studien und Anwendungsbelege mit Artischockenextrakt zeigten eine sehr gute Verträglichkeit [2–5]. In unserer Studie ergaben sich mit 50 unerwünschten Ereignissen (von 36 Patienten) auf 144 ausgewertete Patienten (35%) prozentual gleich viele unerwünschte Ereignisse wie in der plazebokontrollierten Studie von HOLTSMANN et al. (2003), in der 45 unerwünschte Ereignisse (von

29 Patienten) auf 129 mit dem Artischockenextrakt behandelten Patienten auftraten. In der Plazebogruppe traten auf 115 Patienten 25 unerwünschte Ereignisse von 18 Patienten auf (22%) [7]. In unserer Studie stuften von den 21 Patienten, bei denen insgesamt 28 gastrointestinale unerwünschte Ereignisse vorgekommen sind, acht Patienten die Wirksamkeit als gut bis sehr gut ein. 13 Patienten brachen die Studie wegen einem unerwünschten Ereignis (wie z. B. verstärktes Magengraben, Brechdurchfall, Bauch- und Flankenbeschwerden) ab, wovon fünf anschliessend auf andere Medikamente, wie z. B. Protonen-Pumpen-Hemmer wechselten. Acht Patienten, die die Studie abgebrochen haben, taten dies aufgrund 'ungenügender Wirkung'.

Zur Zeit stehen wenige pharmakologische Therapien zur Verfügung. Antazida, H₂-Antagonisten, Prokinetika und Protonen-Pumpen-Hemmer sind zwar wirksamer als Plazebo, die Daten stammen aber oft aus Studien mit ungenügendem Studiendesign [15]. Die Erradikation von *Helicobacter pylori* ist nur erfolgreich bei positivem Befund. Der Erfolg nach einem Jahr ist aber nur etwa 10% besser als beim Plazebo. Insgesamt lassen unsere Resultate den Schluss zu, dass der Artischockenblättereextrakt LI 220 aufgrund der Besserung der Beschwerden bei 74% der behandelten Patienten und seines guten Verträglichkeitsprofils für Dyspepsie-Patienten als Alternative zu den üblicherweise gegebenen funktionelle Dyspepsie eingesetzten Medikamenten empfohlen werden kann.

Danksagung

Diese Studie entstand im Auftrag von Medichemie Bioline AG Schweiz und wurde durch PFC Pharma Focus Consultants AG durchgeführt.

Wir möchten uns bei den Ärzten und Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, herzlich bedanken. Unser Dank geht ebenfalls an Herrn Dr. Timo Windeck für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Literatur

1. Wegener T, Fintelmann V. Pharmakologische Eigenschaften und therapeutisches Profil der Artischocke. Wien Med Wochenschr. 1999; 149: 241–7.
2. Fintelmann V, Petrowicz O. Langzeitanwendung eines Artischocken-Extraktes bei dyspeptischem Symptomkomplex. Naturamed. 1998; 13(9): 17–26.
3. Englisch W, Beckers Ch, Unkauf M, Ruepp M, Zinserling V. Efficacy of artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. Arzneim.-Forsch./ Drug Res. 2000; 50(3): 260–265.
4. Fintelmann V. Antidyspeptische und lipidsenkende Wirkungen von Artischockenblättereextrakt. Z. Allg. Med. 1996; 72: 3–19.
5. Marakis G, Walker AF, Middleton RW, Booth JCL, Wright J, Pike DJ. Artichoke leaf extract reduces mild dyspepsia in an open study. Phytomedicine 2002; 9(8): 694–9.
6. Kirchhoff R, Beckers Ch, Kirchhoff G, Trinczek-Gärtner H, Petrowicz O, Reimann H J. Steigerung der Cholerese durch Artischockenextrakt – Ergebnisse einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie. Ärztliche Forschung 1993; 40: 1–12.
7. Holtmann G, Adam B, Haag S, Collet W, Grunewald E, Windeck T. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18(11–12): 1099–105.
8. Becker S R.: *Cynara scolymus* L. – Die Artischocke. Schweiz. Zschr. Ganzheitsmedizin 2000; 12: 41–47.
9. Brown J E, Rice-Evans C A. Luteolin-rich artichoke extract protects low density lipoprotein from oxidation in vitro. Free Radical Research 1998; 29: 247–255.
10. Gebhardt R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by Artichoke (*Cynara scolymus* L.) extract. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1998; 286: 1122–1128.
11. Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2004.
12. Meier R, Beglinger C, Moser N, Meyer M, Brignoli R: Validierung des 'Digest-Fragebogens' auf Konsistenz und Reproduzierbarkeit bezüglich Oberbauchsymptomen. Schweiz. Med. Wochenschr. 1998; 128: 880–886.
13. Stanghellini V (Ed.). The domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST): an International Comparative Study of the Prevalence and Impact of Gastrointestinal Symptoms. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1999, 34, Suppl. 231: 1–54.
14. Kirkwood BR, Further Methods for contingency tables (Chapter XIV) in Essentials of medical statistics. Blackwell Scientific publications, London, 1988; 102–104.
15. Talley NJ, Update on the role of drug therapy in Non-ulcer dyspepsia. Reviews in gastroenterol. Disorders. (2003) 3(1): 25–30.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Rémy Meier
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Liestal
Rheinstrasse 26, CH-4410 Liestal
Tel. 0041 61 925 2187
Fax 0041 61 925 2804
remy.meier@ksli.ch