

Diskussionsbeitrag aus dem
Fachbereich Wirtschaftswissenschaften
Universität Duisburg-Essen
Campus Essen

Nr. 177

September 2009

Festlegung von Erstattungspreisen für Arzneimittel zur Behandlung der
Gastroösophagealen Refluxkrankheit

- Eine Machbarkeitsstudie zur „Modellbeschreibung und Methodik für die
Festlegung von Erstattungspreis-Korridoren im generikafähigen GKV-
Markt“ des Bundesverbandes der Arzneimittelhersteller (BAH) –

Version 1.0

Dr. Pamela Aidelsburger, Diana Benkert, Dr. Dr. Anja Neumann,
Prof. Dr. Dea Niebuhr, Prof. Dr. Jürgen Wasem

Festlegung von Erstattungspreisen für Arzneimittel zur Behandlung der Gastroösophagealen Refluxkrankheit

- Eine Machbarkeitsstudie zur „Modellbeschreibung und Methodik
für die Festlegung von Erstattungspreis-Korridoren im
generikafähigen GKV-Markt“ des Bundesverbandes der
Arzneimittelhersteller (BAH) -**

Version 1.0

28. September 2009

Dr. Pamela Aidelsburger¹

Diana Benkert¹

Dr. Dr. Anja Neumann²

Prof. Dr. Dea Niebuhr³

Prof. Dr. Jürgen Wasem²

¹ CAREM GmbH

² Alfried Krupp von Bohlen und Halbach Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement,
Universität Duisburg-Essen

³ Hochschule Fulda, FB Pflege und Gesundheit

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungs- und Akronymverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	7
A Einleitung	11
A.1 Projekthintergrund	11
A.2 Regelungen im GKV-Arzneimittelmarkt	12
A.2.1 Festbeträge	12
A.2.2 Rabattverträge	12
A.3 Beschreibung des Erstattungspreis-Korridor-Modells	15
B Projektziel	17
C Medizinischer Hintergrund zu magensäurebedingten Erkrankungen	19
C.1 Epidemiologie und Definitionen	19
C.2 Ursachen	20
C.3 Diagnostik	20
C.4 Medikamentöse Therapien	20
C.4.1 Protonenpumpeninhibitoren	21
C.4.2 H2-Blocker	21
C.4.3 Sonstige Therapiemöglichkeiten	22
C.5 Gesundheitsökonomische Aspekte	22
D Nutzenbewertung	23
D.1 Methodik	23
D.2 Ergebnisse	24
D.2.1 Protonenpumpeninhibitoren im Vergleich mit H2-Blocker	24
D.2.2 H2-Blocker im Vergleich miteinander	25
D.2.3 Protonenpumpeninhibitoren im Vergleich miteinander	25
D.2.4 Sucralfat im Vergleich mit H2-Blocker oder Protonenpumpeninhibitoren	25
D.3 Schlussfolgerungen	26
E Bestimmung adäquater GKV-Erstattungspreise	27
E.1 Darstellung aller Präparate in einer Punktwolke	27
E.2 Festlegung der Korridoruntergrenze	31
E.3 Bestimmung der Anzahl der Erstattungspreis-Korridore	31
E.4 Festlegung der Höhe der Erstattungspreis-Korridore	31
E.4.1 Festlegung der Höhe der Erstattungspreis-Korridore entsprechend des vereinfachten Modells	32
E.4.2 Alternative Vorgehensweise zur Festlegung der Höhe der Erstattungspreis-Korridore	37
F Allgemeine Überlegungen zur Machbarkeit	41
G Schlussfolgerung	44
Literatur	45
Anhang:	48

Bericht zur Nutzenbewertung	48
Bericht zum BAH Modell.....	148

Abkürzungs- und Akronymverzeichnis

Abschn.	Abschnitt
AGA	American Gastroenterological Association
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BAH	Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V.
Bspw.	beispielsweise
BKK	Betriebskrankenkasse
BSSichG	Beitragsatzsicherungsgesetz
bzw.	beziehungsweise
CHF	Schweizer Franken
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DDD	Defined Daily Dose
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ERD	erosive Refluxkrankheit
€	Euro
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-WSG	GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz
GRG	Gesundheits-Reformgesetz
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
ICD	International Classification of Diseases
Insb.	insbesondere
IKK	Innungskrankenkasse
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
Mio	Million
mg	Milligramm
NAV-Virchow-Bund	Verband der niedergelassenen Ärzte Deutschlands e.V.
NERD	nicht-erosive Refluxkrankheit
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSAID	nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente
o. g.	oben genannte
PDD	Prescribed Daily Dose
Pkg	Packung
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
US \$	US Dollar
VdAK	Verband der Angestellten Krankenkassen e.V.
www	World Wide Web
z. B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterscheidung in primäre und sekundäre Nutzenkriterien	15
Tabelle 2: Therapeutische Arzneistoffe und Anzahl der Präparate für die Indikation GERD auf dem deutschen Markt (Stand Juli 2009)	17
Tabelle 3: PDD, DDD und empfohlene Tagesdosierungen für PPI, H2-Blocker und Sucralfat	28
Tabelle 4: Definition der Höhe des Erstattungspreis-Korridors über Winkel	32
Tabelle 5: Verhältnis des Herstellerabgabepreis zur Anzahl PDD pro Packung	37
Tabelle 6: Verhältnis des Herstellerabgabepreises zur Anzahl von Tagesdosierungen für PPI	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entscheidungsalgorithmus zur Bestimmung des Erstattungspreis-Korridors	16
Abbildung 2: Darstellung der Punktwolke mit allen Präparaten in der Indikation GERD	29
Abbildung 3: Vergrößerte Darstellung der Punktwolke mit allen Präparaten in der Indikation GERD..	30
Abbildung 4: Ableitung von Erstattungspreis-Obergrenzen für PPI: schmaler, mittlerer und breiter Korridor (Alternative 1).....	33
Abbildung 5: Ableitung von Erstattungspreis-Obergrenzen für PPI: schmaler, mittlerer und breiter Korridor (Alternative 2).....	34
Abbildung 6: Ableitung der Erstattungspreis-Obergrenzen für H2-Blocker/Sucralfat	35
Abbildung 7: Darstellung der Erstattungspreis-Korridore von PPI (Alternative 1) und H2- Blockern/Sucralfat.....	36
Abbildung 8: Ableitung von Erstattungspreis-Obergrenzen für PPI: Alternative Optionen	39
Abbildung 9: Ableitung von Erstattungspreis-Obergrenzen für H2-Blocker: Alternative Optionen	40

Zusammenfassung

Hintergrund

Der generische Arzneimittelmarkt im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland ist durch ein Nebeneinander von zentraler Preisregulierung wie dem Festbetragssystem und dem dezentralen Preismechanismus des Rabattvertragssystems gekennzeichnet. Seit dem Inkrafttreten des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) kommt den Rabattverträgen eine stärkere Bedeutung zu, indem sich die Anreize für Krankenkassen und Hersteller Rabattverträge abzuschließen verändert haben. Allerdings bestehen Zweifel, ob mit dem Rabattvertragssystem ein mittel- oder langfristig funktionsfähiger Wettbewerb bestehen bleiben kann. Auch werden mögliche negative Auswirkungen auf Versorgungsqualität und Compliance kritisch diskutiert.

Der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) hat daher einen Alternativvorschlag zur Preis- und Erstattungsregulierung für den patentfreien Arzneimittelmarkt in der GKV gemacht (vgl. Anhang). In diesem „Erstattungspreis-Korridor-Modell“ zur Ablösung der Rabattverträge und Deregulierung des GKV-Generikamarktes“ entfallen die bisherigen Regulierungsinstrumente Festbeträge und Rabattverträge. Stattdessen ist die Festlegung eines Erstattungspreis-Korridors vorgesehen, in dem zwischen einer Ober- und einer Untergrenze die adäquaten GKV-Erstattungspreise angesiedelt sind. Der Ansatz greift dabei den auf der freien Preisbildung der Hersteller beruhenden Wettbewerbsgedanken auf, um diesem innerhalb des Korridors Raum zu bieten. Dabei werden jedoch bestimmte Vorkehrungen getroffen, um die Preispolitik der Hersteller im oberen wie im unteren Bereich zu steuern.

Projektziel

In dem hier berichteten Projekt soll die grundsätzliche Machbarkeit des vom BAH entwickelten Modells – auch im Hinblick auf einen vertretbaren Zeit- und Ressourcenaufwand – am Beispiel einer Indikation untersucht werden.

Methodik

Als Zielindikation der Machbarkeitsstudie wird die Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) festgelegt. Manifestationen der GERD sind die nicht-erosive Refluxkrankheit (NERD) und die erosive Refluxkrankheit (ERD).

Zunächst wurde eine, den Modellvorgaben angepasste, vergleichende Bewertung möglicher medikamentöser Therapien in der ausgewählten Indikation vorgenommen. Dabei wurden ausschließlich systematische Reviews und HTAs berücksichtigt, die RCTs zum Vergleich der Wirkstoffe Protonenpumpeninhibitoren, H2-Blocker und Sucralfat bei erwachsenen Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit untersuchten. Die Bewertung der Qualität der Sekundärliteratur erfolgte anhand des validierten Qualitätsindex für systematische Übersichten von Oxman und Guyatt. Die relevanten Daten der eingeschlossenen Reviews wurden extrahiert und zusammengefasst.

Zur Festlegung - wie im Modell beschrieben - eines oder mehrerer Korridore, in denen zwischen einer Unter- und Obergrenze adäquate GKV-Erstattungspreise zu finden sind, wurden zunächst alle Präparate, die in der Indikation GERD Anwendung finden, in einem Diagramm dargestellt, wobei auf der Y-Achse des Koordinatensystems der Herstellerabgabepreis in Euro für alle Packungen und auf der X-Achse die Wirkstoffmenge pro Packung abgebildet wurden. Die Korridoruntergrenze wird durch eine Gerade durch den Nullpunkt und das Präparat mit dem günstigsten Verhältnis aus Herstellerabgabepreis und Anzahl PDD/Pkg gebildet.

Entsprechend den methodischen Vorgaben des BAH-Modells folgt die Festlegung der Höhe eines Erstattungspreis-Korridors einem Entscheidungsalgorithmus. Die Nutzenbewertung unterscheidet im BAH-Modell zwischen einem primären und einem sekundären Nutzen. Der Nutzen entscheidet dabei über die Breite des Korridors, d. h. das Spektrum der uneingeschränkt erstattungsfähigen Präparate. Die Anzahl der Erstattungspreis-Korridore wird aufgrund der Berücksichtigung des Nutzens zwischen Wirkstoffklassen festgelegt, die bei Feststellung eines Nutzenunterschiedes zu der Bildung von getrennten Erstattungspreis-Korridoren führt („wirkstoffbezogene Segmentierung“). In der Machbarkeitsstudie werden im Folgenden zwei unterschiedliche Herangehensweisen geprüft: In einer ersten Alternative wird innerhalb einer Wirkstoffklasse entschieden, ob ein Unterschied hinsichtlich primärer oder sekundärer Nutzenkriterien zwischen unterschiedlichen Präparaten vorliegt. Abhängig von dem vorliegenden Nutzenprofilen wird unter Verwendung von definierten Steigungswinkeln ein verschieden hoher Korridor – und damit die Erstattungspreis-Obergrenze - festgelegt. In der zweiten Alternative werden ausgehend von mathematischen Kenngrößen (Mittelwert, Maximum, Quartilen) verschiedene Optionen aufgezeigt, wie die Erstattungspreis-Obergrenze festgelegt werden kann; Unterschiede im sekundären Nutzen werden hier erst nach Festlegung der Erstattungspreis-Obergrenze berücksichtigt.

Ergebnisse

Im Rahmen der Nutzenbewertung konnten nach der Qualitätsbewertung drei systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen werden. Danach sind Protonenpumpeninhibitoren im Vergleich mit H2-Blockern zu allen primären Zielgrößen (Heilungsraten, Verbesserung der Symptomatik, Nebenwirkungen) statistisch signifikant überlegen. Protonenpumpeninhibitoren im Vergleich miteinander weisen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede auf. Lediglich in der doppelten Dosierung von Esomeprazol im Vergleich mit den Standarddosierungen der anderen Protonenpumpeninhibitoren sind die Unterschiede zu nahezu allen Zielparametern statistisch signifikant zugunsten von Esomeprazol, aber von geringer klinischer Relevanz. H2-Blocker sind – bezogen auf die Wirkstoffe Ranitidin und Cimetidin – miteinander statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Interventionsvergleiche von Sucralfat mit PPIs konnten nicht identifiziert werden. Zwischen den Heilungsraten bei den Wirkstoffen Ranitidin und Cimetidin im Vergleich mit Sucralfat besteht in der Akuttherapie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Korridoruntergrenze wird im vorliegenden Beispiel durch eine Gerade durch den Nullpunkt und einen H2-Blocker gebildet, der das günstigste Verhältnis zwischen Herstellerabgabepreis und Anzahl PDD/Pkg aufwies. Da die PPIs einen zusätzlichen primären Nutzen, Sucralfat jedoch keinen zusätzlichen primären Nutzen im Vergleich zu H2-Blockern zeigt, müssen zwei Korridore zur

Festlegung von zwei Erstattungspreis-Obergrenzen festgelegt werden. Da sich im Vergleich zwischen Sucralfat und H2-Blockern kein Zusatznutzen nachweisen ließ, werden alle Präparate mit dem Wirkstoff Sucralfat in eine gemeinsame Gruppe mit den H2-Blockern eingeschlossen. Da in der Nutzenbewertung hinsichtlich des sekundären Nutzens weder in der Gruppe der PPIs noch in der Gruppe der H2-Blocker/Sucralfat Unterschiede zwischen den Präparaten nachgewiesen werden konnten, resultiert in der Festlegung der Höhe der Erstattungspreis-Korridore über Winkel jeweils ein schmaler Erstattungspreis-Korridor. Das Modell sieht prinzipiell drei Korridorkategorien vor: Ein mittelgroßer bzw. breiter Korridor wäre dann gewählt worden, wenn die Nutzenbewertung entsprechende sekundäre bzw. primäre Nutzenunterschiede gezeigt hätte.

In der alternativen Option wurden als mögliche Grenzen zur Festlegung der Höhe des Erstattungspreis-Korridors das 75 %-Quartil, ein 25 % Abschlag auf das Maximum des Verhältnisses von Herstellerabgabepreis/PDD pro Pkg, sowie ein 50 % Aufschlag auf das mittlere Verhältnis gewählt. In einem weiteren Schritt muss dann entschieden werden, ob Präparate, die von der Erstattungspreis-Obergrenze nicht eingeschlossen sind, einen sekundären Nutzen aufweisen, der einen entsprechend höheren Preis rechtfertigt der somit erstattet wird. Die Nutzenbewertung konnte jedoch keinen sekundären Nutzen zwischen den Präparaten in der Gruppe der PPIs und H2-Blocker/Sucralfat aufzeigen.

Allgemeine Überlegungen zur Machbarkeit

Die Machbarkeit des Erstattungspreis-Korridor-Modells wurde in der vorliegenden Studie am Beispiel der Arzneimittel zur Behandlung der GERD überprüft. Die Machbarkeitsstudie war in zwei methodische Arbeitspakete unterteilt. Zunächst erfolgte eine systematische Aufarbeitung der Evidenz aus der Sekundärliteratur zum Nutzen unterschiedlicher Arzneimittel. Darauf basierend wurde der Entscheidungsalgorithmus des Modells angewendet um Erstattungspreis-Obergrenzen abzuleiten.

In Abwägung zwischen zeitlichen (und auch finanziellen) Ressourcen und der Vollständigkeit der systematischen Aufarbeitung der Evidenzlage wurde die beschriebene Literaturrecherche ausschließlich auf der Grundlage von Sekundärliteratur in einem eng begrenzten Zeitraum aufgebaut. Dieses Vorgehen hat im vorliegenden Projekt keine erkennbaren Probleme hervorgerufen, sollte aber bei Verwendung in anderen Indikationen immer kontrolliert und ggf. auch modifiziert werden. Zur Bestimmung der Wirkstoffmenge pro Packung wurden die vorhandenen Angaben zu den PDD herangezogen. Eine Verwendung der DDDs führt zu veränderten Ergebnissen, da sich die Angaben zu den PDD sowohl von der empfohlenen Tagesdosierung als auch den DDD unterscheiden.

In der vorliegenden Machbarkeitsstudie werden verschiedene Vorgehensweisen zur Festlegung der Erstattungspreis-Obergrenze untersucht und berichtet. Soll das Modell vom Gesetzgeber umgesetzt werden, ist eine Entscheidung zwischen den beschriebenen Optionen notwendig.

Da die Nutzenbewertung aus Gründen der praktischen Durchführbarkeit nur für eine Zielindikation erfolgte, wurde abschließend überprüft, ob die ermittelte Preisuntergrenze und Erstattungspreis-Obergrenze für alle Indikationen anwendbar ist, oder ob sich mit Einschluss der für die Indikation GERD ausgeschlossenen Präparate (alle Präparate mit den Wirkstoffen Pirenzepin und Omeprazol 40 mg) wesentliche Änderungen ergeben. Die Überprüfung zeigte keine Änderungen in der

Preisuntergrenze, Veränderungen in der Gruppe der H2-Blocker/Sucralfat sowie keine Änderung in der Preisuntergrenze für PPI, so dass auch die Lage der eingezeichneten Winkel unverändert bleibt. Auch bei Umsetzung in die gesundheitspolitische Praxis wird es vielfach nicht möglich sein, die Nutzenbewertung für alle Indikationen durchzuführen, für die die Arzneimittel verordnet werden; eine entsprechende anschließende Überprüfung der Ergebnisse für die zunächst nicht einbezogenen Indikationen erscheint machbar.

Sowohl die methodische Diskussion um die Verwendung von PDD oder DDD, wie auch die Beschränkung der Analyse auf eine Zielindikation sind generelle Probleme, die im Kontext jeglicher pharmakoökonomischer Anwendungen auftreten. Die Beurteilung dieser Fragestellungen war nicht Gegenstand der vorliegenden Machbarkeitsstudie.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung zeigen, dass PPIs im Vergleich mit H2-Blockern zu allen primären Zielgrößen statistisch signifikant wirksamer sind. PPIs im Vergleich miteinander zeigen, mit Ausnahme von Esomeprazol, keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Zur Festlegung der Erstattungspreis-Obergrenzen werden in der Machbarkeitsstudie verschiedene Vorgehensweisen untersucht. Präparate, die nicht innerhalb des Erstattungspreis-Korridors liegen werden von der GKV nur bis zur Höhe der jeweiligen Preisobergrenze erstattet. Die Differenz zwischen dem Präparatepreis und der Erstattungspreisobergrenze wird vom Patienten im Wege eine Aufzahlung geleistet. Aus den Ergebnissen lässt sich eine grundsätzliche praktische Machbarkeit des Modells ableiten. Die Machbarkeitsstudie unterliegt jedoch Limitationen (z. B. nur eine Indikation, Verwendung der PDDs), die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen und in einer Diskussion erläutert wurden. Der zu leistende Zeit- und Ressourcenaufwand, der mit der Umsetzung einhergeht, ist mit Blick auf die pharmapolitische Praxis in Deutschland als adäquat einzustufen.

A Einleitung

A.1 Projekthintergrund

Der generische Arzneimittelmarkt im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland ist durch ein Nebeneinander von zentraler Preisregulierung wie dem Festbetragssystem und dezentralen Preisverhandlungen wie dem Rabattvertragssystem gekennzeichnet. Seit dem Inkrafttreten des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) kommt den Rabattverträgen eine stärkere Bedeutung zu, indem sich die Anreize für Krankenkassen und Hersteller Rabattverträge abzuschließen verändert haben. Allerdings bestehen Zweifel, ob mit dem Rabattvertragssystem ein mittel- oder langfristiger funktionsfähiger Wettbewerb bestehen bleiben kann.

Der Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH) hat daher einen Alternativvorschlag (Erstattungspreis-Korridor-Modell zur Preis- und Erstattungsregulierung für den patentfreien Arzneimittelmarkt in der GKV gemacht (siehe Anhang). In dieser „Modellbeschreibung und Methodik für die Festlegung von Erstattungspreis-Korridoren im generikafähigen GKV-Markt“ entfallen die bisherigen Regulierungsinstrumente Festbeträge und Rabattverträge. Stattdessen ist die Festlegung eines Erstattungspreis-Korridors vorgesehen, in dem zwischen einer Ober- und einer Untergrenze die adäquaten GKV-Erstattungspreise angesiedelt sind. Präparate, deren Preis oberhalb der Erstattungspreis-Obergrenze liegt, sind ähnlich wie im derzeitigen Festbetragssystem für GKV-Versicherte nur durch eine Aufzahlung in Höhe der Preisdifferenz erhältlich; ein vollständiger Ausschluss teurerer Arzneimittel findet demgegenüber (anders als bei den Rabattverträgen aktuell) nicht statt.

Damit das Erstattungspreis-Korridor-Modell in der gesundheitspolitischen Reformdebatte weiter verfolgt werden kann, ist es notwendig, seine grundsätzliche technische Umsetzbarkeit sowie den benötigten Zeit- und Ressourcenaufwand zu überprüfen. Der BAH hat daher den Lehrstuhl für Medizinmanagement der Universität Duisburg-Essen (Lehrstuhlinhaber Prof. Dr. Jürgen Wasem) in Kooperation mit der CAREM GmbH und Frau Prof. Dr. Niebuhr (Hochschule Fulda) mit der Überprüfung der Machbarkeit des vom BAH entwickelten Modells beauftragt. Mit diesem Bericht wird die Machbarkeitsstudie vorgelegt. Der Bericht ist wie folgt aufgebaut:

Zunächst wird in Abschn. A des Berichts die Ausgangslage zur derzeit geltenden Regulierung der Preisfindung auf dem Generikamarkt dargestellt und anschließend das Erstattungspreis-Korridor-Modell des BAH beschrieben. Nach Skizzierung des Projektziels (Abschn. B) und des medizinischen Hintergrundes der für die Machbarkeitsstudie ausgewählten Erkrankung (Abschn. C), stellen wir in Abschn. D die Ergebnisse der Nutzenbewertung dar (ein ausführlicher Bericht zur Nutzenbewertung findet sich im Anhang). In Abschn. E werden für das Anwendungsbeispiel GKV-Erstattungspreise ermittelt. In Abschn. F werden Überlegungen zur Ausweitung auf alle Indikationen und allgemeine Überlegungen vorgestellt, Abschn. G zieht ein Fazit.

A.2 Regelungen im GKV-Arzneimittelmarkt

Folgender Abschnitt erläutert zwei wesentliche Regulierungsinstrumente, die insbesondere auf den generischen Arzneimittelmarkt in Deutschland einwirken.

A.2.1 Festbeträge

Festbeträge sind in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Preisobergrenzen für die Erstattung von Arzneimitteln (<http://www.g-ba.de/institution/sys/faq/11/>). Erstmals eingeführt wurden Festbeträge für Arzneimittel mit Inkrafttreten des Gesundheits-Reformgesetzes (GRG) im Jahr 1989 um den Anstieg der Arzneimittelausgaben zu begegnen. Die gesetzliche Grundlage findet sich in den § 35 SGB V.

Die Umsetzung der Festbetragsregelung erfolgt in zwei aufeinander aufbauenden Schritten. In einem ersten Schritt legt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Arzneimittelgruppen fest, für die Festbeträge festgesetzt werden können. Dies sind Arzneimittel (1) mit denselben Wirkstoffen, (2) deren Wirkstoff pharmakologisch-therapeutisch, insbesondere chemisch, und dabei gleichzeitig auch hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkung vergleichbar ist und (3) die nicht hinsichtlich ihrer Wirkstoffe, aber hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkung vergleichbar sind (§ 35 Abs. 1 SGB V). In einem zweiten Schritt wird der jeweilige Festbetrag vom GKV-Spitzenverband festgesetzt bis zu dessen Höhe die Krankenkassen die Kosten tragen (zentrale Erstattungs- und Preisregulierung).

Die pharmazeutischen Unternehmen sind zwar grundsätzlich frei bei der Preisgestaltung. Oberhalb eines Festbetrages werden die Kosten jedoch nicht mehr von den Krankenkassen erstattet, so dass die freie Preisbildung insoweit – jedenfalls faktisch – deutlich eingeschränkt wird. Sobald ein Festbetrag festgelegt wurde und der Preis des Arzneimittels den Festbetrag übersteigt, muss der Versicherte den Differenzbetrag selbst tragen. Umgekehrt finden sich Arzneimittelhersteller, die ihre Preise unterhalb des Festbetrags anbieten, um zum Beispiel für Ärzte mit Blick auf Wirtschaftlichkeitsprüfungen attraktiv zu sein. Insbesondere die Festlegung von Zuzahlungsbefreiungsgrenzen für verschiedene Wirkstoffe (Apothekenverkaufspreis mindestens 30 % unter Festbetrag) ist für Hersteller ein starker Anreiz, die Arzneimittelpreise entsprechend zu senken. Da der Festbetrag in regelmäßigen Abständen an das aktuelle Preisniveau angepasst wird, wohnt dem Regulierungsmechanismus eine Tendenz fallender Preise („Kellertreppeneffekt“) inne (Greß et al., 2006).

A.2.2 Rabattverträge

Durch das Beitragssatzsicherungsgesetz (BSSichG) im November 2002 mit dem neu eingeführten § 130a Abs. 8 SGB V wurde den pharmazeutischen Unternehmen und den gesetzlichen Krankenkassen oder ihren Verbänden die Möglichkeit eröffnet, unmittelbare einzelvertragliche Vereinbarungen über die Rabattierung von Arzneimittel des Herstellers zu schließen. Mit Inkrafttreten des GKV-WSG kommt den Rabattverträgen eine größere Bedeutung zu, da sich die Rahmenbedingungen und die Anreize Rabattverträge abzuschließen für Krankenkassen, Apotheken und Hersteller verändert haben. Denn nunmehr gilt: Schließt der Arzt die Substitution im Rahmen der

aut-idem-Regelung nicht explizit aus, ist bei Vorhandensein eines Rabattvertrages zwischen der Krankenkasse und einem Arzneimittelhersteller dem Apotheker die Abgabe eines gleichartigen Arzneimittels (im Sinne des § 129 Abs. 1 SGB V) eines anderen pharmazeutischen Unternehmers untersagt, selbst wenn der Versicherte bereit wäre, die Differenz zum Mehrpreis des Arzneimittels eines anderen Herstellers zu tragen.

Rabattverträge haben die politische Intention, die Arzneimittelausgaben zu senken bzw. zu stabilisieren, indem die GKV im Bereich eines jeden Wirkstoffs jeweils nur mit den Kosten für die jeweils niedrigpreisigsten am Markt verfügbaren Präparate belastet wird. Die vereinbarten Rabattverträge wirken nur zwischen den Vertragspartnern, also der einzelnen Krankenkasse und dem einzelnen Hersteller. Die übrigen Hersteller sind faktisch von der Abgabe wirkstoffgleicher Präparate an die Versicherten der jeweiligen Krankenkasse ausgeschlossen. Dadurch unterscheiden sich die Rabattverträge vom zentral wirkenden Festbetragsystem.

Inzwischen haben zahlreiche Krankenkassen (Techniker Krankenkasse, Deutsche BKK, etc.), Krankenkassenverbände (VdAK) und Zusammenschlüsse von einzelnen Krankenkassen (AOKs, BKKen, IKKen) Rabattverträge mit Generika-Herstellern abgeschlossen bzw. ausgeschrieben (www.deutschesapothekenportal.de). Nach Angaben von IMS Health waren im ersten Halbjahr 2009 63 % aller im generikafähigen Marktsegment abgegebenen Packungen durch Rabattverträge geregelt (IMS Health, Medieninformation vom 22. Juli 2009, www.imshealth.de).

Da der Großteil der Listenpreise im generikafähigen Markt auf oder unter dem Festbetrag liegen, führen Rabattverträge dazu, die Preise von Arzneimitteln unter den bereits bestehenden Festbetrag zu senken. In den (vergleichsweise wenigen) Fällen, in denen die Listenpreise oberhalb der Festbeträge liegen, dürfen Rabattverträge nur geschlossen werden, wenn hierdurch ein Abgabepreis höchstens auf Festbetragsniveau erreicht wird (Bungenstock, 2008).

Seit Einführung der Rabattverträge sind Entwicklungen auf dem Arzneimittelmarkt zu beobachten, die zunehmend an der Funktionsfähigkeit des Rabattvertragssystems zweifeln lassen und mögliche Mängel aufzeigen (Kötting et May, 2008).

Ein Diskussionsbeitrag der Universität Duisburg-Essen von Greß et al. zeigt auf, dass Rabattverträge die Bildung von Oligopolen bei den Pharmaherstellern begünstigen können (Greß et al., 2008). Eine Oligopolisierung auf dem generikafähigen Arzneimittelmarkt kann negative volkswirtschaftliche Auswirkung mit sich bringen wie bspw. einen Preiskampf mit Dumpingpreisen, um Konkurrenten aus dem Markt zu drängen oder Kartellbildung bzw. abgestimmtes Verhalten, um dem Preiskampf zu entkommen (Greß et al., 2008; Heitzer, 2008).

Ein weiteres Problem der Rabattverträge besteht darin, dass nicht jeder Austausch eines verordneten Arzneimittels mit einem Rabattarzneimittel unproblematisch und ohne Risiken verläuft. Im Auftrag des NAV-Virchow-Bundes, einem Interessenverband niedergelassener Ärzte unterschiedlicher Fachrichtung, wurde überprüft, ob diese Regelung Probleme mit sich bringt. Der Austausch führte bei knapp der Hälfte aller Patienten zu Problemen (<http://www.nav-virchowbund.de/index.php?contentid>

[=1555&ref=suma](#)). Dies sind zum Beispiel Compliance-Probleme, aufgrund falscher oder ungeeigneter Darreichungsformen sowie Probleme bei der Anwendung.

A.3 Beschreibung des Erstattungspreis-Korridor-Modells

Das BAH-Modell sieht die Festlegung eines Erstattungspreis-Korridors vor, der adäquate GKV-Erstattungspreise umfasst. Gebildet wird der Korridor durch eine Preisuntergrenze, die sich aus dem preisgünstigsten Präparat (das Methodenpapier zum BAH-Modell nennt hier auch differenzierte Verfahren) ableiten lässt und einer Erstattungspreis-Obergrenze. Präparate oberhalb der Erstattungspreis-Obergrenze können durch Aufzahlung in Höhe der Preisdifferenz vom Versicherten erworben werden. Die Erstattungs-Obergrenze kann auf unterschiedliche Weisen festgelegt werden. Die methodischen Vorgehensweisen hierzu wurden in der hier dargestellten Machbarkeitsstudie getestet. Grundsätzlich basiert die Festlegung der Höhe und Breite des Erstattungspreis-Korridors auf der Berücksichtigung von Nutzenprofilen und wettbewerblichen Aspekten. Aus diesem Grund ist vor der Bestimmung eines Erstattungspreis-Korridors eine Nutzenbewertung der Arzneimittel zur Behandlung einer definierten Erkrankung notwendig.

Die Nutzenbewertung unterscheidet im BAH-Modell zwischen einem primären und einem sekundären Nutzen.

Im vorliegenden Projekt wurde im Methodenpapier des BAH die grundsätzliche Unterscheidung in primäre und sekundäre Nutzenkriterien vorgegeben, die Konkretisierung ist von der Arbeitsgruppe wie in Tabelle 1 dargestellt vorgenommen worden.

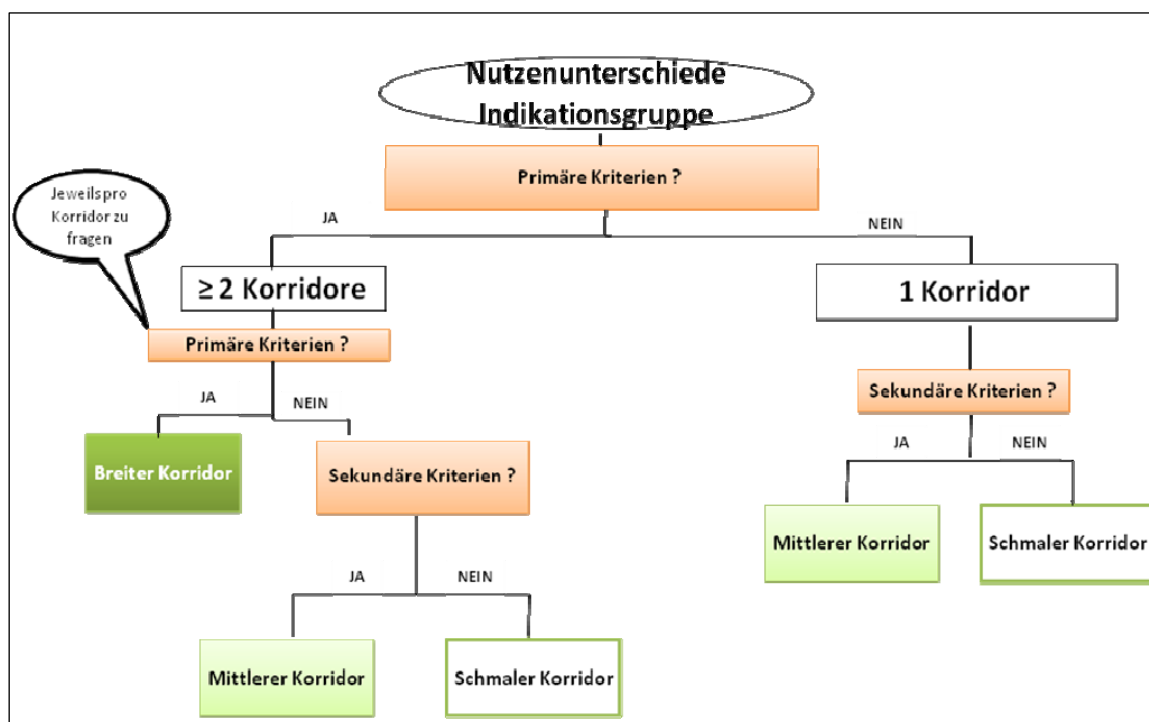
Tabelle 1: Unterscheidung in primäre und sekundäre Nutzenkriterien

Primäre Nutzenkriterien	Sekundäre Nutzenkriterien
Senkung der Mortalität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (in nicht-kardinaler Maßeinheit)
Verringerung der Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Symptomatik (gemessen an harten klinischen Endpunkten) • Verringerung der Anzahl klinischer Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall) • Anzahl vermiedener Krankheitsfälle (Prävention/Diagnostik) 	Vermeidung leichterer UAW Verbesserung der Compliance Darreichungsform (retard)/Applikation (ease of use) Parameter des primären Nutzens, wenn diese nicht im Rahmen eines RCT erhoben wurden
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (in kardinaler Maßeinheit)	Ggf. Beurteilung der Morbidität auf Basis von Surrogatparameter
Vermeidung schwerer UAW	Vermeidung von Kosten, z. B. aufgrund <ul style="list-style-type: none"> • Krankenhauseinweisung • Verkürzung der Liegezeit • Vermeidung von Arztbesuchen etc. • Vermeidung von Rente • Vermeidung von Rehabilitation • Vermeidung von Pflege

RCT: Randomized Controlled Trial; **UAW:** Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Die Festlegung der Höhe eines Erstattungspreis-Korridors erfolgt nach einem Entscheidungsalgorithmus (Abbildung 1).

Abbildung 1: Entscheidungsalgorithmus zur Bestimmung des Erstattungspreis-Korridors



Quelle: Erstattungspreis-Korridor-Modell für den Deutschen Generikamarkt vom BAH (siehe Anhang)

Eine detaillierte Beschreibung des der Machbarkeitsstudie zugrundeliegenden Erstattungspreis-Korridor-Modells liegt in Form eines Methodenpapiers vor und erfolgt an anderer Stelle (siehe Anhang).

B Projektziel

In dem hier berichteten Projekt soll die grundsätzliche Machbarkeit der vom BAH entwickelten „Modellbeschreibung und Methodik für die Festlegung von Erstattungspreis-Korridoren im generikafähigen GKV-Markt“ am Beispiel einer Indikation untersucht werden.

Die Zielindikation der Machbarkeitsstudie wird auf die Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) festgelegt. Manifestationen der GERD sind die nicht-erosive Refluxkrankheit (NERD) und die erosive Refluxkrankheit (ERD).

Für die Behandlung der GERD existiert eine Vielzahl an Präparaten mit unterschiedlichen Wirkstoffprinzipien. Tabelle 2 umfasst eine nach Wirkstoffgruppen geordnete Liste therapeutisch nutzbarer Arzneistoffe für GERD.

Tabelle 2: Therapeutische Arzneistoffe und Anzahl der Präparate für die Indikation GERD auf dem deutschen Markt (Stand Juli 2009)

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Anzahl der Präparate
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)	Esomeprazol	8
	Lansoprazol	148
	Omeprazol	315
	Pantoprazol	322
	Rabeprazol	10
H2-Blocker	Cimetidin	33
	Famotidin	57
	Ranitidin	179
Sonstige	Sucralfat	10

Die Auswahl der Indikation stützt sich auf Vorüberlegungen, aus denen sich Anforderungen an die in die Machbarkeitsstudie einzubeziehenden Wirkstoffe ergeben. Im Folgenden werden die Anforderungen sowie eine Begründung hinsichtlich der ausgewählten Indikation berichtet.

Patentfreiheit der Wirkstoffe:

Für die Indikation sollte die überwiegende Anzahl der Arzneimittel patentfrei sein. Patentgeschützte Wirkstoffe werden im Einzelfall nicht ausgeschlossen, jedoch konzentriert sich die Machbarkeitsstudie primär auf das Marktsegment der nicht patentgeschützten Wirkstoffe. Mit der Ausnahme von Esomeprazol und Rabeprazol sind in Deutschland alle betroffenen Wirkstoffe für die Indikation GERD patentfrei (Stand Juli 2009).

Abgrenzbarkeit der Indikation:

Für die Machbarkeitsstudie eignen sich vor allem Arzneimittelgruppen mit einem gut abgrenzbaren Indikationsbereich in besonderer Weise. Neben GERD entfallen weitere Indikationen der o. g.

Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe auf die Therapie des Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, Eradikationstherapie von Infektionen mit *Helicobacter pylori*, funktionelle Dyspepsie und Zollinger-Ellison-Syndrom. Als Haupteinsatzgebiet für PPI nennt der Arzneiverordnungsreport 2008 jedoch GERD (Schwabe, 2008).

Unterschiedlicher Nutzen der Präparate und ausreichend verfügbare Studienlage:

In dem gewählten Indikationsbereich sollten Arzneimittel mit unterschiedlichem Nutzen und Wirkprinzipien verfügbar sein. Die Indikation GERD umfasst ein breites Spektrum an Wirkstoffen (siehe Tabelle 2) mit unterschiedlichen Wirkprinzipien und unterschiedlichem therapeutischem Nutzen. Auch ist die Studienlage für diesen Indikationsbereich, auf die zur Durchführung der Machbarkeitsstudie zurückgegriffen werden kann, gut.

Anhand einer Arbeit aus Schweden zur zentralen Erstattungsregelung wird zudem deutlich, dass die Umsetzbarkeit des Modells in dem Indikationsgebiet der GERD möglich sein sollte (Wessling et Lunding, 2008).

Die nicht zuletzt auch aus projektökonomischer Sicht besondere Eignung der ausgewählten Indikationsgruppe für die Demonstration in einer Machbarkeitsstudie steht einer breiten Anwendung des Modells über andere Indikationsgruppen nicht entgegen.

C Medizinischer Hintergrund zu magensäurebedingten Erkrankungen

C.1 Epidemiologie und Definitionen

Die häufigsten gutartigen Erkrankungen des Magens sind Sodbrennen, akute und chronische Gastritis, säurebedingte Dyspepsie sowie Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre (gastroduodenale Ulkuskrankheit). Sodbrennen und saures Aufstoßen (Reflux) sind dabei keine eigenständigen Krankheiten, sondern kennzeichnen die klinische Symptomatik. Insbesondere Sodbrennen ist das Leitsymptom der überwiegend chronisch verlaufenden gastroösophagealen Refluxkrankheit. Der gastroösophageale Reflux ist definiert durch den Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre aufgrund eines Versagens des unteren Ösophagusphinkters. Weitere typische Symptome dieser Erkrankung sind retrosternales Brennen, Brustbeinschmerzen, Dysphagie, Regurgitation von Mageninhalt, Luftaufstoßen und eher seltener Husten bzw. Heiserkeit. Die gastroduodenale Ulkuskrankheit und maligne Befunde wie das Magenkarzinom oder das gastrale B-Zell-Lymphom sind im Gegensatz zur gastroösophagealen Refluxkrankheit mit der *Helicobacter-pylori*-Infektion assoziierte Erkrankungen (weiterführend Fischbach et al., 2009). Im Folgenden wird die im Rahmen der Machbarkeitsstudie ausgewählte Zielindikation gastroösophageale Refluxkrankheit mit den ICD-Nummern K21.0 (Refluxösophagitis) und K21.9 (Refluxkrankheit ohne Ösophagitis) näher betrachtet.

Die Prävalenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit liegt in den westlichen Industrieländern zwischen ca. 10 % und 20 % der Bevölkerung, wenn das Auftreten der Refluxsymptomatik von einmal bis mehrmals in der Woche zugrunde gelegt wird (Koop et al., 2005). In Deutschland werden ca. 7 bis 10 Mio. behandlungsbedürftige Patienten allein nur mit gastroösophagealer Refluxkrankheit geschätzt. Die Inzidenz der GERD liegt bei 4,5 bis 5,5 auf 100.000 (Dent et al., 2005). Die Prävalenz und Schwere von Refluxsymptomen sind unabhängig von der Dauer der Beschwerden jedoch abhängig vom Geschlecht sowie vom Alter der Patienten (Koop et al., 2005). In der Guideline des NICE werden ein Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter und ein – wenn auch geringfügig – häufigeres Auftreten bei Frauen berichtet (NICE, 2004).

Die gastroösophageale Refluxkrankheit wird im medizinischen Sprachgebrauch als GERD abgekürzt. GERD ohne endoskopisch nachweisbare Läsionen wird als nicht-erosive gastroösophageale Refluxkrankheit (NERD) definiert. NERD ist mit einem geschätzten Anteil von ca. 60 % die häufigste Manifestationsform der gastroösophagealen Refluxkrankheit. Die erosive Refluxösophagitis wird verkürzt ERD bezeichnet und ist endoskopisch positiv nachweisbar. Unter dem Begriff GERD werden auch Folgekomplikationen wie Barrett-Ösophagus, Ösophagusstenose, Ösophagusulkus und extraösophageale Manifestationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit subsumiert wie beispielsweise chronischer Husten, Asthma bronchiale, chronische Laryngitis und nicht-kardialer Thoraxschmerz (Koop et al., 2005).

C.2 Ursachen

Als primärer pathogenetischer Faktor der GERD gilt die erhöhte Magensäureproduktion im Ösophagus. Der regelmäßige und andauernde Kontakt von Intestinalsekret und Ösophagumukosa führt häufig zur Refluxösophagitis. Anatomische, funktionelle oder pathogene Faktoren können an der Entstehung von GERD beteiligt sein (Siegenthaler et Blum, 2006):

- die Patienten haben eine axiale Hiatushernie (Zwerchfellbruch), wodurch die Speiseröhre in den Bauchraum ragt. Die unzureichende Verschlussfähigkeit des Mageneingangs ist koexistent,
- die Funktion des Schließmuskels (Ösophaguspinkter) ist beeinträchtigt, die Säureexposition steigt entsprechend,
- die Peristaltik der Speiseröhre ist gestört (Beweglichkeitsstörung) und
- das gastrale Säureverhältnis ist insgesamt gestört (Säuresekretion vermehrt sich).

Risikofaktoren sind Noxen wie Kaffee, scharfe Gewürze, Pfefferminze, Tabak und Alkohol, aber auch zusätzliche Risikofaktoren wie Adipositas, hohes Alter und Komorbidität (weiterführend: AGA, 2008, NICE, 2004). Interaktionen mit Medikamenten können die Symptomatik von GERD verstärken oder sie medikamenteninduziert verursachen wie beispielsweise durch die Einnahme von Kalziumantagonisten, Anticholinergika, Psychopharmaka, orale Kontrazeptiva, nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente (NSAID) und pfefferminzölhaltige Präparate (Koop et al., 2005).

C.3 Diagnostik

Die Refluxösophagitis wird überwiegend nach der Savary und Miller- und der Los Angeles-Gradierung klassifiziert. Endoskopisch wird die Anzahl und das Ausmaß der Mukosaläsionen in der distalen Speiseröhre und somit der Schweregrad der Erkrankung bestimmt. Beide Klassifikationssysteme korrelieren weitgehend. Die Los Angeles-Gradierung wird international aufgrund der vermutlich geringeren Interobserver-Unterschiede empfohlen (Koop et al., 2005).

Nach den Befunden verschiedener diagnostischer Methoden – insbesondere der Endoskopie zur Unterscheidung zwischen ERD und NERD, der ambulanten 24-Stunden-pH-Metrie (Säuremessung) und auch der Biopsie zur Abklärung von Patienten mit persistierenden Refluxbeschwerden, richtet sich die Einleitung der Primärtherapie bzw. die Wahl der Medikation.

C.4 Medikamentöse Therapien

Therapieoptionen bei der GERD sind bei der nicht-medikamentösen Therapie Änderungen des Lebensstils wie bspw. die Umstellung der Ernährungs- und Schlafgewohnheiten, Verzicht auf Genussmittel bis hin zu diätetischen Maßnahmen (NICE 2004). Auf endoskopische und chirurgische Verfahren wird im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht weiter eingegangen. Im Vordergrund stehen die medikamentösen Therapien.

Grundlage der medikamentösen Therapie ist die Säuresekreptionshemmung. Aufgrund der hohen Rezidivrate nach Therapieende (ca. 70 %-80 %) kann eine Chronifizierung der Erkrankung entstehen.

Als primäre Ziele der medikamentösen Therapie sind die Beschwerdefreiheit bzw. der Heilungserfolg, die Abheilung erosiver Veränderungen und das Verhindern von Folgekomplikationen definiert (Koop et al. 2005, NICE 2004).

C.4.1 Protonenpumpeninhibitoren

Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) (Wirkstoffe Esomeprazol, Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol) senken durch eine Blockade der H⁺/K⁺-ATPase (Protonenpumpe) an den Parietalzellen des Magens den Säuregehalt des Magensaftes. PPIs können GERD-Patienten in der Akut- oder Langzeittherapie verabreicht werden. Die Dauer der Akuttherapie verläuft über vier bis maximal acht Wochen, eine Langzeit- bzw. Dauertherapie kann von 90 Tagen bis hin zu einem Jahr und mehr reichen. PPIs werden in der Step-down-Therapie eingesetzt, d.h. mit einer maximalen Dosierung eines PPI wird begonnen und im Verlauf von vier bis acht Wochen auf die niedrigste Dosis titriert, unter der der Patient beschwerdefrei bleibt (NICE, 2004). Insbesondere bei NERD wird die On-demand-Therapie bzw. Bedarfstherapie empfohlen (NICE, 2004); PPIs werden dann bei akuter Symptomatik intermittierend (für jeweils einige Tage) eingenommen. Die Langzeittherapie der erosiven Ösophagitis richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, wobei Auslassversuche nur bei leichter bis mittelgradiger ERD unternommen werden.

20 mg Omeprazol, 30 mg Lansoprazol, 40 mg Pantoprazol und 20 mg Esomeprazol sind äquivalente Standarddosierungen (Wessling et Lundin, 2008; COMPUS, 2007). Esomeprazol ist das aktive S-Isomer von Omeprazol, das ein Racemat: (1:1-Gemisch von R- und S-Isomer) bildet. Das R-Isomer von Omeprazol bleibt bei der Hemmung der Säureproduktion inaktiv. Die Racematspaltung Esomeprazol besteht demnach nur aus dem aktiven Anteil des Wirkstoffs Omeprazol und erreicht so eine höhere pharmakokinetische Potenz. Auch wird Esomeprazol vermehrt über CYP2A19 sowie CYP3A4 und somit langsamer verstoffwechselt als Omeprazol (KBV, 2006).

C.4.2 H2-Blocker

H2-Blocker antagonisieren die Wirkung des körpereigenen Botenstoffes Histamin an den Parietalzellen des Magens und reduzieren dadurch die Säuresekretion. In Deutschland sind die Wirkstoffe Ranitidin, Cimetidin und Famotidin für GERD zugelassen. H2-Blocker werden nicht mehr für die Langzeittherapie empfohlen, sondern sollen nur in der Akuttherapie und als Initialtherapie verabreicht werden (AGA, 2008; Koop et al., 2005; NICE, 2004). Die vor einigen Jahren noch häufig angewendete Step-up-Therapie (primär Antazida, dann Prokinetika gefolgt von H2-Blocker und letztlich PPIs erst niedrig, dann hoch dosiert) wird zugunsten der Step-down-Therapie (siehe oben) aufgrund der langen Therapiedauer und insgesamt verzögerten Beschwerdefreiheit nicht mehr empfohlen (Koop et al., 2005; NICE, 2004).

Für die verschiedenen H2-Blocker gelten folgende äquivalente Dosierungen (Katschinski, 2005): Cimetidin 2 mal 400 mg, Ranitidin 2 mal 150 mg und Famotidin 2 mal 20 mg.

C.4.3 Sonstige Therapiemöglichkeiten

Die rezeptfreien Antazida (z.B. Natriumbicarbonat) wie auch Prokinetika (Metoclopramid, Domperidon etc.) sollen nur zur kurzfristigen Behandlung eingenommen werden, da sie zwar Beschwerden wie Sodbrennen schnell lindern, aber nicht zur Abheilung bei einer mittel bis stark ausgeprägten GERD führen (Koop et al., 2005). Die Dauer der Anwendung von Antazida wie für die Wirkstoffe Magaldrat, Hydrotalcit und Mischungen aus Calcium- und Magnesiumcarbonat umfasst wenige Tage bis maximal zwei Wochen. Die Zulassungen beziehen sich auf die begleitende Behandlung des Symptoms Sodbrennen. In die Nutzenbewertung werden deshalb diese Wirkstoffe nicht berücksichtigt.

Schleimhaut-Protektiva wie Sucralfat bilden eine protektive Schicht auf der Ösophagusmukosa und sind bei geringen Beschwerden zur Behandlung der Refluxösophagitis im Stadium I und II nach Savary und Miller für eine maximale Dauer von 12 Wochen zugelassen.

C.5 Gesundheitsökonomische Aspekte

GERD führt zu einer erheblichen Inanspruchnahme von Ressourcen wie Arztbesuche, Anwendung diagnostischer Verfahren und insbesondere Verschreibung von Medikamenten in der Akut- und Langzeittherapie sowie Antirefluxoperationen bei Komplikationen. Valide Angaben über die Gesamtausgaben für GERD-Patienten liegen für Deutschland nicht vor. In der S3-Leitlinie der DGVS werden für die Schweiz die direkten jährlichen Fallkosten für ärztliche Leistungen und Arzneimittel mit 185 CHF und für die USA mit 510 US\$ angegeben; daraus wurden für Deutschland direkte Kosten für GERD-Patienten von ca. 3 bis 4 Milliarden Euro pro Jahr errechnet (Koop et al., 2005). Indirekte Kosten, die durch Produktivitätsausfall wie Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit, Arbeitsunfähigkeit bzw. auch Berentung aufgrund von GERD entstehen, werden als ähnlich hoch wie die direkten Kosten geschätzt (Koop et al., 2005).

In 2002 wurden in der GKV für die PPIs mit 842 Millionen € rund 60 % des Gesamtumsatzes der Magen-Darm-Medikamente aufgewendet (Holtermüller in Schwabe et Paffrath, 2003). Verordnungszuwächse von 64,4 % bzw. 45,1 % wurden auf den in 2000 zugelassenen Wirkstoff Esomeprazol als Originalpräparat Nexium® und dem Originalpräparat Pantozol® mit dem Wirkstoff Pantoprazol zugerechnet. H2-Blocker blieben in 2002 am Gesamtumsatz wie in den Jahren zuvor konstant.

In 2007 entfielen 992 Mio. € auf PPIs im Gesamtumsatz der Magen-Darm-Mittel. Damit hatten sich innerhalb von 10 Jahren die Verordnungen mit PPIs auf mehr als das Fünffache erhöht (Mössner in Schwabe et Paffrath, 2008). Bei den H2-Blocker sind die Verordnungen innerhalb dieser Zeitspanne stetig rückläufig. Die Verordnungen von Sucralfat blieben von 2003 bis 2007 konstant.

D Nutzenbewertung

Die folgenden Abschnitte geben eine Zusammenfassung der Nutzenbewertung. Die vollständige Nutzenbewertung findet sich im Anhang.

D.1 Methodik

Für die Machbarkeitsstudie wurde die Zielindikation gastroösophageale Refluxkrankheit ausgewählt. Ziel der Nutzenbewertung ist es, die medizinische Effektivität der verschiedenen Wirkstoffe zur Therapie von GERD zu bestimmen. Folgende interventionelle Vergleiche sind dabei von Interesse:

- der Interventionsvergleich von Protonenpumpeninhibitoren gegenüber H2-Blockern,
- der Interventionsvergleich von Protonenpumpeninhibitoren miteinander,
- der Interventionsvergleich von H2-Blockern miteinander,
- der Interventionsvergleich von Sucralfat gegenüber H2-Blockern oder Protonenpumpeninhibitoren.

Einschlusskriterien zur Studienpopulation, zum Studien-/Publikationstyp, zur Art der Interventionen und Vergleichsinterventionen, zu den Zielgrößen und Ausschlusskriterien wurden vorab festgelegt. Es wurden nur systematische Reviews eingeschlossen, die Ergebnisse aus RCTs zu Interventionsvergleichen mit den Wirkstoffen PPI, H2-Blockern und Sucralfat präsentieren. In den systematischen Übersichtsarbeiten sollten erwachsene Patientenpopulationen, die an der gastroösophagealen Refluxkrankheit mit den Manifestationsformen erosive Refluxösophagitis oder Refluxkrankheit ohne Ösophagitis erkrankt sind, enthalten sein. Auch Sekundärstudien mit Patienten, die Sodbrennen als einziges Symptom aufweisen, wurden berücksichtigt.

Zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens wurden zur gastroösophagealen Refluxkrankheit entsprechende Zielgrößen bestimmt wie Heilung (Response), Verbesserung der Symptomatik, Reduktion von (Folge-)Komplikationen, Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Reduktion der Einschränkung von Aktivitäten des alltäglichen Lebens, Therapiezufriedenheit und Reduktion der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse.

Im Rahmen der Machbarkeitsstudie wurde die Methodik angewendet, die Nutzenbewertung anhand von systematischen Reviews und HTA-Berichten – also auf Basis von Sekundärliteratur – durchzuführen. Die Bewertung der Qualität der Sekundärliteratur erfolgte anhand des validierten Qualitätsindex für systematische Übersichten von Oxman und Guyatt (siehe auch IQWiG, 2008).

Die systematische Literaturrecherche für den Zeitraum 2004 bis 14. Juni 2009 erfolgte in den elektronischen Datenbanken EMBASE, Medline, The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)), ACP Journal Club und CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature). Der Bestand

internationaler HTA-Institutionen wurde durchgesehen und weitere Internetrecherchen unternommen (Suchverläufe und Rechercheergebnisse im Anhang).

D.2 Ergebnisse

Ausgehend von einer systematischen Übersichtsarbeit (COMPUS, 2007) des Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service (COMPUS), die den Recherchezeitraum von 01/2003 bis 01/2006 umfasst, wurden für die folgenden Jahre in der aus der Literaturrecherche aufgebauten Datenbank (gesamt 908 Referenzen) 15 weitere systematische Reviews identifiziert. Nach Durchsicht der Volltexte wurden sechs Übersichtsarbeiten nach Oxman und Guaytt bewertet. Drei Übersichtsarbeiten wurden aufgrund wesentlicher methodischer Mängel ausgeschlossen.

Die drei eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten weisen nach dem Oxman- und Guyatt-Index nur geringe methodische Mängel auf (COMPUS, 2007; Moayyedi et al., 2007; Gralnek et al., 2006). Die Selektion der Sekundärliteratur und die Bewertung der methodischen Qualität erfolgten unabhängig durch zwei Reviewer. Relevante Daten aus den systematischen Reviews und HTAs wurden in Übersichtstabellen extrahiert und zusammengefasst.

D.2.1 Protonenpumpeninhibitoren im Vergleich mit H2-Blocker

Die Wirkstoffe Omeprazol, Pantoprazol und Lansoprazol sind in der Akut- und Langzeittherapie der erosiven Refluxösophagitis für die primären Zielparameter Reduktion des Symptoms Sodbrennen, Heilungsraten und endoskopisch nachweisbare Remissionen statistisch signifikant und klinisch relevant wirksamer als Ranitidin, Cimetidin und Famotidin (COMPUS, 2007; Moayyedi et al., 2007). Tendenziell besteht ein Zusatznutzen für Omeprazol im Vergleich mit Ranitidin in der Langzeitbehandlung von erosiver Ösophagitis mit Stenosen (COMPUS, 2007).

In der Initialtherapie zur Verbesserung der Symptomatik (insb. Remission von Sodbrennen) bei nicht-erosiver gastroösophagealer Refluxkrankheit (NERD) sind Protonenpumpeninhibitoren (außer Esomeprazol) – im Vergleich mit H2-Blocker (Ranitidin, Cimetidin und Famotidin) statistisch signifikant wirksamer. Kein statistisch signifikanter Unterschied besteht zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (GSRS und SF-36) – allerdings nur bezogen auf den Interventionsvergleich Omeprazol versus Famotidin (COMPUS, 2007).

PPIs (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) sind im Vergleich mit Ranitidin bei funktionellen Beschwerden der gastroösophagealen Refluxkrankheit statistisch signifikant wirksamer in der Akut- und Langzeittherapie zur Verbesserung von Symptomen in der Standarddosierung als initiale Therapie, Reduktion und vollständige Beschwerdefreiheit von Sodbrennen und in der Erhaltungstherapie zur Kontrolle der Symptomatik. Zum Vergleich Omeprazol mit Ranitidin besteht in der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (GSRS) ein statistisch signifikanter Unterschied, der aber klinisch nicht relevant ist (COMPUS, 2007; Moayyedi et al., 2007).

Zwischen beiden Interventionsgruppen – bezogen auf die Wirkstoffe Omeprazol, Pantoprazol und Lansoprazol im Vergleich mit Ranitidin, Famotidin und Cimetidin – besteht zur Gesamtrate mit unerwünschten Ereignissen in der Langzeittherapie bis zu einem Jahr kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Häufigkeiten zu Kopfschmerzen sind statistisch signifikant unterschiedlich bei PPIs

versus H2-Blocker zugunsten der PPIs in der Standarddosierung. Die Unterschiede zu den Anteilen von Patienten mit abdominalen Schmerzen und Diarrhö sind zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant.

D.2.2 H2-Blocker im Vergleich miteinander

Zum Vergleich der H2-Blocker miteinander konnte im systematischen Review von Moayyedi et al. 2007 ein RCT mit dosisäquivalenter Intervention (Cimetidin und Ranitidin) in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis berücksichtigt werden. Vier weitere RCTs waren in dieser Übersicht Dosisfindungsstudien. Zum Endpunkt allgemeine Symptomverbesserung besteht zwischen beiden Wirkstoffen bei einer längeren Behandlungsdauer zwischen sechs und zwölf Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied.

D.2.3 Protonenpumpeninhibitoren im Vergleich miteinander

PPIs in der Standarddosierung (außer Esomeprazol 40 mg täglich) im Vergleich miteinander sind bei Refluxösophagitis und nicht-erosiver gastroösophagealer Refluxkrankheit (ERD und NERD) in der Akut- und Dauertherapie (vier Wochen bis ein Jahr) bei den primären Zielgrößen Abnahme von Sodbrennen, Heilungserfolg und Verbesserung der gesamten Symptomatik überwiegend statistisch signifikant nicht unterschiedlich (COMPUS, 2006; Moayyedi et al., 2007). Gezeigte statistische Signifikanzen sind im klinischen Kontext unerheblich.

Esomeprazol im Vergleich mit allen anderen PPIs zeigt bei erosiver Refluxösophagitis in der Dosierung 40 mg täglich versus Standarddosierungen eine statistisch signifikante bessere Wirksamkeit (COMPUS, 2006; Moayyedi et al., 2007; Gralnek et al., 2006). Die Gruppenunterschiede sind aus klinischer Perspektive als nicht relevant zu bewerten (siehe auch G-BA, 2009). Keine statistisch signifikanten Unterschiede treten bei gleicher Dosierung (20 mg täglich) von Esomeprazol und Omeprazol für die Zielgrößen Heilungsraten und Symptomverbesserung bei erosiver Refluxösophagitis nach acht Wochen auf (COMPUS, 2006; Moayyedi et al., 2007). Bei nicht-erosiver gastroösophagealer Refluxkrankheit waren die Unterschiede für die Zielgrößen Symptomverbesserung und Beschwerdefreiheit von Sodbrennen zwischen Esomeprazol im Vergleich mit anderen PPIs statistisch nicht signifikant. Keine statistisch signifikanten Unterschiede liegen zur Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bei diesem Interventionsvergleich vor. Tendenziell besteht ein erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten von Kopfschmerzen bei einer Therapie mit Esomeprazol. Primäre Studien zum direkten Vergleich der beiden Wirkstoffe Esomeprazol und Omeprazol mit der Dosierung 40 mg konnten in den eingeschlossenen Reviews nicht identifiziert werden.

D.2.4 Sucralfat im Vergleich mit H2-Blocker oder Protonenpumpeninhibitoren

Interventionsvergleiche Sucralfat mit PPIs konnten nicht identifiziert werden. Die Unterschiede zwischen H2-Blockern (Ranitidin, Cimetidin) und Sucralfat zu Heilungsraten der Refluxösophagitis und Verbesserung der Symptomatik sind nach acht Wochen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Moayyedi et al., 2007).

D.3 Schlussfolgerungen

PPIs sind im Vergleich mit H₂-Blocker zu allen primären Zielgrößen (Heilungsraten, Verbesserung der Symptomatik, Nebenwirkungen) statistisch signifikant wirksamer. PPIs im Vergleich miteinander weisen keinen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied auf. Eine Ausnahme ist der Wirkstoff Esomeprazol. In der doppelten Dosierung von Esomeprazol im Vergleich mit den Standarddosierungen der anderen PPIs sind die Unterschiede zu nahezu allen Zielparametern statistisch signifikant, aber von geringer klinischer Relevanz. H₂-Blocker sind – bezogen auf die Wirkstoffe Ranitidin und Cimetidin – statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Interventionsvergleiche Sucralfat mit PPIs konnten nicht identifiziert werden. Zwischen den Heilungsraten bei den Wirkstoffen Ranitidin und Cimetidin im Vergleich mit Sucralfat besteht in der Akuttherapie kein statistisch signifikanter Unterschied.

E Bestimmung adäquater GKV-Erstattungspreise

E.1 Darstellung aller Präparate in einer Punktwolke

Das vom BAH beschriebene Modell sieht die Festlegung eines oder mehrerer Erstattungspreiskorridore vor, in denen zwischen einer Unter- und Obergrenze adäquate GKV-Erstattungspreise zu finden sind.

Im ersten Arbeitsschritt werden alle Präparate, die in der Indikation GERD Anwendung finden, in einer Punktwolke dargestellt. Präparate, die in der Fachinformation (FachInfo-Service der Rote Liste Service GmbH) GERD als Indikation nicht anführen, oder die aufgrund ihrer Darreichungsform nicht für die GERD dosierbar sind (z. B. 40 mg Kapseln Omeprazol) werden in der Punktwolke nicht dargestellt.

In die Betrachtung werden PPIs, H2-Blocker und Sucralfat eingeschlossen. Insgesamt sind in der Punktwolke 1.082 Präparate aufgelistet. Diese verteilen sich entsprechend Tabelle 2 auf die unterschiedlichen Wirkstoffklassen.

In der Darstellung der Punktwolke wird auf der Y-Achse des Koordinatensystems der Herstellerabgabepreis in Euro für alle Packungen aufgetragen (Stand 01.08.2009, zur Verfügung gestellt durch BAH).

Auf der X-Achse der Punktwolke wird die Wirkstoffmenge pro Packung abgebildet. Grundsätzlich stehen hierfür verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Die Machbarkeitsstudie wird unter Verwendung der Prescribed Daily Dose (PDD) durchgeführt. Die Daten hierfür entstammen einer Analyse durch IMS Health, die vom BAH in Auftrag gegeben wurde. In der Diskussion werden alternative Möglichkeiten, wie die vom DIMDI für Deutschland berichteten Defined Daily Dose (DDD) oder die Anzahl empfohlener Tagesdosierungen pro Packung untersucht. Unterschiede zeigen sich dabei wie in Tabelle 3 dargestellt zwischen allen drei Ansätzen. Ein grundsätzliches Problem – und somit kein spezifisches für das zu untersuchende Modell – ist, dass sowohl die Angaben zu DDD als auch zu PDD nicht auf die Indikation GERD beschränkt sind. Somit kann eine Abweichung von der empfohlenen Tagesdosierung mit der erweiterten Indikation begründet werden.

Tabelle 3: PDD, DDD und empfohlene Tagesdosierungen für PPI, H2-Blocker und Sucralfat

Wirkstoff	PDD ¹	DDD ²	Empfohlene Tagesdosierung für die Indikation GERD ³
PPI			
Esomeprazol	32 mg	20 mg	20 mg bzw. 40 mg *
Lansoprazol	26 mg	15 mg	30 mg
Omeprazol	29 mg	20 mg	20 mg
Pantoprazol	35 mg	20 mg	20 mg bis 40 mg **
Rabeprazol	19 mg	10 mg	20 mg
H2-Blocker			
Cimetidin	712 mg	800 mg	800 mg
Famotidin	38 mg	40 mg	40 mg
Ranitidin	298 mg	300 mg	300 mg
Sonstige			
Sucralfat	3000 mg	4000 mg	4000 mg

DDD: Defined Daily Dose; **DIMDI:** Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
GERD: Gastroösophageal Reflux Disease, **PDD:** Prescribed Daily Dose, **PPI:** Protonenpumpeninhibitor

¹ Quelle: IMS Health
² Quelle: www.dimdi.de
³ Quelle: Fachinformation

* Refluxösophagitis: 40 mg; Symptome einer Refluxkrankheit: 20 mg
** bei leichter Refluxösophagitis: 20 mg; bei mittelschwerer bis schwerer Refluxösophagitis: 40 mg

Damit ergibt sich die in Abbildung 2 dargestellte Punktwolke.

Abbildung 2: Darstellung der Punktwolke mit allen Präparaten in der Indikation GERD

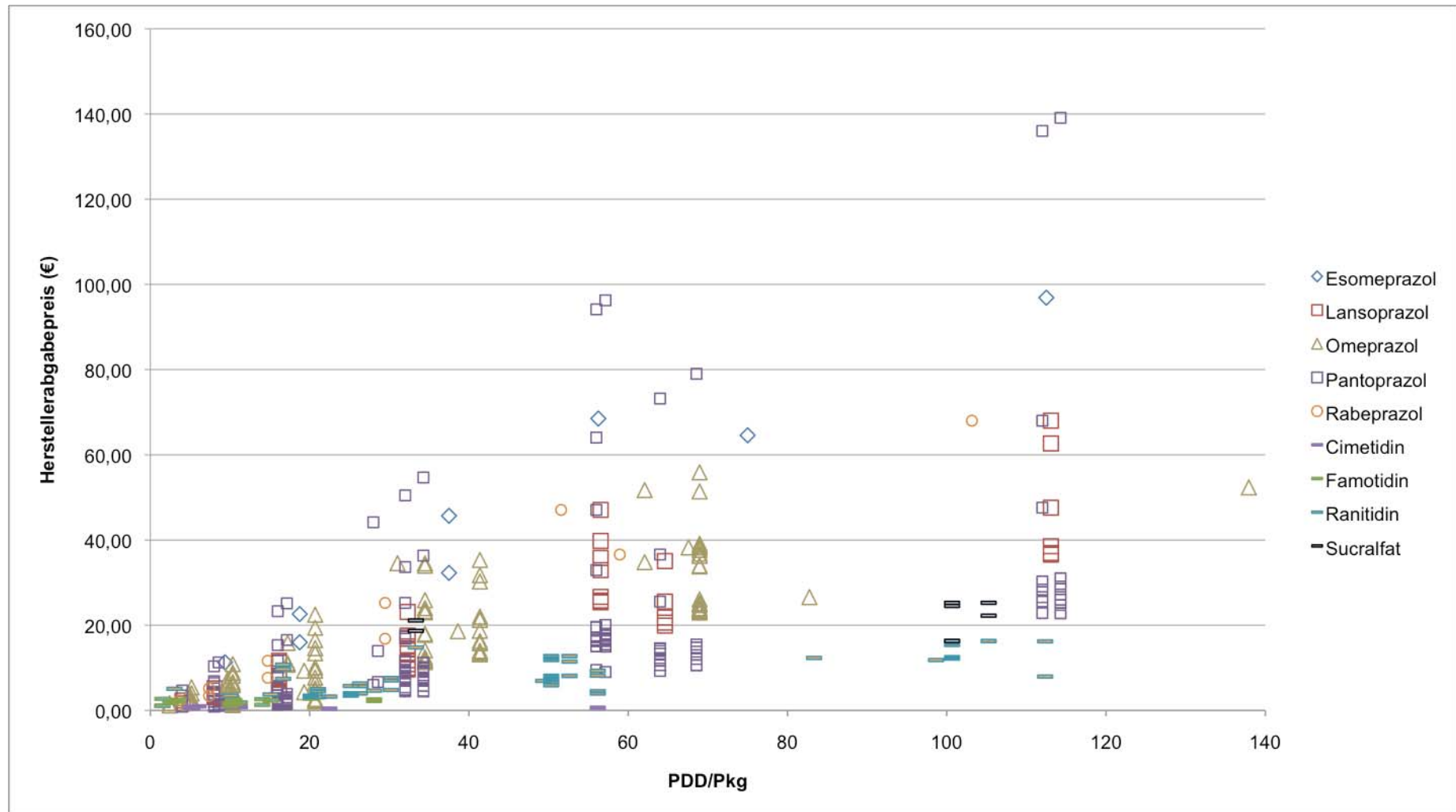
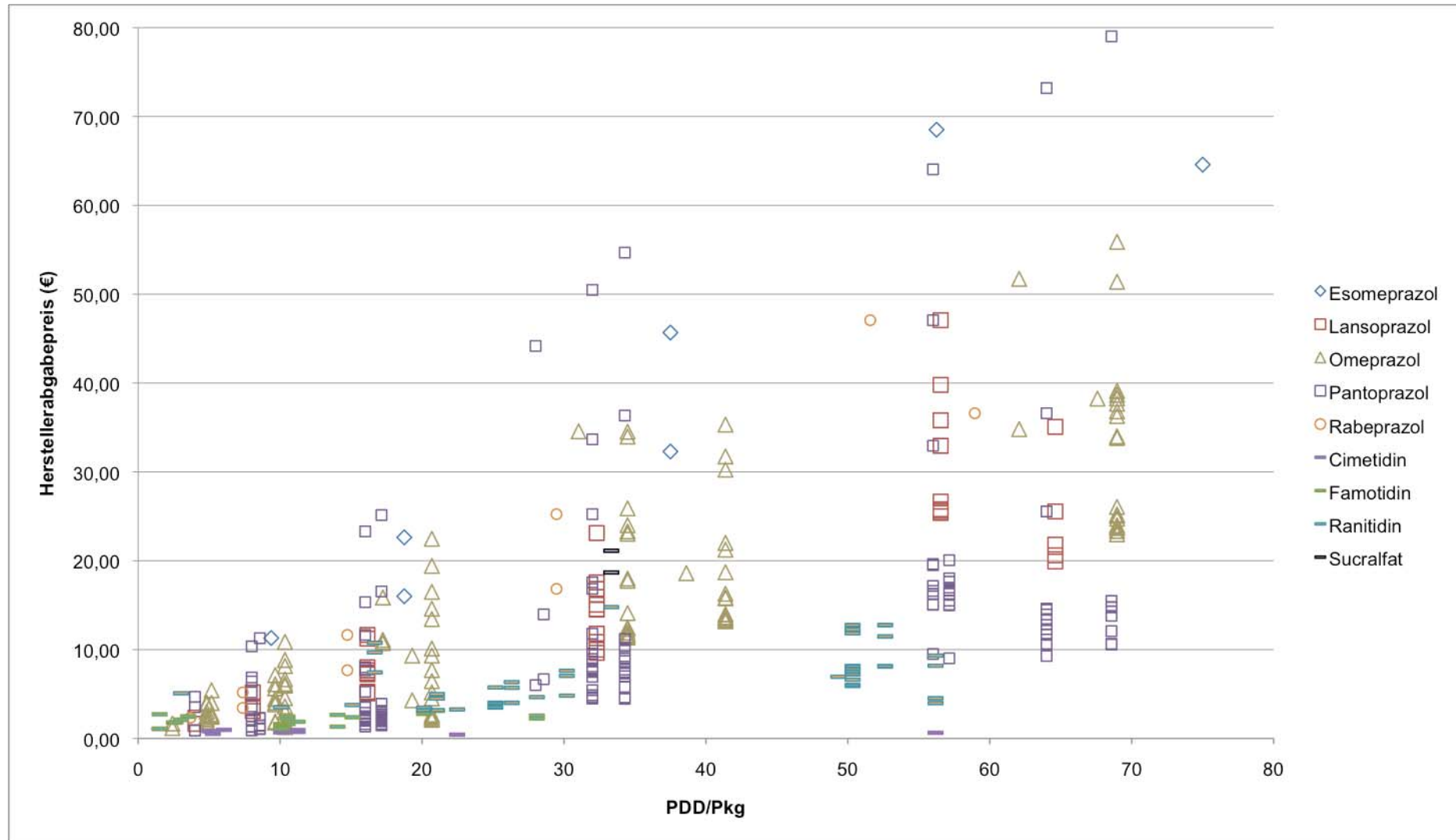


Abbildung 3: Vergrößerte Darstellung der Punktwolke mit allen Präparaten in der Indikation GERD



E.2 Festlegung der Korridoruntergrenze

Die Korridoruntergrenze für die Gesamtdarstellung der Indikationsgruppe wird im vorliegenden Beispiel durch eine Gerade durch den Nullpunkt und dem Präparat mit dem günstigsten Verhältnis aus Herstellerabgabepreis und Anzahl PDD/Pkg gebildet.

Das Präparat mit dem günstigsten Verhältnis zwischen Herstellerabgabepreis und Anzahl PDD/Pkg ist demnach CIMETIDIN – ABZ 800 mg Filmtabletten mit einer Stückzahl von 50 Tabletten und einem Herstellerabgabepreis von 0,64 Euro.

Entsprechend der allgemeinen Geradengleichung

Formel 1: $y = mx+c$

ergibt sich die Formel für die Geradengleichung der Korridoruntergrenze

Formel 2: $y = 0,011 x.$

Die Korridoruntergrenze ist die gemeinsame Untergrenze aller Präparate (PPIs, H2-Blocker/Sucralfat).

E.3 Bestimmung der Anzahl der Erstattungspreis-Korridore

Wie in Abschnitt D.2.1 und D.2.4 dargestellt zeigen die PPIs einen zusätzlichen primären Nutzen, Sucralfat jedoch keinen zusätzlichen primären Nutzen im Vergleich zu H2-Blockern. Damit müssen nach den Modellvorgaben und dem Entscheidungsalgorithmus folgend (siehe Abschnitt A.3) zwei Korridore zur Festlegung von zwei Erstattungspreis-Obergrenzen festgelegt werden. Da sich im Vergleich von Sucralfat und H2-Blockern kein Zusatznutzen nachweisen ließ, werden alle Präparate mit dem Wirkstoff Sucralfat in eine gemeinsame Gruppe mit den H2-Blocker eingeschlossen.

Neben der Korridoruntergrenze, welche die allgemeine Preisuntergrenze aller Präparate darstellt, gibt es demnach eine Preisuntergrenze für die H2-Blocker/Sucralfat, die mit der Korridoruntergrenze identisch ist, und eine Preisuntergrenze für die PPIs. Die Preisuntergrenzen dienen als „Hilfsgrenzen“, um damit die Erstattungspreis-Obergrenze abzuleiten.

E.4 Festlegung der Höhe der Erstattungspreis-Korridore

Entsprechend den methodischen Vorgaben des Modells folgt die Festlegung der Höhe eines Erstattungspreis-Korridors einem Entscheidungsalgorithmus (siehe Erstattungspreis-Korridor-Modell im Anhang). Nach Festlegung der Anzahl der Erstattungspreis-Korridore – also der Berücksichtigung des Nutzens zwischen Wirkstoffklassen - wird innerhalb einer Wirkstoffklasse entschieden, ob ein Unterschied hinsichtlich des primären Nutzens zwischen unterschiedlichen Präparaten vorliegt. Im vorliegenden Fall ist dies weder in der Gruppe der PPIs noch der H2-Blocker/Sucralfat der Fall. Im nächsten Schritt würden dann sekundäre Nutzenkriterien zur Festlegung der Höhe des Erstattungspreis-Korridors herangezogen werden.

In der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt D.2) konnte hinsichtlich des sekundären Nutzens, weder in der Gruppe der PPIs noch in der Gruppe der H2-Blocker/Sucralfat ein Unterschied nachgewiesen werden. Dem Entscheidungsalgorithmus des BAH folgend, würde für die Festlegung der Höhe der beiden Erstattungspreis-Korridore ein schmaler Korridor resultieren. In Abschnitt E.4.1 wird

exemplarisch dargestellt, wie verschiedene Korridorhöhen unter Verwendung von definierten Steigungswinkeln abgeleitet werden können. Einen alternativen Ansatz berichten wir in Abschnitt E.4.2. Bei diesem Ansatz werden ausgehend von mathematischen Kenngrößen (Mittelwert, Maximum, Quartilen) verschiedene Optionen aufgezeigt, wie die Erstattungspreis-Obergrenze festgelegt werden kann. Im Unterschied zur Festlegung über Winkel wird der sekundäre Nutzen erst nach Festlegung der Erstattungspreis-Obergrenze berücksichtigt.

E.4.1 Festlegung der Höhe der Erstattungspreis-Korridore entsprechend des Modells

Die Festlegung der Höhe der Erstattungspreis-Korridore erfolgt nach dem Modell in drei Kategorien: „schmal“, „mittel“ und „breit“. Die Höhe der Erstattungspreis-Korridore ist in diesem Fall über den Winkel definiert, den die Gerade zur Abbildung der Erstattungspreis-Obergrenze mit der Geraden der Preisuntergrenze einschließt. Der jeweilige Winkel wurde in diesem Projekt aus der Modellbeschreibung des BAH entnommen, letztendlich muss bei Umsetzung in der gesundheitspolitischen Praxis die Festlegung durch den Entscheidungsträger erfolgen.

Tabelle 4: Definition der Höhe des Erstattungspreis-Korridors über Winkel

Höhe des Korridors	Winkel PPI (Alternative 1)	Winkel PPI (Alternative 2)	Winkel H2- Blocker/Sucralfat
schmal	20 ⁰	15 ⁰	10 ⁰
mittel	30 ⁰	20 ⁰	-
breit	40 ⁰	30 ⁰	-

PPI: Protonenpumpen-Inhibitor

Die Erstattungspreis-Obergrenze wird als Gerade mit dem Winkel entsprechender Steigung dargestellt. Während für die Ableitung der Erstattungspreis-Obergrenze der H2-Blocker/Sucralfat die Korridoruntergrenze verwendet wurde (da diese durch einen H2-Blocker definiert wird), wird für die Erstattungspreis-Obergrenze der PPI die Preisuntergrenze der PPI herangezogen. Diese stellt eine Hilfslinie zur Ableitung der Erstattungspreis-Obergrenze dar und darf nicht mit der Korridoruntergrenze, welche die allgemeine Preisuntergrenze aller Präparate darstellt, gleichgesetzt werden. In den nachfolgenden Abbildungen werden die Erstattungspreis-Obergrenzen für PPI und H2-Blocker/Sucralfat zur besseren Übersichtlichkeit getrennt gezeigt. Zudem wird in den Abbildungen die Punktwolke im linken unteren Eck vergrößert dargestellt. Große Packungen und hohe Preise sind nicht mehr dargestellt, in den Berechnungen aber selbstverständlich berücksichtigt.

Abbildung 7 stellt die Erstattungspreis-Korridore für PPIs und H2-Blocker/Sucralfat dar. Entsprechend den Ergebnissen der Nutzenbewertung und des Entscheidungsalgorithmus des BAH wird dabei ein schmaler Erstattungspreis-Korridor sowohl für PPIs und H2-Blocker/Sucralfat verwendet.

In Abbildung 4 sind exemplarisch für Präparate in der gängigen Packungsgröße der Festbetrag und zwei Zuzahlungsbefreiungsgrenzen dargestellt.

Abbildung 4: Ableitung von Erstattungspreis-Obergrenzen für PPI: schmaler, mittlerer und breiter Korridor (Alternative 1)

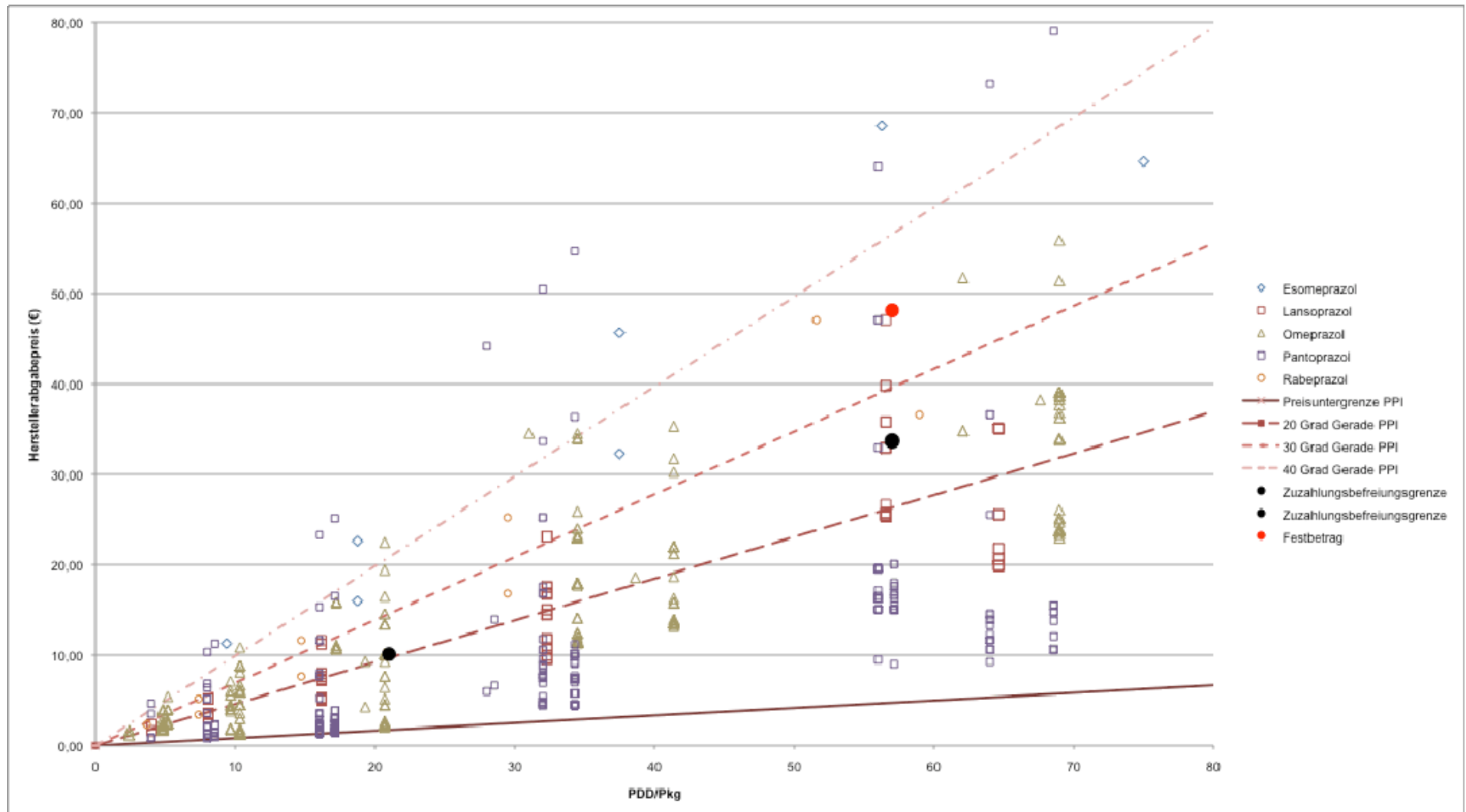


Abbildung 5: Ableitung von Erstattungspreis-Obergrenzen für PPI: schmaler, mittlerer und breiter Korridor (Alternative 2).

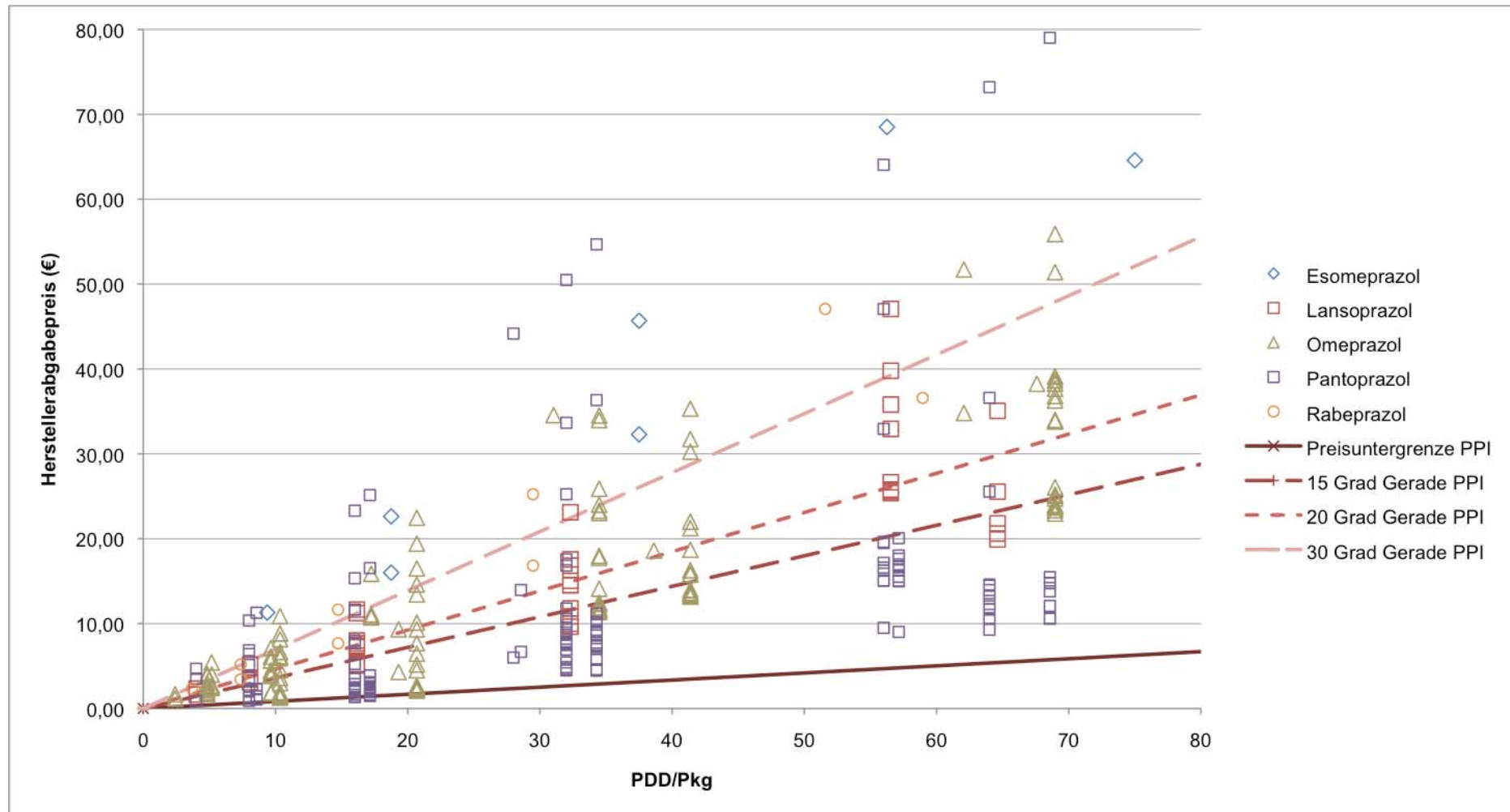


Abbildung 6: Ableitung der Erstattungspreis-Obergrenzen für H2-Blocker/Sucralfat

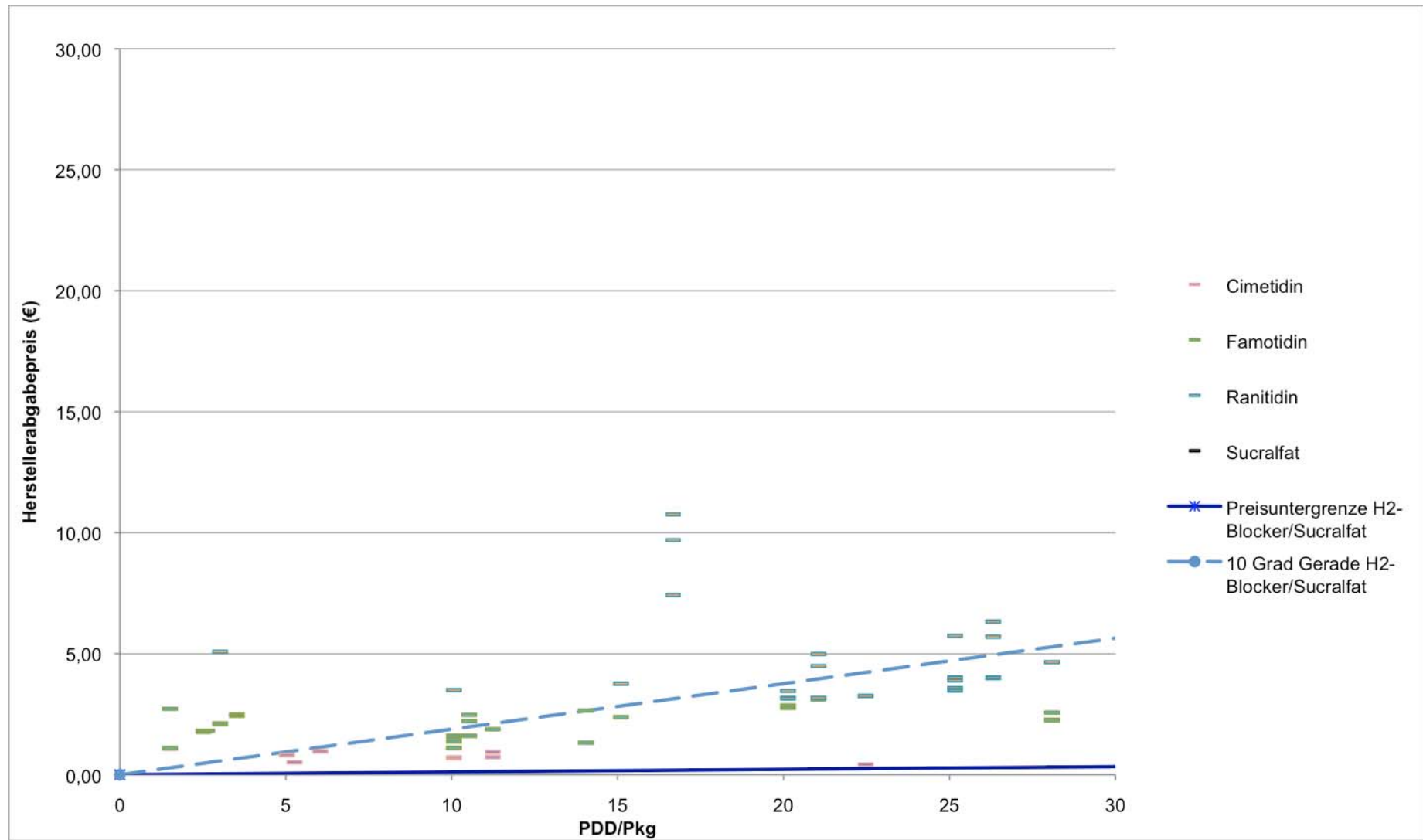
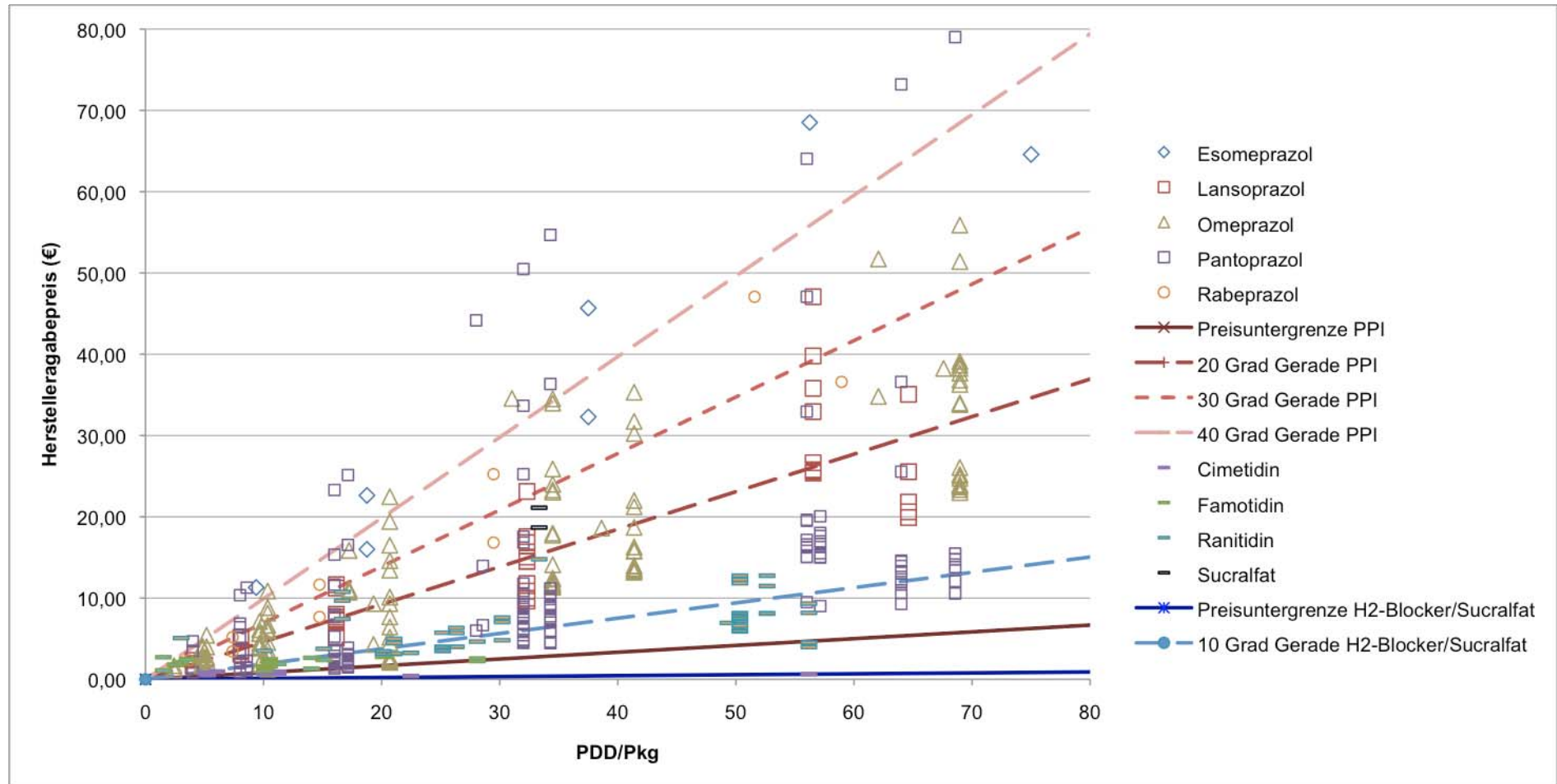


Abbildung 7: Darstellung der Erstattungspreis-Korridore von PPI (Alternative 1) und H2-Blockern/Sucralfat



E.4.2 Alternative Vorgehensweise zur Festlegung der Höhe der Erstattungspreis-Korridore

Für jeweils alle Präparate in einer Gruppe wird das Verhältnis aus Herstellerabgabepreis und Anzahl PDD/Pkg berechnet. Daraus ergeben sich die in Tabelle 5 dargestellten Werte, die als Steigungen von Geraden interpretiert werden können.

Tabelle 5: Verhältnis des Herstellerabgabepreis zur Anzahl PDD pro Packung

Verhältnis Herstellerabgabepreis/PDD pro Pkg	PPI	H2-Blocker/Sucralfat
Mittelwert über alle Präparate einer Gruppe	0,402	0,195
Minimum	0,084	0,011
Maximum	1,685	1,801
75%-Quartil	0,528	0,162

PDD: Prescribed Daily Dose; **Pkg:** Packung

Wie bereits in Abschnitt E.2 ausgeführt wurde, entspricht der Wert von 0,011 der Steigung der Geraden zur Festlegung der Preisuntergrenze der H2-Blocker/Sucralfat und der Wert von 0,084 der Steigung der Geraden zur Festlegung der Preisuntergrenze der PPIs.

Zur Festlegung der Höhe der beiden Erstattungspreis-Korridore können verschiedene mathematische Ansätze gewählt werden, die in der Folge zu unterschiedlichen Höhen führen. Diese sind der besseren Übersichtlichkeit in den Abbildung 8 und Abbildung 9 für PPI und H2-Blocker/Sucralfat getrennt aufgezeichnet. Zudem wird in den Abbildungen die Punktwolke im linken unteren Eck vergrößert dargestellt. Große Packungen und hohe Preise sind nicht mehr dargestellt, in den Berechnungen aber selbstverständlich berücksichtigt.

Die in Formel 3 dargestellte Grundform der bislang verwendeten Geradengleichung wurde um einen Variationsfaktor erweitert. Somit kann die Höhe eines Erstattungspreis-Korridors über zwei Größen bestimmt, respektive variiert werden: (a) über die im Datensatz, also der Menge aller Präparate ableitbare Steigung (mittlere, minimale oder maximale Werte) oder (b) über den „frei“ wählbaren Variationsfaktor.

Beispielhaft wurden als Grenzen zur Festlegung der Höhe des Erstattungspreis-Korridors ein 25 % Abschlag auf das Maximum des Verhältnisses von Herstellerabgabepreis/PDD pro Pkg, sowie ein 50 % Aufschlag auf das mittlere Verhältnis in den folgenden Abbildungen dargestellt. Formeln 4 und 5 geben für die PPI die entsprechenden Gleichungen als Beispiel an. Soll das Modell politisch in dieser alternativen Vorgehensweise umgesetzt werden, muss festgesetzt werden, welche Prozentwerte (die hier beispielhaft festgelegt wurden) Anwendung finden sollen.

Formel 3: $y = f \cdot m \cdot x$ mit f: Variationsfaktor und m: Steigung.

Formel 4: $y = 0,75 \cdot 1,685 \cdot x$.

Formel 5: $y = 1,5 \cdot 0,402 \cdot x$.

Als weitere gebräuchliche statistische Kenngrößen ist die Verwendung des Wertes eines Quartils (hier 75% Quartil) möglich. Bei Verwendung eines Quartils wird der Wert in die Geradengleichung eingesetzt, bei dem 75% aller Werte im Datensatz niedriger oder gleich sind.

Vorteil der mathematischen Ableitung über statistische Kenngrößen (Minimum, Maximum, Mittelwert, Quantil) ist es, dass die Höhe des Erstattungspreis-Korridors direkt in Bezug zur zugrunde liegenden Menge an Präparaten steht. Somit passt sich die Höhe des Erstattungspreis-Korridors automatisch der Streuung der zu berücksichtigenden Präparate an. Statistische Kenngrößen bilden einen gewissen Standard und finden sich auch in anderen Bereichen für Preisfestsetzungen (z .B. im Rahmen von Festbeträgen). Durch die mathematische Ableitung ist das Verfahren transparent und wird dadurch auch rechtssicher, was ein Vorzug dieses Verfahrens ist.

In einem weiteren Schritt muss entschieden werden, ob Präparate, die von der Erstattungspreis-Obergrenze nicht eingeschlossen sind, einen sekundären Nutzen aufweisen, der einen entsprechend höheren Preis rechtfertigt.

Abbildung 8: Ableitung von Erstattungspreis-Obergrenzen für PPI: Alternative Optionen

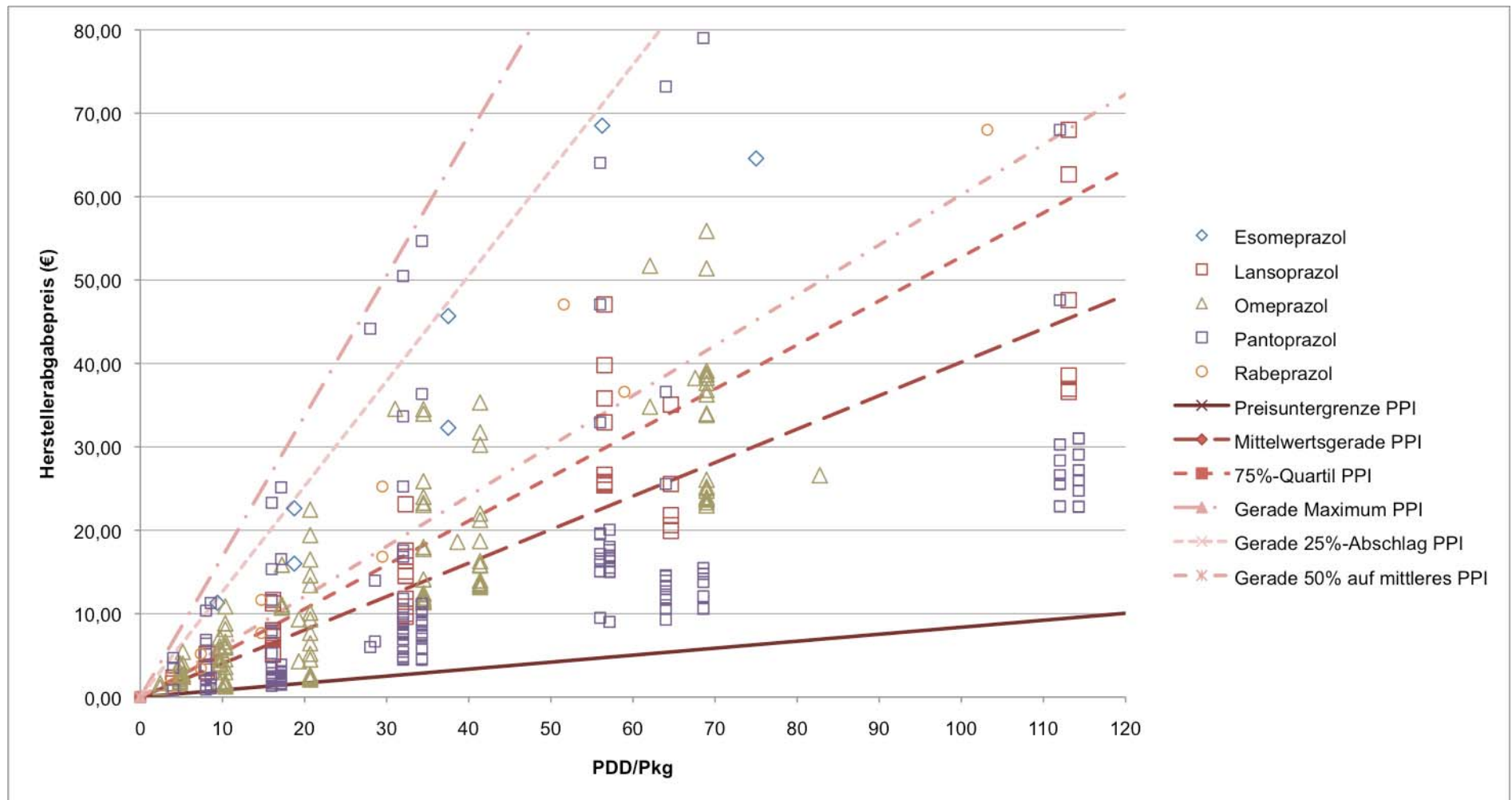
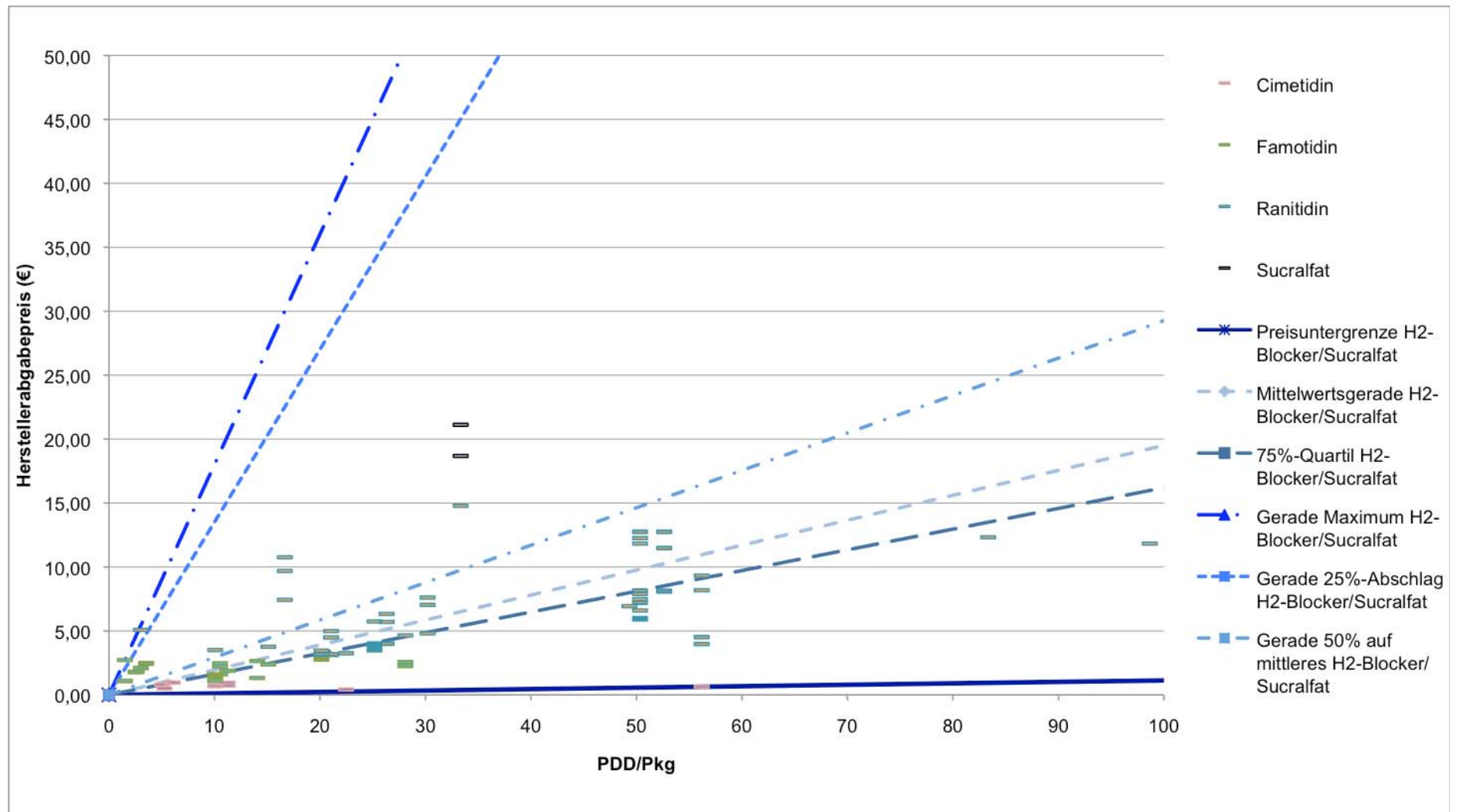


Abbildung 9: Ableitung von Erstattungspreis-Obergrenzen für H2-Blocker: Alternative Optionen



F Allgemeine Überlegungen zur Machbarkeit

Die Machbarkeit des Modells zur Festlegung von Erstattungspreis-Korridoren im generikafähigen GKV-Markt wurde in der vorliegenden Studie am Beispiel der Arzneimittel zur Behandlung der GERD überprüft.

Die Machbarkeitsstudie war in zwei methodische Arbeitspakete unterteilt. Zunächst erfolgte eine systematische Aufarbeitung der Evidenz aus der Sekundärliteratur zum Nutzen unterschiedlicher Arzneimittel. Darauf basierend wurde der Entscheidungsalgorithmus des Modells angewendet um Erstattungspreis-Obergrenzen abzuleiten.

Im Folgenden werden einige Punkte aufgegriffen, die ggf. Einfluss auf die Festlegung der Erstattungspreiskorridore haben und die zugrundeliegende Problematik diskutiert.

Nutzenbewertung

Gerade im Generikamarkt scheint es für das Modell zur Festlegung von Erstattungspreis-Obergrenzen angebracht, dass das Modell einfach und transparent ist sowie mit zeitlich und finanziell knappen Ressourcen bearbeitet werden kann. Die Abwägung zwischen zeitlichen (und auch finanziellen) Ressourcen und der Vollständigkeit der systematischen Aufarbeitung der Evidenzlage hat zu der Entscheidung geführt, dass die beschriebene Literaturrecherche ausschließlich auf Sekundärliteratur in einem eng begrenzten Zeitraum abzielte. Dieses Vorgehen hat im vorliegenden Projekt keine erkennbaren Probleme hervorgerufen, sollte aber bei Verwendung in anderen Indikationen immer kontrolliert werden. Vorstellbar wäre z. B. dass

- die identifizierte Sekundärliteratur aktuelle Primärstudien (noch) nicht berücksichtigt,
- Arzneimittel bereits so lange auf dem Markt sind, dass in einem begrenzten Zeitraum keine Sekundärliteratur zu identifizieren ist, da diese bereits vor dem Recherchezeitraum publiziert wurde.

Ein grundsätzliches Problem einer Nutzenbewertung – das nicht spezifisch für das Modell ist - ist die Beschränkung des berichteten Nutzens auf Studienendpunkte, in der Regel also primäre Nutzenkriterien. Sekundäre Nutzenkriterien werden häufig nicht in Primärstudien untersucht und deshalb nicht in der Sekundärliteratur berichtet. Im Bereich des Generikamarktes und somit auch im Modell bleibt der Nachweis eines Unterschieds beim sekundären Nutzen zwischen unterschiedlichen Präparaten schwierig. Durch die Einleitung eines öffentlichen Stellungnahmeverfahrens kann jedoch den Herstellern und Fachgesellschaften die Möglichkeit zur Diskussion gegeben werden; belegter Zusatznutzen kann so identifiziert werden.

Bestimmung der Anzahl von Tagesdosierungen pro Packung

Wie unter Abschnitt E gezeigt unterscheiden sich die Angaben zu den PDD sowohl von der empfohlenen Tagesdosierung als auch den DDD. Die Gründe hierfür sind vermutlich vielfältig. Zum einen sind weder die DDD noch die PDD auf eine Indikation beschränkt, d. h. die Verschreibung bei Erkrankungen mit einer höheren/niedrigeren Dosierung bewirkt im Mittel einen Anstieg/Senkung der DDD bzw. PDD. Inwieweit die allgemeine Verschreibungspraxis, inkl. Verschreibungsverhalten der

Ärzte und die Compliance der Patienten die tatsächliche verschriebene Tagesdosierung bei der Indikation GERD widerspiegelt ist nicht zu beurteilen, da die PDD die verschriebenen Tagesdosierungen unabhängig von der Indikation angeben.

Tabelle 6 zeigt am Beispiel der PPI die Auswirkung, die die Art der Tagesdosierung, also nach Fachinformation oder DDD bzw. PDD auf die Festlegung der Höhe der Erstattungspreiskorridore hat.

Es wird deutlich, dass bei den PDD sowohl der Mittelwert als auch das Minimum des Verhältnisses Herstellerabgabepreis zur Anzahl der Tagesdosierungen am höchsten ist.

Eine Ableitung der Erstattungspreis-Obergrenze würde z. B. im Falle eines Aufschlags auf den Mittelwert unter Verwendung der DDD des DIMDI und der empfohlenen Tagesdosierung niedriger sein als bei Verwendung der PDD. Ebenso wäre bei Verwendung von Winkeln der Erstattungspreis-Korridor bei Verwendung der DDDs oder der empfohlenen Tagesdosierung weniger breit, da von einer flacheren Ausgangsgeraden abgeleitet wird.

Die Korridoruntergrenze (Preisuntergrenze H2-Blocker/Sucralfat) verschiebt sich geringfügig nach oben und wird wie bei Verwendung der PDDs durch das Präparat mit dem günstigsten Verhältnis aus Herstellerabgabepreis und Anzahl DDD/Pkg gebildet. Das Präparat mit dem günstigsten Verhältnis zwischen Herstellerabgabepreis und Anzahl DDD/Pkg ist demnach CIMETIDIN – ABZ 800 mg Filmtabletten mit einer Stückzahl von 50 Tabletten (DDD Cimetidin: 800 mg, PDD Cimetidin: 712 mg). Bei der Preisuntergrenze der PPIs gibt es hingegen eine Verschiebung in Richtung X-Achse, da die DDDs für das Präparat mit dem günstigsten Verhältnis zwischen Herstellerabgabepreis und Anzahl DDD/Pkg niedriger sind als die PDDs (DDD Pantoprazol: 20 mg, PDD Pantoprazol: 35 mg).

Tabelle 6: Verhältnis des Herstellerabgabepreises zur Anzahl von Tagesdosierungen für PPI

	DDD-DIMDI	PDD	Empfohlene Tagesdosierung
Mittelwert	0,251	0,402	0,342
Maximum	0,963	1,685	1,444
Minimum	0,048	0,084	0,070

DDD: Defined Daily Dose; **DIMDI:** Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information; **PDD:** Prescribed Daily Dose

Vorgehen zur Festlegung der Erstattungspreis-Obergrenze

In der vorliegenden Machbarkeitsstudie werden verschiedene Vorgehensweisen zur Festlegung der Erstattungspreis-Obergrenze untersucht und berichtet. Eine Entscheidung, welche der beschriebenen Optionen in Zukunft im Modell Anwendung finden soll, ist noch offen.

In der Machbarkeitsanalyse wurden zwei mathematische Ansätze zur Festlegung der Erstattungspreis-Obergrenze auf ihre Durchführbarkeit getestet. Sowohl die Festlegung über Winkel als auch die Festlegung der Obergrenze über andere mathematisch-statistische Kenngrößen ist technisch durchführbar. Die genaue Ausgestaltung der Vorgehensweise – sei es durch die Wahl des Winkels oder einer adäquaten mathematisch-statistischen Kenngröße – muss noch entschieden werden. In dieser Entscheidung sollte berücksichtigt werden, dass sowohl die Anzahl der Präparate in

verschiedenen Indikationen als auch die Spannweite der Preise stark variieren kann. Statistische Kenngrößen haben den Vorteil, dass sie sich auf die Gesamtheit aller zu berücksichtigenden Präparate beziehen. Dies bedeutet, dass die statistischen Kenngrößen direkt die Menge der Präparate widerspiegeln, während dies für Winkel nicht der Fall ist und die Winkel ggf. für jede Indikation neu angepasst werden müssten. Allerdings muss auch bei der Verwendung von statistischen Kenngrößen die Verteilung der zugrunde liegenden Datenmenge (also den einzelnen Präparaten) untersucht werden. Hohe Preise einzelner Präparate können den Mittelwert stark nach oben verschieben. Auch ein 20% Abschlag auf ein Maximum, kann je nach Höhe des Maximums und dem Abstand zur Gesamtmenge (also im Fall eines sogenannten Ausreißers) dazu führen, dass kaum Präparate ausgeschlossen werden. Im Gegensatz dazu könnte eine große Menge Präparate ausgeschlossen werden, wenn das Maximum nicht weit von der Gesamtmenge der Präparate entfernt liegt. Ein weiterer Nachteil der statistischen Kenngrößen ist zudem, dass per se ein Mittelwert keinen gerechtfertigten Preis abbilden muss, sondern u.U auch einen mittleren „überhöhten“ Preis. Hier liegt der Vorteil der Winkel begründet, die sich in erster Linie auf die Preisuntergrenze beziehen. Vorteil des Vorgehens mittels mathematischer Gleichungen und statistischer Kenngrößen ist in jedem Falle die Transparenz und vermutlich auch eine größere Rechtssicherheit von auf dieser Basis vorgenommenen Festlegungen.

Übertragung der Preisuntergrenze und Erstattungspreis-Obergrenze auf alle Indikationen

Da die Nutzenbewertung aus Gründen der praktischen Durchführbarkeit nur für eine Zielindikation erfolgte und auch in Zukunft nicht für alle Indikationen erfolgen kann, muss abschließend überprüft werden, ob die ermittelte Korridoruntergrenze und Erstattungspreis-Obergrenze für alle Indikationen, in denen die Präparate eingesetzt werden, anwendbar ist, oder ob sich mit Einschluss der für die Indikation GERD ausgeschlossenen Präparate (alle Präparate mit den Wirkstoffen Pirenzepin und Omeprazol 40 mg) wesentliche Änderungen ergeben. Da ein Modell unrealistisch wäre, in dem für ein Präparat je nach Indikation unterschiedliche Preise existieren, wäre nach Überprüfung in den anderen Indikationen ggfs. eine Anpassung der Unter- und Obergrenzen erforderlich.

Eine Überprüfung der Ergebnisse auf alle Indikationen zeigt, dass

- die Korridoruntergrenze unverändert bleibt.
- es zu keinen Veränderungen in der Gruppe der H2-Blocker/Sucralfat kommt.
- die Preisuntergrenze für PPI bleibt unverändert und somit auch die Lage der eingezeichneten Winkel.

G Schlussfolgerung

In der hier berichteten Machbarkeitsstudie wird die grundsätzliche technische Umsetzung der vom BAH entwickelten „Modellbeschreibung und Methodik für die Festlegung von Erstattungspreis-Korridoren im generikafähigen GKV-Markt“ am Beispiel der Indikation GERD untersucht.

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung zeigen, dass PPIs im Vergleich mit H2-Blockern zu allen primären Zielgrößen statistisch signifikant wirksamer sind. PPIs im Vergleich miteinander zeigen keinen statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschied. Zur Festlegung der Erstattungspreis-Obergrenzen werden in der Machbarkeitsstudie verschiedene Vorgehensweisen untersucht. Präparate, die nicht innerhalb des Erstattungspreis-Korridors liegen werden nicht komplett von der GKV erstattet, sondern unterliegen einer Aufzahlung. Jedoch würde für Präparate mit einem sekundären Nutzen ein höherer Preis erstattet.

Aus den Ergebnissen lässt sich eine grundsätzliche praktische Machbarkeit des Modells ableiten. Wir haben zwei alternative Verfahren untersucht (über Winkel und über statistische Kennzahlen und mathematische Gleichungen), die sich beide als machbar erwiesen haben. Ihre je spezifischen Vor- und Nachteile wurden beschrieben. Die Machbarkeitsstudie unterliegt jedoch Limitationen (z. B. nur eine Indikation, Verwendung der PDDs), die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen und in einer Diskussion erläutert wurden. Der zu leistende Zeit- und Ressourcenaufwand, der mit der Umsetzung einhergeht, ist mit Blick auf die pharmapolitische Praxis in Deutschland als adäquat einzustufen.

Literatur

AGA. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008, 135(4): 1392-1413.

Bungenstock J. Gesundheitsreform: Mehr Wettbewerb auf dem Markt für Arzneimittel? *Wirtschaftsdienst*. 2007; 10: 679-686.

COMPUS. Evidence for PPI use in gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease: scientific report. *Optimal Therapy Report - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* 1(2), March 2007, <http://www.cadth.ca/index.php/en/compus/current-topics/ppis>.

Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54 (5):710-717.

Deutsches Apothekenportal. www.deutschesapothekenportal.de. 11.08.2009.

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Hrsg.). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2009. Erstellt von: GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Köln.

Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann J, Bolten W, Bornschein J, Götze O, Höhne W, Kist M, Koletzko S, Labenz J, Layer P, Miehke S, Morgner A, Peitz U, Preiß J, Prinz C, Rosien U, Schmidt WE, Schwarzer A, Suerbaum S, Timmer A, Treiber G, Vieth M. S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulcuskrankheit“ der DGVS - in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie - AWMF- Register-Nr. 021/001. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. *Z Gastroenterol* 2009; 47(1): 68-102.

GBA (Gemeinsamer Bundesausschuss). „Anlage VIII zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie“ Weitere Regelungen zur wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung. Stand 01.04.2009.

Gemeinsamer Bundesausschuss. <http://www.g-ba.de/institution/sys/faq/11/>. 11.08.2009.

Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006, 4(12): 1452-1458.

Greß S, Klauke L, Kötting C, May U, Wasem J. Preisregulierung von verschreibungspflichtigen

Arzneimitteln in der gesetzlichen Krankenversicherung nach dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz. Diskussionsbeitrag aus dem Fachbereich Wirtschaftswissenschaften Universität Duisburg-Essen Campus Essen. Nr. 170. September 2007.

Greß S, Niebuhr D, Wasem J. Steuerung des Arzneimittelmarktes im internationalen Vergleich. Wirtschaftsdienst. 2006; 10: 631-635.

Heitzer B.: Prinzipien des Wettbewerbs im Gesundheitswesen aus Sicht des Bundeskartellamtes. Rede anlässlich der Jahresversammlung des Bundesverbands der Arzneimittel-Hersteller e. V. am 24. September 2008 in Berlin.

Holtermüller KH. Magen-Darm-Mittel und Laxantien, in: Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2003. Springer Verlag 2003, S. 585 ff.

IMS Health. Medieninformation. 22.07.2009.

IQWiG: Allgemeine Methoden. Version 3.0 vom 27. Mai 2008, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln 2008.

Katschinski M. Erkrankungen der Speiseröhre, in: Steinbeck G, Paumgartner G, Brandt T, Göke B, Greten N, Hiddemann W, Lode H, Mann K, Riess H, Risler T, Schattenkirchner M, Seeger W und Wehling M (Hrsg.). Therapie der inneren Krankheiten, 11., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, Springer Berlin Heidelberg, 2005: S. 12 f.

KBV. Esomeprazol (Nexium®) mups 20 mg; Esomeprazol (Nexium®) mups 40 mg, in Wirkstoff aktuell, Ausgabe 02/2006.

Koop H, Schwegg W, Müller-Lissner S, Madisch A, Micklefield D, Messmann H, Fuchs KH, Hotz J. Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Z Gastroenterol 2005; 43: 163–164.

Kötting, C., May, U., Rabattverträge - Risiken und Nebenwirkungen: Wieviel sind Compliance, Therapieviefalt und -fortschritt wert? In: DAZ, 148. Jahrg., Nr. 29. 17. Juli 2008, S. 77-81.

Moayyedi P, Santana J, Khan M, Preston C, Donnellan C. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 (2).

Mössner J. Magen-Darm-Mittel und Laxantien, in: Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2008. Springer Verlag 2008, S. 661 ff.

NAV-Virchowbund. Verband der niedergelassenen Ärzte Deutschlands e.V. <http://www.nav-virchowbund.de/index.php?contentid=1555&ref=suma>. 11.08.2009.

NICE (Ed). Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Dyspepsia: managing dyspepsia in adults in primary care. North of England Dyspepsia Guideline Development Group. Clinical guidelines CG17, August 2004, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG017fullguideline.pdf>.

Schwabe U., Paffrath D.: Arzneiverordnungs-Report 2008. Springer Verlag 2008, S. 661 ff.

Siegenthaler W; Blum H. Klinische Pathophysiologie, 9. Auflage, Georg Thieme Verlag 2006, S. 792 ff.

Wessling A, Lundin D. The review of drugs against diseases caused by stomach acid – a summary. Solna: Pharmaceutical Benefits Board, December 2008.

Anhang

Bericht zur Nutzenbewertung

Nutzenbewertung von Protonenpumpeninhibitoren, Histamin2-Rezeptor-Antagonisten und Sucralfat bei Patienten mit Gastroösophagealer Refluxkrankheit

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	51
TABELLENVERZEICHNIS	52
C Medizinischer Hintergrund magensäurebedingter Erkrankungen	53
C.1 Epidemiologie magensäurebedingter Erkrankungen und Definitionen.....	53
C.2 Ursachen	54
C.3 Diagnostik	54
C.4 Medikamentöse Therapien.....	55
C.4.1 Protonenpumpeninhibitoren	55
C.4.2 H2-Rezeptor-Antagonisten	58
C.4.3 Sonstige Therapiemöglichkeiten	59
C.5 Gesundheitsökonomische Aspekte.....	59
D Nutzenbewertung	61
D.1 Methodik	61
D.1.2 Ziel der Untersuchung.....	61
D.1.3 Kriterien für den Einschluss systematischer Reviews	62
D.1.3.1 Population.....	62
D.1.3.2 Intervention und Vergleichsintervention	62
D.1.3.3 Patientenrelevante Zielgrößen	62
D.1.3.4 Berücksichtigte Studientypen	63
D.1.3.5 Ausschlusskriterien	63
D.1.4 Informationsquellen und Literaturrecherchen	63
D.1.5 Literaturselektion und Datenextraktion	64
D.2 Ergebnisse	66
D.2.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche.....	66
D.2.2 Ergebnisse zur Bewertung der methodischen Qualität identifizierter Reviews	68
D.2.2.1 Bewertung mit dem Qualitätsindex nach Oxman und Guyatt	68
D.2.2.2 Zusammenfassungen der eingeschlossenen systematischen Reviews	69
D.2.3 Ergebnisse zum Vergleich PPIs mit H2-Rezeptor-Antagonisten.....	74
D.2.3.1 PPIs versus H2RAs in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis	74
D.2.3.2 PPIs versus H2RAs in der Langzeittherapie bei manifester Refluxösophagitis.....	76
D.2.3.3 Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im Vergleich PPIs versus H2RAs	77
D.2.3.4 PPIs versus H2RAs bei nicht-erosiver gastroösophagealen Refluxkrankheit	78
D.2.4 Ergebnisse zum Vergleich H2-Rezeptor-Antagonisten im Vergleich miteinander	79
D.2.5 Ergebnisse zum Vergleich Protonenpumpeninhibitoren miteinander.....	80
D.2.5.1 Omeprazol im Vergleich mit Rabeprazol bei Refluxösophagitis	80
D.2.5.2 Omeprazol im Vergleich mit Lansoprazol bei Refluxösophagitis	81
D.2.5.3 Omeprazol im Vergleich mit Pantoprazol bei Refluxösophagitis	82
D.2.5.4 Pantoprazol im Vergleich mit Lansoprazol bei Refluxösophagitis	83
D.2.5.5 Esomeprazol im Vergleich mit anderen PPIs bei Refluxösophagitis	83
D.2.5.6 Esomeprazol im Vergleich mit anderen PPIs bei nicht-erosiver gastroösophagealer Refluxkrankheit.....	85

D.2.5.7	Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im Vergleich Esomeprazol versus PPIs	85
D.2.6	Ergebnisse zum Vergleich Sucralfat mit H2-Rezeptor-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren.....	86
D.3	Diskussion	88
D.4	Schlussfolgerungen	90
	Tabellen zur Evidenzbewertung	92
	Suchstrategien der systematischen Literaturrecherche	120
	Checkliste für Systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen nach Oxman und Guyatt (1991a, 1991b, 1994)	130
	Checklisten der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten	130
	Checklisten der ausgeschlossenen Übersichtsarbeiten	134
	Literaturverzeichnisse.....	138
	Zitierte Literatur	138
	Ausgeschlossene Sekundärliteratur nach Sichtung der Volltexte	140
	Eingeschlossene Sekundärliteratur nach Bewertung mit Oxman/Guaytt-Index	141
	Ausgeschlossene Sekundärliteratur nach Bewertung mit Oxman/Guaytt-Index	141
	Verzeichnis der in den eingeschlossenen Reviews berücksichtigten Primärquellen	142

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Flowchart zur ersten und zweiten Literaturselektion im Zeitraum 2004-09	67
--	----

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Schweregrade der erosiven Refluxösophagitis	54
Tabelle 2: Zulassungsstatus und Dosierungsempfehlungen für PPIs bei GERD	58
Tabelle 3: Bewertung der identifizierten systematischen Reviews nach Oxman und Guyatt	69
Tabelle 4: PPIs versus H2RAs zur Behandlung der Refluxösophagitis (Compus 2007).....	93
Tabelle 5: PPIs versus H2RAs in der Akuttherapie bis zu vier Wochen bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)	94
Tabelle 6: PPIs versus H2RAs in der Akuttherapie zwischen sechs und zwölf Wochen bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007).....	96
Tabelle 7: PPIs versus H2RAs zur Verbesserung der Symptomatik in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007).....	98
Tabelle 8: PPIs versus H2RAs zur Verbesserung von Sodbrennen in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007).....	100
Tabelle 9: PPIs versus Ranitidin in der Langzeitbehandlung bei Refluxösophagitis (Compus 2007)	101
Tabelle 10: PPIs versus H2RAs zu unerwünschten Ereignissen in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007).....	102
Tabelle 11: PPIs versus H2RAs zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei NERD (COMPUS 2007).....	104
Tabelle 12: PPIs versus Ranitidin zur Behandlung funktioneller Beschwerden bei NERD (Compus 2007).....	106
Tabelle 13: Cimetidin versus Ranitidin in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)	107
Tabelle 14: Omeprazol versus Rabeprazol in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)	108
Tabelle 15: Omeprazol versus Lansoprazol in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007).....	109
Tabelle 16: Omeprazol versus Pantoprazol in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)	110
Tabelle 17: Pantoprazol versus Lansoprazol in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007).....	111
Tabelle 18: Standarddosierungen von PPIs im Vergleich miteinander in RCTs (Compus 2007).....	112
Tabelle 19: Esomeprazol versus andere PPIs bei Refluxösophagitis und nicht-erosiver Refluxkrankheit (COMPUS 2007).....	113
Tabelle 20: Esomeprazol versus andere PPIs in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007).....	115
Tabelle 21: Esomeprazol versus andere PPIs bei Refluxösophagitis (Gralnek et al. 2006).....	118
Tabelle 22: H2As versus Sucralfat in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)	119

C Medizinischer Hintergrund magensäurebedingter Erkrankungen

C.1 Epidemiologie magensäurebedingter Erkrankungen und Definitionen

Die häufigsten gutartigen Erkrankungen des Magens sind Sodbrennen, akute und chronische Gastritis, säurebedingte Dyspepsie sowie Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre (gastroduodenale Ulkuskrankheit). Sodbrennen und saures Aufstoßen (Reflux) sind dabei keine eigenständigen Krankheiten, sondern kennzeichnen die klinische Symptomatik. Insbesondere Sodbrennen ist das Leitsymptom der überwiegend chronisch verlaufenden gastroösophagealen Refluxkrankheit. Der gastroösophageale Reflux ist definiert durch den Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre aufgrund eines Versagens des unteren Ösophagus sphinkters. Weitere typische Symptome dieser Erkrankung sind retrosternales Brennen, Brustbeinschmerzen, Dysphagie, Regurgitation von Mageninhalt, Luftaufstoßen und eher seltener Husten bzw. Heiserkeit. Die gastroduodenale Ulkuskrankheit und maligne Befunde wie das Magenkarzinom oder das gastrale B-Zell-Lymphom sind im Gegensatz zur gastroösophagealen Refluxkrankheit mit der Helicobacter-pylori-Infektion assoziierte Erkrankungen (weiterführend Fischbach et al. 2009). Im Folgenden wird die im Rahmen der Machbarkeitsstudie ausgewählte Zielindikation gastroösophageale Refluxkrankheit mit den ICD-Nummern K21.0 (Refluxösophagitis) und K21.9 (Refluxkrankheit ohne Ösophagitis) näher betrachtet.

Die Prävalenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit liegt in den westlichen Industrieländern zwischen ca. 10 % und 20% der Bevölkerung, wenn das Auftreten der Refluxsymptomatik von einmal bis mehrmals in der Woche zugrunde gelegt wird (Koop et al. 2005). In Deutschland werden ca. 7 bis 10 Mio. behandlungsbedürftige Patienten allein nur mit gastroösophagealer Refluxkrankheit geschätzt. Die Inzidenz der GERD liegt bei 4,5 bis 5,5 auf 100.000 (Dent et al. 2005). Prävalenz und Schwere von Refluxsymptomen sind unabhängig von der Dauer der Beschwerden; Geschlechtsspezifität und vom Alter der Patienten (Koop et al. 2005). In der Guideline von NICE werden ein Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter und ein – wenn auch geringfügig – häufigeres Auftreten bei Frauen berichtet (NICE 2004).

Die gastroösophageale Refluxkrankheit wird im medizinischen Sprachgebrauch als GERD abgekürzt. GERD ohne endoskopisch nachweisbare Läsionen wird als nicht-erosive gastroösophageale Refluxkrankheit (NERD) definiert. NERD ist mit einem geschätzten Anteil von ca. 60 % die häufigste Manifestationsform der gastroösophagealen Refluxkrankheit. Die erosive Refluxösophagitis wird verkürzt ERD bezeichnet und ist endoskopisch positiv nachweisbar. Unter dem Begriff GERD werden auch Folgekomplikationen wie Barrett-Ösophagus, Ösophagusstenose, Ösophagusulkus und extraösophageale Manifestationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit subsumiert wie beispielsweise chronischer Husten, Asthma bronchiale, chronische Laryngitis und nicht-kardialer Thoraxschmerz (Koop et al. 2005).

C.2 Ursachen

Als primärer pathogenetischer Faktor der GERD gilt die erhöhte Magensäureexposition im Ösophagus. Der regelmäßige und andauernde Kontakt von Intestinalsekret und Ösophaguskosa führt häufig zur *Refluxösophagitis*. Anatomische, funktionelle oder pathogene Faktoren können an der Entstehung von GERD beteiligt sein (Siegenthaler et Blum 2006):

- die Patienten haben eine axiale Hiatushernie (Zwerchfellbruch), wodurch die Speiseröhre in den Bauchraum ragt. Die unzureichende Verschlussfähigkeit des Mageneingangs ist koexistent,
- die Funktion des Schließmuskels (Ösophagussphinkter) ist beeinträchtigt, die Säureexposition steigt entsprechend,
- die Peristaltik der Speiseröhre ist gestört (Beweglichkeitsstörung) und
- das gastrale Säureverhältnis ist insgesamt gestört (Säuresekretion vermehrt sich).

Risikofaktoren sind Noxen wie Kaffee, scharfe Gewürze, Pfefferminze, Tabak und Alkohol, aber auch zusätzliche Risikofaktoren wie Adipositas, Störungen der psychischen Gesundheit, hohes Alter und Komorbidität (weiterführend: AGA 2008, NICE 2004). Interaktionen mit Medikamenten können die Symptomatik von GERD verstärken oder sie medikamenteninduziert verursachen wie beispielsweise durch die Einnahme von Kalziumantagonisten, Anticholinergika, Psychopharmaka, orale Kontrazeptiva, nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente (NSAID) und pfefferminzölhaltige Präparate (Koop et al. 2005).

C.3 Diagnostik

Die Refluxösophagitis wird überwiegend nach der Savary und Miller- und der Los Angeles-Gradierung klassifiziert (siehe Tabelle 7). Endoskopisch wird die Anzahl und das Ausmaß der Mukosaläsionen in der distalen Speiseröhre und somit der Schweregrad der Erkrankung bestimmt. Beide Klassifikationssysteme korrelieren weitgehend. Die Los Angeles-Gradierung wird international aufgrund der vermutlich geringeren Interobserver-Unterschiede empfohlen (Koop et al. 2005) und wird häufig in klinischen Studien zur Klassifizierung der Studienpopulationen verwendet.

Tabelle 7: Schweregrade der erosiven Refluxösophagitis

Klassifikation	Savary-Miller	Klassifikation	Los Angeles (LA)
Stadium I	einzelne oder mehrere nicht konfluierende Schleimhauterosionen mit Erythem und/oder Exudat	Grad A	eine oder mehrere Schleimhautläsionen
Stadium II	konfluierende erosiv-ulceröse Defekte (rote Streifen), die nicht die gesamte Zirkumferenz umfassen	Grad B	eine Läsion länger als 0,5 cm, Läsionen überschreiten noch nicht zwei Mukosafalten
Stadium III	Läsionen erfassen die gesamte Zirkumferenz, ohne Bildung einer Stenose	Grad C	mehrere Mukosafalten werden von den Läsionen überschritten, aber zirkuläre Defekte fehlen
Stadium IV	chronische Veränderungen (Ulkus) mit Narbenbildung wie Wandfibrose, Stenose, Barrett-Ösophagus	Grad D	Nachweis zirkulärer Defekte

Quelle: National Guideline Clearinghouse 2008; Lundell et al. 1999.

Bei NERD können anhand der Ösophagogastroduodenoskopie keine Entzündungszeichen gefunden werden, so dass ergänzend eine ambulante 24-Stunden-pH-Metrie (Säuremessung) Aufschluss bringen kann. Regelmäßig wird aber anstelle einer 24-Stunden-pH-Metrie ein Therapieversuch mit einem Protonenpumpeninhibitor eingeleitet (Koop et al. 2005). Nach den Befunden verschiedener diagnostischer Methoden – insbesondere der Endoskopie zur Unterscheidung zwischen ERD und NERD, der 24-Stunden-pH-Metrie (Säuremessung) und auch der Biopsie zur Abklärung von Patienten mit persistierenden Refluxbeschwerden, richtet sich letztlich die Einleitung der Primärtherapie bzw. die Wahl der Medikation.

C.4 Medikamentöse Therapien

Therapieoptionen bei GERD sind bei der nicht-medikamentösen Therapie Änderungen des Lebensstils wie bspw. die Umstellung der Ernährungs- und Schlafgewohnheiten, Verzicht auf Genussmittel bis hin zu diätetischen Maßnahmen (NICE 2004). Auf chirurgische Verfahren zur Antirefluxtherapie wie beispielsweise laparoskopisch durchgeführte Maßnahmen und endoskopische Techniken wird im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht weiter eingegangen. Im Vordergrund stehen die medikamentösen Therapien.

Grundlage der medikamentösen Antirefluxtherapie ist die Säuresekretionshemmung. Aufgrund der hohen Rezidivrate nach Therapieende (ca. 70%-80%) kann eine Chronifizierung der Erkrankung entstehen. Als primäre Ziele der medikamentösen Therapie sind die Beschwerdefreiheit bzw. der Heilungserfolg, die Abheilung erosiver Veränderungen und das Verhindern von Folgekomplikationen definiert (Koop et al. 2005, NICE 2004).

C.4.1 Protonenpumpeninhibitoren

Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) (Wirkstoffe: Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol) hemmen durch eine Blockade der H⁺/K⁺-ATPase (Enzym der Protonenpumpe) an den Parietalzellen des Magens den Säuregehalt des Magensaftes. Durch die Reduktion der Säureproduktion im Magen kann der pH-Wert des Magensaftes wieder ansteigen.

Das Anwendungsgebiet für den Wirkstoff Omeprazol umfasst die Behandlung des Zwölffingerdarmgeschwürs (Ulcus duodeni), des Magengeschwürs (Ulcus ventriculi), der Refluxösophagitis, der allgemeinen Symptome (Refluxkrankheit, Sodbrennen), des Zollinger-Ellison-Syndroms und die Prophylaxe des Wiederauftretens einer Speiseröhrentzündung oder von Geschwüren des Magens- und Zwölffingerdarms. Auch wird Omeprazol bei Helicobacter-pylori-Infektionen mit Antibiotika wie Clarithromycin und Amoxicillin bzw. Metronidazol kombiniert (Eradikationstherapie) (bspw. Fachinformation dura® 10/- 20/- 40 mg, Stand: April 2008).

Die Dauer der Akuttherapie verläuft über vier bis maximal zwölf Wochen, eine Langzeittherapie kann von 90 Tagen bis hin zu einem Jahr und länger dauern. PPIs werden in der Step-down-Therapie eingesetzt, d.h. mit einer maximalen Dosierung eines PPI wird begonnen und nach vier bis acht Wochen die niedrigste Dosis heraus titriert, worunter der Patient beschwerdefrei bleibt und in eine Erhaltungstherapie übergehen kann (NICE 2004). Insbesondere bei NERD wird die On-demand-

Therapie (nach Bedarf) empfohlen (NICE 2004); PPIs werden dann bei akuter Symptomatik intermittierend (für jeweils einige Tage) eingenommen. Die Langzeittherapie der erosiven Ösophagitis richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, wobei Auslassversuche nur bei leichter bis mittelgradiger ERD unternommen werden.

Die Standarddosis mit magensaftfesten Omeprazol-Tabletten oder Kapseln beträgt 20 mg täglich für vier bis acht Wochen bei Refluxösophagitis. Je nach Art und Schwere der Erkrankung kann die tägliche Dosis Omeprazol in der Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe 10 mg bis maximal 20 mg und in der symptomatischen GERD-Therapie 10 mg bis maximal 20 mg für zwei bis vier Wochen. Auf 40 mg einmal täglich soll nur in Einzelfällen über eine Behandlungsdauer von zwei bis acht Wochen bei erosiver Refluxösophagitis erhöht werden. Omeprazol ist der einzige Protonenpumpeninhibitor, der für Kinder ab einem Jahr bzw. einem Körpergewicht ab 10 Kilo für 4 bis 8, maximal 12 Wochen Behandlungsdauer zugelassen ist (bspw. Fachinformation Omeprazol-ratiopharm® NT 20 mg, Stand: Juni 2008).

Die Zulassung von Pantoprazol umfasst die Behandlung der leichten Refluxkrankheit und damit verbundener Symptome (z.B. Sodbrennen, saures Aufstoßen, Schluckbeschwerden), die Langzeittherapie der Refluxösophagitis, die Prävention von Rezidiven einer früheren Refluxösophagitis und Prävention durch NSAR-induzierte gastroduodenale Ulzera bei Risikopatienten. Die empfohlene Dosierung beträgt bei einer leichten Refluxkrankheit und zur Symptomkontrolle bei einer On-demand-Therapie 20 mg täglich für zwei bis vier Wochen. Wird die Symptommfreiheit nicht erreicht, können weitere vier Wochen 20 mg verabreicht werden (bspw. Fachinformation Pantoprazol Teva® 20 mg, Stand: Juni 2009). In der Langzeittherapie und -prävention von Rezidiven bei Refluxösophagitis wird eine Erhaltungsdosis von 20 mg pro Tag empfohlen. Mittelschwere und schwere Refluxösophagitis sowie Rezidive sollen mit 40 mg täglich für vier Wochen behandelt werden (bspw. Fachinformation Pantoprazol-ratiopharm® 40 mg; Stand: März 2009). Die Dosis kann in Einzelfällen auf zweimal 40 mg verdoppelt werden.

Lansoprazol ist zugelassen für die Behandlung von *Ulcus duodeni* und *Ulcus ventriculi*, von Refluxösophagitis, für die Langzeit-Prophylaxe der Refluxösophagitis, zur symptomatischen gastroösophagealen Refluxerkrankung, zur Behandlung des Zollinger-Ellison Syndroms und von NSAR-induzierten benignen gastroduodenalen Ulcera bei Patienten, die eine NSAR-Langzeittherapie benötigen sowie zur Prophylaxe von NSAR-induzierten gastroduodenalen Ulcera bei Risikopatienten mit NSAR-Langzeittherapie (bspw. Fachinformation Lansoprazol AbZ, Stand: Mai 2007). Die initiale Dosierung beträgt 30 mg täglich bis zu vier Wochen bei Refluxösophagitis. Eine Fortsetzung für weitere vier Wochen bei andauernder Symptomatik wird empfohlen. Auch die doppelte Dosis ist in Einzelfällen möglich. Für die Prophylaxe der Refluxösophagitis und zur Symptomlinderung wird einmal täglich 15 mg angegeben; die Dosis kann auf 30 mg täglich erhöht werden.

Rabeprazol (Pariet®) ist für akute gastrointestinale und gastroösophageale *Ulcus-* bzw. Refluxerkrankungen zugelassen. Für die erosive und ulcerative Refluxösophagitis wird die Einnahme von 20 mg täglich für vier bis acht Wochen empfohlen. Die Erhaltungsdosierung beträgt 10 mg oder 20 mg. Bei NERD kann eine Dosis von 10 mg pro Tag für vier Wochen eingenommen werden, danach sind weiterführende Untersuchungen angezeigt (Fachinformation Pariet® 10 mg/20 mg, Pariet®Sieben 10 mg/20 mg, Stand: August 2008).

Esomeprazol (Nexium® mups) ist das aktive S-Isomer von Omeprazol, das ein Racemat (1:1-Gemisch von R- und S-Isomer) bildet. Das R-Isomer von Omeprazol bleibt bei der Hemmung der Säureproduktion inaktiv. Die Racematspaltung Esomeprazol besteht demnach nur aus dem aktiven Anteil des Wirkstoffs Omeprazol und erreicht eine höhere pharmakokinetische Potenz. Esomeprazol wird vermehrt über CYP2A19 sowie CYP3A4 und somit langsamer verstoffwechselt als Omeprazol. Dadurch kann Esomeprazol den pH-Wert im Magen länger erhöhen als Omeprazol (Wünsch 2005).

Das Originalpräparat Nexium® mups mit dem Wirkstoff Esomeprazol ist zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit, zur Langzeitbehandlung der Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheilter Ösophagitis und symptomatischer Behandlung zugelassen. Eradikation der Helicobacter pylori-Infektion in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikabehandlung, Heilung des Helicobacter pylori-assoziierten Ulcus duodeni und Rezidivprophylaxe des peptischen Ulcus bei Patienten mit Helicobacter-pylori-assoziierten Ulcera und Zollinger-Ellison-Syndrom sind weitere Indikationen. Zugelassen ist Esomeprazol auch für Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit NSAR bedürfen sowie zur Heilung und zur Prophylaxe von Ulcera ventriculi bzw. Ulcera duodeni, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika verursacht werden (Fachinformation Nexium® mups 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten, Stand: Juli 2009).

Nexium® mups 40 mg einmal täglich wird zur Behandlung der erosiven Refluxösophagitis für vier Wochen empfohlen. Eine Verlängerung der Behandlung um weitere vier Wochen ist bei Patienten mit nicht geheilter Refluxösophagitis oder persistierenden Beschwerden angezeigt. Die Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheilter Ösophagitis bei erwachsenen Patienten und Jugendlichen ab 12 Jahren sollte 20 mg einmal täglich betragen wie auch bei der symptomatischen Behandlung (NERD). Bei erreichter Symptomkontrolle nehmen Patienten weiterhin diese Dosierungstärke nach Bedarf ein (Fachinformation Nexium® mups 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten, Stand: Juli 2009).

Von den fünf in Deutschland zugelassenen Protonenpumpeninhibitoren sind Esomeprazol und Rabeprazol derzeit nur als Originalpräparate erhältlich. Im Mai 2009 ist der Patentschutz für Pantoprazol ausgelaufen; Nexium® mups verfügt in einigen europäischen Ländern noch über einen Patentschutz bis März 2010, wird aber beispielsweise schon in Dänemark als Generikum auf dem Markt angeboten (dpa-Meldung, Pharmaindustrie am 04.06.2009).

20 mg Omeprazol, 20 mg Esomeprazol, 20 mg Rabepanzol, 30 mg Lansoprazol und 40 mg Pantoprazol sind als äquipotente Standarddosierungen international konsentiert (Wessling et Lundin 2008; COMPUS 2007). Zulassungen und Dosierungen der Protonenpumpeninhibitoren bei gastroösophagealer Refluxkrankheit sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Zulassungsstatus und Dosierungsempfehlungen für PPIs bei GERD

	Omeprazol			Pantoprazol		Lansoprazol		Rabeprazol		Esomeprazol	
	10	20	40	20	40	15	30	10	20	20	40
Therapie Refluxösophagitis	X	X	X	X	X		X	X	X		X
Prophylaxe Refluxösophagitis	X	X		X		X	X			X	
Behandlung Symptomatik NERD	X	X		X		X		X		X	

Anmerkung: Zulassungsstatus der Generika unterscheiden sich bei einigen vom Originalpräparat

Quelle: www.fachinfo.de

C.4.2 H2-Rezeptor-Antagonisten

Der körpereigene Botenstoff Histamin stimuliert beim Verdauungsprozess die Produktion von Magensäure in den Parietalzellen der Magenschleimhaut durch die passende Anbindung an die H₂-Rezeptoren der Parietalzellen. H₂-Rezeptorenblocker antagonisieren die Wirkung zur Magensäurefreisetzung, indem sie diese Bindungsstellen in Konkurrenz zu Histamin blockieren und reduzieren dadurch die Säuresekretion.

In Deutschland sind die Wirkstoffe Ranitidin, Cimetidin und Famotidin für GERD zugelassen. Die Wirkstoffe Nizatidin und Roxatidin sind nicht mehr im deutschen Arzneimittelhandel erhältlich. Cimetidin war in den 1970er Jahren der erste Wirkstoff aus der Gruppe der Antihistaminika zur Reduktion der Magensäureproduktion. Das Anwendungsgebiet für Cimetidin umfasst neben der Therapie säurebedingter Magenbeschwerden, des Zollinger-Ellison-Syndroms, die Behandlung und Prophylaxe von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren sowie die peptische Refluxösophagitis. Empfohlen wird eine Tagesdosis bei Refluxösophagitis von 800 mg; entweder zwei Tabletten mit 200 mg (oder einmal 400 mg) morgens und abends bzw. zwei Tabletten mit 400 mg (bzw. viermal 200 mg) abends für maximal 12 Wochen. In Abhängigkeit vom endoskopischen Befund der Ösophagitis kann eine Dosiserhöhung auf 1600 mg täglich und eine Verlängerung der Behandlungsdauer um weitere 12 Wochen erforderlich sein (bspw. Fachinformationen Cimetidin STADA® 200 mg/-400 mg/-800 mg, Stand: November 2007; Cimetidin-CT 400 mg, Stand: Juni 2007; H₂Blocker-ratiopharm® 400mg, Stand: Januar 2008).

Ranitidin ist für den gesamten Komplex der gastroduodenalen Ulcera bzw. Rezidivprophylaxe der Ulcuskrankheit und für Refluxösophagitis zugelassen. Für eine Anwendungsdauer von 8 bis 12 Wochen wird die Einnahme von zweimal 150 mg abends (300 mg) oder jeweils einmal 150 mg morgens und abends empfohlen (bspw. Fachinformation Ranitidin Sandoz® 150 mg/300 mg, Stand: April 2008). Niedrig dosiertes Ranitidin (75 mg) ist in den Apotheken für Patienten ab 16 Jahren für die symptomatische Behandlung von Sodbrennen rezeptfrei erhältlich (Fachinformation Ranitidin-ratiopharm® 75 mg, Stand: März 2007).

Famotidin ist zur kurzzeitigen Behandlung säurebedingter Beschwerden wie Sodbrennen und/oder saurem Aufstoßen sowie für leichte bis mittelschwere Formen der Refluxösophagitis wie auch zur Behandlung von Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi und des Zollinger-Ellison-Syndroms zugelassen.

Die symptomatische Therapie der GERD beträgt 10 mg einmal täglich, für leichte Formen der Ösophagitis zweimal 20 mg täglich und für mittelschwere Formen zweimal 40 mg täglich mit einer Anwendungsdauer von in der Regel 6 bis maximal 12 Wochen (bspw. Fachinformation Famotidin STADA® 20 mg/40 mg, Stand: Juli 2007).

Für die verschiedenen H₂-Rezeptor-Antagonisten gelten folgende äquivalente Dosierungen, die sich auf die durchschnittlich einzunehmende Menge an Wirkstoff pro Tag beziehen (Katschinski 2005): Cimetidin zweimal 400mg, Ranitidin zweimal 150 mg und Famotidin zweimal 20 mg.

H₂-Rezeptor-Antagonisten werden nach dem wissenschaftlichen aktuellen Stand nicht mehr für die Langzeittherapie von GERD empfohlen, sondern sollen nur in der Akuttherapie und als Initialtherapie verabreicht werden (AGA 2008, Koop et al. 2005, NICE 2004). Die vor einigen Jahren noch häufig angewendete Step-up-Therapie (primär Antazida, dann Prokinetika gefolgt von H₂-Rezeptorenblockern und Protonenpumpeninhibitoren erst niedrig, dann hoch dosiert) wird zugunsten der Step-down-Therapie (siehe oben) aufgrund der langen Therapiedauer und insgesamt verzögerten Beschwerdefreiheit nicht mehr empfohlen (Koop et al. 2005, NICE 2004).

C.4.3 Sonstige Therapiemöglichkeiten

Die rezeptfreien Antazida (z.B. Natriumbicarbonat) wie auch Prokinetika (Metoclopramid, Domperidon etc.) sollen nur zur kurzfristigen Behandlung eingenommen werden, da sie zwar symptomatische Beschwerden wie Sodbrennen schnell lindern, aber nicht zur Abheilung bei einer mittel bis stark ausgeprägten GERD führen (Koop et al. 2005). Die Dauer der Anwendung von Antazida wie für die Wirkstoffe Magaldrat, Hydrotalcit und Mischungen aus Calcium- und Magnesiumcarbonat umfasst wenige Tage bis maximal zwei Wochen. Die Zulassungen beziehen sich auf die begleitende Behandlung des Symptoms Sodbrennen. In der Nutzenbewertung werden deshalb diese Wirkstoffe nicht berücksichtigt.

Schleimhaut-Protektiva wie Sucralfat bilden eine protektive Schicht auf der Ösophagusmukosa und sind bei geringen Beschwerden zur Behandlung der Refluxösophagitis im Stadium I und II nach Savary und Miller zugelassen. Dadurch, dass Sucralfat als schwer lösliches Aluminiumsalz eine Verbindung mit Gewebsproteinen und der Magenschleimhaut eingeht, kann durch diesen gelartigen Schutzfilm ein weiterer Einfluss von Magensäure, Magenenzymen und Gallenflüssigkeit abgewehrt werden. Generische Präparate von Sulcrafat haben keine Zulassung für GERD bzw. Refluxösophagitis, sondern nur zur Behandlung von *Ulcus ventriculi* und *Ulcus duodeni* sowie zur Beschleunigung der Geschwürheilung. Sucralfat (Ulcogant®) wird zur Behandlung der Refluxösophagitis im Stadium I und II nach der Savary und Miller-Klassifikation in der Dosierung viermal 1 g (Tablette, Beutel Granulat oder Suspension) vor Mahlzeiten für sechs Wochen bis maximal 12 Wochen empfohlen (Fachinformation Ulcogant®, Stand: April 2005).

C.5 Gesundheitsökonomische Aspekte

GERD führt zu einer erheblichen Inanspruchnahme von Ressourcen wie Arztbesuche, Anwendung diagnostischer Verfahren und insbesondere Verschreibung von Medikamenten in der Akut- und Langzeittherapie und Antirefluxoperationen bei Komplikationen. Valide Angaben über die

Gesamtausgaben für GERD-Patienten liegen für Deutschland nicht vor. In der S3-Leitlinie der DGSV werden für die Schweiz die direkten jährlichen Fallkosten für ärztliche Leistungen und Arzneimittel mit 185 CHF und für die USA mit 510 US\$ angegeben. Daraus wurden für Deutschland direkte Kosten für GERD-Patienten von ca. 3 bis 4 Milliarden Euro pro Jahr errechnet (Koop et al. 2005). Indirekte Kosten, die durch Produktivitätsausfall wie Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit, Arbeitsunfähigkeit bzw. auch Berentung aufgrund von GERD entstehen, werden als ähnlich hoch wie die direkten Kosten geschätzt (Koop et al. 2005).

In 2002 wurden in der GKV für die Protonenpumpeninhibitoren mit 842 Millionen € rund 60% des Gesamtumsatzes der Magen-Darm-Medikamente aufgewendet (Holtermüller 2003). Verordnungszuwächse von 64,4% bzw. 45,1% wurden auf den in 2000 zugelassenen Wirkstoff Esomeprazol als Originalpräparat Nexium® und dem Originalpräparat Pantozol® mit dem Wirkstoff Pantoprazol zugerechnet. H₂-Rezeptor-Antagonisten blieben in 2002 am Gesamtumsatz wie in den Jahren zuvor konstant.

In 2007 entfielen 992 Mio. € auf Protonenpumpeninhibitoren im Gesamtumsatz der Magen-Darm-Mittel. Damit hatten sich innerhalb von 10 Jahren die Verordnungen mit PPIs auf mehr als das Fünffache erhöht (Mössner 2008). Bei den H₂-Rezeptor-Antagonisten sind die Verordnungen innerhalb dieser Zeitspanne stetig rückläufig. Die Verordnungen von Sucralfat blieben von 2003 bis 2007 konstant.

D Nutzenbewertung

D.1 Methodik

Die vorliegende vergleichende Arzneimittelbewertung zu den Wirkstoffen Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptor-Antagonisten und Sucralfat stellt die Frage nach dem primären Nutzen, der als relevanter klinischer Zusatznutzen aus der Patientenperspektiven definiert wird. Auch wenn bei Generika von einer vergleichbaren bioäquivalenten Wirkung zum Originalpräparat ausgegangen werden kann, können klinisch bedeutsame therapeutische Wirksamkeitsunterschiede zwischen Generika in mehreren Wirkstoffgruppen zu einer bestimmten Indikation vorliegen. Die Nutzenbewertung bezieht sich nicht in erster Linie auf „neue“ Arzneimittel, kann aber Originalpräparate – wenn zur betreffenden Indikation zugelassen – in die Bewertung aufnehmen. Im ersten Schritt werden Originalpräparate und generische Präparate vergleichsweise hinsichtlich des Zusatznutzens und bezogen auf eine Indikation geprüft. Im zweiten Schritt werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung im Rahmen des BAH-Preismodells berücksichtigt.

In der Machbarkeitsstudie wird die Methodik angewendet, die Nutzenbewertung anhand von systematischen Reviews und HTA-Berichten durchzuführen. Solche verkürzten Verfahren, so genannte Rapid Assessments, Rapid Reviews oder Rapid Reports, die ausschließlich auf Sekundärliteratur basieren, können nur dann praktiziert werden, wenn bereits systematische Übersichtsarbeiten zur betreffenden Fragestellung vorhanden sind (siehe auch Watt et al. 2008; Perleth et al. 2001). Als Mindestanforderung gelten zwei aktuelle und qualitativ hochwertige systematische Reviews (IQWiG 2008). Um die Aktualität abzubilden, ist ein Recherchezeitraum von bis zu zehn Jahren zulässig.

Die methodische Qualität der identifizierten Übersichtsarbeiten wird vor der Datenextraktion geprüft. Bei Rapid Assessments ist ein begründeter Ausschluss ein wesentlicher Aspekt zur Minimierung von Selektionsbias, so dass in der ersten methodischen Phase das Verzerrungspotential der identifizierten Publikationen bewertet wird. Zum einen muss der methodische Status „unsystematisch“ (narrativ) oder „systematisch“ festgestellt werden, dabei sollten die Übersichtsarbeiten folgende Kriterien erfüllen: fokussierte Fragestellung, standardisierte Vorgehensweise im Sinne einer strukturierten Planung, transparente und reproduzierbare Methodik der Literaturrecherche, der Literaturselektion, Bewertung der methodischen Qualität und Diskussion der Primärstudien. Zum anderen werden Übersichtsarbeiten, die nicht die Mindestanforderungen erfüllen, zwingend ausgeschlossen. Die Mindestanforderungen werden mit dem validierten Qualitätsindex für systematische Reviews von Oxman und Guyatt (1991a, 1991b) überprüft (siehe Abschnitt D.2.2.1).

D.1.2 Ziel der Untersuchung

Für die Machbarkeitsstudie wurde die Zielindikation gastroösophageale Refluxkrankheit ausgewählt. Ziel der Evaluation ist es, die medizinische Effektivität der verschiedenen Wirkstoffe zur Therapie von GERD aus patientenrelevanter Sicht zu bestimmen. Folgende interventionelle Vergleiche sind dabei von Interesse:

- der Interventionsvergleich von Protonenpumpeninhibitoren gegenüber H₂-Rezeptor-Antagonisten,
- der Interventionsvergleich von H₂-Rezeptor-Antagonisten miteinander,
- der Interventionsvergleich von Protonenpumpeninhibitoren miteinander,

- der Interventionsvergleich von Sucralfat gegenüber H₂-Rezeptor-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren.

D.1.3 Kriterien für den Einschluss systematischer Reviews

Im Folgenden werden die vorab festgelegten Einschlusskriterien zu Studienpopulationen, zur Intervention bzw. Vergleichsintervention, zu relevanten Zielparametern und die Ausschlusskriterien beschrieben, die für die Identifikation der systematischen Reviews relevant sind.

D.1.3.1 Population

In den systematischen Übersichtsarbeiten sollen klinische Studien mit erwachsenen Patienten und Patientinnen, die an der gastroösophagealen Refluxkrankheit mit den Manifestationsformen erosive Refluxösophagitis oder Refluxkrankheit ohne Ösophagitis erkrankt sind, enthalten sein. Auch Sekundärstudien mit Patienten, die Sodbrennen als einziges Symptom aufweisen, werden berücksichtigt. Übersichtsarbeiten zu Kindern mit GERD wären prinzipiell einzubeziehen, da aber nur ein Protonenpumpeninhibitor für Kinder ab zwei Jahren mit schwergradiger Refluxösophagitis in Deutschland zugelassen ist, wird vor dem Hintergrund der Machbarkeit die Studienpopulation Kinder nicht berücksichtigt.

D.1.3.2 Intervention und Vergleichsintervention

Intervention und Vergleichsintervention wurden an anderer Stelle des Berichts erläutert (siehe Abschnitt C.4). Ein wesentliches Kriterium für die Vergleichbarkeit ist die Einhaltung der Dosisäquivalenz in Verum- und Kontrollgruppen. In den Reviews präsentierte Primärstudien mit Interventionsvergleichen, die nicht dosisäquivalent sind und zu in Deutschland nicht zugelassenen oder nicht mehr erhältlichen Wirkstoffen (bspw. Nizatidin) durchgeführt wurden, können die Ergebnisse verzerren und werden – wenn möglich – aus der Ergebnisanalyse der identifizierten Reviews herausgenommen.

Dosierungsstudien mit einem Wirkstoff, Vergleiche mit Wirkstoffen plus Prokinetika, Antazida und Protektiva gegenüber einem Wirkstoff allein werden nicht berücksichtigt. Nach Möglichkeit sollen Aussagen zur Langzeit- bzw. Dauertherapie getroffen werden können. Zur Beurteilung der Effekte in der Akuttherapie sollen die in den Übersichtsarbeiten eingeschlossenen primären Studien mindestens eine Interventionsdauer von zwei Wochen dokumentieren.

D.1.3.3 Patientenrelevante Zielgrößen

Zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens wurden zur gastroösophagealen Refluxkrankheit entsprechende Zielgrößen bestimmt:

- Heilung (Response),
- Verbesserung der Symptomatik,
- Reduktion von (Folge-)Komplikationen,
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,

- Reduktion der Einschränkung von Aktivitäten des alltäglichen Lebens,
- Therapiezufriedenheit,
- Reduktion der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse.

D.1.3.4 Berücksichtigte Studientypen

Für Arzneimittelbewertungen liefern RCTs die verzerrungsärmsten Ergebnisse, sofern sie methodisch adäquat durchgeführt wurden (IQWiG 2008). Demzufolge werden nur systematische Reviews eingeschlossen, die Ergebnisse aus RCTs präsentieren. Vor dem Hintergrund beispielsweise versorgungsrelevanter Fragestellungen könnten auch andere Studientypen aussagekräftig sein. In diesem Kontext der Interventionsvergleiche zu Wirkstoffen werden Studientypen mit einer geringeren Ergebnissicherheit nicht berücksichtigt. Nach Möglichkeit sollen in den Übersichtsarbeiten auch die Zulassungsstudien für die Wirkstoffe enthalten sein. Bei Wirkstoffen, die schon mehrere Jahre bzw. Jahrzehnte als Generika auf dem Markt sind und vermutlich aufgrund des langen Zeithorizontes nicht in aktuellen systematischen Reviews enthalten sein werden, wäre eine gezielte Recherche zu zulassungsrelevanten Primärstudien zu überlegen.

D.1.3.5 Ausschlusskriterien

Explizite Ausschlusskriterien von systematischen Reviews/HTA-Berichten wurden im Rahmen der Machbarkeitsstudie vorab formuliert:

- Folgekomplikationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit wie Barrett-Ösophagus, maligne Manifestationen wie Ösophaguskarzinome und extraösophageale Manifestationen wie chronischer Husten und Asthma bronchiale etc.,
- nicht-medikamentöse, chirurgische, endoskopische Verfahren als Vergleichsintervention,
- intravenöse Verabreichungen der Wirkstoffe,
- Publikationstypen wie
 - Overviews (Zusammenfassungen bzw. Besprechungen systematischer und/oder narrativer Übersichtsarbeiten),
 - Übersichtsarbeiten im narrativen Stil ohne jeglichen Hinweise auf ein methodisches Vorgehen,
 - Konsensartikel,
 - Practice Guidelines,
 - Provisional Abstracts zu Übersichtsarbeiten,
- Mehrfachpublikationen ohne Zusatzinformationen,
- Volltextpublikation nicht verfügbar.

D.1.4 Informationsquellen und Literaturrecherchen

Die systematische Literaturrecherche zu relevanten Reviews und HTA-Berichten erfolgte in den elektronischen Datenbanken:

- Medline,
- EMBASE,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)),
- ACP Journal Club und
- CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature).

Die Suche wurde aus pragmatischen Gründen, die aus der Durchführung einer Machbarkeitsstudie resultieren, auf einen 5-Jahreszeitraum von 2004 bis 2009-06-14 und auf die Sprachen englisch und deutsch limitiert. Dabei wurde in dieser zeitlich begrenzten Recherche ermittelt, ob genügend Informationen für eine Nutzenbewertung auf Grundlage von Sekundärliteratur zu diesem Thema vorliegen. Die Literaturrecherche wurde deshalb nicht nur auf gastroösophageale Refluxkrankheit begrenzt, sondern alle Anwendungsgebiete der Wirkstoffe zu gastroduodenalen Erkrankungen wurden umfassend mit aufgenommen. Für die Suchstrategie wurde eine Kombination aus MeSH-Terms (Medical Subject Headings: indexierte Verschlagwortung der Dokumente in den Datenbanken) und freien Textwörtern entwickelt (Suchverläufe und Rechercheergebnisse in diesem Bericht).

Der Literaturbestand internationaler HTA-Institutionen wurde über die Suchmaske des Internationalen Netzwerkes staatlicher HTA-Agenturen (INAHTA) via Internet durchgesehen und bei den Agenturen selbst recherchiert: AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality/USA), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), DACEHTA (Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment), DIMDI (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information), NCCHTA (National Coordinating Centre for Health Technology Assessment/UK), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) sowie die Internetseiten von Pharmaceutical Benefits Boards in Schweden (LFN), in Australien (PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) und in verschiedenen Bundesstaaten in Kanada und in den USA. Weitere Internetrecherchen beispielsweise zur Identifizierung aktueller evidenzbasierter Leitlinien wurden unternommen.

Abschließend wurden die Literaturverzeichnisse von HTA-Berichten, Leitlinien und anderer Sekundärliteratur auf Hinweise zu weiteren relevanten Übersichtsarbeiten überprüft.

D.1.5 Literaturselektion und Datenextraktion

Die in einem Literaturverwaltungsprogramm (EndNote XI) eingelesenen Referenzen wurden nach den definierten Ein- und Ausschlusskriterien in zwei Selektionsschritten von jeweils zwei Reviewern unabhängig begutachtet und bewertet: 1. Durchsicht und Erstselektion der Referenzen anhand Titel und Abstracts und 2. Zweitselektion der Volltexte. Bei abweichenden Einschätzungen zum Ein- und Ausschluss relevanter Referenzen wurde nach Diskussion und überwiegend nach Durchsicht des Volltextes ein Konsens erzielt bzw. die Relevanz abschließend geprüft. Dieser Vorgang der Literaturselektion fand zweimal statt: einmal im gesamten Referenzenbestand zur *gastroduodenalen Ulkuskrankheit, um die Anzahl der relevanten Sekundärliteratur zum gesamten Anwendungsgebiet der Wirkstoffe zu ermitteln und dann erneut zur abschließenden Überprüfung im Rahmen der Machbarkeitsstudie festgelegten Zielindikation gastroösophageale Refluxkrankheit.*

Die Bewertung der methodischen Qualität identifizierter Reviews erfolgte unabhängig durch zwei Reviewer nach dem Oxman/Guyatt-Qualitätsindex. Daten aus den identifizierten Übersichtsarbeiten wurden in Evidenztabelle zusammengefasst. Die Datenextraktion wurde von einem zweiten Reviewer überprüft.

Für die Bewertung der systematischen Reviews wurden für jede Übersicht Angaben erhoben wie die Fragestellung des Reviews, die zugrunde gelegten Einschluss- und Ausschlusskriterien, die Angaben zur Literaturrecherche, Anzahl der eingeschlossenen RCTs, Berichterstattung zu den eingeschlossenen RCTs (Angaben zum Studiendesign, zu Basiswerten der Studienpopulation, zu Interventionen und Vergleichsinterventionen, vorgenommene Bewertung der Studienqualität in den Reviews). Diese Angaben wurden in die jeweilige Bewertung zur eingeschlossenen Sekundärliteratur zusammenfassend aufgenommen.

Für die Evidenztabelle sind allgemeine Daten aus der Sekundärliteratur extrahiert worden wie Autorengruppe und Publikationsjahr, Studiendesign und Anzahl der Patienten in den eingeschlossenen RCTs, die Qualitätsbeurteilung bzw. Angaben zum Verzerrungspotential der in den Reviews eingeschlossenen RCTs, Angaben zu den Interventionen und Vergleichsinterventionen in Verbindung mit Angaben zur Behandlungsdauer und die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse zu den definierten Zielgrößen.

Sind RCTs in mehreren systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossen, wurden sie jeweils in den Evidenztabelle der betreffenden Übersichtsarbeit dokumentiert, um Abweichungen zwischen den Reviews besser darstellen zu können.

D.2 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche (D.2.1), die Ergebnisse zur Bewertung der methodischen Qualität der identifizierten Übersichtsarbeiten (D.2.2) und die Ergebnisse zu den Interventionsvergleichen mit Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptor-Antagonisten und Sucralfat als medikamentöse Therapien bei Patienten mit GERD berichtet (D.2.3).

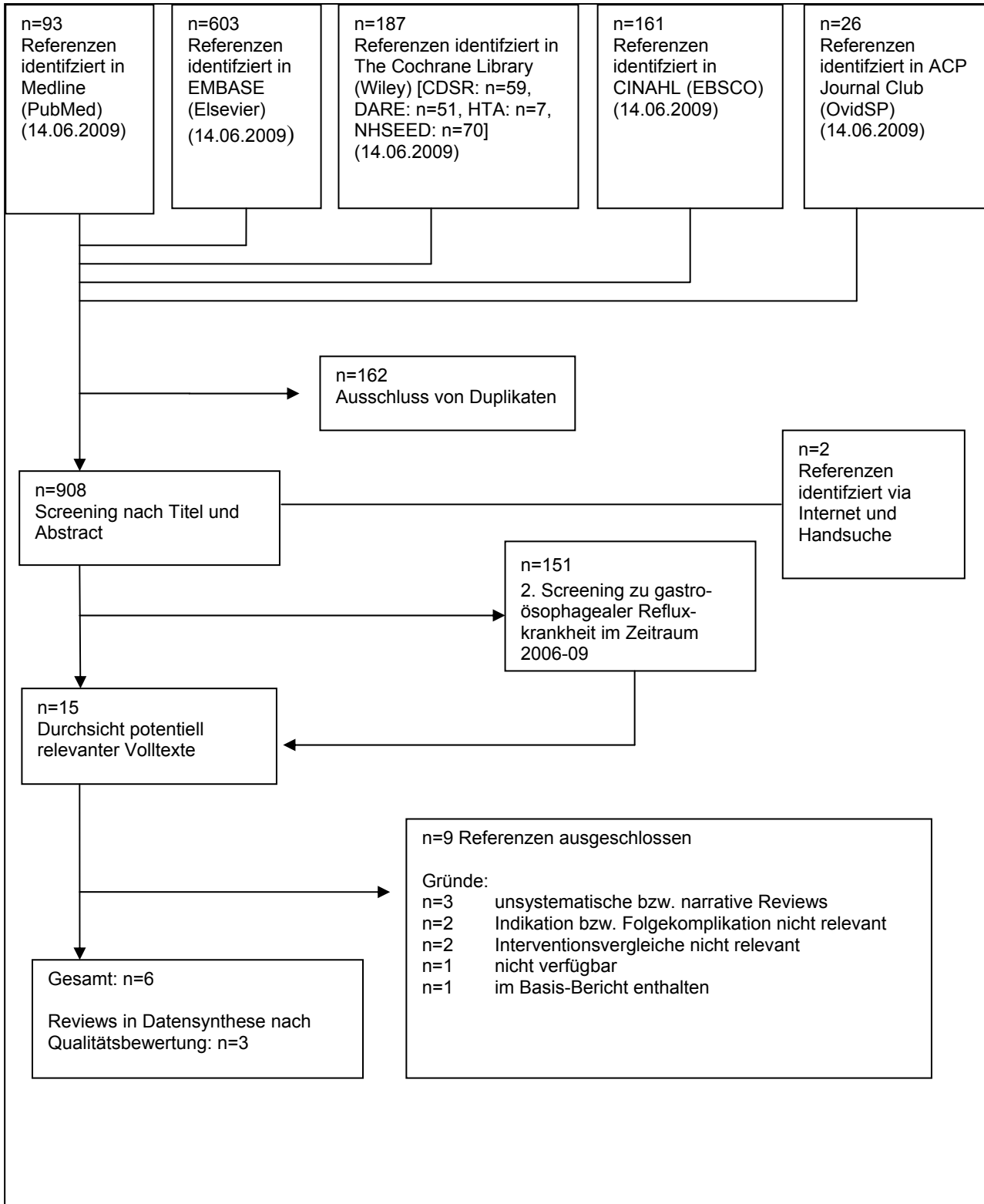
D.2.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

In der ersten Literaturselektion wurden nach Entfernung von 162 Duplikaten insgesamt 908 Treffer in der EndNote-Datenbank anhand von Titel und/oder Abstract entsprechend der Einschluss- und Ausschlusskriterien manuell selektiert. Die Suchstrategien für die Recherchen sind diesem Bericht beigelegt. Da zu diesem Zeitpunkt noch das gesamte Anwendungsgebiet der Wirkstoffe begutachtet wurde, hätten nach der ersten Literaturselektion drei HTA-Berichte und 27 systematische Reviews in diesem 5-Jahres-Recherchezeitraum berücksichtigt werden müssen. Unter Abwägung des Ressourcenaufwandes ist es bei einem Rapid Assessment methodisch legitim, dass die jüngste methodisch hochwertige Publikation mit entsprechend umfassenden Fragestellungen als Grundlage genommen wird. Ein solcher Bericht ist die systematische Übersichtsarbeit des Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service (COMPUS) aus 2007. COMPUS ist ein staatlich finanziertes Programm zur Förderung des optimalen Arzneimitteleinsatzes in der Praxis.

Ausgehend von diesem systematischen Review (COMPUS 2007), der den Recherchezeitraum von 01/2003 bis 01/2006 umfasst, wurde eine zweite Literaturselektion für den Zeitraum 2006 bis 2009-14-06 durchgeführt, um aktuelle Publikationen, die nicht in dem COMPUS-Bericht enthalten sind, berücksichtigen zu können. Für die Indikation gastroösophageale Refluxkrankheit mit den Manifestationen Refluxösophagitis und Refluxkrankheit ohne Ösophagitis konnten entlang der Einschluss- und Ausschlusskriterien von 151 Treffern 15 potenziell relevante Sekundärpublikationen gesichtet werden (siehe Abbildung 1). Nach Durchsicht der Volltexte, wobei eine Publikation nicht bestellt werden konnte, wurden neun Publikationen als nicht relevant bewertet. Die ausgeschlossenen Übersichtsarbeiten finden sich unter Angabe der Ausschlussgründe in diesem Bericht.

Insgesamt sechs relevante Sekundärpublikationen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

Abbildung 10: Flowchart zur ersten und zweiten Literaturselektion im Zeitraum 2004-09



D.2.2 Ergebnisse zur Bewertung der methodischen Qualität identifizierter Reviews

Nachfolgend wird die Bewertung der sechs identifizierten Übersichtsarbeiten beschrieben. Implikationen der Bewertung mit dem Qualitätsindex nach Oxman/Guyatt sowie der begründete Ausschluss von drei Übersichtsarbeiten werden erläutert. Die drei berücksichtigten Übersichtsarbeiten werden hinsichtlich der Fragestellung, Durchführung der Reviewmethodik und Ergebnispräsentation zusammenfassend beschrieben.

D.2.2.1 Bewertung mit dem Qualitätsindex nach Oxman und Guyatt

Bei Übersichtsarbeiten ist – ähnlich wie auch bei den Primärstudien – die allgemeine und methodische Qualität häufig sehr unterschiedlich. Ob es sich überhaupt um eine qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeit handelt, kann mit dem 10-Item-Index von Oxman und Guyatt festgestellt werden. Mit neun Fragen werden methodische Merkmale von systematischen Reviews kategorisiert wie

- die systematische und standardisierte Literatursuche in mehr als einer elektronischen Datenbank,
- die ausreichende Beschreibung der Kriterien für den Einschluss von Primärstudien bzw. Beschreibung des Selektionsprozesses,
- die Aufdeckung von Verzerrungspotential (Bias) bspw. durch die Bewertung der Qualität eingeschlossener Primärstudien mit expliziten Methoden,
- Durchführung einer quantitativen Meta-Analyse oder Darstellung der Ergebnisse in Evidenztabelle,
- Präsentation der Ergebnisse und Schlussfolgerungen (ausschließlich Vote Count und/oder Diskussion der Ergebnisse etc.).

In Frage zehn werden die vorangegangenen neun Fragen mit einer Gesamtbeurteilung (1 = erhebliche Mängel bis 7 = keine Mängel) resümiert. Eine Voraussetzung für den Erkenntnisgewinn und Beantwortung der Forschungsfragen in der vorliegenden Machbarkeitsstudie ist es, dass zwei Reviews nach der Bewertung mit dem Oxman/Guyatt-Index mindestens einen Punktwert von 5 erreichen. Auch auf Grundlage nur eines einzigen Reviews, wenn es entsprechend hochwertig ist (5 bis 7) und die Fragestellungen erschöpfend beantwortet werden, kann eine Nutzenbewertung durchgeführt werden (IQWiG 2008). Für Fragestellungen, bei denen entsprechende Reviews mit einem geringeren Punktwert als 5 bewertet werden bzw. kein Review identifiziert werden konnte, wird die Recherche und Bewertung von Primärstudien empfohlen (IQWiG 2008).

Bei einer Nutzenbewertung auf Basis von Sekundärliteratur ist die Validitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien (hier RCTs) entscheidend. Eine bloße Wiedergabe der Ergebnisse aus den primären Quellen ohne oder schlecht beschriebene Qualitätsbewertung der zugrunde liegenden Studien oder auch eine Manipulation der originären Daten ohne transparente Begründung führen zum Ausschluss der betreffenden Übersichtsarbeit. Die Schwerpunktsetzung liegt in diesem Projekt in der verzerrungsfreien Darstellung der präsentierten Ergebnisse in den eingeschlossenen Reviews.

Nach Oxmann/Guyatt führen Antworten mit „teilweise“, die einmal oder mehrmals bei den Fragen 2, 4, 6 oder 8 gegeben wurden (siehe Tabelle 9), zur Beurteilung „geringfügige Mängel“ (≤ 4 Punkte). Werden die Fragen 2, 4, 6 oder 8 einmal oder mehrmals mit „nein“ beantwortet, beinhaltet der Review wesentliche Mängel (≤ 3 Punkte). Eine solche Bewertung führt regelmäßig zum Ausschluss der betreffenden Reviews.

Von sechs identifizierten Reviews weisen nach dem Oxman/Guyatt-Index zwei keine respektive sehr geringe methodische Mängel auf (COMPUS 2007, Moayyedi et al. 2007). Eine Meta-Analyse zum Vergleich Esomeprazol mit anderen Protonenpumpeninhibitoren zeigte geringe Mängel (Gralnek et al. 2006). Bei drei Übersichtsarbeiten – ebenfalls zum Vergleich Esomeprazol mit anderen Protonenpumpeninhibitoren – wurden wesentliche Schwachstellen in der Review-Methodik (Edwards et al. 2006, Kalaitzakis/Björnsson 2007, McKeage et al. 2008) nachgewiesen, die zum Ausschluss führten (siehe Tabelle 9). Die Bewertungslisten zu allen Übersichtsarbeiten sind diesem Bericht beigefügt. Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung drei systematische Reviews eingeschlossen (COMPUS 2007; Moayyedi et al. 2007; Gralnek et al. 2006). In Tabelle 3 sind die Bewertungen zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 9: Bewertung der identifizierten systematischen Reviews nach Oxman und Guyatt

Questions from Oxman/Guyatt-Index	COMPUS 2007	Moayyedi 2007	Kalaitzakis/Björnsson 2007	McKeage 2008	Gralnek 2006	Edwards 2006
1. Were the search methods used to find evidence (original research) on the primary question(s) stated?	Yes	Yes	Partially	Partially	Yes	Yes
2. Was the search for evidence reasonably comprehensive?	Yes	Yes	Partially	Partially	Yes	Yes
3. Were the criteria used for deciding which studies to include in the overview reported?	Yes	Yes	No	Partially	Yes	No
4. Was bias in the selection of studies avoided?	Yes	Yes	No	No	Yes	Partially
5. Were the criteria used for assessing the validity of the included studies reported?	Partially	Partially	No	No	Partially	Partially
6. Was the validity of all studies referred to in the text assessed using appropriate criteria (either in selecting studies for inclusion or in analyzing the studies that are cited)?	Yes	Yes	No	No	Partially	No
7. Were the methods used to combine the findings of the relevant studies (to reach a conclusion) reported?	Partially	Yes	No	No	Yes	Yes
8. Were the findings of the relevant studies combined appropriately relative to the primary question the overview addresses?	Yes	Partially	No	No	Yes	No
9. Were the conclusions made by the author(s) supported by the data and/or analysis reported in the overview?	Yes	Yes	Partially	Partially	Yes	Partially
10. How would you rate the scientific quality of the overview?	6	5	1	1	5	4

Die Bewertungen der Reviews wurden unabhängig von zwei Reviewern vorgenommen. Abweichungen bei den Beurteilungen, die insbesondere bei zwei Reviews auftraten (Gralnek et al. 2006; Edwards et al. 2006), wurden diskutiert, und ein gemeinsamer Konsens konnte erzielt werden.

D.2.2.2 Zusammenfassungen der eingeschlossenen systematischen Reviews

Im Folgenden werden die drei eingeschlossenen systematischen Reviews im Hinblick auf Fragestellung, und methodische Vorgehensweise kurz beschrieben.

- COMPUS 2007

Fragestellung:

Das Untersuchungsziel des kanadischen COMPUS Scientific Report 2007 ist die Identifikation und Implementierung evidenzbasierter Empfehlungen für die klinisch optimale und wirtschaftliche Verschreibung

von Protonenpumpeninhibitoren in der Therapie von Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit, Ösophagitis, Barrett-Ösophagus, Dyspepsie, Peptischer Ulcerkrankheit, NSAID assoziierten Ulcera, Helicobacter-Pylori-Infektionen und Zollinger-Ellison Syndrom.

Methodische Vorgehensweise:

1. Literaturrecherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, EMBASE, BIOSIS Previews, PASCAL über das DIALOG-System und parallel Recherchen in Medline PubMed, Cochrane Library sowie CINAHL durchgeführt. Diese Recherche wurde nicht durch Limitierungen eingeschränkt. Die Literaturrecherche fokussierte klinische Leitlinien oder Konsensuspapiere entlang von Internetrecherchen auf den Webseiten internationaler Leitlinienanbieter und Fachgesellschaften der Gastroenterologie sowie über Suchmaschinen.

Eine zweite Literaturrecherche nach klinischen Studien und systematischen Reviews wurde zur Aktualisierung der Evidenzlage für die Jahre 2003 bis Januar 2006 durchgeführt. Die Autoren kombinieren kontrollierte Schlag- und Textworte, verwenden die Registry Nummern der Präparate und die Namen der Wirkstoffe in der Suchstrategie. Diese Suche wird auf englischsprachige Publikationen limitiert, ergänzend wird eine Literatursuche auf den Webseiten von HTA-Agenturen sowie Internetseiten mit klinischen und ökonomischen Forschungsschwerpunkt durchgeführt. Nach der Online-Veröffentlichung der Dokumentenliste konnten Interessierte noch fehlende relevante Publikationen, die mit den Einschlusskriterien vereinbar waren, benennen. Eine Prüfung auf das Vorliegen von Publikationsbias erfolgte nicht.

2. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die identifizierten Publikationen wurden drei an den Krankheitsbildern orientierten Kategorien (wovon GERD beispielsweise eine Kategorie war) zugeordnet. Voneinander getrennt folgte die Zuordnung der Primär- und Sekundärliteratur. Alle inhaltlich relevanten Reviews, alle inhaltlich relevanten RCTs und alle inhaltlich relevanten Beobachtungsstudien wurden evaluiert. Das Sortieren der Literatur folgte einer Evidenzkaskade. RCTs wurden nur dann herangezogen, wenn die klinischen und therapeutischen Fragestellungen nicht ausreichend mangels einer Übersichtsarbeit oder aufgrund einer Übersichtsarbeit mit geringer methodischer Qualität beantwortet werden konnten. Beobachtungsstudien wurden herangezogen, wenn weder ein Review noch ein RCT vorlag oder wenn eine der Quellen vorhanden, aber von geringer methodischer Qualität war. Auch bei abweichenden Ergebnissen zur in der Evidenzkaskade höherrangigen Literatur wurden Beobachtungsstudien herangezogen.

3. Literaturselektion

Die Literaturselektion steht vor dem Hintergrund der Fragestellung im engen Zusammenhang mit den Einschlusskriterien. Die Publikationen wurden durch zwei Autoren unabhängig voneinander mittels Durchsicht von Titeln und Abstracts anhand der Einschlusskriterien selektiert. Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Hinzuziehung eines dritten Autors ausgeräumt. Die Anzahl der durch die Aktualisierungsrecherche identifizierten Publikationen wird nicht dokumentiert.

4. Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien

Für die methodische Bewertung der insgesamt 42 eingeschlossenen systematischen Reviews kommt das in Kanada entwickelte 11-Item-Instrument AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews) sowie für die

Studien die adaptierten Checklisten des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) für RCTs, Kohorten- und Fall-Kontrollstudien zur Anwendung. Die Reviews werden nach einem einfachen Punkteverfahren (maximal 11 Punkte, wenn alle Fragen mit „yes“ beantwortet wurden) bewertet. Die methodische Qualität der klinischen Studien wird als „very good“, „good“ und „poor“ ausgewiesen.

Die Kriterien zur Beurteilung und die Ergebnisse der Bewertung zur methodischen Qualität aller Primär- und Sekundärpublikationen sind tabellarisch dargestellt. Eine Beschreibung der Kriterien erfolgte nicht. Diskrepanzen zwischen den Bewertern wurden im Konsens gelöst oder durch Hinzuziehung eines dritten Autors ausgeräumt.

5. Datenextraktion und Datensynthese

Die Datensynthese erfolgt qualitativ. Die Empfehlungen des Berichts werden durch ein standardisiertes, mehrstufiges Verfahren durch eine interdisziplinäre Expertengruppe konsentiert und für den Bericht formuliert. Für jede der Empfehlungen werden Evidenztabelle erstellt, die die wesentlichen Charakteristika derjenigen Primär- bzw. Sekundärliteratur enthalten, die der jeweiligen Empfehlung zugrunde liegt.

- Moayyedi et al. 2007

Fragestellung:

Moayyedi et al. untersuchen in dem bei der Cochrane Collaboration publizierten Review aus 2007 die Wirksamkeit und die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse von Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptor-Antagonisten, Prokinetika, Sucralfat bzw. Sucralfatkombinationen im Vergleich miteinander oder gegenüber Placebo in der Akuttherapie zwischen zwei und zwölf Wochen bei erosiver Refluxösophagitis.

Methodische Vorgehensweise:

1. Literaturrecherche

Die Autoren führen eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, EMBASE, CINAHL, CENTRAL der Cochrane Library sowie in dem National Research Register durch. Die Suche wird im letzten Quartal des Jahres 2004 durchgeführt. Die gesamte Recherche erfolgt ohne Limitierungen. Neben kontrollierten Schlagworten nutzen die Autoren auch freie Textworte. Für die Identifikation randomisierter kontrollierter Studien wird ein standardisierter Suchfilter der Cochrane Library verwendet. Die Suchstrategie wird vollständig dokumentiert. Die Referenzverzeichnisse identifizierter Publikationen, Kongress- bzw. Abstractbände wurden durchgesehen sowie Experten von Cochrane Groups sowie Hersteller für die Nennung bzw. Aushändigung unpublizierter Arbeiten kontaktiert.

2. Einschluss- und Ausschlusskriterien:

Ein methodisches Einschlusskriterium ist das geforderte Studiendesign RCT. Für den Einschluss müssen die Studien über die Wirksamkeit und unerwünschten Ereignisse in der akuten Behandlung der Refluxösophagitis mit Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptor-Antagonisten, Prokinetika, Sucralfat oder Placebo mit oder ohne Gabe von Antazida im Vergleich zu einer der aufgeführten Interventionen Angaben enthalten. Die Studienpopulationen sollen sich ausschließlich aus Erwachsenen zusammensetzen und Refluxösophagitis muss endoskopisch nachgewiesen sein. Heilungsraten und Verbesserung der Symptomatik mussten als primäre Endpunkte, vollständige Symptomerleichterung, partielle Symptomerleichterung, unerwünschte Ereignisse und Drop-out-Raten als sekundäre Endpunkte in den Studien enthalten sein. Die Studiendauer musste mindestens zwei Wochen aufweisen.

3. Literaturselektion

Die durch die Literaturrecherche identifizierten Referenzen wurden von einem der Autoren anhand der Titel und Abstracts auf Relevanz geprüft. Ein zufällig ausgewähltes Sample der Gesamttreffer (n=200) wurde unabhängig geprüft. Zwei Autoren überprüften unabhängig voneinander die Volltexte relevanter Publikationen. Diskrepanzen hinsichtlich von Bewertungsunterschieden wurden durch Hinzuziehung eines dritten Autors ausgeräumt.

4. Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien

Die Kriterien „Methode der Randomisierung“, „Methode der verdeckten Geheimhaltung (Allocation Concealment)“ sowie „Verblindung oder keine bzw. einfache Verblindung“ zur Prüfung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien werden genannt, aber nicht beschrieben. Für eine valide Bewertung des Verzerrungspotentials sind diese Angaben nicht ausreichend. Eine zusammenfassende Beurteilung (außer dass bei nahezu allen RCTs ein Allocation Concealment nicht sicher festgestellt werden konnte und Drop-out-Raten ähnlich waren) zum jeweiligen Interventionsvergleich wurde nicht gemacht. Die Bewertung wird durch zwei Autoren unabhängig voneinander anhand dieser Kriterien durchgeführt.

5. Datenextraktion und Datensynthese

Details aller eingeschlossenen RCTs (n=134) und ausgeschlossenen RCTs (n=19) werden dokumentiert. Die Daten der Primärstudien wurden durch einen Autor in ein standardisiertes Dokument extrahiert und unverblindet durch einen zweiten Autor geprüft. Für die Datensynthese greifen die Autoren ausschließlich auf Intention-to-Treat Populationen zurück.

Die Daten werden zu dichotomen Effektmaßen zusammengefasst. Die Datensynthese erfolgt ausschließlich unter Anwendung von Random-Effects-Modellen und der Mantel-Haenszel Methode. Die Autoren prüfen das Vorliegen von Heterogenität mittels formaler Testung (bei $p < 0,15$ gemessen durch Chi^2 , I^2). Bei Vorliegen statistisch signifikanter Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt. Falls die Angaben in den RCTs es ermöglichten, berechnen die Autoren die Heilungsraten bzw. Raten der Symptomerleichterung bei Ösophagitis zu allen Zeitpunkten zwischen der zweiten und zwölften Behandlungswoche.

- Gralnek et al. 2006

Fragestellung:

Gralnek et al. 2006 untersuchen die Wirksamkeit von Esomeprazol im Vergleich zu anderen Protonenpumpeninhibitoren bei Vorliegen einer erosiven Ösophagitis. Als primäre Endpunkte definieren sie die Heilungsraten, die Symptomerleichterung sowie die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse nach vier- bzw. achtwöchiger Anwendung.

Methodische Vorgehensweise:

1. Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wird vollständig inklusive aller Suchbegriffe dargestellt. Die Suchbegriffe werden durch das Studiendesign (RCT), die Präparatenamen (Esomeprazol gegen Lansoprazol, Omeprazol, Rabeprazol, Pantoprazol) und die Indikation (erosive Ösophagitis) gebildet. Die elektronische Literatursuche wird in den Datenbanken Medline und EMBASE durchgeführt. Darüber hinaus recherchieren die Autoren per Handsuche in drei „major subspecialty journals“ und sehen die

Referenzverzeichnisse der identifizierten Literatur nach weiteren relevanten Publikationen durch. Die Webseiten von PPI-Herstellern zur Identifikation ergänzender Daten werden aufgesucht. Die Autoren schränken ihre Recherche sowohl hinsichtlich des Publikationszeitraums (1995-2005) als auch auf englischsprachige Literatur ein.

2. Einschluss- und Ausschlusskriterien:

Ausschließlich randomisierte klinische Studien werden berücksichtigt und Publikationen, die die Wirksamkeit oder das Auftreten adverser Effekte von Esomeprazol gegen andere PPIs hinsichtlich Ösophagitis berichten (inhaltliches Einschlusskriterium). Die Studien mussten Daten zu „acid reflux“, „heartburn“ and „pyrosis“ enthalten. Als Ausschlusskriterien gelten Publikation, die in einer anderen Sprache als Englisch verfasst sind, keinen Bezug zur erosiven Ösophagitis haben und Tierstudien.

3. Literaturselektion

Für die Selektion prüfen zwei der Autoren in einem ersten Schritt die Gesamtmenge an Literaturstellen (n=84) auf Relevanz und ihre Vereinbarkeit mit den Ein- und Ausschlusskriterien anhand der Titel der Veröffentlichungen. In einem zweiten Schritt werden die verbliebenen Abstracts daraufhin geprüft, ob es sich bei der Publikation um eine randomisierte Studie handelt. Der Selektionsprozess wird sowohl im Fließtext der Meta-Analyse als auch als Flussdiagramm dargestellt.

4. Methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien

Bewertet wird mit einer 5-Item-Checkliste (Jadad-Score), deren Beurteilungskriterien die Methoden der Randomisierung, die verdeckte Zuteilung (Allocation Concealment), die Verblindung sowie Drop-out Raten berücksichtigen. Die eingeschlossenen Publikationen (n=10, davon 8 RCTs und ein Abstract und Studiendaten aus einer Packungsbeilage der Herstellerfirma von Nexium® (Wirkstoff Esomeprazol) werden anhand expliziter Kriterien auf methodische Güte überprüft. Packungsbeilage und Abstract können keine Scores zugeordnet werden. Die Bewertungen der Studien nach dem Jadad-Score werden angegeben (siehe auch Tabelle 27). Anforderungen an die Mindestqualität der Studien nach dem Jadad-Score (weniger als 3 von maximal 5 Punkten bedeuten eine schwache Studienqualität) werden nicht definiert und es werden keine Details über ausgeschlossene Studien berichtet. Eine der eingeschlossenen Studien weist einen Score von 1/5 Punkten auf.

5. Datenextraktion und Datensynthese

Die Datenextraktion der eingeschlossenen Publikationen erfolgt durch zwei Autoren unabhängig voneinander. Die extrahierten Daten werden in ein standardisiertes elektronisches Format eingegeben. Eine qualitative Prüfung der Homogenität der Studien erfolgt anhand eines Vergleichs mehrerer Studienmerkmale (Alter, Geschlecht der Teilnehmenden, Indikationen, vormaliger Gebrauch von Antazida bzw. Histamin2-Rezeptor-Antagonisten, Helicobacter Pylorus Status). Bei Vorliegen von Homogenität (ermittelt durch qualitative Prüfung anhand von Studiencharakteristika) berechnen die Autoren Relative Risiken, Absolute und Relative Risikoreduktionen zu Heilungsraten, Symptomverbesserungen und unerwünschten Ereignissen.

Die Autoren nutzen ein Fixed-Effects Modell bei Vorliegen von Homogenität und Fixed- und Random-Effects Modelle bei Heterogenität. Die Autoren führen formale Tests auf Vorliegen von Heterogenität durch, jedoch findet sich kein Hinweis auf die Art des verwendeten Tests. Das Vorliegen von Publikationsbias wird durch die Konstruktion eines Funnel Plots grafisch überprüft. Das Vorliegen von Publikationsbias wird auch mit dem Regressionsansatz nach Egger getestet. Die Autoren führen eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss

der als methodisch schwach eingestuften Studie durch und berichten, dass sich die gepoolten Effektschätzer durch Ausschluss dieser Studie nicht verändern.

D.2.3 Ergebnisse zum Vergleich PPIs mit H2-Rezeptor-Antagonisten

Insgesamt werden die Ergebnisse von 47 RCTs zu dem Interventionsvergleich Protonenpumpeninhibitoren mit H2-Rezeptor-Antagonisten, die in beiden systematischen Reviews COMPUS 2007 und Moayyedi et al. 2007 eingeschlossen sind, im Folgenden berichtet. Auf die methodische Qualität der primären Quellen wird hingewiesen.

D.2.3.1 PPIs versus H2RAs in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis

In COMPUS 2007 werden zu dem Vergleich PPIs mit H2-Blocker zur Behandlung der Refluxösophagitis fünf RCTs (Bate et al. 1990; Green et al. 1995; Koop et al. 1995; Frame et al. 1991; Zeitoun et al. 1989) eingeschlossen. Ein RCT (Zeitoun et al. 1989) wurde nach SIGN-Kriterien mit „very good“, zwei RCTs (Green et al. 1995; Koop et al. 1995) mit „good“ und zwei RCTs (Bate et al. 1990; Frame et al. 1991) mit „poor“ bewertet (Tabelle 10). Insgesamt waren 1047 Patienten in den RCTs evaluiert worden. Die Ergebnisse wurden für die Untersuchungszeitpunkte zweite Woche bis achte Woche berichtet.

Die Dauer bis zum Abklingen von Sodbrennen und Absetzen der Medikation war mit sieben Tagen statistisch signifikant ($p < 0,001$) schneller mit Einnahme von Omeprazol gegenüber 19 Tagen mit Einnahme von Ranitidin (Green et al. 1995). Zu den Untersuchungszeitpunkten vier und acht Wochen zeigten vier RCTs (Bate et al. 1990; Koop et al. 1995; Frame et al. 1991; Zeitoun et al. 1989) zum Endpunkt Heilungsraten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten Pantoprazol im Vergleich mit Ranitidin und zugunsten Omeprazol im Vergleich mit Ranitidin und Cimetidin (Tabelle 10). Die Verbesserung der Symptomatik war nach vier Wochen bei 72% der Patienten in der Behandlungsgruppe mit Pantoprazol gegenüber 52% der Patienten in der Behandlungsgruppe mit Ranitidin statistisch signifikant ($p < 0,01$) (Koop et al. 1995). In dieser Studie waren Patienten mit akuter Refluxösophagitis der Schweregrade 2 und 3 nach der Savary-Miller-Klassifikation eingeschlossen worden. Nach zwei Wochen Behandlungsdauer waren die prozentualen Anteile der Patienten (46% Pantoprazol versus 37% Ranitidin) statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 10).

Zum Vergleich Protonenpumpeninhibitoren mit H2-Blocker werden in dem Review Moayyedi et al. 2007 zur Akuttherapie (vier Wochen) bei Refluxösophagitis 26 RCTs in die Analyse einbezogen (Armbrecht et al. 1997; Armstrong et al. 2001; Bardhan et al. 1995; Dehn et al. 1990; Dettmer et al. 1998; Duvnjak et al. 2002; Farley et al. 2000; Feldman et al. 1993; Green et al. 1995; Havelund et al. 1988; Italian GORD 1991; Jansen et al. 1999; Klinkenburg et al. 1987; Koop et al. 1995; Kawano et al. 2002; Kovacs et al. 2002; Menchen et al. 2000; Meneghelli et al. 2002; Petite et al. 1991; Pare et al. 2003; Robinson et al. 1993; Robinson et al. 1995; Sandmark et al. 1988; Vantrappen et al. 1988; Van Zyl et al. 2000; Zeitoun et al. 1989). In diesen Studien sind insgesamt 4032 Patienten evaluiert worden. Der kleinste RCT schloss 24 Patienten ein (Armbrecht et al. 1997) und der größte 338 Patienten (Farley et al. 2000). Die RCTs sind überwiegend Multicenterstudien. Die Behandlungsdauer lag in allen Studien zwischen vier bis acht Wochen. Die Durchführung eines Allocation Concealments konnte nur bei zwei RCTs (Bardhan et al. 1995; Jansen et al. 1999) sicher festgestellt werden (Tabelle 11). Bei einer Studie (Robinson et al. 1993) blieb die Methode der Randomisierung unklar.

In den Verumgruppen wurden Protonenpumpeninhibitoren (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol) in fünf RCTs (Dehn et al. 1990; Dettmer et al. 1998; Havelund et al. 1988; Klinkenburg et al. 1987; Van Zyl et al. 2000; Vantrappen et al. 1988) halb oder doppelt dosiert eingenommen. Nur ein RCT (Farley et al. 2000) ist in diese Analyse einbezogen, der den Interventionsvergleich Rabeprazol 20 mg mit Ranitidin 150 mg zweimal täglich untersucht. Der Wirkstoff Esomeprazol ist in dieser Analyse nicht enthalten. In den Kontrollgruppen wurde überwiegend Ranitidin eingesetzt und in jeweils einem RCT Cimetidin (Dehn et al. 1990) und Famotidin (Kawano et al. 2002). In drei RCTs (Armstrong et al. 2001; Kovacs et al. 2002; Pare et al. 2003) wurde der Interventionsvergleich mit dem in Deutschland nicht zugelassenen Wirkstoff Nizatidin untersucht. Diese Studien werden aus Gründen der Vereinfachung nicht aus der Analyse (Forest Plot) entfernt.

Zum dichotomen Outcomeparameter Heilungsraten bestand bei insgesamt 31,5% der Patienten nach vier Wochen weiterhin Ösophagitis mit Einnahme von PPIs im Vergleich zu 61,5% der Patienten mit Einnahme von H2RAs. Der Unterschied zwischen beiden Interventionsgruppen ist statistisch signifikant (RR 0,50, 95%KI [0,45-0,56], Tabelle 11) Der Test für den Gesamteffekt und die Testung auf Heterogenität der einzelnen Studienergebnisse sind statistisch signifikant.

Das Ergebnis wird durch die Analyse von 24 RCTs (Herausnahme der RCTs von Armbrrecht et al. 1997 und Armstrong et al. 2001 aus o.g. Studien aufgrund der Studiendauer von vier Wochen) bestätigt (Tabelle 12). Nach acht Wochen ist der Unterschied zwischen Protonenpumpeninhibitoren und H2-Blockern zur Zielgröße Heilungsraten statistisch signifikant (RR 0,41, 95%KI [0,34-0,48]) und auch nach 12 Wochen konnte in drei RCTs (Green et al. 1995; Havelund et al. 1988; Marks et al. 1994) zum Vergleich Omeprazol mit Ranitidin ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden (RR 0,44, 95%KI [0,26-0,73], Tabelle 12).

Zum dichotomen Outcomeparameter Verbesserung der allgemeinen Symptomatik wurden in 15 RCTs (Armbrrecht et al. 1997; Bate et al. 1997; Bardhan et al. 1995; Dettmer et al. 1998; Festen et al. 1999; Farley et al. 2000; Italian GORD 1991; Jansen et al. 1999; Kaspari et al. 2000; Koop et al. 1995; Kawano et al. 2002; Meneghelli et al. 2002; Sandmark et al. 1988; Vantrappen et al. 1988; Van Zyl et al. 2000) 2941 Patienten nach vier Wochen Akutbehandlung mit PPIs oder H2RAs evaluiert (Tabelle 13).

Der kleinste RCT schloss 24 Patienten ein (Armbrrecht et al. 1997) und der größte 446 Patienten (Festen et al. 2000). Die RCTs sind überwiegend Multicenterstudien. Die Behandlungsdauer lag in allen Studien zwischen vier bis acht Wochen. Die Durchführung eines Allocation Concealments war bei zwei RCTs feststellbar (Bardhan et al. 1995; Jansen et al. 1999) (Tabelle 13).

In den Verumgruppen wurden überwiegend die Wirkstoffe Omeprazol und Pantoprazol verabreicht. In drei RCTs erfolgte die Gabe von Pantoprazol halbdosiert (Dettmer et al. 1998; Kaspari et al. 2000; Van Zyl et al. 2000) und in einer Studie wurde Omeprazol doppelt dosiert (Vantrappen et al. 1988). Lansoprazol wurde in der Standarddosierung 30 mg in zwei RCTs (Bardhan et al. 1995; Jansen et al. 1999) untersucht. Nur ein RCT (Farley et al. 2000) ist in diese Analyse einbezogen, der den Interventionsvergleich Rabeprazol 20 mg mit Ranitidin 150 mg zweimal täglich untersucht. Der Wirkstoff Esomeprazol ist in dieser Analyse nicht enthalten. In den Kontrollgruppen wurde überwiegend Ranitidin eingesetzt und in jeweils einem RCT Cimetidin (Bate et al. 1997) und Famotidin (Kawano et al. 2002).

In der Behandlungsgruppe mit Protonenpumpeninhibitoren zeigten 35,3% der Patienten weiterhin Symptome nach vier Wochen im Vergleich mit 58,4% in der Behandlungsgruppe mit H2-Rezeptor-Antagonisten. Der Unterschied ist statistisch signifikant (RR 0,57, 95%KI [0,48-0,68]) (Tabelle 13). Beide Tests für den

Gesamteffekt und für Heterogenität der einzelnen Studienergebnisse sind statistisch signifikant. Auch nach acht Wochen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit PPIs und den Kontrollgruppen mit Ranitidin zur Zielgröße Verbesserung der allgemeinen Symptomatik auf Grundlage von drei RCTs (Farley et al. 2000; Festen et al. 1999; Jansen et al. 1999) gezeigt werden (RR 0,56, 95%KI [0,40-0,77]) (Tabelle 13).

Für das Symptom Sodbrennen sind fünf RCTs (Armstrong et al. 2001; Bate et al. 1997; Farley et al. 2000; Kaspari et al. 2000; Venables et al. 1997) in die Analyse bei Moayeddi et al. 2007 eingegangen (Tabelle 8). Insgesamt wurden 1325 Patienten nach vier Wochen Akutbehandlung mit PPIs oder H2RAs evaluiert. Die Behandlungsdauer lag in allen Studien zwischen vier bis acht Wochen. Die Durchführung eines Allocation Concealments blieb in allen RCTs unklar (Tabelle 14).

In den Verumgruppen wurden die Wirkstoffe Omeprazol, Rabeprazol und Pantoprazol verabreicht. In einem RCT wurde Pantoprazol halb dosiert (Kaspari et al. 2000). Lansoprazol und Esomeprazol sind in dieser Analyse nicht enthalten. Bei drei RCTs wurde in den Kontrollgruppen Ranitidin eingesetzt, in jeweils einem RCT Cimetidin (Bate et al. 1997) und Nizatidin (Armstrong et al. 2001). Letztere Studie wurde aus Gründen der Vereinfachung nicht aus der Analyse (Forest Plot) entfernt.

Nach vier Wochen hatten 32,7% der Patienten weiterhin Sodbrennen in der Behandlungsgruppe mit Protonenpumpeninhibitoren gegenüber 60,8% der Patienten in der Behandlungsgruppe mit H2-Rezeptor-Antagonisten. Der Unterschied ist statistisch signifikant (RR 0,49, 95%KI [0,35-0,69]) (Tabelle 14). Beide Tests für den Gesamteffekt und für Heterogenität der einzelnen Studienergebnisse sind statistisch signifikant. In einer Studie (Farley et al. 2000) konnte zum Vergleich Rabeprazol mit Ranitidin nach acht Wochen Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Rabeprazol für die Zielgröße Verbesserung von Sodbrennen festgestellt werden (RR 0,69, 95%KI [0,58-0,84]) (Tabelle 14).

D.2.3.2 PPIs versus H2RAs in der Langzeittherapie bei manifester Refluxösophagitis

Komplikationen der Refluxösophagitis wie Stenosen beruhen auf gastroösophagealem Reflux. Das Leitsymptom der peptischen Stenose ist die Dysphagie. Die Therapie ist eine Kombination aus Dilatation der Stenose und Reduktion der Säuresekretion zur Behandlung der zugrunde liegenden Refluxkrankheit. Ein therapeutisches Ziel ist das Vermeiden einer erneuten Dilatation wegen einer Rezidivstenose.

Im COMPUS-Bericht 2007 konnten für die Langzeittherapie mit einer Dauer von sechs bis zwölf Monaten drei RCTs identifiziert werden, die den Wirksamkeitsvergleich PPIs versus H2RAs bei Patienten mit erosiver Refluxösophagitis und Komplikation Stenosen untersuchen (Tabelle 15). Zwei RCTs sind nach SIGN-Kriterien mit „poor“ bewertet worden (Smith et al. 1994; Marks et al. 1994), ein RCT mit „good“ (Swarbrick et al. 1996).

Insgesamt wurden 561 Patienten eingeschlossen, wobei ein RCT (Marks et al. 1994) nur eine sehr kleine Studienpopulation mit 37 Teilnehmern aufwies. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer lag zwischen 57 und 71 Jahren. In den Verumgruppen wurde in zwei RCTs Omeprazol standarddosiert (Smith et al. 1994; Marks et al. 1994) und in einem RCT Lansoprazol standarddosiert eingenommen (Swarbrick et al. 1996). Bis auf den Behandlungsarm bei Swarbrick et al. 1996, in dem Ranitidin in der doppelten Dosierung (300 mg zweimal täglich) eingenommen wurde, erfolgte die Behandlung von Ranitidin in den beiden anderen RCTs standarddosiert.

Mit Omeprazol haben 30% der Patienten eine Redilatation im Vergleich zu 46% mit Ranitidin (Smith et al. 1994). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,01$). Omeprazol reduziert in der Langzeittherapie (zwölf Monate) statistisch signifikant ($p < 0,01$) im Vergleich mit Ranitidin die Notwendigkeit weiterer Dilatationen (Smith et al. 1994; Tabelle 15). Bei Marks et al. 1994 war zu diesem Endpunkt nach sechs Monaten der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,07$). Zur Häufigkeit von Redilatationen und zur Dauer bis zur Redilatation sind zwischen den Behandlungen mit Lansoprazol und Ranitidin die Unterschiede statistisch nicht signifikant (p -Wert nicht genannt bzw. $p = 0,053$) (Swarbrick et al. 1996, Tabelle 15). Dysphagie wird mit Omeprazol statistisch signifikant verbessert im Vergleich mit Ranitidin nach zwölf Monaten ($p < 0,05$, Smith et al. 1994) und nach sechs Monaten ($p < 0,01$; Marks et al. 1994, Tabelle 9). Nach drei Monaten waren die Unterschiede zur Verbesserung von Dysphagie statistisch nicht signifikant ($p = 0,34$; Marks et al. 1994). Auch die Heilungsraten zeigten zwischen beiden Behandlungsgruppen keinen signifikanten Unterschied. Nach sechs Monaten waren in dieser Studie von Marks et al. 1994 allerdings 100% der Patienten mit Omeprazol geheilt gegenüber 53% der Patienten mit Ranitidin. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,01$; Tabelle 15). Die Reduktion vom Schweregrad der Stenosen war zwischen den Behandlungsgruppen Lansoprazol und Ranitidin weder nach 6 Monaten ($p = 0,11$) noch nach 12 Monaten ($p = 0,33$) statistisch signifikant (Swarbrick et al. 1996).

Die Evidenz zu dieser Fragestellung ist sehr gering. Tendenziell besteht ein Zusatznutzen für Omeprazol im Vergleich mit Ranitidin in der Langzeitbehandlung von erosiver Ösophagitis mit Stenosen. Die statistisch nicht signifikanten Ergebnisse zum Vergleich Lansoprazol mit Ranitidin können aufgrund der doppelten Dosierung von Ranitidin nur auf Grundlage dieser Studie nicht abschließend beurteilt werden.

D.2.3.3 Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im Vergleich PPIs versus H2RAs

In dem Review Moayyedi et al. 2007 wurden sechs RCTs (Bate et al. 1997; Dettmer et al. 1998; Festen et al. 1999; Kaspari et al. 2000; Kawano et al. 2002; Sandmark et al. 1988) identifiziert, die zum dichotomen Outcomeparameter gesamte unerwünschte Ereignisse von 1359 Patienten berichten (Tabelle 16). Bei allen RCTs konnte die Durchführung des Allocation Concealments nicht sicher festgestellt werden. 24,9% der Patienten mit Einnahme von PPIs (Omeprazol standarddosiert und Pantoprazol halbdosiert) gaben mindestens ein unerwünschtes Ereignis an im Vergleich zu 25,8% der Patienten mit Einnahme von H2RAs (Ranitidin, Cimetidin (ein RCT), Famotidin (ein RCT)). Dieser Unterschied ist zur Zielgröße Inzidenz von unerwünschten Ereignissen statistisch nicht signifikant (RR 0,92, 95%KI [0,63-1,36]). Der Gesamteffekt hat keine statistische Signifikanz (z-Test). Die Testung auf Heterogenität zwischen den Studien fiel statistisch signifikant aus (Chi-Quadrat=17,11; df=5, $p = 0,004$, $I^2 = 70,8\%$).

Zum dichotomen Outcome Diarrhö konnten 13 RCTs (Armstrong et al. 2001; Bate et al. 1997; Dettmer et al. 1998; Feldman et al. 1993; Havelund et al. 1988; Jansen et al. 1999; Kaspari et al. 2000; Koop et al. 1995; Kovacs et al. 2002; Meneghelli et al. 2002; Robinson et al. 1993; Robinson et al. 1995; Venables et al. 1997) in der Übersichtsarbeit Moayyedi et al. 2007 identifiziert werden (Tabelle 16). Insgesamt waren in diesen RCTs 3077 Patienten eingeschlossen. Bei allen RCTs wurden keine ausreichenden Informationen zur Durchführung der verdeckten Patientenzuteilung berichtet und bei zwei RCTs (Robinson et al. 1993; Venables et al. 1997) blieb der Randomisierungsmodus unklar. In zwei Studien (Armstrong et al. 2001; Kovacs et al. 2002) wurde der Interventionsvergleich mit dem in Deutschland nicht zugelassenen Wirkstoff

Nizatidin untersucht. Diese Studien werden aus Gründen der Vereinfachung nicht aus der Analyse (Forest Plot) entfernt.

Insgesamt berichteten 5,8% der Patienten in den Behandlungsgruppen mit Protonenpumpeninhibitoren das Auftreten von Diarrhö im Vergleich zu 4,6% in der Behandlungsgruppe mit H₂-Blockern. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (RR 1,26, 95%KI [0,88-1,81]). Die Testung des Gesamteffektes und zur Heterogenität der Studien ist statistisch nicht signifikant.

Störungen des Nervensystems wie Kopfschmerzen werden häufig mit der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren assoziiert. Zu Kopfschmerzen berichteten neun RCTs (Armstrong et al. 2001; Feldman et al. 1993; Jansen et al. 1999; Koop et al. 1995; Kovacs et al. 2002; Meneghelli et al. 2002; Robinson et al. 1993; Robinson et al. 1995; Venables et al. 1997) mit insgesamt 2208 in der Analyse berücksichtigten Patienten. Allocation Concealment blieb bei allen Studien unklar und bei zwei RCTs (Robinson et al. 1993; Venables et al. 1997) konnte die Methode der Randomisierung nicht sicher bestimmt werden. In zwei Studien (Armstrong et al. 2001; Kovacs et al. 2002) wurde der Interventionsvergleich mit dem in Deutschland nicht zugelassenen Wirkstoff Nizatidin untersucht. Diese Studien werden aus Gründen der Vereinfachung nicht aus der Analyse (Forest Plot) entfernt.

Kopfschmerzen traten bei 5,5% der Patienten in den Behandlungsgruppen mit Protonenpumpeninhibitoren auf im Vergleich mit 6,2% in der Behandlungsgruppe mit H₂-Blockern. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (RR 0,98, 95%KI [0,62-1,53]) (Tabelle 16). Die Testung des Gesamteffektes und zur Heterogenität der Studien ist statistisch nicht signifikant.

D.2.3.4 PPIs versus H₂RAs bei nicht-erosiver gastroösophagealen Refluxkrankheit

In COMPUS 2007 werden zu dem Vergleich PPIs mit H₂-Blocker zur Behandlung der nicht-erosiven gastroösophagealen Refluxkrankheit (NERD) drei RCTs (Fujiwara et al. 2005; Wada et al. 2005; Kaplan-Machlis et al. 2000) zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeschlossen (Tabelle 17). Zwei RCTs (Fujiwara et al. 2005; Wada et al. 2005) wurden nach den SIGN-Kriterien mit „poor“ und ein RCT mit „good“ (Kaplan-Machlis et al. 2000) bewertet. Die Behandlungsdauer reichte von vier Wochen bis sechs Monate. Insgesamt waren 428 Patienten evaluiert worden.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit der Gastrointestinal Symptoms Rating Scale (GSRS) erhoben, die 15 Items in fünf Symptomkomplexen zusammenfasst: Reflux, Abdominalschmerz, Indigestion, Diarrhö und Obstipation und dem SF-36 (36-Item Short-Form) in zwei RCTs (Fujiwara et al. 2005; Wada et al. 2005). Kein statistisch signifikanter Unterschied besteht zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei NERD-Patienten – bezogen auf den Interventionsvergleich Omeprazol 20 mg täglich im Vergleich mit Famotidin 20 mg zweimal täglich nach vier Wochen Behandlungsdauer (Fujiwara et al. 2005) und nach acht Wochen Behandlungsdauer (Wada et al. 2005) (Tabelle 17).

In einer Studie (Kaplan-Machlis et al. 2000) wurden nur die Ergebnisse zum GSRS Refluxscore berichtet. Nach drei Monaten ergab sich ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied zugunsten Omeprazol (2,67) im Vergleich mit Ranitidin (2,95). Nach sechs Monaten bestand kein statistisch signifikanter ($p = 0,2$) Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen (2,68 Omeprazol-Gruppe versus 2,85 Ranitidin-Gruppe) (Tabelle 17).

Vier RCTs (Armstrong et al. 2005; van Zyl et al. 2004; Talley et al. 2002; Howden et al. 2001) wurden für den Vergleich PPIs versus Ranitidin bei nicht abgeklärter (uninvestigated) gastroösophagealen Refluxkrankheit

in COMPUS 2007 identifiziert (Tabelle 18). Alle RCTs erhielten nach den SIGN-Kriterien eine Bewertung mit „good“. Insgesamt waren 2161 Patienten eingeschlossen. In den Verumgruppen erfolgte die Einnahme der Wirkstoffe Omeprazol, Pantoprazol und Lansoprazol standarddosiert und in den Kontrollgruppen wurde Ranitidin mit 150 mg zweimal täglich oder 300 mg einmal täglich eingenommen. Die Behandlungsdauer lag zwischen vier 20 Wochen und einem Jahr.

Als initiale Therapie (vier bis acht Wochen) sind zur Zielgröße Verbesserung von Symptomen Protonenpumpeninhibitoren statistisch signifikant wirksamer als Ranitidin (Armstrong et al. 2005; van Zyl et al. 2004; Talley et al. 2002; Tabelle 18). Die Raten zur Symptomverbesserung reichen von 55% bis 75% mit PPIs versus 27% bis 58% mit H2RAs.

In der einzigen Studie (Talley et al. 2002) mit einer Behandlungsdauer von 12 Monaten zu dem Vergleich Pantoprazol mit Ranitidin zeigten nach sechs Monaten 71% der Patienten in der Pantoprazol-Gruppe und 56% der Patienten in der Ranitidin-Gruppe vollständige Symptomkontrolle. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,007$). Nach einem Jahr waren die prozentualen Anteile der Patienten mit vollständiger Symptomkontrolle statistisch signifikant ($p=0,001$) unterschiedlich zugunsten der Therapie mit PPIs mit 77% gegenüber 59%. Zur Zielgröße „ausreichende Symptomkontrolle“ (leichtes Sodbrennen an nicht mehr als einem Tag während einer Woche vor Follow-up) war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (86% mit Pantoprazol versus 79% mit Ranitidin, $p>0,05$). Auch die Rückfallraten von Patienten, die acht Wochen nach Studienbeginn symptomfrei waren, waren nach einem Jahr statistisch nicht signifikant unterschiedlich (11% Pantoprazol versus 12% Ranitidin, $p>0,05$, Tabelle 18).

Von der ersten Woche bis zur 20. Woche wurden in einem RCT (Howden et al. 2001) statistisch signifikante Unterschiede zur Abnahme von Sodbrennen zum Vergleich Lansoprazol mit Ranitidin berichtet. Der Schweregrad von Sodbrennen war im Median statistisch signifikant niedriger ($p<0,001$) für Lansoprazol (0,25) im Vergleich mit Ranitidin (0,46). Die Behandlungsgruppe mit Lansoprazol hatte einen statistisch signifikanten ($p<0,001$) höheren prozentualen Anteil an Tagen mit 24 Stunden Beschwerdefreiheit von Sodbrennen als die Behandlungsgruppe mit Ranitidin (Median 82% versus 66%) (Tabelle 18).

D.2.4 Ergebnisse zum Vergleich H2-Rezeptor-Antagonisten im Vergleich miteinander

Zum Vergleich der H2-Rezeptor-Antagonisten miteinander konnte im systematischen Review von Moayyedi et al. 2007 ein RCT (Kimmig et al. 1984) mit dosisäquivalenten Dosierungen für Cimetidin (400 mg zweimal täglich) und Ranitidin (150 mg zweimal täglich) in der Kurztherapie (bis 12 Wochen) berücksichtigt werden (Tabelle 19). Vier weitere RCTs sind Dosierungsstudien (halbe Dosis versus Standarddosis). In dieser Multicenterstudie aus 1984 ist die Durchführung der verdeckten Zuteilung zu den Behandlungsgruppen unklar und es werden nur Ergebnisse zur Verbesserung der allgemeinen Symptomatik für insgesamt 256 Patienten berichtet.

Symptome traten nach drei Wochen bei 76,6% der Patienten mit Einnahme von Cimetidin statistisch signifikant häufiger auf im Vergleich zu 62,5% der Patienten mit Einnahme von Ranitidin (RR 1,23, 95%KI [1,04-1,44]). Der Test für den Gesamteffekt ist statistisch signifikant ($Z=2,41$; $p=0,016$). Zu den zusammengefassten Erhebungszeitpunkten sechs, acht und zwölf Wochen betrug zum dichotomen Parameter Fortdauern der Symptomatik der prozentuale Anteil der Patienten in der Cimetidin-Gruppe 48,4% und in der Ranitidin-Gruppe 43,8%. Zwischen beiden Wirkstoffen besteht bei einer längeren

Behandlungsdauer zwischen sechs und zwölf Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,11, 95%KI [0,85-1,44]) (Tabelle 19).

Auf Basis einer Studie ist die abschließende Beurteilung des Nutzens von H2-Blockern im Vergleich miteinander nicht möglich (siehe auch Abschnitt D.3).

D.2.5 Ergebnisse zum Vergleich Protonenpumpeninhibitoren miteinander

Im Folgenden werden Analysen zu Wirkstoffvergleichen im Einzelnen berichtet: Omeprazol versus Rabeprazol, Omeprazol versus Lansoprazol, Omeprazol versus Pantoprazol und ein Vergleich zu Pantoprazol mit Lansoprazol. Studien zu den Vergleichen Rabeprazol mit Lansoprazol und Rabeprazol mit Pantoprazol konnten in den beiden Übersichtsarbeiten (COMPUS 2007, Moayyedi et al. 2007) nicht identifiziert werden. Die überwiegend meisten Publikationen in den letzten Jahren fokussierten den Vergleich Esomeprazol mit allen anderen PPIs, zu dem abschließend die Ergebnisse präsentiert werden.

Insgesamt werden die Ergebnisse von 27 RCTs, die in den Reviews COMPUS 2007, Moayyedi et al. 2007 und Gralnek et al. 2006 eingeschlossen sind, besprochen.

D.2.5.1 Omeprazol im Vergleich mit Rabeprazol bei Refluxösophagitis

In dem Review von Moayyedi et al. 2007 konnten zum Vergleich Omeprazol mit Rabeprazol in der Standarddosierung (beide 20 mg täglich) drei RCTs identifiziert werden (Adachi et al. 2003; Dekkers et al. 1999; Delchier et al. 2000). Alle RCTs sind Multicenterstudien und schlossen insgesamt 469 Patienten mit einer maximalen Behandlungsdauer von acht Wochen ein. Die Durchführung eines Allocation Concealments konnte bei diesen Studien nicht festgestellt werden (Tabelle 20). Ein RCT wurde nach den SIGN-Kriterien in der Übersichtsarbeit COMPUS 2007 mit „good“ bewertet (Dekkers et al. 1999; siehe Tabelle 24). Nach acht Wochen Behandlungsdauer hatten 8,9% der Patienten mit der Einnahme von Omeprazol im Vergleich zu 9,8% der Patienten mit der Einnahme von Rabeprazol weiterhin Refluxösophagitis. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (RR 0,92, 95%KI [0,52-1,62]) (Tabelle 20). Die z-Testung für das gesamte Effektmaß ist ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Nach vier Wochen Behandlungsdauer waren die Heilungsraten zwischen Patienten in der Omeprazol-Gruppe und Patienten in der Rabeprazol-Gruppe in zwei RCTs (Dekkers et al. 1999; Delchier et al. 2000) statistisch nicht signifikant unterschiedlich (RR 0,88, 95%KI [0,56-1,37]). In einem RCT (Dekkers et al. 1999) zeigten nach vier Wochen von insgesamt 200 evaluierten Patienten 26,5% in der Omeprazol-Gruppe und 29,6% in der Rabeprazol-Gruppe symptomatische Beschwerden und nach acht Wochen 31,4% der Patienten in der Omeprazol-Gruppe und 37,8% der Patienten in der Rabeprazol-Gruppe (Tabelle 20). Zur Zielgröße der Symptomverbesserung besteht zwischen beiden Wirkstoffen Omeprazol und Rabeprazol kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,04, 95%KI [0,88-1,24] respektive RR 1,10, 95%KI [0,90-1,35]). Auch die Verbesserung von dem Leitsymptom Sodbrennen war in dieser Studie nach vier und nach acht Wochen zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (p=0,36 bzw. p=0,66) (Tabelle 24).

Die Häufigkeit von Kopfschmerzen wurde bei Dekkers et al. 1999 erhoben und es bestand zwischen beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,31, 95%KI [0,30-5,69], Tabelle 20). Zu unerwünschten Ereignissen insgesamt konnte auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Omeprazol und der Behandlung mit Rabeprazol in der Studie von Delchier et al. 2000

festgestellt werden (RR 1,15, 95%KI [0,69-1,94]). Das gepoolte Effektmaß für das unerwünschte Ereignis Diarrhö bezieht sich auf zwei RCTs (Delchier et al. 2000; Dekkers et al. 1999) mit 409 Patienten, von denen 11,7% der Patienten mit Einnahme von Omeprazol und 9,3% der Patienten mit Einnahme von Rabeprazol Diarrhö als adversen Effekt angaben. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (RR 1,25, 95%KI [0,72-2,18]). Jede z-Testung ist zu diesem Interventionsvergleich in der Übersichtsarbeit von Moayeddi et al. 2007 statistisch nicht signifikant (Tabelle 20).

D.2.5.2 Omeprazol im Vergleich mit Lansoprazol bei Refluxösophagitis

Zum Vergleich Omeprazol versus Lansoprazol liegen fünf RCTs in der Übersichtsarbeit von Moayyedi et al. 2007 in der Standarddosierung Omeprazol 20 mg/Tag und Lansoprazol 30 mg/Tag vor (Adachi et al. 2003, Cordova et al. 1996; Mee et al. 1996; Mulder et al. 2002; Petite et al. 1995). Ein RCT wurde aufgrund der fehlenden Dosisäquivalenz aus der Meta-Analyse herausgenommen, so dass im Folgenden zum primären Outcomeparameter Heilungsraten nur die jeweils einzelnen Effektmaße, aber nicht die gepoolten berichtet werden können (Tabelle 21). Alle fünf RCTs sind Multicenterstudien mit insgesamt 1292 eingeschlossenen Patienten und einer Behandlungsdauer zwischen vier und zwölf Wochen. Die kleinste Studie schloss 20 Teilnehmer (Cordova et al. 1996) und die größte Studie 604 Patienten ein (Mee et al. 1996). Die Durchführung eines Allocation Concealments blieb bei den fünf RCTs unklar. Bei einer Studie (Petite et al. 1995) konnte auch nicht sicher die Methode der Randomisierung festgestellt werden (Tabelle 21).

Keine Heilung der Refluxösophagitis zeigten nach vier Wochen 43,4% der Patienten in der Omeprazol-Gruppe im Vergleich mit 38% in der Lansoprazol-Gruppe (Mee et al. 1996). Nach acht Wochen veränderten sich die prozentualen Anteile der Patienten mit andauernder Ösophagitis auf 29% mit Einnahme von Omeprazol und auf 24,7% mit Einnahme von Lansoprazol. Die Unterschiede zu beiden Behandlungsintervallen sind statistisch nicht signifikant (RR 1,14; 95%KI [0,94-1,39] bzw. RR 1,17; 95%KI [0,90-1,53]).

In der Studie von Petite et al. 1995 betrug die Anteile der Patienten mit andauernder Ösophagitis nach vier Wochen 19,4% und nach acht Wochen 22,6% in der Omeprazol-Gruppe gegenüber 19% nach vier Wochen und 17,2% nach acht Wochen in der Lansoprazol-Gruppe. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind zu beiden Zeitpunkten statistisch nicht signifikant (RR 1,36; 95%KI [0,69-2,68] bzw. RR 1,31; 95%KI [0,63-2,71]). Ein statistisch signifikanter Unterschied zur Heilungsrate zwischen einer Behandlung mit Omeprazol und Lansoprazol nach acht Wochen Einnahme konnte auch in der Studie von Adachi et al. 2003 nicht gezeigt werden (RR 0,63; 95%KI [0,25-1,56] zum Fortdauern der Ösophagitis nach acht Wochen) (Tabelle 21).

In einer Studie (Mulder et al. 2002) wurde als Zielparamester die Verbesserung von Sodbrennen für 307 Patienten erhoben. Nach vier Wochen trat Sodbrennen weiterhin bei 15,9% der Patienten mit Einnahme von Omeprazol im Vergleich zu 21,8% der Patienten mit Einnahme von Lansoprazol auf. Die prozentualen Anteile der Patienten veränderten sich nach acht Wochen Behandlungsdauer auf 13,3% in der Omeprazol-Gruppe gegenüber 19,2% in der Lansoprazol-Gruppe. (RR 0,73; 95%KI [0,45-1,17] bzw. RR 0,69; 95%KI [0,41-1,16]). Der z-Test für den Gesamteffekt zeigte keine statistische Signifikanz (Tabelle 21).

Unerwünschte Ereignisse wurden nur in dem RCT von Mee et al. 1996 für insgesamt 604 Patienten berichtet. Zur gesamten Anzahl unerwünschter Ereignisse liegen keine Angaben vor. Kopfschmerzen hatten während der Behandlungsdauer von acht Wochen 11,8% der Patienten in der Omeprazol-Gruppe und 11%

der Patienten in der Lansoprazol-Gruppe (RR 1,08, 95%KI [0,69-1,68]. Von Diarrhö waren 7,9% in der Behandlungsgruppe mit Omeprazol im Vergleich zu 9,3% in der Behandlungsgruppe mit Lansoprazol betroffen. Zwischen beiden Behandlungsgruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,85 95%KI [0,50-1,42]). Die z-Testung für den Gesamteffekt ist statistisch nicht signifikant (Tabelle 21).

D.2.5.3 Omeprazol im Vergleich mit Pantoprazol bei Refluxösophagitis

Der Vergleich zu Standarddosierungen von Omeprazol (20 mg/Tag) und Pantoprazol (40 mg/Tag) in der Akuttherapie bei Patienten mit Refluxösophagitis wurde in fünf Multicenterstudien (Corinaldesi et al. 1995; Mulder et al. 2002; Mössner et al. 1995; Vcev et al. 1999; Vicari et al. 1998) untersucht (Tabelle 22). Insgesamt wurden 1195 Patienten randomisiert. Die kleinste Studie schloss 120 Teilnehmer ein (Vcev et al. 1999), die größte 305 Teilnehmer (Mulder et al. 202). Die Durchführung eines Allocation Concealments konnte bei keinem RCT festgestellt werden. Einer dieser RCTs (Vcev et al. 1999) wurde in dem systematischen Review COMPUS 2007 nach SIGN-Kriterien mit „poor“ bewertet (Tabelle 24). Die Behandlungsdauer betrug in allen Studien vier bis acht Wochen.

Zu vier RCTs (Corinaldesi et al. 1995; Mössner et al. 1995; Vcev et al. 1999; Vicari et al. 1998) wurde das dichotome Outcome zum Heilungserfolg der Ösophagitis nach vier Wochen bei insgesamt 881 Patienten berichtet. Insgesamt 26,5% der Patienten in den Behandlungsgruppen mit Omeprazol im Vergleich zu 27,6% der Patienten in den Behandlungsgruppen mit Pantoprazol waren von Ösophagitis nicht geheilt. Omeprazol zeigt gegenüber Pantoprazol keinen statistisch signifikanten Zusatznutzen nach vier Wochen (RR 1,00; 95%KI [0,80-1,25]) und auch nicht nach acht Wochen (RR 1,02; 95%KI [0,73-1,41]) (Tabelle 22). Der z-Test ist statistisch nicht signifikant. Das Ergebnis wird für eine Studie (Vcev et al. 1999) im COMPUS-Bericht 2007 bestätigt. Die Heilungsraten betrugen nach der vierten Woche 75% in der Pantoprazol-Gruppe im Vergleich zu 70% in der Omeprazol-Gruppe und nach acht Wochen 90% in der Pantoprazol-Gruppe im Vergleich zu 87% in der Omeprazol-Gruppe (Tabelle 24). Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant (p-Werte nicht angegeben).

Das Andauern der Symptomatik wurde bei 286 Patienten in einem RCT (Mössner et al. 1995) erhoben. Mit der Einnahme von Omeprazol traten bei 22,1% der Patienten nach vier Wochen weiterhin Symptome auf gegenüber 26,2% der Patienten mit der Einnahme von Pantoprazol. Zur Zielgröße Verbesserung der allgemeinen Symptomatik besteht zwischen beiden Wirkstoffen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,84; 95%KI [0,54-1,32] bzw. (RR 0,80; 95%KI [0,59-1,07]) nach zwei Wochen, Tabelle 22).

Sodbrennen trat in einer Studie (Mulder et al. 2002) nach vier Wochen bei 15,9% der Patienten mit Einnahme von Omeprazol im Vergleich zu 16,2% der Patienten mit Einnahme von Pantoprazol auf. Die prozentualen Anteile der Patienten veränderten sich nach acht Wochen Behandlungsdauer auf 13,3% in der Omeprazol-Gruppe gegenüber 11% in der Pantoprazol-Gruppe (RR 0,98; 95%KI [0,59-1,64] bzw. RR 1,20; 95%KI [0,65-2,20]). Die z-Tests zeigten keine statistische Signifikanz.

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse wurde in zwei RCTs (Corinaldesi et al. 1995; Mössner et al. 1995) für insgesamt 527 Patienten mit einer Behandlungsdauer von acht Wochen berichtet. Insgesamt 10,2% der Patienten mit Einnahme von Omeprazol gaben gegenüber 13,2% der Patienten mit Einnahme von Pantoprazol mindestens ein unerwünschtes Ereignis an. Zwischen den Behandlungsgruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,74; 95%KI [0,45-1,22]). In einer Studie (Vcev et al. 1999) wurde die Häufigkeit von Kopfschmerzen und Diarrhö für insgesamt 120 Patienten berichtet. In jeder

Behandlungsgruppe traten Kopfschmerzen zweimal auf (RR 1,0; 95%KI [0,15-6,87]) und zwei Fälle von Diarrhö wurden nur für die Omeprazol-Gruppe angegeben (RR 5,0; 95%KI [0,25-102]). Die Signifikanztests für die Gesamteffekte sind statistisch nicht signifikant (Tabelle 22).

D.2.5.4 Pantoprazol im Vergleich mit Lansoprazol bei Refluxösophagitis

Ein RCT (Dupas et al. 1998) in der Übersichtsarbeit von Moayyedi et al. 2007 untersuchte Pantoprazol (40 mg/Tag) im Vergleich mit Lansoprazol (30 mg/Tag) und einer Behandlungsdauer von vier bis acht Wochen (Tabelle 23). In dieser Multicenterstudie mit unklarem Allocation Concealment wurden 461 Patienten eingeschlossen. In dem Review werden nur die Ergebnisse zum Zeitpunkt zwei Wochen und vier Wochen präsentiert. Insgesamt waren 18,6% der Patienten mit Einnahme von Pantoprazol im Vergleich zu 19,6% der Patienten mit Lansoprazol von Ösophagitis nach vier Wochen nicht geheilt. Nach zwei Wochen Behandlungsdauer betragen die prozentualen Anteile der Patienten zur Zielgröße Fortdauern allgemeiner Symptomatik 23% in der Pantoprazol-Gruppe gegenüber 31,1% in der Lansoprazol-Gruppe. Zu beiden Unterschieden besteht keine statistische Signifikanz zur Zielgröße Heilung der Ösophagitis und zur Verbesserung der allgemeinen Symptomatik (RR 0,95; 95%KI [0,65-1,38] bzw. RR 0,74; 95%KI [0,55-1,01]). Die z-Testung des Gesamteffektes ergab keine statistische Signifikanz.

D.2.5.5 Esomeprazol im Vergleich mit anderen PPIs bei Refluxösophagitis

Im Review COMPUS 2007 wurden zwei RCTs (Chen et al. 2005; Lauritsen et al. 2003) zu diesem Interventionsvergleich bei erosiver Refluxösophagitis identifiziert (Tabelle 25). Beide RCTs wurden nach den SIGN-Kriterien mit „poor“ bewertet. Ein RCT (Chen et al. 2005) schloss 48 Patienten ein, der andere RCT 1236 Patienten (Lauritsen et al. 2003). Verabreicht wurden die Dosierungen Esomeprazol 40 mg/Tag und Omeprazol 20 mg/Tag über eine Behandlungsdauer von acht Wochen (Chen et al. 2005) sowie Esomeprazol 20 mg/Tag und Lansoprazol 15 mg/Tag für eine Dauer von sechs Monaten (Lauritsen et al. 2003).

Zwischen den Behandlungsgruppen bestand in der Studie von Chen et al. zur Zielgröße der Heilungsraten nach acht Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied (Esomeprazol 64% versus Omeprazol 45,5%; $p=0,2481$). Auch die Remissionsrate von Sodbrennen am ersten Tag der Behandlung war statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p>0,05$). Bei Lauritsen et al. wiesen die Remissionsraten für jeden Schweregrad A bis D zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten Esomeprazol auf (alle $p<0,05$). Die Unterschiede zu den prozentualen Anteilen der Patienten mit Beschwerdefreiheit von Sodbrennen, von Regurgitationen und von epigastrischen Schmerzen waren zugunsten der Behandlungsgruppe mit Esomeprazol im Vergleich mit der Behandlungsgruppe Lansoprazol statistisch signifikant (Tabelle 25).

In dem systematischen Review Moayyedi et al. 2007 wurden die Interventionsvergleiche Esomeprazol mit anderen Protonenpumpeninhibitoren dem Vergleich hochdosiertes PPI versus standarddosiertes PPI subsumiert. Dosisfindungsstudien mit anderen PPIs als Esomeprazol in den Kontrollgruppen wurden in die vorliegende Ergebnispräsentation nicht mit rein genommen, so dass nur die einzelnen Effektmaße und nicht die gepoolten Effektschätzer berichtet werden können (Tabelle 26).

Zu Esomeprazol im Vergleich mit anderen PPIs in der Akuttherapie (vier bis zehn Wochen) bei erosiver Refluxösophagitis sind in dieser Übersichtsarbeit sieben RCTs (Castell et al. 2002; Gillesen et al. 2004;

Howden et al. 2002; Kahrilas et al. 2000, Labenz et al. 2005; Richter et al. 2001; Scholten et al. 2003) identifiziert worden. In den Studien wurden 13505 Patienten eingeschlossen. Der kleinste RCT schloss 217 Patienten ein (Scholten et al. 2003) und der größte RCT 5241 Patienten (Castell et al. 2002). Bei drei RCTs konnte ein Allocation Concealment als adäquat bewertet werden (Castell et al. 2002; Kahrilas et al. 2000, Richter et al. 2001).

Die Studienteilnehmer erhielten in allen RCTs Esomeprazol in der Dosierung 40 mg/Tag im Vergleich mit Standarddosierungen der Protonenpumpeninhibitoren (Omeprazol, Pantoprazol und Lansoprazol). In der Zulassungsstudie von Kahrilas et al. 2000 wurde auch ein standarddosierter Vergleich von Esomeprazol (20 mg /Tag) mit Omeprazol (20 mg/Tag) durchgeführt.

Für das dichotome Outcome Heilungsraten sind die Unterschiede in vier RCTs (Castell et al. 2002; Kahrilas et al. 2000, Labenz et al. 2005; Richter et al. 2001) zugunsten Esomeprazol statistisch signifikant zum Anteil der Patienten, deren Refluxösophagitis nach vier und acht Wochen andauerte (Tabelle 26). In zwei RCTs (Gillesen et al. 2004; Howden et al. 2002) waren zu dieser Zielgröße die Unterschiede statistisch nicht signifikant. In einer Subgruppenanalyse wurden nur die Ergebnisse dieser sechs RCTs zur Zielgröße Heilungsraten geprüft und eine statistische Signifikanz festgestellt (RR andauernder Ösophagitis 0,67, 95%KI [0,50-0,89]). Der Test auf Heterogenität war statistisch signifikant (Chi Quadrat= 19,96, df= 5, p=0,001) (Moayyedi et al 2007).

In einem RCT (Kahrilas et al. 2000) wurde Esomeprazol und Omeprazol in der Standarddosierung untersucht. Zur Zielgröße Heilungsraten bestand nach vier Wochen für Patienten mit andauernder Ösophagitis in der Esomeprazol-Gruppe ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Patienten in der Omeprazol-Gruppe (RR 1,19; 95%KI [1,02-1,39]). Nach acht Wochen waren die Anteile der Patienten mit Ösophagitis in den Behandlungsgruppen nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich (RR 1,30; 95%KI [0,96-1,76] (Tabelle 26).

Zur Verbesserung der Symptomatik waren nach vier Wochen bei Patienten mit anhaltenden Symptomen oder mit Sodbrennen sowie mit Säureregurgitationen zwischen den Behandlungsgruppen in drei RCTs keine statistisch signifikanten Unterschiede festzustellen (Castell et al. 2002; Gillesen et al. 2004; Scholten et al. 2003). Statistisch signifikant waren die Unterschiede zugunsten Esomeprazol zum Anteil der Patienten mit Sodbrennen nach vier Wochen in zwei RCTs (Kahrilas et al. 2000; Richter et al. 2001) und zur anhaltenden Symptomatik in einem RCT (Labenz et al. 2005) (Tabelle 26). Esomeprazol und Omeprazol in der Standarddosierung waren nach vier Wochen bei Patienten mit Sodbrennen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (RR 1,10, 95%KI [0,96-1,25], Kahrilas et al 2000).

Die Verbesserung der Symptomatik wurde auch nach acht Wochen in einem RCT (Gillesen et al. 2004) erhoben. Der Anteil der Patienten mit anhaltenden Symptomen war zu diesem Untersuchungszeitpunkt zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten Pantoprazol statistisch signifikant (RR 1,28, 95%KI [1,01-1,61], Tabelle 26).

In dem für diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Review von Gralnek et al 2006 wurden acht RCTs (Castell et al. 2002; Gillesen et al. 2004; Howden et al. 2002; Kahrilas et al. 2000, Labenz et al. 2005; Richter et al. 2001; Scholten et al. 2003; Fennerty et al. 2005) sowie Daten aus einem Abstract zur einzigen unveröffentlichten Studie mit einem Vergleich Esomeprazol 40 mg/Tag versus Omeprazol 40 mg/Tag und Daten aus einer Packungsbeilage in die quantitative Analyse einbezogen (Tabelle 27). Die Bewertung nach dem Jadad-Score ergab für vier RCTs die maximale Punkteverteilung von 5 (Castell et al. 2002; Kahrilas et

al. 2000, Richter et al. 2001; Fennerty et al. 2005), für drei RCTs 3/5 Punkten (Gillesen et al. 2004; Howden et al. 2002; Scholten et al. 2003) und 1/5 Punkten für einen RCT (Labenz et al. 2005).

Die Dosierung erfolgte in allen Studien mit Esomeprazol 40 mg/Tag im Vergleich mit Standarddosierungen der Wirkstoffe Omeprazol (auch 40 mg aufgrund Daten aus Abstract), Lansoprazol und Pantoprazol. Studien mit einem Vergleich Esomeprazol gegenüber Rabeprazol wurden in dieser Übersichtsarbeit nicht identifiziert. Zur Zielgröße Heilungsraten wurde eine statistisch signifikante relativ erhöhte Responderrate für Esomeprazol von 10% (RR 1,10; 95%KI [1,05-1,15]) nach einer Behandlungsdauer von vier Wochen ermittelt. Nach acht Wochen betrug die RR nur noch 5% (RR 1,05; 95%KI [1,02-1,08]).

Ähnlich ist das Ergebnis zur Verbesserung der Symptomatik. Nach vier Wochen betrug die RR 8% (RR 1,08; 95% [1,05-1,11]). Der Nutzen einer Therapie mit Esomeprazol zur Heilung der Ösophagitis und Verbesserung der Symptomatik wurde mit einer NNT (number needed to treat) von jeweils 25 angegeben (ARR jeweils 4%).

Die NNT wurde auch für die jeweiligen Schweregrade nach der LA-Klassifikation berechnet. Für Patienten mit endoskopisch nachgewiesener GERD und Schweregrade von C und D wurde jeweils eine NNT von 14 respektive 8 ermittelt, für die Schweregrade A und B jeweils eine NNT von 50 respektive 33 (Gralnek et al. 2006).

D.2.5.6 Esomeprazol im Vergleich mit anderen PPIs bei nicht-erosiver gastroösophagealer Refluxkrankheit

Zur Behandlung der NERD mit Esomeprazol wurden in COMPUS 2007 vier RCTs (Mönnikes et al. 2005; Fock et al. 2005; Armstrong et al. 2004; Chey et al. 2003) identifiziert (Tabelle 25). Die Studie von Armstrong et al. hatte zwei Folgestudien, so dass sechs RCTs zugrunde lagen. Insgesamt waren in diesen RCTs 6342 Patienten eingeschlossen, wobei der größte RCT (Chey et al. 2003) 3034 Patienten einschloss. Alle Studien wurden nach den SIGN-Kriterien mit „poor“ aufgrund der nicht gemachten Angaben zur Methode der Randomisierung, zum Allocation Concealment oder zu Drop-out-Raten bewertet. Die Behandlungsdauer lag zwischen zwei und vier Wochen. Im Vergleich mit Esomeprazol 20 mg/Tag (Mönnikes et al. 2005; Fock et al. 2005; Armstrong et al. 2004 /Study C) wurden zwei Protonenpumpeninhibitoren halbdosiert (Pantoprazol 20 mg/Tag und Rabeprazol 10 mg/Tag) und Omeprazol standarddosiert (20 mg/Tag) untersucht. Lansoprazol wurde 30 mg/Tag im Vergleich mit Esomeprazol 40 mg/Tag eingenommen (Chey et al. 2003). Bei Armstrong et al. 2004 wurde Esomeprazol auch mit 40 mg/Tag im Vergleich mit Omeprazol 20 mg/Tag verabreicht.

Für die Zielgrößen Symptomverbesserung, vollständige Befreiung von Sodbrennen und Beschwerdefreiheit von Sodbrennen (nachts und tagsüber) bei Patienten mit NERD konnten zu den Untersuchungszeitpunkten (zwei und vier Wochen) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den vier RCTs nachgewiesen werden (Tabelle 25).

D.2.5.7 Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im Vergleich Esomeprazol versus PPIs

In dem systematischen Review von Gralnek et al. 2006 wurden nur unerwünschte Ereignisse zur Inzidenz von Kopfschmerzen erfasst. Für die Inzidenz von Kopfschmerzen besteht ein um 22% relativ erhöhtes Risiko für eine Therapie mit Esomeprazol (RR 1,22 95%KI [1,03-1,44], Tabelle 27).

In dem systematischen Review von Moayyedi et al. 2007 wurden überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede zur Häufigkeit von Kopfschmerzen berichtet (Howden et al. 2002; Kahrilas et al. 2000, Labenz et al. 2005; Richter et al. 2001) (Tabelle 20). Nur in einem RCT (Castell et al. 2002) wurde zugunsten der Behandlungsgruppe mit Lansoprazol ein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,27 95%KI [1,01-1,61] festgestellt (Tabelle 26).

Zur Häufigkeit des Auftretens der Diarrhö waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Castell et al. 2002; Howden et al. 2002; Kahrilas et al. 2000, Labenz et al. 2005; Richter et al. 2001; Tabelle 26).

Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse konnten bei Moayyedi et al. 2007 in drei RCTs (Castell et al. 2002; Gillesen et al. 2004; Scholten et al. 2003) 30,1% der Patienten mit einer Einnahme von Esomeprazol im Vergleich zu 29,3% mit PPIs standarddosiert mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichten. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mit Esomeprazol und den Behandlungsarmen mit Pantoprazol sowie Lansoprazol (RR 1,02 95%KI [0,95-1,11], Tabelle 26).

D.2.6 Ergebnisse zum Vergleich Sucralfat mit H2-Rezeptor-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren

Studien zum Interventionsvergleich Sucralfat mit Protonenpumpeninhibitoren konnten nicht identifiziert werden.

Bei Moayyedi et al. 2007 wurde der Vergleich Sucralfat mit H2-Rezeptor-Antagonisten nicht isoliert betrachtet, sondern der Vergleich H2-Blocker mit Prokinetika oder Mukosale Protektiva (Sucralfat) oder Antazida oder Algicon untersucht. Sucralfat wurde auch als Add-on bei Dosierungsvergleichen von H2-Blockern analysiert. Einige Studien wurden deshalb im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt, so dass im Folgenden zum primären dichotomen Outcomeparameter Heilungsraten überwiegend die jeweils einzelnen, aber nicht die gepoolten Effektmaße berichtet werden können.

Insgesamt wurden in dem Review Moayyedi et al. 2007 sieben RCTs (Bremmer et al. 1991; Chopra et al. 1992; Di Mario et al. 1994; Elsborg et al. 1991; Hameeteman et al. 1987; Ros et al. 1991; Simon et al. 1987) mit insgesamt 411 eingeschlossenen Patienten und einer Behandlungsdauer zwischen sechs und zwölf Wochen identifiziert. Die kleinste Studie schloss 40 Teilnehmer (Chopra et al. 1992) und die größte Studie 126 Patienten ein (Bremmer et al. 1991). Die Durchführung eines Allocation Concealments konnte bei allen RCTs nicht sicher festgestellt werden; bei einer Studie (Simon et al. 1987) bleibt auch die Methode der Randomisierung unklar (Tabelle 28). Die empfohlene Tagesdosierung von Sucralfat mit 4000 mg täglich wurde nur in einer Studie (Ros et al. 1991) als Komparator eingesetzt. In vier Studien nahmen die Patienten in den Kontrollgruppen Sucralfat in der Dosierung 1000 mg täglich (Chopra et al. 1992; Elsborg et al. 1991; Hameeteman et al. 1987; Simon et al. 1987), in einer Studie 2000 mg bzw. 1000 mg zweimal täglich (Elsborg et al. 1991) und in einer Studie 6000 mg täglich (Bremmer et al. 1991). In den Verumgruppen wurde Ranitidin standarddosiert mit 150 mg zweimal täglich in vier Studien verabreicht (Bremmer et al. 1991; Chopra et al. 1992; Di Mario et al. 1994; Simon et al. 1987) und Cimetidin mit 400 mg zweimal täglich (Elsborg et al. 1991; Hameeteman et al. 1987; Ros et al. 1991).

In der Akutbehandlung der Refluxösophagitis zum dichotomen Outcome Heilungsraten nach acht Wochen betragen die prozentualen Anteile für Patienten mit andauernder Ösophagitis 73% mit Einnahme von

Ranitidin gegenüber 68,3% mit Sucralfat (Bremmer et al. 1991), 45% mit Einnahme von Cimetidin gegenüber 52,4% mit Sucralfat (Ros et al. 1991) und 45,9% mit Einnahme von Ranitidin gegenüber 44% mit Sucralfat (Simon et al. 1987). Die Unterschiede sind jeweils statistisch nicht signifikant (RR 1,07; 95%KI [0,85-1,34] bzw. RR 0,86; 95%KI [0,46-1,62] bzw. RR 1,04; 95%KI [0,56-1,94]) (Tabelle 22). Für zwei RCTs (Di Mario et al. 1994; Elsborg et al. 1991) konnte für den Endpunkt Heilungsraten nach vier Wochen zum Vergleich H2RAs versus Sucralfat kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden (RR 0,93; 95%KI [0,71-1,20]). Der z-Test für den Gesamteffekt ist statistisch nicht signifikant. Auch nach sechs Wochen waren zu diesem Endpunkt die Unterschiede statistisch nicht signifikant in der Studie von Chopra et al. 1992 (Tabelle 28).

Zum Fortdauern der allgemeinen Symptomatik bestehen zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede nach acht Wochen in der Studie von Ros et al. 1991 (RR 0,93; 95%KI [0,45-1,94] und nach zwölf Wochen in der Studie von Elsborg et al. 1991 (RR 1,02; 95%KI [0,65-1,58]).

In einem RCT (Chopra et al. 1992) trat Kopfschmerzen über eine Behandlungsdauer von sechs Wochen in der Behandlungsgruppe mit Ranitidin einmal auf und in der Behandlungsgruppe mit Sucralfat zweimal (RR 0,50; 95%KI [0,05-5,08]). Weitere Angaben zu unerwünschten Ereignissen wurden nicht gemacht.

D.3 Diskussion

Es wurden sechs Übersichtsarbeiten identifiziert, von denen nach Bewertung mit dem validierten Oxman/Guyatt-Index drei systematische Reviews der vorgelegten Nutzenbewertung zugrunde gelegt wurden. Die Nutzenbewertung konnte überwiegend auf Grundlage von zwei umfassenden und qualitativ hochwertigen Reviews durchgeführt werden. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Ergebnisse aus 82 RCTs berichtet. Zur Fragestellung der Wirksamkeit von Protonenpumpeninhibitoren im Vergleich mit H2-Blockern und zur Wirksamkeit der Protonenpumpeninhibitoren im Vergleich miteinander können auf dieser Grundlage klare Aussagen zum Nutzen und auch zum Schaden getroffen werden.

PPIs sind im Vergleich mit H2-Blocker zu allen primären Zielgrößen (Heilungsraten, Verbesserung der Symptomatik, Nebenwirkungen) statistisch signifikant und klinisch relevant wirksamer. PPIs im Vergleich miteinander weisen keinen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied auf. Eine Ausnahme ist der Wirkstoff Esomeprazol. In der doppelten Dosierung von Esomeprazol im Vergleich mit Standarddosierungen der anderen PPIs sind die Unterschiede zu nahezu allen Zielparametern statistisch signifikant, aber von geringer klinischer Relevanz. Potenziell könnten aber Patienten mit schwerer Refluxösophagitis aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Esomeprazol profitieren. Daten aus einem „Head-to-Head“-Vergleich mit dem Racemat Omeprazol in der Standarddosierung fehlen. Entsprechend der Datenlage kann ein Zusatznutzen für die Wirkstoffe der PPIs gegenüber H2-Blockern und kein Zusatznutzen zwischen den einzelnen PPIs festgestellt werden.

Bei der Evaluation der Wirkstoffvergleiche konnten aber auch direkte Interventionsvergleiche wie Rabeprazol mit Lansoprazol und Pantoprazol nicht erfasst werden. Das mag zum einen an dem eng begrenzten Zeitraum für den Einschluss von Sekundärliteratur für die vorliegende Nutzenbewertung liegen, aber auch an der gesamten Studienlage zu diesen spezifischen Interventionsvergleichen.

Zur Frage nach dem Nutzen der H2-Blocker im direkten Vergleich konnte ein RCT identifiziert werden. Bezogen auf die Wirkstoffe Ranitidin und Cimetidin in der Akuttherapie zeigen diese keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens zwischen diesen drei Wirkstoffen Cimetidin, Ranitidin und Famotidin liegen aber keine ausreichenden Daten vor.

Die Literaturrecherche in der systematischen Übersichtsarbeit Moayyedi et al. 2007 wurde zeitlich nicht limitiert und in den wesentlichen bio-medizinischen Datenbanken wurde umfassend recherchiert. Dosisäquivalente Studien mit einer Dauer von 12 Wochen zur Refluxösophagitis (also dem hauptsächlichen Anwendungsgebiet) hätten eigentlich erfasst werden müssen. Der Schwerpunkt bei Moayyedi et al. 2007 lag auf dem Wirksamkeitsvergleich Standarddosierung im Vergleich mit halber Dosierung, so dass die ein Vergleich von H2-Blockern in der Standarddosierung nicht relevant war. Ein Rückgriff auf Primär- und Sekundärliteratur entlang einer weiteren Literaturrecherche ohne zeitliche Limitierung, die diesen Interventionsvergleich beinhalten könnte, konnte im Rahmen der Machbarkeitsstudie nicht geleistet werden.

Zur Fragestellung nach dem Zusatznutzen von Sucralfat im Vergleich mit PPIs oder H2RAs konnten keine Studien zum Vergleich Sucralfat mit PPI identifiziert werden. Zum Vergleich Sucralfat mit H2-Blocker wurden sieben RCTs aus dem systematischen Review Moayyedi et al. 2007 eingeschlossen. Auf dieser Basis kann festgestellt werden, dass zwischen den Heilungsraten und der Verbesserung von Symptomen bei den Wirkstoffen Ranitidin und Cimetidin im Vergleich mit Sucralfat in der Akuttherapie keine statistisch signifikanten Unterschiede bestehen.

Auch hier wurde in dem Review Moayyedi et al. 2007 der Vergleich Sucralfat mit H2-Rezeptor-Antagonisten nicht isoliert betrachtet, sondern der Vergleich H2-Blocker mit Prokinetika oder Mukosale Protektiva (Sucralfat) oder Antazida oder Algicon untersucht. Sucralfat wurde auch als Add-on bei Dosierungsvergleichen von H2-Blockern analysiert.

Eine Nutzenbewertung, die ausschließlich auf Sekundärliteratur beruht, ist demnach abhängig von den spezifischen Fragestellungen und Einschlusskriterien der identifizierten Übersichtsarbeiten. Diese grundsätzliche Problematik bei der Synthetisierung von Informationen, die wiederum schon synthetisierte Informationen darstellen, hindert aber generell nicht die Durchführung einer Nutzenbewertung auf Basis von systematischen Reviews und HTA-Berichten.

Systematische Übersichtsarbeiten können auch nicht sämtliche Fragestellungen abdecken, so dass ergänzende Recherchen bei solchen verkürzten Verfahren notwendig erscheinen. Bei Wirkstoffen, die schon mehrere Jahre bzw. Jahrzehnte als Generika auf dem Markt sind und vermutlich aufgrund des langen Zeithorizontes nicht in aktuellen systematischen Reviews enthalten sein werden, wäre eine gezielte Recherche zu zulassungsrelevanten Primärstudien oder zu relevanter Sekundärliteratur in einem längeren Recherchezeitraum als fünf Jahre erforderlich. Prinzipiell kann aber mit einem solchen Verfahren die Robustheit der Ergebnisse zu primären Nutzenkriterien auf der Grundlage von Sekundärliteratur bei einer gut abgrenzbaren Indikation erreicht werden.

Die für diese Nutzenbewertung eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten enthalten RCTs mit einer kurzen Studiendauer. Insbesondere zur Erfassung der patientenrelevanten Zielgrößen unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität wären randomisierte kontrollierte Studien mit einer längeren Studiendauer notwendig. In RCTs werden aber häufig unerwünschte Ereignisse nicht umfassend evaluiert, so dass bei der Erarbeitung von systematischen Reviews entweder gänzlich auf fragmentarische deskriptive Beschreibungen der Nebenwirkungen verzichtet wird oder nur sehr knapp berichtet werden können.

Unabhängig von dem hier praktizierten Verfahren besteht immer ein Informationsverlust in Reviews bei der Synthetisierung von Informationen aus den Primärquellen. Zur Abbildung von Nebenwirkungen wäre aber auch der Einbezug anderer Studientypen denkbar. Beispielsweise können Aussagen zur Langzeittherapie mit Protonenpumpeninhibitoren, die auch Interaktionen mit anderen Medikamenten etwa bei älteren Menschen erfassen, in Beobachtungsstudien adäquat untersucht werden. Der Einbezug von Surveillance-Daten aus Arzneimittelüberwachungssystemen wäre ebenfalls eine Quelle, um entsprechende Daten erfassen zu können. Da sekundäre Nutzenkriterien häufig nicht in Primärstudien untersucht werden, ist eine Operationalisierung zur Erfassung der sekundären Nutzenkriterien wesentlich.

Zur methodischen Vorgehensweise bleibt festzuhalten, dass mit einem verkürzten Verfahren zur Nutzenbewertung auf Grundlage von Sekundärliteratur die Evaluation primärer Nutzenkriterien grundsätzlich möglich ist, wenn auch ergänzende Recherchen immer erforderlich sein werden.

D.4 Schlussfolgerungen

- Vergleich Protonenpumpeninhibitoren versus H2RA-Rezeptor-Antagonisten

Die Wirkstoffe Omeprazol, Pantoprazol und Lansoprazol sind in der Akut- und Langzeittherapie der erosiven Refluxösophagitis für die primären Zielparameter Reduktion des Symptoms Sodbrennen, Heilungsraten und endoskopisch nachweisbare Remissionen statistisch signifikant und klinisch relevant wirksamer als Ranitidin, Cimetidin und Famotidin (COMPUS 2007, Moayyedi et al. 2007). Tendenziell besteht ein Zusatznutzen für Omeprazol im Vergleich mit Ranitidin in der Langzeitbehandlung von erosiver Ösophagitis mit Stenosen. (COMPUS 2007).

In der Initialtherapie zur Verbesserung der Symptomatik (insb. Remission von Sodbrennen) bei nicht-erosiver gastroösophagealer Refluxkrankheit (NERD) sind Protonenpumpeninhibitoren (außer Esomeprazol) – im Vergleich mit H2RAs (Ranitidin, Cimetidin und Famotidin) statistisch signifikant wirksamer. Kein statistisch signifikanter Unterschied besteht zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (GSRS und SF-36) – nur bezogen auf den Interventionsvergleich Omeprazol versus Famotidin (COMPUS 2007).

PPIs (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) sind im Vergleich mit Ranitidin bei funktionellen Beschwerden der gastroösophagealen Refluxkrankheit statistisch signifikant wirksamer in der Akut- und Langzeittherapie zur Verbesserung von Symptomen in der Standarddosierung als initiale Therapie, zur Reduktion und vollständigen Beschwerdefreiheit von Sodbrennen und in der Erhaltungstherapie zur Kontrolle der Symptomatik. Zum Vergleich Omeprazol mit Ranitidin besteht in der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (GSRS) ein statistisch signifikanter Unterschied, der aber klinisch nicht relevant ist (COMPUS 2007, Moayyedi et al. 2007).

Zwischen beiden Interventionsgruppen – bezogen auf die Wirkstoffe Omeprazol, Pantoprazol und Lansoprazol im Vergleich mit Ranitidin, Famotidin und Cimetidin – besteht zur Gesamtrate mit unerwünschten Ereignissen in der Langzeittherapie bis zu einem Jahr kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Häufigkeiten zu Kopfschmerzen sind statistisch signifikant unterschiedlich bei PPIs versus H2RAs in der Standarddosierung zugunsten PPIs. Die Unterschiede zu den Anteilen von Patienten mit abdominalen Schmerzen und Diarrhö sind zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant.

- Vergleich H2-Rezeptoren-Antagonisten miteinander

Zum Vergleich der H2-Blocker miteinander konnte im systematischen Review von Moayyedi et al. 2007 ein RCT mit dosisäquivalenter Intervention (Cimetidin und Ranitidin) in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis berücksichtigt werden. Vier weitere RCTs waren in dieser Übersichtsarbeit Dosierungsstudien. Zum Endpunkt allgemeine Symptomverbesserung besteht zwischen beiden Wirkstoffen bei einer längeren Behandlungsdauer zwischen sechs und zwölf Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied. Auf Basis einer Studie ist die abschließende Beurteilung des Nutzens von H2-Blockern im Vergleich miteinander nicht möglich.

- Vergleich Protonenpumpeninhibitoren miteinander

PPIs in der Standarddosierung (außer Esomeprazol 40 mg täglich) im Vergleich miteinander sind bei Refluxösophagitis und nicht-erosiver gastroösophagealer Refluxkrankheit (ERD und NERD) in der Akut- und

Dauertherapie (vier Wochen bis ein Jahr) bei den primären Zielgrößen Abnahme von Sodbrennen, Heilungserfolg und Verbesserung der gesamten Symptomatik überwiegend statistisch signifikant nicht unterschiedlich (COMPUS 2006, Moayyedi et al. 2007). Gezeigte statistische Signifikanzen sind im klinischen Kontext unerheblich.

Esomeprazol im Vergleich mit allen anderen PPIs zeigt bei erosiver Refluxösophagitis in der Dosierung 40 mg täglich versus Standarddosierungen eine statistisch signifikante bessere Wirksamkeit (COMPUS 2006, Moayyedi et al. 2007, Gralnek et al. 2006). Die Gruppenunterschiede sind aus klinischer Perspektive als nicht relevant zu bewerten (siehe auch GBA 2009). Für die Therapie von Patienten mit schwergradiger Refluxösophagitis besteht tendenziell ein Zusatznutzen gegenüber anderen PPIs. Eine eindeutige Evidenz liegt aber nicht vor.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede treten bei gleicher Dosierung (20 mg täglich) von Esomeprazol und Omeprazol für die Zielgrößen Heilungsraten und Symptomverbesserung bei erosiver Refluxösophagitis nach acht Wochen auf (COMPUS 2006, Moayyedi et al. 2007). Bei nicht-erosiver gastroösophagealen Refluxkrankheit waren die Unterschiede für die Zielgrößen Symptomverbesserung und Beschwerdefreiheit von Sodbrennen zwischen Esomeprazol im Vergleich mit anderen PPIs statistisch nicht signifikant. Keine statistisch signifikanten Unterschiede liegen zur Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bei diesem Interventionsvergleich vor. Tendenziell besteht ein erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten von Kopfschmerzen. Primäre Studien zum direkten Vergleich der beiden Wirkstoffe Esomeprazol und Omeprazol in der Dosierung 40 mg konnten in den eingeschlossenen Reviews nicht identifiziert werden.

- Vergleich Sucralfat mit H2-Rezeptor-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren

Interventionsvergleiche Sucralfat mit Protonenpumpeninhibitoren konnten nicht identifiziert werden. Die Unterschiede zwischen den H2RAs (Ranitidin, Cimetidin) und Sucralfat zu Heilungsraten der Refluxösophagitis und Verbesserung der Symptomatik sind nach acht Wochen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Moayyedi et al. 2007).

Fazit:

In der vorliegenden Nutzenbewertung auf Grundlage von Sekundärliteratur konnte gezeigt werden, dass die Evaluation primärer Nutzenkriterien, aber mit Einschränkungen von sekundären Nutzenkriterien, grundsätzlich möglich ist. Ergänzende bzw. nachfassende Recherchen werden bei solchen Verfahren vermutlich stets erforderlich sein. Die Operationalisierung der sekundären Nutzenkriterien zur Führung eines Nachweises von Unterschieden generischer Wirkstoffe sollte methodisch weiter reflektiert und definiert werden.

Tabellen zur Evidenzbewertung

Tabelle 10: PPIs versus H2RAs zur Behandlung der Refluxösophagitis (Compus 2007)

RCT (QA)	Studienpopulation (Anzahl Patienten)	Verum mg qd	Kontrolle mg	Zielgrößen	Ergebnisse (p-Wert) [95% KI]
Green et al. 1995 (good)	Reflux-Ösophagitis Grad 1 bis 4 (n=198)	OME 20 (oder 40 nach Bedarf) Dauer n.g.	RAN 150 bid Dauer n.g.	Zeit im Median bis zum Abklingen von Sodbrennen und Absetzen der Medikation	7 Tage mit OME vs 19 Tage mit RAN (p<0,001)
Koop et al. 1995 (good)	Akute symptomatische Reflux-Ösophagitis Grad 2 und 3 nach Savary-Miller Klassifikation (n=249)	PAN 40 für 4 bis 8 W	RAN 150 bid für 4 bis 8 W	Symptomverbesserung nach 2 und 4 W Heilungsraten nach 4 und 8 W	Symptomverbesserung: - nach 2 W: 46% mit PAN vs 37% mit RAN (ns) - nach 4 W: 72% mit PAN vs 52% mit RAN (p<0,01) Heilungsraten: - nach 4 W: 62% PAN vs 47% RAN (p<0,05) - nach 8 W: 74% PAN vs 55% RAN (p<0,01)
Frame 1991 (poor)	Erosive oder ulcerative Ösophagitis Grad 2 bis 3 (n=172)	OME 20 für 4 bis 8 W	RAN 150 bid für 4 bis 8 W	Heilungsraten nach 4 und 8 W	- nach 4 W: 72% OME vs 54% RAN Differenz: 18% [95%KI 1%-34%]; (p=0,042) - nach 8 W: 90% OME vs 76% RAN Differenz: 14% [95%KI 2%-27%]; (p=0,03)
Bate et al. 1990 (poor)	Reflux-Ösophagitis Grad 1 bis 4 (n=272)	OME 20 für 4 W	CIM 400 qd für 4 W	Symptomverbesserung nach 4 W Heilung (endoskopisch und/oder histologisch nachweisbar) nach 4 und 8 W	Symptomverbesserung: nach 4 W: 46% mit OME vs 22% mit CIM (p<0,001) Heilung (endoskopisch): - nach 4 W: 56% mit OME vs 26% mit CIM (p<0,001) - nach 8 W: 71% mit OME vs 35% mit CIM (p<0,001) Endoskopisch und histologisch sowie Symptome verbessert: 45% mit OME vs 22% mit CIM (p<0,01)
Zeitoun et al. 1989 (very good)	Erosive oder ulcerative Ösophagitis mit Grad 2 bis 4 (n=156)	OME 20 für 4 bis 8 W	RAN 150 bid für 4 bis 8 W	Heilungsraten nach 4 und 8 W	- nach 29 (+/-6) Tagen: 74% mit OME vs 41% mit RAN (p<0,001) - nach 57 (+/-6) Tagen: 87% mit OME vs 56% mit RAN (p<0,001)

CIM: Cimetidin; FAM: Famotidin; LAN: Lansoprazol; PAN: Pantoprazol; NIZ: Nizatidin; RAN: Ranitidin, OME: Omeprazol; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin2-Rezeptor-Antagonisten; RCT: randomised controlled study; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; bid (bis in die): zweimal täglich; W: Woche/n; M: Monat/e; n.g.: nicht genannt; vs: versus

Tabelle 11: PPIs versus H2RAs in der Akuttherapie bis zu vier Wochen bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)

Systematischer Review (QA)	RCTs (Anzahl Patienten) Allocation Concealment	PPI (mg qd)	H2RA (mg bid)	Zielgrößen	Ergebnisse n/N und Risk Ratio [95% KI] ¹	Z P
Moayyedi et al. 2007 (Oxman/Guyatt Index: 5)	Feldman et al. 1993 (n=103) Allocation Concealment: unklar	LAN 30 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 2 W: n/N=LAN: 18/62; RAN: 26/33 0,37 [0,24-0,57]	3,28 p=0,0010
	Robinson et al. 1995 (n=247) Allocation Concealment: unklar	LAN 30 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 41/115; RAN: 78/127 0,58 [0,44-0,77] RR für beide RCTs: 0,48 [0,31-0,74]	
	Blum et al. 1986 (n=164) Allocation Concealment: unklar	OME 40 für 3 W	RAN 150 für 3 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 3 W: n/N=OME: 33/82; RAN: 41/82 0,80 [0,57-1,13]	1,25 p=0,21
	Armbrecht et al. 1997 (n=24) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 4 W	RAN 150 für 4 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N=PAN: 5/11; RAN: 10/13 0,59 [0,29-1,20]	
	Armstrong et al. 2001 (n=220) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 4 W	NIZ ² 150 für 4 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 10/67; NIZ ² : 19/58 0,46 [0,23-0,90]	
	Bardhan et al. 1995 (n=229) Allocation Concealment: ja	LAN 30 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 14/77; RAN: 48/77 0,29 [0,18-0,48]	
	Dehn et al. 1990 (n=67) Allocation Concealment: unklar	OME 40 für 8 W	CIM 400 qd für 8W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 12/28; CIM: 22/31 0,60 [0,37-0,98]	
	Dettmer et al. 1998 (n=209) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 35/105; RAN: 49/104 0,71 [0,50-0,99]	
	Duvnjak et al. 2002 (n=184) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 4-8 W	RAN 150 für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 18/100; RAN: 48/84 0,32 [0,20-0,50]	
	Farley et al. 2000 (n=338) Allocation Concealment: unklar	RAB 20 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=RAB: 69/167; RAN: 109/169 0,64 [0,52-0,79]	
	Feldman et al. 1993 (n=103) Allocation Concealment: unklar	LAN 30 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 17/69; RAN: 23/34 0,36 [0,23-0,58]	
	Green et al. 1995 (n=198) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 66/101; RAN: 90/97 0,70 [0,60-0,82]	
	Havelund et al. 1988 (n=162) Allocation Concealment: unklar	OME 40 für 12 W	RAN 150 für 12 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 21/80; RAN: 51/81 0,42 [0,28-0,62]	
	Italian GORD 1991 (n=172)	OME 20	RAN 150	Heilungsraten,	n/N=OME: 32/86; RAN: 49/86	

	Allocation Concealment: unklar	für 8 W	für 8 W	Verbesserung von Symptomen	0,65 [0,47-0,91]
	Jansen/Van Oene 1999 (n=133) Allocation Concealment: ja	LAN 30 für 4-8 W	RAN 300 qd für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 14/68; RAN: 38/65 0,35 [0,21-0,59]
	Kawano et al. 2002 (n=56) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	FAM 40 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 7/24; FAM: 16/23 0,42 [0,21-0,83]
	Klinkenburg et al. 1987 (n=51) Allocation Concealment: unklar	OME 60 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 6/25; RAN: 19/26 0,33 [0,16-0,69]
	Koop et al. 1995 (n=249) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 63/166; RAN: 47/86 0,69 [0,53-0,91]
	Kovacs et al. 2002 (n=221) Allocation Concealment: unklar	PAN 20/40 für 8 W	NIZ ² 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 27/76; NIZ ² : 56/72 0,46 [0,33-0,63]
	Menchen et al. 2000 (n=165) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 4-8 W	RAN 150 für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 17/94; RAN: 37/93 0,45 [0,28-0,75]
	Meneghelli et al. 2002 (n=256) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 59/128; RAN: 103/128 0,57 [0,47-0,70]
	Pare et al. 2003 (n=220) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 4 W	NIZ ² 150 für 4 W	Verbesserung von Symptomen, HQoI	n/N=PAN: 14/60; NIZ ² : 36/65 0,42 [0,25-0,70]
	Petite et al. 1991 (n=177) Allocation Concealment: unklar	LAN 15/30 Dauer n.g.	RAN 300 qd Dauer n.g.	Heilungsraten	n/N=LAN: 15/59; RAN: 35/55 0,40 [0,25-0,65]
	Robinson et al. 1993 (n=184) Allocation Concealment: unklar Randomisierung: Methode unklar	OME 20 für 8 W	RAN n.g. + Metoclopramid für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 29/92; RAN+MET: 64/92 0,45 [0,33-0,63]
	Robinson et al. 1995 (n=247) Allocation Concealment: unklar	LAN 30 für 8W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 23/115; RAN: 63/127 0,40 [0,27-0,60]
	Sandmark et al. 1988 (n=152) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 27/73; RAN: 54/77 0,53 [0,38-0,74]
	van Zyl et al. 2000 (n=201) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 27/101; RAN: 51/100 0,52 [0,36-0,76]
	Vantrappen et al. 1988 (n=61) Allocation Concealment: unklar	OME 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 8/31; RAN: 17/30 0,46 [0,23-0,89]
	Zeitoun et al. 1987 (n=n.g.)	OME 20	RAN 300 qd	Heilungsraten,	n/N=OME: 20/76; RAN: 47/80

	Allocation Concealment: unklar	für 8 W	für 8 W	Verbesserung von Symptomen	0,45 [0,29-0,68]	RR für alle RCTs: 0,50 [0,45-0,56]	12,38 p<0,00001
<p>CIM: Cimetidin; LAN: Lansoprazol; PAN: Pantoprazol; NIZ: Nizatidin; RAN: Ranitidin; OME: Omeprazol; PAN: Pantoprazol; RAB: Rabepanzol; RCT: randomised controlled study; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin2-Rezeptor-Antagonisten; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; bid (bis in die): zweimal täglich; W: Woche/n; M: Monat/e; ns: statistisch nicht signifikant; n.g.: nicht genannt; vs: versus</p> <p>¹ aus Random Effects Model</p> <p>² Wirkstoff Nizatidin nicht mehr im deutschen Handel erhältlich</p>							

Tabelle 12: PPIs versus H2RAs in der Akuttherapie zwischen sechs und zwölf Wochen bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)

Systematischer Review (QA)	RCTs (Anzahl Patienten) Allocation Concealment	PPI (mg qd)	H2RA (mg bid)	Zielgrößen	Ergebnisse n/N und Risk Ratio [95% KI] ¹	Z P
Moayyedi et al. 2007 (Oxman/Guyatt Index: 5)	Dammann et al. 1986 (n=178) Allocation Concealment: unklar	OME 40 für 6 W	RAN 150 für 6 W	Heilungsraten	Fortdauern der Ösophagitis nach 6 W: n/N=OME: 39/89; RAN: 47/89 0,83 [0,61-1,13] (ns) n/N=LAN: 12/115; RAN: 48/127 0,28 [0,15-0,49] RR für beide RCTs: 0,49 [0,16-1,54]	1,22 p=0,22
	Robinson et al. 1995 (n=247) Allocation Concealment: unklar	LAN 30 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen		
	Bardhan et al. 1995 (n=229) Allocation Concealment: ja	LAN 30 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N=LAN: 7/77; RAN: 40/77 0,18 [0,08-0,37] n/N=OME: 8/28; CIM: 24/31 0,37 [0,20-0,68] n/N=PAN: 27/105; RAN: 41/104 0,65 [0,44-0,98] n/N=PAN: 8/100; RAN: 34/84 0,20 [0,10-0,40] n/N=RAB: 21/167; RAN: 57/169 0,37 [0,24-0,59] n/N=LAN: 10/69; RAN: 22/34 0,22 [0,12-0,42] n/N=OME: 47/101; RAN: 73/97 0,62 [0,49-0,78] n/N=OME: 20/80; RAN: 37/81 0,55 [0,35-0,86] n/N=OME: 23/86; RAN: 33/86 0,70 [0,45-1,08] (ns)	
	Dehn et al. 1990 (n=67) Allocation Concealment: unklar	OME 40 für 8 W	CIM 400 qd für 8W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen		
	Dettmer et al. 1998 (n=209) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen		
	Duvnjak et al. 2002 (n=184) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 4-8 W	RAN 150 für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen		
	Farley et al. 2000 (n=338) Allocation Concealment: unklar	RAB 20 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen		
	Feldman et al. 1993 (n=103) Allocation Concealment: unklar	LAN 30 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen		
	Green et al. 1995 (n=198) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen		
	Havelund et al. 1988 (n=162) Allocation Concealment: unklar	OME 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen		
	Italian GORD 1991 (n=172) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von		

Jansen/Van Oene 1999 (n=133) Allocation Concealment: ja	LAN 30 für 4-8 W	RAN 300 qd für 4-8 W	Symptomen Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 6/68; RAN: 22/65 0,26 [0,11-0,60]	
Kawano et al. 2002 (n=56) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	FAM 40 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 1/24; FAM: 11/23 0,09 [0,01-0,62]	
Kim et al. 2004 (n=82) Allocation Concealment: unklar	OME 10 Dauer n.g.	RAN 150 Dauer n.g.	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 19/42; RAN: 23/40 0,79 [0,51-1,20] (ns)	
Klinkenburg et al. 1987 (n=51) Allocation Concealment: unklar	OME 60 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 3/25; RAN: 16/26 0,20 [0,06-0,59]	
Koop et al. 1995 (n=249) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 44/166; RAN: 40/86 0,57 [0,41-0,80]	
Kovacs et al. 2002 (n=221) Allocation Concealment: unklar	PAN 20/40 für 8 W	NIZ ² 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 12/76; NIZ: 41/72 0,28 [0,16-0,48]	
Menchen et al. 2000 (n=165) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 4-8 W	RAN 150 für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 14/94; RAN: 28/93 0,49 [0,28-0,88]	
Meneghelli et al. 2002 (n=256) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 32/128; RAN: 76/128 0,42 [0,30-0,59]	
Petite et al. 1991 (n=177) Allocation Concealment: unklar	LAN 15/30 Dauer n.g.	RAN 300 qd Dauer n.g.	Heilungsraten	n/N=LAN: 9/59; RAN: 29/55 0,29 [0,15-0,55]	
Robinson et al. 1993 (n=184) Allocation Concealment: unklar Randomisierung: Methode unklar	OME 20 für 8 W	RAN n.g. + Metoclopra- mid für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen,	n/N=OME: 17/92; RAN+MET: 50/92 0,34 [0,21-0,54]	
Robinson et al. 1995 (n=247) Allocation Concealment: unklar	LAN 30 für 8W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 13/115; RAN: 42/127 0,34 [0,19-0,60]	
Sandmark et al. 1988 (n=152) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 17/73; RAN: 44/77 0,41 [0,26-0,64]	
van Zyl et al. 2000 (n=201) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 17/101; RAN: 31/100 0,54 [0,32-0,92]	
Vantrappen et al. 1988 (n=61) Allocation Concealment: unklar	OME 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 6/31; RAN: 15/30 0,39 [0,17-0,86]	
Zeitoun et al. 1987 (n=n.g.) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 10/76; RAN: 35/80 0,30 [0,16-0,56]	
RR für alle RCTs: 0,41 [0,34-0,48]					10,36

						p<0,00001
	Green et al. 1995 (n=198) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 12 W: n/N=OME: 30/101; RAN: 65/97 0,44 [0,32-0,62]	3,13 p=0,0017
	Havelund et al. 1988 (n=162) Allocation Concealment: unklar	OME 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 8/80; RAN: 32/81 0,25 [0,12-0,52]	
	Marks et al. 1994 (n=34) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 12 W	RAN 150 für 12 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 7/18; RAN: 8/16 0,78 [0,36-1,66] (ns) RR für alle RCTs: 0,44 [0,26-0,73]	
<p>CIM: Cimetidin; LAN: Lansoprazol; PAN: Pantoprazol; NIZ: Nizatidin; RAN: Ranitidin, OME: Omeprazol; PAN: Pantoprazol; RCT: randomised controlled study; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin2-Rezeptor-Antagonisten; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; bid (bis in die): zweimal täglich; W: Woche/n; M: Monat/e; ns: statistisch nicht signifikant; n.g.: nicht genannt; vs: versus; Z: Test für Gesamteffekt; P: Wahrscheinlichkeit; nr: nicht relevant</p> <p>¹ aus Random Effects Model ² Nizatidin nicht mehr für den deutschen Arzneimittelmarkt zugelassen</p>						

Tabelle 13: PPIs versus H2RAs zur Verbesserung der Symptomatik in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)

Systematischer Review (QA)	RCTs (Anzahl Patienten) Allocation Concealment	PPI (mg qd)	H2RA (mg bid)	Zielgrößen	Ergebnisse n/N und Risk Ratio [95% KI]¹	Z P
Moayyedi et al. 2007 (Oxman/Guyatt Index: 5)	Sandmark et al. 1988 (n=152) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern von allg. Symptomen nach 1 W: n/N=OME: 36/73; RAN: 56/77 0,68 [0,52-0,89]	2,82 p=0,0048
	Armbrecht et al. 1997 (n=24) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 4 W	RAN 150 für 4 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern von allg. Symptomen nach 2 W: n/N=PAN: 5/11; RAN: 8/13 0,74 [0,34-1,61] (ns)	
	Dettmer et al. 1998 (n=209) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 47/105; RAN: 63/104 0,74 [0,57-0,96]	
	Kaspari et al. 2000 (n=356) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 12 W	RAN 150 für 12 W	Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 60/181; RAN: 100/175 0,58 [0,45-0,74]	
	Kawano et al. 2002 (n=56) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	FAM 40 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 8/24; FAM: 16/23 0,48 [0,26-0,90]	
	Klinkenburg et al. 1987 (n=51) Allocation Concealment: unklar	OME 60 für 8 W	PAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 2/25; RAN: 9/26 0,23 [0,06-0,97]	
	Meneghelli et al. 2002 (n=256) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 28/109; RAN: 60/113 0,48 [0,34-0,70] RR für alle RCTs: 0,59 [0,49-0,72]	
Armbrecht et al. 1997 (n=24)	PAN 40	RAN 150	Heilungsraten,	Fortdauern von allg. Symptomen nach 4 W:	5,41 p<0,00001	

	Allocation Concealment: unklar	für 4 W	für 4 W	Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 4/11; RAN: 9/13 0,53 [0,22-1,24] (ns)	
	Bardhan et al. 1995 (n=229) Allocation Concealment: ja	LAN 30 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 16/77; RAN: 47/77 0,34 [0,21-0,55]	
	Bate et al. 1997 (n=221) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	CIM 400 qd für 8W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 38/112; CIM: 75/109 0,49 [0,37-0,66]	
	Dettmer et al. 1998 (n=209) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 37/105; RAN: 49/104 0,75 [0,54-1,04] (ns)	
	Farley et al. 2000 (n=338) Allocation Concealment: unklar	RAB 20 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=RAB: 89/161; RAN: 116/158 0,75 [0,64-0,89]	
	Festen et al. 1999 (n=446) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAN 300 für 8 W	Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 87/222; RAN: 144/224 0,61 [0,50-0,74]	
	Italian GORD 1991 (n=172) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 48/86; RAN: 58/86 0,83 [0,65-1,05] (ns)	
	Jansen/Van Oene 1999 (n=133) Allocation Concealment: ja	LAN 30 für 4-8 W	RAN 300 qd für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 11/68; RAN: 37/65 0,28 [0,16-0,51]	
	Kaspari et al. 2000 (n=356) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 12 W	RAN 150 für 12 W	Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 42/181; RAN: 68/175 0,60 [0,43-0,83]	
	Kawano et al. 2002 (n=56) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	FAM 40 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 1/24; FAM: 10/23 0,10 [0,01-0,69]	
	Koop et al. 1995 (n=249) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 62/106; RAN: 51/86 0,99 [0,78-1,25] (ns)	
	Meneghelli et al. 2002 (n=256) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 33/128; RAN: 69/128 0,48 [0,34-0,67]	
	Sandmark et al. 1988 (n=152) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 20/73; RAN: 42/77 0,50 [0,33-0,77]	
	van Zyl et al. 2000 (n=201) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 24/101; RAN: 49/100 0,48 [0,32-0,73]	
	Vantrappen et al. 1988 (n=61) Allocation Concealment: unklar	OME 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 12/31; RAN: 26/30 0,45 [0,28-0,71]	6,41 p<0,00001
	Farley et al. 2000 (n=338) Allocation Concealment: unklar	RAB 20 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern von allg. Symptomen nach 8 W: n/N=RAB: 80/161; RAN: 113/158 0,69 [0,58-0,84]	
					RR für alle RCTs: 0,57 [0,48-0,68]	

Festen et al. 1999 (n=446) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 57/222; RAN: 112/224 0,51 [0,40-0,67]	RR für alle RCTs: 0,56 [0,40-0,77] 3,54 p=0,00039
Jansen/Van Oene 1999 (n=133) Allocation Concealment: ja	LAN 30 für 4-8 W	RAN 300 qd für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 8/68; RAN: 22/65 0,35 [0,17-0,72]	

FAM: Famotidin; LAN: Lansoprazol; PAN: Pantoprazol; RAN: Ranitidin; OME: Omeprazol; PAN: Pantoprazol; RAB: Rabepanzol; RCT: randomised controlled study; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin2-Rezeptor-Antagonisten; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; bid (bis in die): zweimal täglich; W: Woche/n; M: Monat/e; ns: nicht statistisch signifikant; n.g.: nicht genannt; vs: versus; Z: Test für Gesamteffekt; P: Wahrscheinlichkeit; nr: nicht relevant
¹ aus Random Effects Model

Tabelle 14: PPIs versus H2RAs zur Verbesserung von Sodbrennen in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)

Systematischer Review (QA)	RCTs (Anzahl Patienten) Allocation Concealment	PPI (mg qd)	H2RA (mg bid)	Zielgrößen	Ergebnisse n/N und Risk Ratio [95% KI] ¹	Z P
Moayyedi et al. 2007 (Oxman/Guyatt Index: 5)	Kaspari et al. 2000 (n=356) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 12 W	RAN 150 für 12 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern von Sodbrennen nach 2 W: n/N=PAN: 25/141; RAN: 57/132 0,41 [0,27-0,62]	4,30 p=0,000017
	Armstrong et al. 2001 (n=220) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 4 W	NIZ ² 150 für 4 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern von Sodbrennen nach 4 W: n/N=PAN: 39/106; NIZ ² : 65/102 0,58 [0,43-0,77]	4,05 p=0,000051
	Bate et al. 1997 (n=221) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	CIM 400 qd für 8W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 38/112; CIM: 75/109 0,49 [0,37-0,66]	
	Farley et al. 2000 (n=338) Allocation Concealment: unklar	RAB 20 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=RAB: 89/161; RAN: 116/158 0,75 [0,64-0,89]	
	Kaspari et al. 2000 (n=356) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 12 W	RAN 150 für 12 W	Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 17/141; RAN: 41/132 0,39 [0,23-0,65]	
	Venables et al. 1997 (n=994) Allocation Concealment: unklar Randomisierung: Methode unklar	OME 10/20 für 4 W	RAN 150 für 4 W	Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 20/101; RAN: 76/113 0,29 [0,19-0,44]	
Farley et al. 2000 (n=338) Allocation Concealment: unklar	RAB 20 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern von Sodbrennen nach 8 W: n/N=RAB: 80/161; RAN: 113/158 0,69 [0,58-0,84]	3,88 p=0,00010	

CIM: Cimotidin; PAN: Pantoprazol; NIZ: Nizatidin; RAN: Ranitidin; OME: Omeprazol; PAN: Pantoprazol; RAB: Rabepanzol; RCT: randomised controlled study; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin2-Rezeptor-Antagonisten; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; bid (bis in die): zweimal täglich; W: Woche/n; M: Monat/e; ns: statistisch nicht signifikant; n.g.: nicht genannt; vs: versus; Z: Test für Gesamteffekt; P: Wahrscheinlichkeit; nr: nicht relevant
¹ aus Random Effects Model
² Nizatidin nicht mehr für den deutschen Arzneimittelmarkt zugelassen

Tabelle 15: PPIs versus Ranitidin in der Langzeitbehandlung bei Refluxösophagitis (Compus 2007)

RCT (QA)	Studienpopulation (Anzahl Patienten)	Verum mg qd	Kontrolle mg	Zielgrößen	Ergebnisse (p-Wert) [95% KI]
Smith et al. 1994 (poor)	ösophageale Stenosen mit Grad 1 bis 2, Ösophagitis mit Grad 0 bis 4, durchschnittliches Alter 71 Jahre: (n=366)	OME 20 für 12 M	RAN 150 bid für 12 M	Wiederkehr Stenose (Redilatation), Auftreten von Symptomen, Nebenwirkungen nach 12 M	<p>Patienten in % mit Redilatation: 30% in OME versus 46% in RAN (p<0,01)</p> <p>Patienten in % mit Bedarf an Redilatation: 0,48 in OME vs 1,08 in RAN (p<0,01)</p> <p>Symptomverbesserung: keine Dysphagie 76% in OME vs 64% in RAN (p<0,05)</p> <p>Fähigkeit, normale Diät zu essen: 83% in OME vs 69% in RAN (p<0,01)</p> <p>Asymptomatisch: 65% in OME vs 43% in RAN (p<0,001)</p>
Marks et al. 1994 (poor)	ösophageale Stenosen mit Grad 1 bis 2, Ösophagitis mit bis Grad 2, zwischen 57 und 64 Jahre: (n=37)	OME 20 für 6 M	RAN 150 bid oder FAM 20 bid für 6 M	Heilung, Verbesserung von Dysphagie, Bedarf an Dilatation nach 3 und 6 M	<p>Heilungsraten: - nach 3 Monaten: 61% in OME vs 47% in RAN (ns) - nach 6 Monaten: 100% in OME vs 53% in RAN (p<0,01)</p> <p>Verbesserung Dysphagie: - nach 3 Monaten: 50% mit OME vs 33% mit RAN (p=0,34) - nach 6 Monaten: 94% mit OME vs 40% mit RAN (p<0,01)</p> <p>Patienten in % mit Bedarf an Dilatation: - nach 6 Monaten: 41% in OME vs 73% in RAN (p=0,07)</p>
Swarbrick et al. 1996 (good)	ösophageale Stenosen mit Grad 1 bis 4, Ösophagitis (80% der Patienten), durchschnittliches Alter 68 Jahre: (n=158)	LAN 30 für 12 M	RAN 300 bid für 12 M	Zeit bis zur Redilatation, Anteil/Patienten mit Bedarf nach Redilatation, Häufigkeit von Redilatationen, Verbesserung von Dysphagie, Reduktion vom Schweregrad der Stenosen, Präsenz der Ösophagitis nach einem Jahr	<p>Zeit bis zur Redilatation: In LAN-Gruppe statistisch nicht signifikant (p=0,053) höher als in RAN</p> <p>Redilatation: 30,8% in LAN vs 43,8% in RAN nach 12 M (ns)</p> <p>Häufigkeit Redilatationen: Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen</p> <p>Dysphagie-Grade: Statistisch signifikant (p=0,009) niedriger in LAN-Gruppe nach 6 Monaten, aber nicht statistisch signifikant (p=0,074) zwischen den Behandlungsgruppen nach 12 Monaten</p> <p>Reduktion vom Schweregrad der Stenosen: Höhere Reduktion, aber statistisch nicht signifikant, in LAN-Gruppe als in RAN-Gruppe nach 6 Monaten (p=0,11) und nach 12 Monaten (p=0,33)</p> <p>Präsenz von Ösophagitis nach 12 Monaten: 30% in LAN vs 52% in RAN (p-Wert n.g.)</p>
LAN: Lansoprazol; OME: Omeprazol; RAN: Ranitidin; RCT: randomised controlled study; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin2-Rezeptor-Antagonisten; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; bid (bis in die): zweimal täglich; W: Woche/n; M: Monat/e; ns: statistisch nicht signifikant; n.g.: nicht genannt; vs: versus					

Tabelle 16: PPIs versus H2RAs zu unerwünschten Ereignissen in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)

Systematischer Review (QA)	RCTs (Anzahl Patienten) Allocation Concealment	PPI (mg qd)	H2RA (mg bid)	Zielgrößen	Ergebnisse n/N und Risk Ratio [95% KI] ¹	Z P
Moayyedi et al. 2007 (Oxman/Guyatt Index: 5)	Bate et al. 1997 (n=221) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	CIM 400 qd für 8W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	UEs gesamt: n/N=OME: 60/112; CIM: 41/109 1,42 [1,06-1,92]	0,41 p=0,68
	Dettmer et al. 1998 (n=209) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 19/105; RAN: 22/104 0,86 [0,49-1,48]	
	Festen et al. 1999 (n=446) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 45/222; RAN: 63/224 0,72 [0,52-1,01]	
	Kaspari et al. 2000 (n=356) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 12 W	RAN 150 für 12 W	Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 37/144; RAN: 27/133 1,27 [0,82-1,96]	
	Kawano et al. 2002 (n=56) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	FAM 40 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 2/29; FAM: 1/27 1,86 [0,18-19,38]	
	Sandmark et al. 1988 (n=152) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 7/73; RAN: 20/77 0,37 [0,17-0,82]	
					RR für alle RCTs: 0,92 [0,63-1,36]	
Armstrong et al. 2001 (n=220) Allocation Concealment: unklar	ARMSTRONG et al. 2001 (n=220) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 4 W	NIZ ² 150 für 4 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	UE Diarrhö: n/N=PAN: 10/111; NIZ ² : 8/109 1,23 [0,50-2,99]	
	Bate et al. 1997 (n=221) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	CIM 400 qd für 8W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 29/112; CIM: 11/109 2,57 [1,35-4,88]	
	Dettmer et al. 1998 (n=209) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 8 W	RAN 300 qd für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 3/105; RAN: 3/104 0,99 [0,20-4,80]	
	Feldman et al. 1993 (n=103) Allocation Concealment: unklar	LAN 30 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 8/69; RAN: 1/34 3,94 [0,51-30,25]	
	Havelund et al. 1988 (n=162) Allocation Concealment: unklar	OME 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 3/80; RAN: 2/82 1,54 [0,26-8,96]	
	Jansen/Van Oene 1999 (n=133) Allocation Concealment: ja	LAN 30 für 4-8 W	RAN 300 qd für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 7/68; RAN: 4/65 1,67 [0,51-5,45]	
	Kaspari et al. 2000 (n=356) Allocation Concealment: unklar	PAN 20 für 12 W	RAN 150 für 12 W	Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 4/144; RAN: 3/133 1,23 [0,28-5,40]	
	Koop et al. 1995 (n=249) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von	n/N=PAN: 0/166; RAN: 3/86 0,07 [0,00-1,42]	

Kovacs et al. 2002 (n=221) Allocation Concealment: unklar	PAN 20/40 für 8 W	NIZ ² 150 für 8 W	Symptomen Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 8/80; NIZ ² : 9/82 0,91 [0,37-2,24]	1,27 p=0,21
Meneghelli et al. 2002 (n=256) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 3/128; RAN: 3/128 1,00 [0,21-4,86]	
Robinson et al. 1993 (n=184) Allocation Concealment: unklar Randomisierung: Methode unklar	OME 20 für 8 W	RAN n.g. + Metoclopra- mid für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 1/92; RAN+MET: 2/92 0,50 [0,05-5,42]	
Robinson et al. 1995 (n=247) Allocation Concealment: unklar	LAN 30 für 8W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 4/115; RAN: 2/127 2,21 [0,41-11,83]	
Venables et al. 1997 (n=994) Allocation Concealment: unklar Randomisierung: Methode unklar	OME 10/20 für 4 W	RAN 150 für 4 W	Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 12/330; RAN: 17/326 0,70 [0,34-1,44]	
RR für alle RCTs: 1,26 [0,88-1,81]					
Armstrong et al. 2001 (n=220) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 4 W	NIZ ² 150 für 4 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	UE Kopfschmerzen: n/N=PAN: 14/111; NIZ ² : 11/109 1,25 [0,59-2,63]	0,11 p=0,92
Feldman et al. 1993 (n=103) Allocation Concealment: unklar	LAN 30 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 9/69; RAN: 3/34 1,48 [0,43-5,11]	
Jansen/Van Oene 1999 (n=133) Allocation Concealment: ja	LAN 30 für 4-8 W	RAN 300 qd für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 8/68; RAN: 4/65 1,91 [0,60-6,04]	
Koop et al. 1995 (n=249) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 0/166; RAN: 2/86 0,10 [0,01-2,15]	
Kovacs et al. 2002 (n=221) Allocation Concealment: unklar	PAN 20/40 für 8 W	NIZ ² 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 10/80; NIZ ² : 19/82 0,54 [0,27-1,09]	
Meneghelli et al. 2002 (n=256) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 8 W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=PAN: 0/128; RAN: 5/128 0,09 [0,01-1,63]	
Robinson et al. 1993 (n=184) Allocation Concealment: unklar Randomisierung: Methode unklar	OME 20 für 8 W	RAN n.g. + Metoclopra- mid für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 3/92; RAN+MET: 1/92 3,00 [0,32-28,31]	
Robinson et al. 1995 (n=247) Allocation Concealment: unklar	LAN 30 für 8W	RAN 150 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	n/N=LAN: 3/115; RAN: 2/127 1,66 [0,28-9,74]	
Venables et al. 1997 (n=994) Allocation Concealment: unklar Randomisierung: Methode unklar	OME 10/20 für 4 W	RAN 150 für 4 W	Verbesserung von Symptomen	n/N=OME: 17/330; RAN: 18/326 0,93 [0,49-1,78]	
RR für alle RCTs: 0,98 [0,62-1,53]					

CIM: Cimetidin; FAM: Famotidin; LAN: Lansoprazol; PAN: Pantoprazol; NIZ: Nizatidin; RAN: Ranitidin; OME: Omeprazol; PAN: Pantoprazol; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin2-Rezeptor-Antagonisten; RCT: randomised controlled study; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; bid (bis in die): zweimal täglich; W: Woche/n; M: Monat/e; n.g.: nicht geordnet

nicht genannt; vs: versus; Z: Test für Gesamteffekt; P: Wahrscheinlichkeit; nr: nicht relevant; ns: statistisch nicht signifikant

¹ aus Random Effects Model

² Nizatidin nicht mehr für den deutschen Arzneimittelmarkt zugelassen

Tabelle 17: PPIs versus H2RAs zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei NERD (COMPUS 2007)

RCT (QA)	Studienpopulation (Anzahl Patienten)	Verum mg qd	Kontrolle mg	Zielgrößen	Ergebnisse (p-Wert) [95% KI]
Fujiwara et al. 2005 (poor)	NERD: (n=106)	OME 20 für 4 W	FAM 20 bid für 4 W	Gesundheitsbez. Lebensqualität gemessen mit GSRs und SF-36 nach 4 W	<p>GSRs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reflux Score: 2,36 (±1,42) vs 2,37 (±1,29) (ns); - Abdominalschmerz: 2,02 (±1,21) vs 2,38 (±1,22) (ns); - Indigestion: 2,01 (±1,05) vs 2,13 (±0,85) (ns); - Diarrhö: 1,80 (±1,12) vs 1,76 (±0,95) (ns); - Obstipation: 2,29 (±1,21) vs 2,19 (±1,06) (ns); Gesamtscore: 2,11 (±0,91) vs 2,12 (±0,73) (ns) <p>SF-36:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Körperliche Funktionsfähigkeit: 80,8 (±21,7) vs 78,4 (±20,9) (ns); - Körperliche Rollenfunktion: 69,6 (±39,4) vs 69,9 (±41,6) (ns); - Körperliche Schmerzen: 65,8 (±23,5) versus 66,0 (±22,6) (ns); - Allg. Gesundheitszustand: 53,0 (±19,6) vs 52,8 (±17,8) (ns); - Vitalität: 57,4 (±22,3) vs 54,8 (±22,0) (ns); - Soziale Funktionsfähigkeit: 80,7 (±20,3) vs 78,9 (±21,8) (ns); - Emotionale Rollenfunktion: 66,4 (±43,1) vs 73,5 (±39,1) (ns); - Psychisches Wohlbefinden: 65,2 (±23,1) vs 66,5 (±23,6) (ns) <p>GSRs und SF-36: Verbesserungen in den jeweiligen Behandlungsgruppen ab Baseline</p>
Wada et al. 2005 (poor)	39 von 51 Patienten, die die Studie beendeten, hatten nichterosive gastroösophageale Refluxkrankheit mit Grad A bis D (insg. n=54 eingeschlossen)	OME 20 für 8 W	FAM 20 bid für 8 W	Gesundheitsbez. Lebensqualität gemessen mit GSRs und SF-36 nach 8 W	<p>Per-Protokoll-Analyse nach 8 Wochen:</p> <p>GSRs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gesamt: 1,80 (±0,54) vs 2,13 (±0,78) (ns); - Reflux: 1,90 (±0,71) vs 2,35 (±1,54) (ns); - Abdominalschmerz: 1,82 (±1,04) vs 1,86 (±0,81) (ns); - Indigestion: 1,90 (±0,60) vs 2,00 (±0,94) (ns); - Diarrhö: 1,38 (±0,70) vs 2,10 (± 1,77) (ns); - Obstipation: 2,02 (±1,12) vs 2,33 (± 1,41) (ns) <p>Veränderung vom Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - OME 20 mg verbessert statistisch signifikant (p=0,05) Refluxscore; - FAM 20 mg verbessert statistisch signifikant gesamt, Reflux, Abdominalschmerz und Indigestion (alle p<0,05) <p>SF-36:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Körperliche Funktionsfähigkeit: 83,70 (±24,0) vs 84,5 (±16,0) (ns); - Körperliche Rollenfunktion: 76,7 (±40,6) vs 79,4 (±33,3) (ns); - Körperliche Schmerzen: 62,8 (±27,7) vs 64,5 (±29,5) (ns); - Allg. Gesundheitszustand: 56,7 (±14,0) vs 47,6 (±24,5) (ns); - Vitalität: 67,3 (±23,4) vs 57,5 (±21,7) (ns);

					<ul style="list-style-type: none"> - Soziale Funktionsfähigkeit: 84,2 (\pm30,8) vs 72,8 (\pm23,9) (ns); - Emotionale Rollenfunktion: 75,6 (\pm40,8) vs 68,6 (\pm39,9) (ns); - Psychisches Wohlbefinden: 81,1 (\pm16,2) vs 66,5 (\pm21,8) (ns) <p>Veränderung vom Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - OME20 mg verbessert statistisch signifikant allg. Gesundheitszustand, Vitalität und psychisches Wohlbefinden (alle $p < 0,05$); - FAM 20 mg verbessert statistisch signifikant nur psychisches Wohlbefinden ($p < 0,05$)
Kaplan-Machlis et al. 2000 (good)	GERD: klinisch diagnostiziert: (n=268)	OME 20 für 6 M	RAN 150 bid für 6 M	GSRs nach 12 und 24 W; PGWS nach 24 W	<p>GSRs:</p> <ul style="list-style-type: none"> nach 2 und 4 W: adjustierter Reflux-Score statistisch signifikant ($p = 0,005$) in OME-Gruppe mit 2,53 niedriger als mit 2,89 in RAN-Gruppe - nach 3 M: adjustierter Reflux-Score statistisch signifikant ($p < 0,05$) in OME-Gruppe mit 2,67 niedriger als mit 2,95 in RAN-Gruppe - nach 6 M: adjustierter Reflux-Score statistisch nicht signifikant ($p = 0,2$) in OME-Gruppe mit 2,68 niedriger als mit 2,85 in RAN-Gruppe <p>PGWS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zur Verbesserung im PGWS-Score (M 1-6)
<p>FAM: Famotidin; OME: Omeprazol; RAN: Ranitidin; GSRs: Gastrointestinal Symptoms Rating Scale (15 Items in fünf Symptomkomplexen zusammengefasst: Reflux, Abdominalschmerz, Indigestion, Diarrhö und Obstipation); SF-36: 36-Item Short-Form: krankheitsübergreifendes Meßinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit acht Dimensionen (siehe Tabelle); RCT: randomised controlled study; PGWS: Psychological General Well-being scale; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; bid (bis in die): zweimal täglich; W: Wochen; M: Monat/e; ns: statistisch nicht signifikant; n.g.: nicht genannt; vs: versus</p>					

Tabelle 18: PPIs versus Ranitidin zur Behandlung funktioneller Beschwerden bei NERD (Compus 2007)

RCT (QA)	Studienpopulation (Anzahl Patienten)	Verum mg qd	Kontrolle mg	Zielgrößen	Ergebnisse (p-Wert) [95% KI]
Armstrong et al. 2005 (good)	Patienten mit dominantem Sodbrennen bei funktioneller Dyspepsie: (n=390)	OME 20 für 4 bis 8 W Step-up: OME 40 für 4 bis 8 W, wenn Sodbrennen weiterhin besteht	RAN 150 bid für 4 bis 8 W Step-up: OME 20 für 4 bis 8 W, wenn Sodbrennen weiterhin besteht	Abnahme von Sodbrennen nach 4 W	In der Startphase Symptomverbesserung (Patiententagebuch tägl. Eintrag): 55% OME vs 27% RAN (p<0,001) Anhaltende Beschwerdefreiheit von Sodbrennen: 36% OME vs 13% RAN (p<0,001) Dauer im Median bis zur Abnahme von Sodbrennen: 3 (2-5) Tage OME vs 8 (5-15) Tage RAN (p-Wert n.g.) Dauer im Median für die anhaltende Beschwerdefreiheit von Sodbrennen: 5 (2-8) Tage OME vs 29 (15-35) Tage RAN (p-Wert n.g.) Globales Assessment zu Symptomen über 7 Tage vor dem Untersuchungszeitpunkt in Woche 4: zu Abnahme von Sodbrennen: 76% OME vs 58% RAN (p=0,0002)
van Zyl et al. 2004 (good)	GERD: Patienten zwischen 18 bis 75 Jahre mit Sodbrennen, Säureregurgitation oder dysphagischen Symptomen; keine Endoskopie: (n=338)	PAN 20 für 4 W	RAN 300 qd für 4 W	Verbesserung von Leitsymptomen bei GERD (retrosternales Brennen, Säureregurgitation, Odynophagie)	Anteil/Patienten mit Verbesserung GERD-spezifischer Symptome nach 28 T: 68,3% mit PAN vs 43,3% mit RAN: OR [1,84-4,51] Anteil/Patienten mit Verbesserung GERD-spezifischer Symptome nach 14 T: 56,6% mit PAN vs 31,1% mit RAN: OR [1,79-4,73]
Talley et al. 2002 (good)	Symptomatische GERD (Sodbrennen mind. zweimal/ Woche als prädominante Beschwerde des oberen Gastrointestinaltrakts; keine Endoskopie: (n=307)	PAN 20 für 12 M	RAN 150 bid für 12 M	Primär: Symptomkontrolle nach 6 und 12 M (vollständig = kein Sodbrennen während 7 Tage vor Follow-up; ausreichend = leichtes Sodbrennen an nicht mehr als einem Tag während 7 Tage vor Follow-up) Sekundär: GSRs-Score (Daten im RCT nicht berichtet); symptomatische Rückfälle	Anteil/Patienten mit vollständiger Symptomkontrolle (Daten von Abbildung extrapoliert): - nach 4 Wochen: 67% mit PAN vs 48% mit RAN (p<0,001) - nach 8 Wochen: 75% mit PAN vs 58% mit RAN (p<0,001) - nach 6 Monaten: 71% mit PAN vs 56% mit RAN (p=0,007) - nach 12 Monaten: 77% mit PAN vs 59% mit RAN (p=0,001) Anteil/Patienten mit ausreichender Symptomkontrolle: - nach 4 Wochen: 64% mit PAN vs 48% mit RAN (p=0,008) - nach 12 Monaten: 86% mit PAN vs 79% mit RAN (p>0,05) Rückfallraten ¹ nach einem Jahr, die 8 W nach Studienbeginn symptomfrei waren: 11% PAN vs 12% RAN (p>0,05)
Howden et al. 2001 (good)	Symptomatische GERD; keine Endoskopie: (n=593)	LAN 30 für 20 W	RAN 150 bid für 20 W	Abnahme von Sodbrennen nach 20 W	Schweregrad Sodbrennen (Median) in der Phase der Vorbehandlung: 1,75 LAN vs 1,88 RAN (Skalierung von 0 bis 3: 0=kein, 1=leicht, 2=mittel, 3=schwer): - Woche 1 bis 8:

					<p>0,29 LAN vs 0,57 RAN (p<0,001) - Woche 9 bis 20: 0,17 LAN vs 0,36 RAN (p<0,001) - Woche 1 bis 20: 0,25 LAN vs 0,46 RAN (p<0,001) Mit 82% in LAN statistisch signifikant (p<0,001) größere Abnahme von Sodbrennen innerhalb von 24 h im Vergleich mit 66% in RAN</p>
<p>LAN: Lansoprazol; NIZ: Nizatidin; OME: Omeprazol; PAN: Pantoprazol; RAN: Ranitidin; GSRS: Gastrointestinal Symptoms Rating Scale (15 Items in fünf Symptomkomplexen zusammengefasst: Reflux, Abdominalschmerz, Indigestion, Diarrhö und Obstipation); RCT: randomised controlled study; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; bid (bis in die): zweimal täglich; W: Wochen; M: Monat/e; ns: statistisch nicht signifikant; n.g.: nicht genannt; vs: versus ¹ Sodbrennen von mind. leichter Intensität an 3 von 7 Tagen vor Follow-up bei Patienten, die nach 8 W Remission erreichten (Likert Skala für die Intensität von Sodbrennen: 1=no symptoms; 2=minimal; 3=mild; 4=moderate; 5=moderate severe; 6=severe; 7=very severe</p>					

Tabelle 19: Cimetidin versus Ranitidin in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)

Systematischer Review (QA)	RCT (Anzahl Patienten) Allocation Concealment	Verum (mg bid)	Kontrolle (mg bid)	Zielgrößen	Ergebnisse n/N und Risk Ratio [95% KI] ¹	Z P
Moayyedi et al. 2007 (Oxman/Guyatt Index: 5)	Kimmig 1984: (n=128) Allocation Concealment: unklar	CIM 400 für 21 W	RAN 150 für 21 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der allg. Symptomatik nach 3 W: n/N= CIM: 98/128; RAN: 80/128 23%, 1,23 [1,04-1,44] für RAN Fortdauern der allg. Symptomatik nach 6, 8 und 12 W: n/N= CIM: 62/128; RAN: 56/128 11%, 1,11 [0,85-1,44] (ns)	2,41 p=0,016 nr
<p>CIM: Cimetidin; RAN: Ranitidin; QA: Quality Assessment; RCT: randomised controlled study; bid (bis in die): zweimal täglich; Z: Test für Gesamteffekt; P: Wahrscheinlichkeit; W: Wochen; ns: statistisch nicht signifikant; nr: nicht relevant ¹ aus Random Effects Model ² Nizatidin nicht mehr für den deutschen Arzneimittelmarkt zugelassen</p>						

Tabelle 20: Omeprazol versus Rabeprazol in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)

Systematischer Review (QA)	RCTs (Anzahl Patienten) Allocation Concealment	Verum (mg qd)	Kontrolle (mg qd)	Zielgrößen	Ergebnisse n/N und Risk Ratio [95% KI] ¹	Z P																																			
Moayyedi et al. 2007 (Oxman/Guyatt Index: 5)	Dekkers et al. 1999 (n=202) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 4-8 W	RAB 20 für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N=OME: 21/102; RAB: 22/100 0,94 [0,55-1,59] (ns) n/N=OME: 9/103; RAB: 12/104 0,76 [0,33-1,72] (ns) RR für beide RCTs: 0,88 [0,56-1,37]	0,57 p=0,57																																			
	Delchier et al. 2000 (n=310) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAB 20 oder 10 bid für 8 W	Heilungsraten				Adachi et al. 2003 (n=85) Allocation Concealment: unklar	OME 20 Dauer n.g.	RAB 20 Dauer n.g.	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N=OME: 6/30; RAB: 4/30 1,50 [0,47-4,78] (ns) n/N=OME: 9/102; RAB: 10/100 0,88 [0,37-2,08] (ns) n/N=OME: 6/103; RAB: 9/104 0,67 [0,25-1,82] (ns) RR für alle RCTs: 0,92 [0,52-1,62]	0,30 p=0,77	Dekkers et al. 1999 (n=202) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 4-8 W	RAB 20 für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Delchier et al. 2000 (n=310) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAB 20 oder 10 bid für 8 W	Heilungsraten		Dekkers et al. 1999 (n=202) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 4-8 W	RAB 20 für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern von allg. Symptomen nach 4 W: n/N=OME: 75/102; RAB: 69/98 1,04 [0,88-1,24] Fortdauern von allg. Symptomen nach 8 W: n/N=OME: 70/102; RAB: 61/98 1,10 [0,90-1,35] UE Kopfschmerzen: n/N=OME: 4/102; RAB: 3/100 1,31 [0,30-5,69]	0,40 p=0,62 0,94 p=0,34 0,36 p=0,72	Delchier et al. 2000 (n=310) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAB 20 oder 10 bid für 8 W	Heilungsraten		Dekkers et al. 1999 (n=202) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 4-8 W	RAB 20 für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	UE Diarrhö: n/N=OME: 4/102; RAB: 2/100 1,96 [0,37-10,47] n/N=OME: 20/103; RAB: 17/104 1,19 [0,66-2,14] RR für beide RCTs: 1,25 [0,72-2,18]	0,80 p=0,42		Delchier et al. 2000 (n=310) Allocation Concealment: unklar
	Adachi et al. 2003 (n=85) Allocation Concealment: unklar	OME 20 Dauer n.g.	RAB 20 Dauer n.g.	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N=OME: 6/30; RAB: 4/30 1,50 [0,47-4,78] (ns) n/N=OME: 9/102; RAB: 10/100 0,88 [0,37-2,08] (ns) n/N=OME: 6/103; RAB: 9/104 0,67 [0,25-1,82] (ns) RR für alle RCTs: 0,92 [0,52-1,62]	0,30 p=0,77																																			
	Dekkers et al. 1999 (n=202) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 4-8 W	RAB 20 für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen																																					
	Delchier et al. 2000 (n=310) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAB 20 oder 10 bid für 8 W	Heilungsraten																																					
	Dekkers et al. 1999 (n=202) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 4-8 W	RAB 20 für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern von allg. Symptomen nach 4 W: n/N=OME: 75/102; RAB: 69/98 1,04 [0,88-1,24] Fortdauern von allg. Symptomen nach 8 W: n/N=OME: 70/102; RAB: 61/98 1,10 [0,90-1,35] UE Kopfschmerzen: n/N=OME: 4/102; RAB: 3/100 1,31 [0,30-5,69]	0,40 p=0,62 0,94 p=0,34 0,36 p=0,72																																			
	Delchier et al. 2000 (n=310) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAB 20 oder 10 bid für 8 W	Heilungsraten																																					
	Dekkers et al. 1999 (n=202) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 4-8 W	RAB 20 für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	UE Diarrhö: n/N=OME: 4/102; RAB: 2/100 1,96 [0,37-10,47] n/N=OME: 20/103; RAB: 17/104 1,19 [0,66-2,14] RR für beide RCTs: 1,25 [0,72-2,18]	0,80 p=0,42																																			
	Delchier et al. 2000 (n=310) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	RAB 20 oder 10 bid für 8 W	Heilungsraten																																					

OME: Omeprazol; PAN: Pantoprazol; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; UE: unerwünschtes Ereignis; Z: Test für Gesamteffekt; P: Wahrscheinlichkeit; W: Wochen; M: Monat/e; ns: statistisch nicht signifikant
¹ aus Random Effects Model

Tabelle 21: Omeprazol versus Lansoprazol in der Akkutherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)

Systematischer Review (QA)	RCTs (Anzahl Patienten) Allocation Concealment	Verum (mg qd)	Kontrolle (mg qd)	Zielgrößen	Ergebnisse n/N und Risk Ratio [95% KI] ¹	Z P
Moayyedi et al. 2007 (Oxman/Guyatt Index: 5)	Mee/Rowley 1996 (n=604) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	LAN 30 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N=OME: 132/304; LAN: 114/300 1,14 [0,94-1,39] (ns) Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N=OME: 88/304; LAN: 74/300 1,17 [0,90-1,53] (ns) UE Kopfschmerzen: n/N=OME: 36/304; LAN: 33/300 1,08 [0,69-1,68] UE Diarrhö: n/N=OME: 24/304; LAN: 28/300 0,85 [0,50-1,42]	nr 0,33 p=0,75 0,63 p=0,53
	Adachi et al. 2003 (n=85) Allocation Concealment: unklar	OME 20 Dauer n.g.	LAN 30 Dauer n.g.	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N=OME: 6/30; LAN: 8/25 0,63 [0,25-1,56] (ns)	nr
	Cordova-Villalobos et al. 1996 (n=20) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 4 W	LAN 30 für 4 W.	Heilungsraten	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N=OME: 5/10; LAN: 3/10 1,67 [0,54-5,17] (ns)	nr
	Petite 1995 (n=122) Allocation Concealment: unklar Randomisierung: Methode unklar	OME 20 für 12 W	LAN 30 für 12 W	Heilungsraten	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N=OME: 16/62; LAN: 11/58 1,36 [0,69-2,68] (ns) Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N=OME: 14/62; LAN: 10/58 1,31 [0,63-2,71] (ns)	nr nr
	Mulder et al. 2002 (n=461) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 4 W	LAN 30 für 4 W	Verbesserung von Symptomen, Assessment der Patientenzufrie- denheit	Fortdauern von Sodbrennen nach 4 W: n/N=OME: 24/151; LAN: 34/156 0,73 [0,45-1,17] Fortdauern von Sodbrennen nach 8 W: n/N=OME: 20/151; LAN: 30/156 0,69 [0,41-1,16]	1,31 p=0,19 1,41 p=0,16
OME: Omeprazol; LAN: Lansoprazol; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; W: Wochen; M: Monat/e; UE: unerwünschtes Ereignis; Z: Test für Gesamteffekt; P: Wahrscheinlichkeit; ns: statistisch nicht signifikant; n.g.: nicht genannt ¹ aus Random Effects Model						

Tabelle 22: Omeprazol versus Pantoprazol in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)

Systematischer Review (QA)	RCTs (Anzahl Patienten) Allocation Concealment	Verum (mg qd)	Kontrolle (mg qd)	Zielgrößen	Ergebnisse n/N und Risk Ratio [95% KI] ¹	Z P
Moayyedi et al. 2007 (Oxman/Guyatt Index: 5)	Corinaldesi et al. 1995 (n=241) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	PAN 40 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N=OME: 38/121; PAN: 39/120 0,97 [0,67-1,40] (ns) n/N=OME: 28/95; PAN: 65/191 0,87 [0,60-1,25] (ns) n/N=OME: 18/60; PAN: 15/60 1,20 [0,67-2,15] (ns) n/N=OME: 21/120; PAN: 15/114 1,33 [0,72-2,45] RR für vier RCTs: 1,00 [0,80-1,25]	0,01 p=1,0
	Mössner et al. 1995 (n=286) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	PAN 40 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen		
	Vcev et al. 1999 (n=120) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	PAN 40 für 8 W	Heilungsraten		
	Vicari et al. 1998 (n=243) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 4-8 W	PAN 40 für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen		
	Corinaldesi et al. 1995 (n=241) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	PAN 40 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N=OME: 25/121; PAN: 23/120 1,08 [0,65-1,79] (ns) n/N=OME: 14/95; PAN: 38/191 0,74 [0,42-1,30] (ns) n/N=OME: 8/60; PAN: 6/60 1,33 [0,49-3,61] (ns) n/N=OME: 12/123; PAN: 8/120 1,46 [0,62-3,45] RR für vier RCTs: 1,02 [0,73-1,41]	0,09 p=0,93
	Mössner et al. 1995 (n=286) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	PAN 40 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen		
Vcev et al. 1999 (n=120) Allocation Concealment: unklar Vicari et al. 1998 (n=243) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W OME 20 für 4-8 W	PAN 40 für 8 W PAN 40 für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen			
Mulder et al. 2002 (n=461) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 4 W	PAN 40 für 4 W	Verbesserung von Symptomen, Assessment der Patientenzufriedenheit	Fortdauern von Sodbrennen nach 4 W: n/N=OME: 24/151; PAN: 25/154 0,98 [0,59-1,64] Fortdauern von Sodbrennen nach 8 W: n/N=OME: 20/151; PAN: 17/154 1,20 [0,65-2,20]	0,08 p=0,94 0,59 p=0,56	
Mössner et al. 1995 (n=286) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	PAN 40 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern von allg. Symptomen nach 2 W: n/N=OME: 36/95; PAN: 91/191 0,80 [0,59-1,07] Fortdauern von allg. Symptomen nach 4 W: n/N=OME: 21/95; PAN: 50/191 0,84 [0,54-1,32]	1,51 p=0,13 0,74 p=0,46	
Corinaldesi et al. 1995 (n=241) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	PAN 40 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	UEs gesamt: n/N=OME: 14/121; PAN: 18/120 0,77 [0,40-1,48] n/N=OME: 8/95; PAN: 23/191 0,70 [0,33-1,50] RR für beide RCTs: 0,74 [0,45-1,22]	1,19 p=0,23	
Mössner et al. 1995 (n=286) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	PAN 40 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen			

Vcev et al. 1999 (n=120) Allocation Concealment: unklar	OME 20 für 8 W	PAN 40 für 8 W	Heilungsraten	UE Kopfschmerzen: n/N=OME: 2/60; PAN: 2/60 1,00 [0,15-6,87] UE Diarrhö: n/N=OME: 2/60; PAN: 0/60 5,00 [0,25-102,00]	0,0 p=1,0 1,05 p=0,30
OME: Omeprazol; PAN: Pantoprazol; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; W: Wochen; M: Monat/e; UE: unerwünschtes Ereignis; Z: Test für Gesamteffekt; P: Wahrscheinlichkeit; ns: statistisch nicht signifikant ¹ aus Random Effects Model					

Tabelle 23: Pantoprazol versus Lansoprazol in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)

Systematischer Review (QA)	RCTs (Anzahl Patienten) Allocation Concealment	Verum (mg qd)	Kontrolle (mg qd)	Zielgrößen	Ergebnisse n/N und Risk Ratio [95% KI] ¹	Z P
Moayyedi et al. 2007 (Oxman/Guyatt Index: 5)	Dupas et al. 1998 (n=461) Allocation Concealment: unklar	PAN 40 für 4-8 W	LAN 30 für 4-8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N=PAN: 42/226; LAN: 46/235 0,95 [0,65-1,38] Fortdauern von allg. Symptomen nach 2 W: n/N=PAN: 52/226; LAN: 73/235 0,74 [0,55-1,01]	0,27 p=0,79 1,93 p=0,054
PAN: Pantoprazol; LAN: Lansoprazol; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; W: Wochen; M: Monat/e; Z: Test für Gesamteffekt; P: Wahrscheinlichkeit; ns: statistisch nicht signifikant ¹ aus Random Effects Model						

Tabelle 24: Standarddosierungen von PPIs im Vergleich miteinander in RCTs (Compus 2007)

RCT (QA)	Studienpopulation (Anzahl Patienten)	Verum (mg qd)	Kontrolle (mg qd)	Zielgrößen	Ergebnisse (p-Wert) [95% KI]
Dekkers et al. 1999 (good)	Erosive oder ulcerative GERD: (n=202)	RAB 20 für 8 W	OME 20 für 8 W	Heilungsraten, Symptomverbesserung nach 4 und 8 W	<p>Heilungsrate nach der 4. Woche: 81% RAB vs 81% OME (ns), [95%KI ± 11%]</p> <p>Heilungsrate nach der 8. Woche: 92% RAB vs 94% OME (ns), [95%KI - 9%-5%]</p> <p>Verbesserung von Sodbrennen nach der 4. Woche: 68% RAB vs 75% OME (p=0,36)</p> <p>Verbesserung von Sodbrennen nach der 8. Woche: 73% RAB vs 76% OE (p=0,66)</p>
Vcev et al. 1999 (poor)	Reflux-Ösophagitis Grad 1-4 nach Savary-Miller Klassifikation: (n=120)	PAN 40 für 8 W	OME 20 für 8 W	Heilungsraten nach 4 und 8 W	<p>Heilungsrate nach der 4. Woche: 75% PAN vs 70% OME (ns), [95%KI n.g.]</p> <p>Heilungsrate nach der 8. Woche: 90% PAN vs 87% OME (ns), [95%KI n.g.]</p>
OME: Omeprazol; PAN: Pantoprazol; RAB: Rabeprazol; RCT: randomised controlled study; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin2-Rezeptor-Antagonisten; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; Z: Test für Gesamteffekt; P: Wahrscheinlichkeit; W: Wochen; ns: statistisch nicht signifikant; n.g.: nicht genannt; vs: versus					

Tabelle 25: Esomeprazol versus andere PPIs bei Refluxösophagitis und nicht-erosiver Refluxkrankheit (COMPUS 2007)

RCT (QA)	Studienpopulation (Anzahl Patienten)	Verum (mg qd)	Kontrolle (mg qd)	Zielgrößen	Ergebnisse (p-Wert) [95% KI]
Chen et al. 2005 (poor)	Erosive Refluxösophagitis (n=48)	ESO 40 für 8 W	OME 20 für 8 W	Heilungsraten, Remission von Sodbrennen am 1 Tag der Behandlung	Heilungsrate nach 8 W: 64% ESO vs 45,5% OME (p=0,2481) Remissionsraten am 1. Tag: 77% ESO vs 65% OME (p>0,05)
Mönnikes et al. 2005 (poor)	Endoskopisch negative GERD (NERD) (n=529)	PAN 20 für 28 T	ESO 20 für 28 T	Symptomverbesserung	p-Werte für alle Ergebnisse n.g.: „no differences between groups for all endpoints“ Zeit (Tage) im Median: - erste Symptomverbesserung: 2 (1-13) PAN vs 2 (1-14) ESO - anhaltende Symptomverbesserung: 10 (1-28) PAN vs 13 (1-28) ESO Zeit (SD): - erste Symptomverbesserung (Tage): 5,9 (8,1) PAN vs 6,4 (9,0) ESO - anhaltende Symptomverbesserung (Tage): 13,2 (11,6) PAN vs 13,5 (11,6) ESO Anteil/Patienten mit Symptomverbesserung innerhalb von 14 Tagen: - erste Symptomverbesserung: 86,3% PAN vs 84,5% ESO - anhaltende Symptomverbesserung: 56,4% PAN vs 54,4% ESO Anteil mit Symptomverbesserung innerhalb von 28 Tagen: - erste Symptomverbesserung: 92,8% PAN vs 89,7% ESO - anhaltende Symptomverbesserung: 80,2% PAN vs 79,4% ESO
Fock et al. 2005 (poor)	Refluxsymptomatik und endoskopisch negativ (NERD) (n=134)	RAB 10 (niedrig dosiert) für 4 W	ESO 20 für 4 W	Symptomverbesserung	Zeit (Tage) zur Erreichung eines 24-h symptomfreien Intervalls: - Sodbrennen: 8,5 RAB vs 9 ESO (p=0,265) - Regurgitation: 6 RAB vs 7,5 ESO (p=0,405) Anteil/Patienten 24-h symptomfrei: - Sodbrennen: 84% RAB vs 61% ESO (ns) - Regurgitation: 90% RAB vs 68% ESO (ns) Vollständige Befreiung von Sodbrennen tagsüber: - nach Woche 1: 26,9% RAB vs 23,4% ESO (p>0,05) - nach Woche 4: 55,3% RAB vs. 41,1% ESO (p>0,05) Vollständige Befreiung von Sodbrennen nachts: - nach Woche 1: 28,8% RAB vs 20,9 ESO (p>0,05) - nach Woche 4: 44,4% RAB vs 41% ESO (p>0,05)
Armstrong et al. 2004 (poor)	Study A: NERD (n=1282) Study B: NERD (n=693) Study C: NERD (n=670)	Study A: ESO 40 für 4 W Study B: ESO 40 für 4 W Study C: ESO 20 für 4 W	Study A: ESO 20 oder OME 20 für 4 W Study B: OME 20 für 4 W Study C: OME 20 für 4 W	Vollständige Befreiung von Sodbrennen nach 2 und 4 W: adäquate Kontrolle von Sodbrennen nach 4 W	Vollständige Befreiung von Sodbrennen: - nach 2 W: Study A: 35% ESO 40 vs 40% ESO 20 vs 38% OME Study B: 41% ESO 40 vs 43% OME Study C: 41% ESO 20 vs 44% OME Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in jeder Studie - nach 4 W: Study A: 57% ESO 40 vs 61% ESO 20 vs 58% OME Study B: 70% ESO 40 vs 68% OME Study C: 62% ESO 20 vs 60% OME

					Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in jeder Studie
Chey et al. 2003 (poor)	GERD (n=3034)	LAN 30 für 2 W	ESO 40 für 2 W	Entlastung von Sodbrennen, anhaltende Befreiung von Sodbrennen, Symptom Assessment, Patientenzufriedenheit mit Behandlung	Entlastung von Sodbrennen nach 2 W: - Durchschnittliche Schwere von Sodbrennen tagsüber: 0,52 LAN vs 0,56 ESO (p-Wert n.g.) - Tage in % mit Sodbrennen: 36,2% LAN vs 38,2% ESO (p=0,09) - Nächte in % mit Sodbrennen: 38,3% LAN vs 38,6% ESO (p=0,6) - Durchschnittlicher Schweregrad von Sodbrennen nachts: 0,60 LAN vs 0,61 ESO (p=0,563) - Anhaltende Befreiung von Sodbrennen: 25% in beiden Gruppen nach 4 Tagen (p=0,647)
Lauritsen et al. 2003 (poor)	Geheilte Refluxösophagitis (n=1236)	ESO 20 für 6 M	LAN 15 für 6 M	Remissionsraten, Symptome	Remissionsraten: 83% ESO vs 74% LAN (p<0,00001, Log Rank Test) - Remissionsrate: für Ösophagitis Grad A: 87% ESO vs 84% LAN (p<0,01) - Remissionsrate: für Ösophagitis Grad B: 83% ESO vs 72% LAN (p<0,01) - Remissionsrate: für Ösophagitis Grad C: 75% ESO vs 61% LAN (p<0,05) - Remissionsrate: für Ösophagitis Grad D: 77% ESO vs 50% LAN (p<0,05) Anteil/Patienten frei von Sodbrennen: 78% ESO vs 71% LAN (p<0,01) Anteil/Patienten frei von Regurgitation: 81% ESO vs 72% LAN (p<0,001) Anteil/Patienten frei von epigastrischen Schmerzen: 80% ESO vs 75% LAN (p<0,05)
ESO: Esomeprazol; LAN: Lansoprazol; OME: Omeprazol; PAN: Pantoprazol; RAB: Rabeprazol; RCT: randomised controlled study; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin2-Rezeptor-Antagonisten; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; W: Wochen; M: Monat/e; ns: statistisch nicht signifikant					

Tabelle 26: Esomeprazol versus andere PPIs in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)

Systematischer Review (QA)	RCTs (Anzahl Patienten) Allocation Concealment	Verum (mg bid)	Kontrolle (mg qd)	Zielgrößen	Ergebnisse n/N und Risk Ratio [95% KI] ¹	Z P
Moayyedi et al. 2007 (Oxman/Guyatt Index: 5)	Castell et al. 2002: (n=5241) Allocation Concealment: ja	ESO 40 für 8 W	LAN 30 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N= ESO: 541/2624; LAN: 652/2617 0,83 [0,75-0,91] Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N= ESO: 194/2624; LAN: 293/2617 0,66 [0,56-0,79] Fortdauern von Sodbrennen nach 4 W: n/N= ESO: 974/2624; LAN: 1042/2617 0,93 [0,87-1,00] UE Kopfschmerzen: n/N= ESO: 151/2620; LAN: 118/2608 1,27 [1,01-1,61] zugunsten LAN UE Diarrhö: n/N= ESO: 111/2620; LAN: 122/2608 0,91 [0,70-1,16] (ns)	nr
	Gillessen et al. 2004 (n=227) Allocation Concealment: unklar	ESO 40 für 10 W	PAN 40 für 10 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N= ESO: 32/114; PAN: 30/113 1,06 [0,69-1,62] (ns) Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N= ESO: 11/103; PAN: 0/94 21,01 [1,26-351,67] Fortdauern von allg. Symptomen nach 4 W: n/N= ESO: 67/103; PAN: 59/94 1,04 [0,84-1,28] (ns) Fortdauern von allg. Symptomen nach 8 W: n/N= ESO: 70/103; PAN: 50/94 1,28 [1,01-1,61] zugunsten PAN Fortdauern von Sodbrennen nach 4 W: n/N= ESO: 37/103; PAN: 27/94 1,25 [0,83-1,88] (ns) Fortdauern von Säureregurgitation nach 4 W: n/N= ESO: 37/103; PAN: 27/94 1,25 [0,83-1,88] (ns)	nr
	Howden et al. 2002 (n=284) Allocation Concealment: unklar	ESO 40 für 8 W	LAN 30 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N= ESO: 33/141; LAN: 36/143 0,93 [0,62-1,40] (ns) Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N= ESO: 18/141; LAN: 16/143 1,14 [0,61-2,15] (ns) UE Kopfschmerzen: n/N= ESO: 7/141; LAN: 3/143 2,37 [0,62-8,97] (ns)	nr

					UE Diarrhö: n/N= ESO: 7/141; LAN: 7/143 1,01 [0,37-2,82] (ns)	
Kahrilas et al. 2000 (n=1960) Allocation Concealment: ja	ESO 40 für 8 W	OME 20 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N= ESO: 158/654; OME: 229/650 0,69 [0,58-0,81] Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N= ESO: 39/654; OME: 85/650 0,46 [0,32-0,66] Fortdauern von Sodbrennen nach 4 W: n/N= ESO: 219/621; OME: 367/624 0,60 [0,53-0,68] UE Kopfschmerzen: n/N= ESO: 56/653; OME: 45/649 1,24 [0,85-1,80] (ns) UE Diarrhö: n/N= ESO: 30/653; OME: 25/649 1,19 [0,71-2,01] (ns)	nr	
	ESO 20 für 8 W	OME 20 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N= ESO: 194/656; OME: 229/650 1,19 [1,02-1,39] Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N= ESO: 66/656; OME: 85/650 1,30 [0,96-1,76] Fortdauern von Sodbrennen nach 4 W: n/N= ESO: 244/626; OME: 267/624 1,10 [0,96-1,25]	2,18 p=0,029 1,70 p=0,090 1,37 p=0,17	
Labenz et al. 2005 (n=3151) Allocation Concealment: unklar Randomisierung : n.g.	ESO 40 für 8 W	PAN 40 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Sodbrennen	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N= ESO: 331/1562; PAN: 432/1589 0,78 [0,69-0,88] Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N= ESO: 70/1562; PAN: 127/1589 0,56 [0,42-0,74] Fortdauern der allg. Symptomatik nach 4 W: n/N= ESO: 375/1562; PAN: 477/1589 0,80 [0,71-0,90] UE Kopfschmerzen: n/N= ESO: 0/1562; PAN: 5/1589 0,09 [0,01-1,67] (ns) UE Diarrhö: n/N= ESO: 0/1562; PAN: 4/1589 0,11 [0,01-2,10] (ns)	nr	
Richter et al. 2001 (n=2425) Allocation Concealment: ja	ESO 40 für 8 W	OME 20 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N= ESO: 223/1216; OME: 378/1209 0,59 [0,51-0,68] Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N= ESO: 77/1216; OME: 191/1209	nr	

					0,40 [0,31-0,52] Fortdauern von Sodbrennen nach 4 W: n/N= ESO: 385/1216; OME: 507/1209 0,75 [0,68-0,84] UE Kopfschmerzen: n/N= ESO: 75/1205; OME: 70/1200 1,07 [0,78-1, 46] (ns) UE Diarrhö: n/N= ESO: 47/1205; OME: 56/1200 0,84 [0,57-1, 22] (ns)	
	Scholten et al. 2003 (n: 217) Allocation Concealment: unklar	ESO 40 für 4 W	PAN 40 für 4 W	Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der allg. Symptomatik nach 4 W: n/N= ESO: 2/95; PAN: 1/99 2,08 [0,19-22,61] (ns) Fortdauern von Sodbrennen nach 4 W: n/N= ESO: 36/105; PAN: 35/112 1,10 [0,75-1,61] (ns) Fortdauern von Säureregurgitation nach 4 W: n/N= ESO: 36/105; PAN: 35/112 1,10 [0,75-1,61] (ns)	nr
	Castell et al. 2002 (n=5241) Allocation Concealment: ja Gillessen et al. 2004 (n=227) Allocation Concealment: unklar Scholten et al. 2003 (n: 217) Allocation Concealment: unklar	ESO 40 für 8 W ESO 40 für 10 W ESO 40 für 4 W	LAN 30 für 8 W PAN 40 für 10 W PAN 40 für 4 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen Verbesserung von Symptomen	UEs gesamt: n/N= ESO: 831/2620; LAN: 806/2608 1,03 [0,95-1,11] n/N= ESO: 20/114; PAN: 23/113 0,86 [0,50-1,48] n/N= ESO: 3/105; PAN: 2/112 1,60 [0,27-9,39] RR für drei RCTS: 1,02 [0,95-1,11]	0,57 p=0,57
<p>ESO: Esomeprazol; LAN: Lansoprazol; OME: Omeprazol; PAN: Pantoprazol; RAB: Rabeprazol; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; H2RA: Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; W: Wochen; M: Monat/e; UE: unerwünschtes Ereignis; Z: Test für Gesamteffekt; P: Wahrscheinlichkeit; ns: statistisch nicht signifikant; n.g.: nicht genannt; nr: nicht relevant ¹ aus Random Effects Model</p>						

Tabelle 27: Esomeprazol versus andere PPIs bei Refluxösophagitis (Gralnek et al. 2006)

Systematischer Review (QA)	RCTs	Jadad-Score (1-5)	Verum (mg qd)	Kontrolle (mg qd)	Zielgrößen	Ergebnisse Risk Ratio [95% KI] ¹
Meta-Analyse Gralnek et al. 2006 (Oxman/Guyatt Index: 5)	Kahrilas et al. 2000 Richter et al. 2001 Castell et al. 2002 Howden et al. 2002 Scholten et al. 2003 Gillesen et al. 2004 Fennerty et al. 2005 Labenz et al. 2005 Package Insert Sierra et al. 2005 ²	5 5 5 3 3 3 5 1 N/A N/A	ESO 40 von 4 W bis 10 W	OME 20 OME 40 LAN 30 PAN 40 von 4 W bis 10 W	Heilungsrate , Symptomverbesserung	Heilungsrate nach 4 W: ³ 10%, RR 1,10 [1,05-1,15] Heilungsrate nach 8 W: ³ 5%, RR 1,05 [1,02-1,08] ⁴ ARR: 4%, NNT=25 Verbesserung von Symptomen nach 4 W: ^{5, 6} 8%, RR 1,08 [1,05-1,11] ARR: 4%, NNT=25 UEs zur Inzidenz von Kopfschmerzen: ⁷ 22%, RR 1,22 [1,03-1,44] für ESO
<p>ESO: Esomeprazol; LAN: Lansoprazol; OME: Omeprazol; PAN: Pantoprazol; PPI: Protonen-Pumpen-Inhibitoren; QA: quality assessment; qd (quaque die): einmal täglich; W: Wochen; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>¹aus Random Effects Model</p> <p>²Sierra et al. als Abstract in Metaanalyse eingegangen: einzige unveröffentlichte Studie mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen zum Vergleich ESO 40 mg versus OME 40 mg mit LA-Grad C bis D bei erosiver Refluxösophagitis</p> <p>³Scholten et al. und Sierra et al. nicht enthalten</p> <p>⁴Scholten et al. nicht enthalten</p> <p>⁵Angaben dem Text entnommen, da identischen gepoolte RR in figure 2 und 3 berichtet</p> <p>⁶Sierra et al. nicht enthalten</p> <p>⁷Angaben dem Text entnommen</p>						

Tabelle 28: H2As versus Sucralfat in der Akuttherapie bei Refluxösophagitis (Moayyedi 2007)

Systematischer Review (QA)	RCTs (Anzahl Patienten) Allocation Concealment	Verum (mg bid)	Kontrolle (mg qd)	Zielgrößen	Ergebnisse n/N und Risk Ratio [95% KI] ¹	Z P
Moayyedi et al. 2007 (Oxman/Guyatt Index: 5)	Bremmer et al. 1991 (n=126) Allocation Concealment: unklar	RAN 150 für 8 W	SUC 6000 für 8 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N= RAN: 46/63; SUC: 43/63 7%, 1,07 [0,85-1,34] (ns)	nr
	Chopra et al. 1992 (n=40) Allocation Concealment: unklar	RAN 150 für 6 W	SUC 1000 für 6 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der der Ösophagitis nach 6 W: n/N= RAN: 9/20; SUC: 8/20 13%, 1,13 [0,55-2,32] (ns) UE Kopfschmerzen: n/N= RAN: 1/20; SUC: 2/20 0,50 [0,05-5,08] (ns)	nr 0,59 p=0,56
Di Mario et al. 1994 (n=53) Allocation Concealment: unklar Elsborg/Jorgensen 1991 (n=60) Allocation Concealment: ja	RAN 150 für 12 W	SUC 2000 (1000 bid) für 12 W	SUC 1000 für 12 W	Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N= RAN: 8/29; SUC: 7/24 0,95 [0,40-2,23] (ns)	nr
	CIM 400 für 12 W	SUC 1000 für 12 W			Fortdauern der Ösophagitis nach 4 W: n/N= CIM: 21/28; SUC: 26/32 0,92 [0,70-1,21] (ns) RR für beide RCTs: 0,93 [0,71-1,20]	0,59 p=0,55
Elsborg/Jorgensen 1991					Fortdauern der der Ösophagitis nach 12 W: n/N= CIM: 12/28; SUC: 12/32 14%, 1,14 [0,62-2,12] (ns) Fortdauern der allg. Symptomatik nach 12 W: n/N= CIM: 16/28; SUC: 18/32 2%, 1,02 [0,65-1,58] (ns)	nr
Hameeteman et al. 1987 (n=42) Allocation Concealment: unklar	CIM 400 für 8 W	SUC 1000 für 8 W		Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N= CIM: 18/21; SUC: 15/21 20%, 1,20 [0,87-1,66] (ns)	nr
Ros et al. 1991 (n=48) Allocation Concealment: unklar	CIM 1600 qid für 8 W	SUC 4000 für 8 W		Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N= CIM: 9/20; SUC: 11/21 0,86 [0,46-1,62] (ns) Fortdauern der allg. Symptomatik nach 8 W: n/N= CIM: 8/20; SUC: 9/21 0,93 [0,45-1,94] (ns)	nr 0,19 p=0,85
Simon/Mueller 1987 (n=49) Allocation Concealment: unklar Randomisierung : unklar	RAN 150 für 8 W	SUC 1000 für 8 W		Heilungsraten, Verbesserung von Symptomen	Fortdauern der Ösophagitis nach 8 W: n/N= CIM: 11/24; SUC: 11/25 4%, 1,04 [0,56-1,94] (ns)	nr

CIM: Cimetidin; RAN: Ranitidin; SUC: Sucralfat; QA: Quality Assessment; RCT: randomised controlled study; bid (bis in die): zweimal täglich; Z: Test für Gesamteffekt; P: Wahrscheinlichkeit; W: Wochen; nr: nicht relevant; ns: statistisch nicht signifikant
¹aus Random Effects Model

Suchstrategien der systematischen Literaturrecherche

Medline

Oberfläche der Datenbank: PubMed

Datum der Recherche: 14.06.2009

	Most Recent Queries	Result
#59	#61 Limits: Publication Date from 2004/01/01 to 2009/06/14, Humans, English, German	93
#58	((#23) AND (#48)) AND (#57)	281
#57	(((((#49) OR (#50)) OR (#51)) OR (#52)) OR (#53)) OR (#54)) OR (#55) OR (#56)	51965
#56	HTA	1297
#55	"Health Technology Assessment"[All Fields]	1002
#54	"Technology Assessment, biomedical"[MeSH]	7728
#53	"Metaanalysis"[TIAB]	691
#52	"Meta-Analysis"[TIAB]	21369
#51	"Meta-Analysis as Topic"[Mesh]	9120
#50	"Review Literature as Topic"[Mesh]	4190
#49	"systematic review"[TIAB]	16413
#48	(((((((((((((((((((((#24) OR (#25)) OR (#26)) OR (#27)) OR (#28)) OR (#29)) OR (#30)) OR (#31)) OR (#32)) OR (#33)) OR (#34)) OR (#35)) OR (#36)) OR (#37)) OR (#38)) OR (#39)) OR (#40)) OR (#41)) OR (#42)) OR (#43)) OR (#44)) OR (#45)) OR (#46)) OR (#47)	46726
#47	"pirenzepine"[MeSH]	3600
#46	"Muscarinic Antagonists"[MeSH]	5165
#45	"misoprostol"[Substance Name]	2579
#44	Ulcogant	1783
#43	"Sucralfate"[MeSH]	1319
#42	Pariet	692
#41	"rabeprazole"[Substance Name]	564
#40	Nexium	8765
#39	"esomeprazole"[All Fields]	530
#38	"pantoprazole"[Substance Name]	717
#37	"lansoprazole"[Substance Name]	1479
#36	"Omeprazole"[MeSH]	7362
#35	PPI OR PPIs	5551
#34	"Proton Pump Inhibitors"[MeSH]	630
#33	"famotidine"[TIAB]	1511
#32	"Ranitidine"[MeSH]	4713
#31	"Cimetidine"[MeSH]	8843
#30	"H2-blockers"[TIAB]	697
#29	"Histamine H2"[ALL Fields]	8400
#28	"H2RA**"	175
#27	"H2-receptor antagonist"[ALL Fields]	2179
#26	"H2 antagonists"[TIAB]	990
#25	"Histamine H2 Antagonists"[MeSH]	6072

#24	"Anti-ulcer Agents"[MeSH]	10663
#23	((((((((((((((((((((((#1) OR (#2)) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)) OR (#7)) OR (#8)) OR (#9)) OR (#10)) OR (#11)) OR (#12)) OR (#13)) OR (#14)) OR (#15)) OR (#16)) OR (#17)) OR (#18)) OR (#19)) OR (#20)) OR (#21)) OR (#22))	319460
#22	"Helicobacter Pylori"[MeSH]	22840
#21	oesophagitis OR esophagitis	12521
#20	"esophagitis, peptic"[MeSH]	3958
#19	" acid reflux"[TIAB]	1405
#18	"reflux"[TIAB]	32620
#17	"gastroesophageal"[TIAB]	12284
#16	GERD OR GORD	20734
#15	"Gastroesophageal Reflux"[MeSH]	17248
#14	"Dyspeptic"[TIAB]	2677
#13	"Dyspepsia"[MeSH]	6177
#12	"Gastrointestinal Hemorrhage"[MeSH]	37177
#11	"gastrointestinal bleeding"[TIAB]	8461
#10	"gastric lymphoma"[TIAB]	996
#9	"benign gastric ulcer"[TIAB]	332
#8	"Duodenal Ulcer"[All Fields]	26450
#7	"Gastric Ulcer"[All Fields]	7432
#6	"PUD"[TIAB]	247
#5	"Peptic Ulcer"[MeSH]	68983
#4	"Duodenum"[MeSH]	35048
#3	"gastric"[TIAB]	149742
#2	"Ulcer"[TIAB]	62013
#1	"Ulcer"[MeSH]	7802

EMBASE

Oberfläche der Datenbank: Elsevier

Datum der Recherche: 14.06.2009

No.	Query	Results
#1	'ulcer'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	25,667
#2	ulcer AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	22,548
#3	gastric AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	29,144
#4	'duodenum'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	2,031
#5	'peptic ulcer'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	10,217
#6	pud AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	116
#7	'gastric ulcer'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	3,589
#8	'duodenal ulcer'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	2,081
#9	'benign gastric ulcer' AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	12
#10	'gastric lymphoma' AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	192
#11	'gastrointestinal bleeding' AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	2,936
#12	'gastrointestinal hemorrhage'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	13,262
#13	'dyspepsia'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	6,343
#14	dyspeptic AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	704
#15	'gastroesophageal reflux'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	7,824
#16	gerd OR gord AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	2,548
#17	'gastro-oesophageal' AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	1,051
#18	gastroesophageal AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	8,715
#19	reflux AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	12,925
#20	'acid reflux' AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	491
#21	'esophagitis, peptic'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	1,563
#22	oesophagitis OR esophagitis AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	4,587
#23	'helicobacter pylori'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	8,894
#24	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	82,556
#25	'anti-ulcer agents'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	35,406
#26	'histamine h2 antagonists'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	9,510
#27	'h2 antagonists' AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	60
#28	'h2-receptor antagonist' AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	3,566
#29	h2ra\$ AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	76
#30	'histamine h2' AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	3,822
#31	'h2-blockers' AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	98
#32	'cimetidine'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	3,253
#33	('ranitidine'/exp OR 'ranitidine') AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	3,818
#34	('famotidine'/exp OR 'famotidine') AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	1,367
#35	'proton pump inhibitors'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	13,234
#36	ppi OR ppis AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	2,400
#37	'omeprazole'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	5,908
#38	lansoprazole:de AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	2,457
#39	pantoprazole:de AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	1,890
#40	esomeprazole AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	1,834

#41	nexium:tn AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	323
#42	rabeprazole:de AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	1,211
#43	pariet:tn AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	83
#44	'sucralfate'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	915
#45	ulcogant:tn AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	15
#46	('misoprostol'/exp OR 'misoprostol') AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	2,143
#47	'muscarinic antagonists'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	8,411
#48	'pirenzepine'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	359
#49	pirenzepine AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	373
#50	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	44,297
#51	'systematic review' AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	29,298
#52	'meta-analysis'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	17,275
#53	'meta-analysis' AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	22,325
#54	metaanalysis AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	429
#55	'technology assessment, biomedical'/exp AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	2,137
#56	'health technology assessment' AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	708
#57	hta AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	478
#58	#51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	39,072
#59	#24 AND #50 AND #58	642
#60	#58 AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2004-2009]/py	603

The Cochrane Library

Oberfläche der Datenbank: Wiley

Datum der Recherche: 14.06.2009

	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Ulcer explode all trees	110
#2	ulcer in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	1216
#3	gastric in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	789
#4	MeSH descriptor Duodenum explode all trees	624
#5	MeSH descriptor Peptic Ulcer explode all trees	3460
#6	PUD in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	22
#7	MeSH descriptor Stomach Diseases explode all trees	3443
#8	MeSH descriptor Duodenal Ulcer explode all trees	1873
#9	benign gastric ulcer in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	5
#10	gastric lymphoma in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	10
#11	gastrointestinal bleeding in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	534
#12	MeSH descriptor Gastrointestinal Hemorrhage explode all trees	1528
#13	MeSH descriptor Dyspepsia explode all trees	789
#14	dyspeptic in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	62
#15	MeSH descriptor Gastroesophageal Reflux explode all trees	1173
#16	GERD OR GORD in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	118
#17	gastro-oesophageal in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	133
#18	gastroesophageal in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	273
#19	reflux in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	434
#20	acid reflux in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	106
#21	MeSH descriptor Esophagitis, Peptic explode all trees	360
#22	oesophagitis OR esophagitis in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	144
#23	MeSH descriptor Helicobacter pylori explode all trees	1622
#24	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23)	2558
#25	MeSH descriptor Anti-Ulcer Agents explode all trees	6673
#26	MeSH descriptor Histamine H2 Antagonists explode all trees	3048
#27	h2 antagonists in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	185
#28	h2-receptor antagonist in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	100
#29	H2RA* in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	63
#30	histamine h2 in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology	117

	Assessments and Economic Evaluations	
#31	h2-blockers in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	18
#32	MeSH descriptor Cimetidine explode all trees	1311
#33	ranitidine in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	160
#34	famotidine in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	58
#35	MeSH descriptor Proton Pump Inhibitors explode all trees	59
#36	PPI OR PPIs in Other Reviews, Clinical Trials, Technology Assessments and Economic Evaluations	492
#37	MeSH descriptor Omeprazole explode all trees	1995
#38	lansoprazole in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	94
#39	pantoprazole in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	70
#40	esomeprazole in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	44
#41	Nexium in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	2
#42	rabeprazole in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	44
#43	pariet in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	0
#44	MeSH descriptor Sucralfate explode all trees	365
#45	ulcogant in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	0
#46	MeSH descriptor Misoprostol explode all trees	861
#47	misoprostol in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	155
#48	MeSH descriptor Muscarinic Antagonists explode all trees	2676
#49	MeSH descriptor Pirenzepine explode all trees	464
#50	(#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49)	11836
#51	(#24 AND #50)	6604
#52	(#51)	487
#53	(#52), from 2004 to 2009	187

CINAHL with Full Text**Oberfläche der Datenbank: EBSCOhost****Datum der Recherche: 14.06.2009**

Search ID#	Search Terms	Actions
S52	S51 Limiters - Published Date from: 200401-200912; Publication Type: Review, Systematic Review; Language: English, German	161
S51	S25 and S50	2555
S50	S26 or S27 or S28 or S29 or S30 or S31 or S32 or S33 or S34 or S35 or S36 or S37 or S38 or S39 or S40 or S41 or S42 or S43 or S44 or S45 or S46 or S47 or S48 or S49	4789
S49	MJ pirenzepine	649
S48	MJ muscarinic antagonists	135
S47	TX misoprostol	881
S46	TX Ulcogant	0
S45	MJ sucralfate	30
S44	TX Pariet	4
S43	TX rabeprazole	160
S42	TX Nexium	123
S41	TX esomeprazole	284
S40	TX pantoprazole	365
S39	TX lansoprazole	525
S38	MJ omeprazole	253
S37	TX PPI or TX PPIs	1522
S36	MJ proton pump inhibitors	282
S35	MJ famotidine	28
S34	MJ ranitidine	76
S33	MJ cimetidine	71
S32	TX h2-blockers	181
S31	TX histamine h2	511
S30	TX H2RA*	98
S29	TX h2-receptor antagonist	141
S28	TX h2 antagonists	395
S27	MJ histamine h2 antagonists	112
S26	TX anti-ulcer agents	8
S25	S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6 or S7 or S8 or S9 or S10 or S11 or S12 or S13 or S14 or S15 or S16 or S17 or S18 or S19 or S20 or S21 or S22 or S23 or S24	34642
S24	MJ helicobacter pylori	530
S23	TX oesophagitis or MW esophagitis	577
S22	MJ esophagitis, peptic	2497
S21	MJ esophagitis, peptic	0
S20	TX acid reflux	385
S19	TX reflux	5779
S18	TX gastroesophageal	3764

S17	TX gastro-oesophageal	583
S16	TX GERD or TX GORD	1379
S15	MJ gastroesophageal reflux	1521
S14	TX dyspeptic	197
S13	MJ dyspepsia	361
S12	MJ gastrointestinal hemorrhage	866
S11	TX gastrointestinal bleeding	1520
S10	TX gastric lymphoma	50
S9	TX benign gastric ulcer	16
S8	MJ duodenal ulcer	129
S7	MJ gastric ulcer	16767
S6	TX PUD	167
S5	TX peptic ulcer	761
S4	TX peptic ulcer	2284
S3	TX duodenum	1243
S2	TX gastric	10523
S1	TX Ulcer	17591

EBM Reviews - ACP Journal Club

Oberfläche der Datenbank: OvidSP

Datum der Recherche: 14.06.2009

#	Searches	Results
1	Ulcer.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	173
2	gastric.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	110
3	Duodenum.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	24
4	peptic ulcer.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	103
5	PUD.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	1
6	gastric ulcer.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	12
7	duodenal ulcer.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	34
8	benign gastric ulcer.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
9	gastric lymphoma.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	1
10	gastrointestinal bleeding.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	83
11	gastrointestinal hemorrhage.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	45
12	dyspepsia.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	65
13	dyspeptic.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	20
14	gastroesophageal reflux.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	33
15	(GERD or GORD).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	21
16	gastro-oesophageal.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	9
17	gastroesophageal.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	39
18	reflux.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	50
19	acid reflux.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	12
20	esophagitis, peptic.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	9
21	(oesophagitis or esophagitis).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	44
22	helicobacter pylori.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	79
23	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	313
24	anti-ulcer agents.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	3
25	'histamine h2 antagonists'.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
26	h2 antagonists.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	4
27	h2-receptor antagonist.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	3
28	h2-receptor antagonist*.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	10
29	H2RA*.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	5
30	histamine h2.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	3
31	h2-blocker*.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	12
32	cimetidine.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	10
33	ranitidine.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	25
34	famotidine.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	6
35	proton pump inhibitors.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	36
36	(PPI or PPIs).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	25
37	omeprazole.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	56
38	lansoprazole.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	11
39	pantoprazole.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	2
40	esomeprazole.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	6
41	Nexium.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
42	rabeprazole.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	3
43	Pariet.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
44	sucralfate.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	10

45	Ulcogant.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	2
46	misoprostol.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	15
47	muscarinic antagonists.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	0
48	pirenzepine.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]	1
49	35 or 33 or 32 or 26 or 48 or 42 or 46 or 30 or 44 or 29 or 25 or 27 or 28 or 39 or 40 or 36 or 41 or 47 or 38 or 34 or 45 or 24 or 37 or 43 or 31	107
50	49 and 23	101
51	limit 50 to yr="2004 -Current"	26

Checkliste für Systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen nach Oxman und Guyatt (1991a, 1991b, 1994)

Checklisten der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten

Quelle: COMPUS 2007: Evidence for PPI use in gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease: Scientific Report			
ITEM	JA	TEIL-WEISE	NEIN
1. Wurden die Methoden für die Literaturrecherche (Primärstudien) im Hinblick auf die primäre Fragestellung beschrieben?	X		
Kommentar: die Methoden für die systematische Literaturrecherche werden umfassend berichtet, die Suchstrategien sind vollständig dargestellt, die Auswahl der Suchbegriffe erscheint hinsichtlich der Fragestellungen angemessen			
2. War die Literaturrecherche umfassend?	X		
Kommentar: die Literatursuche wird in den Datenbanken Medline, EMBASE, BIOSIS Previews und PASCAL, PubMed, Cochrane Library und CINAHL; die Recherche fokussiert Klinische Leitlinien und/ oder Konsensuspapiere; die Autoren nutzen sowohl Schlag- als auch Textworte sowie Registry Nummern der Präparate bzw. Wirkstoffe; die primäre Recherche erfolgt ohne Limitierungen, ergänzende Internetrecherchen auf den Webseiten internationaler Leitlinienanbieter und Fachgesellschaften der Gastroenterologie; Internetrecherche über Suchmaschinen; die systematische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten klinischen Studien sowie systematischen Übersichtsarbeiten wird zur Aktualisierung der Evidenzlage für die Jahre 2003-6 durchgeführt, diese Suche wird auf englischsprachige Publikationen limitiert, ergänzend wird eine Literatursuche auf den Webseiten von HTA-Institutionen sowie Internetseiten mit ökonomischem oder anderweitig relevantem Forschungsschwerpunkt durchgeführt, nach der Online-Veröffentlichung (für die Dauer von 14 Tagen) hatten alle Interessierten Gelegenheit, noch fehlende relevante Dokumente für einen Einschluss in die Gesamtliste zu benennen			
3. Wurden die Einschlusskriterien für die Primärstudien beschrieben?	X		
Kommentar: die Autoren definieren folgende Einschlusskriterien: Aktualität der Publikationen (die je aktuellste Version einer Publikation wird berücksichtigt), Erstellung durch eine in den USA, UK, Westeuropa, Kanada, Australien oder Neu-Seeland ansässige Institution, die Publikation enthält Empfehlungen für die pharmakologische Therapie von Gastroösophagealer Refluxkrankheit, Ösophagitis, Barret-Ösophagus, Dyspepsie, Peptische Ulcerkrankheit, NSAID assoziierten Ulcera, H. pylori Infektionen oder Zollinger-Ellison Syndrom			
4. Wurden systematische Verzerrungen (bias) bei der Studienelektion vermieden?	X		
Kommentar: die Selektion der Studien wird durch zwei Autoren unabhängig voneinander mittels der Durchsicht von Titeln und Abstracts anhand der Einschlusskriterien vorgenommen, Diskrepanzen in der Bewertung werden durch Hinzuziehung eines dritten Autors ausgeräumt; die mit den Einschlusskriterien zu vereinbarenden Publikationen wurden im Volltext beschafft und drei an den Krankheitsbildern orientierten Kategorien zugeordnet; zwei Autoren extrahieren die für den Bericht relevanten Empfehlungen aus den Publikationen und ordnen diese einer der drei Kategorien zu; zwei Autoren nehmen unabhängig voneinander eine Bewertung der Studien vor, die für die Formulierung der Empfehlungen in den identifizierten Leitlinien bzw. Konsensusdokumenten herangezogen wurden, Details der Studien werden in Tabellen dokumentiert: ein Reviewer extrahiert die Daten aus den Primärstudien, die Ergebnisse werden durch einen zweiten Bewerter geprüft			
5. Wurden Kriterien zur Beurteilung der methodischen Qualität der Primärstudien (ggf. Sekundärstudie) berichtet?		X	
Kommentar: die Kriterien zur Beurteilung der methodischen Qualität werden in den tabellarischen Darstellung der Studiendesigns dargestellt, im Text des Berichts jedoch nicht berichtet			
6. Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien unter Verwendung angemessener Kriterien beurteilt?	X		
Kommentar: eine Diskussion der methodischen Qualität der durch die Recherche identifizierten Primär- und Sekundärpublikationen erfolgt im Bericht nicht, stattdessen wird die für die Formulierung der Empfehlungen in den identifizierten Leitlinien herangezogene Primär- und Sekundärliteratur durch zwei Autoren unabhängig voneinander anhand etablierter Checklisten (AMSTAR (in Kanada entwickelt, nicht international validiert) für systematische Reviews sowie Checklisten von SIGN50 für die Bewertung von RCTs, Kohorten und Fall-Kontrollstudien) auf ihr Verzerrungspotential hin bewertet, Diskrepanzen zwischen den Bewertern werden durch Hinzuziehung eines dritten Autors ausgeräumt, bei mehr als einem Evidenzlevel wird die Publikation mit dem höchsten Evidenzgrad im Volltext beschafft und auf ihr Verzerrungspotential hin durchgesehen, die Anzahl er durch die Aktualisierungsrecherche identifizierten Publikationen wird nicht dokumentiert, Hinweise auf die			

ausgeschlossenen Studien und die Gründe für den Ausschluss werden nicht berichtet						
7. Wurden die metaanalytischen Methoden (qualitative oder quantitative Datensynthese) berichtet?					X	
Kommentar: die Datenextraktion wird zusammen mit wesentlichen Studiencharakteristika in tabellarischer Form dokumentiert; zu jeder der innerhalb eines standardisierten Konsensusverfahrens formulierten Empfehlungen aus den identifizierten Arbeiten werden Evidenztabellen erstellt; die durch die Aktualisierungsrecherche identifizierten Publikationen werden nicht kenntlich gemacht; eine Prüfung auf das Vorliegen von Publikationsbias der durch diese Recherche identifizierten Arbeiten erfolgt nicht						
8. Sind die synthetisierten Ergebnisse in Bezug auf die primäre Fragestellung angemessen?					X	
Kommentar: die synthetisierten Ergebnisse sind in Bezug auf die Erkenntnisinteressen der Berichts angemessen						
9. Sind die Schlussfolgerungen der Autoren aufgrund der Ergebnispräsentation nachvollziehbar?					X	
Kommentar: die Schlussfolgerungen bzw. Empfehlungen der Autoren sind angesichts der Ergebnispräsentationen nachvollziehbar						
10. Wie kann die Gesamtqualität der Übersichtsarbeit beurteilt werden?						
schwerwiegen- de Mängel		wesentliche Mängel		geringe Mängel		keine Mängel
1	2	3	4	5	6	7
Kommentar: 6 Punkte; der systematische Review weist insgesamt eine hohe methodische Qualität auf; explizit formulierte Kriterien für die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primär- und Sekundärstudien fehlen bzw. werden in einer Tabelle ohne weitere Erläuterung dargestellt						

Quelle: Moayyedi et al. 2007: Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis			
ITEM	JA	TEIL-WEISE	NEIN
1. Wurden die Methoden für die Literaturrecherche (Primärstudien) im Hinblick auf die primäre Fragestellung beschrieben?	X		
Kommentar: die Methoden für die systematische Recherche werden ausführlich beschrieben			
2. War die Literaturrecherche umfassend?	X		
Kommentar: die Autoren führen eine umfassende Literaturrecherche durch, die elektronische Recherche findet in den Datenbanken Medline, EMBASE, CINAHL, CENTRAL sowie dem National Research Register statt; die elektronische Recherche erfolgt ohne Limitierungen, die umfangreiche Recherchestrategie ist vollständig dokumentiert, die Autoren nutzen sowohl Text- als auch kontrollierte Schlagworte für die Recherche, es kam ein standardisierter Suchfilter zur Identifikation randomisierter kontrollierter Studien zur Anwendung; die Suche wird im letzten Quartal des Jahre 2004 durchgeführt; darüber hinaus sehen die Autoren die Referenzverzeichnisse identifizierter Publikationen sowie Kongress- bzw. Abstractbände durch, die Autoren kontaktieren Experten der relevanten Cochrane Gruppe sowie Hersteller für die Nennung bzw. Aushändigung weiterer unpublizierter Arbeiten			
3. Wurden die Einschlusskriterien für die Primärstudien beschrieben?	X		
Kommentar: die Einschlusskriterien werden ausführlich beschrieben; das methodische Einschlusskriterium stellen randomisierte kontrollierte klinische Studien dar; inhaltliche Einschlusskriterien: Studien, die über die kurzzeitige Behandlung (2 bis 12 Wochen) der Refluxösophagitis berichten; Studien, deren Teilnehmer erwachsene Personen mit endoskopisch diagnostizierter Refluxösophagitis sind, die mindestens zwei Wochen eine der folgenden Therapien erhalten haben: Protonenpumpeninhibitoren, H2-Rezeptor-Antagonisten, Prokinetika, Sucralfat oder Placebo mit oder ohne die Gabe von Antazida bzw. keine Behandlung im Vergleich mit jeder der Interventionen; Studien mussten über den primären Endpunkt (Anteil der Teilnehmer mit Refluxösophagitis bzw. mit persistierender Symptomatik) und den sekundären Endpunkt (Anteil der Teilnehmenden mit Verbesserung der Refluxerkrankung, vollständige Symptomerleichterung, partielle Symptomerleichterung, unerwünschte Ereignisse und Drop-Out Raten			
4. Wurden systematische Verzerrungen (bias) bei der Studienselektion vermieden?	X		
Kommentar: die identifizierten Literaturstellen wurden von einem der Autoren auf Relevanz anhand der Titel und Abstracts geprüft, ein zufällig ausgewähltes Sample der Gesamttreffer wurde unabhängig geprüft, die Volltexte der relevanten Publikationen wurden unabhängig von zwei Personen durchgesehen und in ein standardisiertes Dokument eingegeben; Diskrepanzen werden durch Hinzuziehung eines dritten Autors ausgeräumt, die Daten aus den Primärstudien wurden durch einen Autor extrahiert und unverblindet durch einen zweiten Autor geprüft			
5. Wurden Kriterien zur Beurteilung der methodischen Qualität der Primärstudien (ggf. Sekundärstudie) berichtet?		X	
Kommentar: die Autoren nennen die Kriterien zur Prüfung des Verzerrungspotentials der Studien, die Prüfung			

wird durch zwei Autoren unabhängig voneinander durchgeführt; die Bewertungskriterien sind: Randomisierungsmethode, Allocation Concealment, Verblindung, das Bewertungsverfahren selbst wird nicht berichtet, die Autoren extrahieren Daten aller eingeschlossenen (n = 134) und ausgeschlossenen (n = 19) RCTs						
6. Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien unter Verwendung angemessener Kriterien beurteilt?			X			
Kommentar: die eingeschlossenen Studien werden anhand angemessener Kriterien auf ihr Verzerrungsrisiko hin überprüft						
7. Wurden die metaanalytischen Methoden (qualitative oder quantitative Datensynthese) berichtet?				X		
Kommentar: die metaanalytischen Methoden werden ausführlich beschrieben, alle Berechnungen werden ausschließlich auf Grundlage der Intention-to-Treat Populationen durchgeführt; die Autoren berechnen Relative Risiken und zugehörige 95% Konfidenzintervalle; die Autoren prüfen das Vorliegen von Heterogenität mittels formalen Tests (bei $p < 0,15$ gemessen durch Chi^2 , I^2); die Autoren nutzen ausschließlich Random-Effects-Modelle und die Mantel-Haenszel Methode für die Datensynthese; falls die Angaben in den Studienberichten es ermöglichten, berechnen die Autoren die Heilungsraten bzw. Raten der Symptomverbesserung bei Ösophagitis zu allen Zeitpunkten zwischen 1 und 12 Wochen; die Autoren berichten Faktoren, die bei Vorliegen signifikanter Heterogenität als potentiell ursächlich angesehen werden, bei Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt, eine Diskussion der Ergebnisse (externe Validität) erfolgt nicht, auch nicht eine Überprüfung des eigenen methodischen Vorgehens, eine formale oder grafische Prüfung auf das Vorliegen von Publikationsbias erfolgt nicht						
8. Waren die synthetisierten Ergebnisse in Bezug auf die primäre Fragestellung angemessen?			X			
Kommentar: die synthetisierten Ergebnisse waren angemessen in Bezug zur primären Fragestellung						
9. Sind die Schlussfolgerungen der Autoren aufgrund der Ergebnispräsentation nachvollziehbar?			X			
Kommentar: die Schlussfolgerungen der Autoren sind aufgrund der Ergebnispräsentationen nachvollziehbar						
10. Wie kann die Gesamtqualität der Übersichtsarbeit beurteilt werden?						
schwerwiegen- de Mängel		wesentliche Mängel		geringe Mängel		keine Mängel
1	2	3	4	5	6	7
Kommentar: 5 Punkte; der vorliegende Cochrane-Review weist bis auf eine fehlende Testung auf Publikationsbias und äußerst knapper Beschreibung der methodischen Qualität von eingeschlossenen RCTs keine wesentlichen methodischen Schwachstellen auf						

Quelle: Gralnek et al. 2006: Esomeprazole Versus Other Proton Pump Inhibitors in Erosive Esophagitis: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials			
ITEM	JA	TEIL-WEISE	NEIN
1. Wurden die Methoden für die Literaturrecherche (Primärstudien) im Hinblick auf die primäre Fragestellung beschrieben?	X		
Kommentar: Testung der Hypothesen in einer Meta-Analyse: Esomeprazol ist wirksamer im Vergleich mit anderen PPIs im Hinblick auf Heilungsraten und Verbesserung der Symptomatik bei Patienten mit Ösophagitis, Untersuchung der klinischen Relevanz der beobachteten Unterschiede; die Methodik der systematischen Literaturrecherche wird im Methodenteil der Meta-Analyse beschrieben; die Suchstrategie wird vollständig inkl. aller Suchbegriffe dargestellt; Suchfilter für RCTs verwendet, Wirkstoffe als Suchbegriffe und die interessierende Krankheit (Gastroösophageale Refluxkrankheit bzw. erosive Ösophagitis), MeSH- und Freitextsuche			
2. War die Literaturrecherche umfassend?	X		
Kommentar: die Recherche wurde in den Datenbanken Medline und EMBASE durchgeführt; Handsuche in drei „major subspecialty journals“ und Durchsicht der Referenzverzeichnisse relevanter Literatur; Durchsuchen der Webseiten von PPI-Hersteller zur Identifikation unpublizierter Studien; Zeithorizont 1995-2005, Limitierung auf englischsprachige Literatur			
3. Wurden die Einschlusskriterien für die Primärstudien beschrieben?	X	X	
Kommentar: die Autoren berichten sowohl Ein- als auch Ausschlusskriterien: methodisches Einschlusskriterium: randomisierte klinische Studie; inhaltliches Einschlusskriterium: Studien, die die Wirksamkeit oder das Auftreten adverser Effekte von Esomeprazol gegen andere PPIs hinsichtlich GERD oder ERD berichten; von den verbliebenen Studien wurden nur diejenigen selektiert, die Daten zu „acid reflux“, „heartburn“ and „pyrosis“ berichteten; Ausschlusskriterien: andere Sprache als Englisch, kein Bezug zum interessierenden Krankheitsbild, Tierstudien			
4. Wurden systematische Verzerrungen (bias) bei der Studienselektion vermieden?	X		
Kommentar: zwei Personen prüfen in einem ersten Schritt die Referenzen (n=84) auf Relevanz und ihre Vereinbarkeit hinsichtlich der o.a. Ein- und Ausschlusskriterien anhand der Titel, in einem zweiten Schritt werden			

die verbliebenen Abstracts geprüft, ob es sich bei der Publikation um eine randomisierte Studie handelt, für alle Selektionsschritte wurde eine Kappa-Statistik berechnet mit einem Threshold von > 0,7, Diskrepanzen wurden durch Diskussion unter Hinzuziehung eines dritten Autors ausgeräumt, der Selektionsprozess wird sowohl im Fließtext der Meta-Analyse als auch als Flussdiagramm dargestellt, 11 Publikationen, davon ein Abstract und eine Packungsbeilage (s.u.) werden in die Meta-Analyse eingeschlossen						
5. Wurden Kriterien zur Beurteilung der methodischen Qualität der Primärstudien (ggf. Sekundärstudie) berichtet?					X	
Kommentar: die Autoren berichten Kriterien für die methodische Beurteilung der Studien, sie verwenden eine 5-Item-Checkliste (Jadad-Score), dessen Beurteilungskriterien die Methoden der Randomisierung, des Allocation Concealment und der Verblindung der Primärstudien sowie Drop-Out Raten berücksichtigen, Angaben zu ausgeschlossenen Studien werden nicht gegeben, die Autoren formulieren keine Anforderungen an die Mindestqualität nach dem Jadad-Score						
6. Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien unter Verwendung angemessener Kriterien beurteilt?					X	
Kommentar: die eingeschlossenen Publikationen (n = 10, davon 8 Trials im Volltext, 1 x Daten aus Abstract und 1 Packungsbeilage Nexium® der Firma AstraZeneca wurden anhand expliziter Kriterien auf ihre methodische Qualität überprüft, die Ergebnisse der Bewertungen mit dem Jadad-Score werden tabellarisch den Studien zugeordnet, eine der eingeschlossenen Studien weist einen Score von 1/5 Punkten auf (Studien mit <3 Punkten gelten als methodisch schwach), Packungsbeilage und Abstract können keine Scores zugeordnet werden						
7. Wurden die metaanalytischen Methoden (qualitative oder quantitative Datensynthese) berichtet?				X		
Kommentar: die Daten der eingeschlossenen Publikationen wurden von zwei Autoren unabhängig voneinander extrahiert und in ein standardisiertes elektronisches Format eingegeben; eine qualitative Prüfung der Homogenität der Studien wird anhand eines Vergleichs mehrerer Studienmerkmale (demographische Angaben wie Alter, Geschlecht der Studienteilnehmer, Indikationen, Gebrauch von Antazida bzw. Histamin2-Rezeptor-Antagonisten vor Studienbeginn, Helicobacter Pylorus Status); die Autoren berechnen (bei Vorliegen von Homogenität ermittelt durch qualitative Prüfung anhand von Studiencharakteristika) Relative Risiken, Absolute und Relative Risikoreduktionen zu Heilungsraten, Symptomverbesserungen und unerwünschten Ereignissen; die Autoren führen Meta-Analysen für jeden der Outcomeparameter durch; Berechnung der Absoluten Risikoreduktion und der Number-Needed-to-Treat; die Autoren führen formale Tests auf Vorliegen von Heterogenität durch, kein Hinweis auf die Art des verwendeten Tests; die Autoren nutzen ein Fixed Effects Modell bei Vorliegen von Homogenität sowie Fixed und Random-Effects Modelle bei Heterogenität; die Autoren bewerten qualitativ das Vorliegen von Publikationsbias durch Konstruktion eines Funnelplots, mit der Testung nach Egger wird das Vorliegen von Publikationsbias geprüft, die Autoren führen eine Sensitivitätsanalyse unter Exklusion der methodisch schwachen Studie und berichten, dass sich die gepoolten Effektschätzer durch Ausschluss dieser Studie nicht veränderten, die nach Schweregraden stratifizierte Meta-Analyse wird nicht berichtet, es werden lediglich die Ergebnisse grafisch dargestellt als NNT pro Klassifikationslevel (nach LA Klassifikation)						
8. Waren die synthetisierten Ergebnisse in Bezug auf die primäre Fragestellung angemessen?				X		
Kommentar: die synthetisierten Ergebnisse waren in Bezug zur primären Fragestellung angemessen, die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignisse als einem von drei Endpunkten werden nur im Fließtext berichtet, Limitierungen der Vorgehensweise werden diskutiert						
9. Sind die Schlussfolgerungen der Autoren aufgrund der Ergebnispräsentation nachvollziehbar?				X		
Kommentar: die Schlussfolgerungen sind nachvollziehbar, die Autoren berichten von einer Überlegenheit von Esomeprazol gegenüber anderen PPI, angesichts der im Ergebnisteil präsentierten Datensynthese sprechen die Autoren von einem statistisch signifikanten, aber klinisch kaum relevantem Effekt von Esomeprazol bei geringeren Schweregraden der Erkrankung und verbessertem Effekt bei höheren Schweregraden nach LA Klassifikation						
10. Wie kann die Gesamtqualität der Übersichtsarbeit beurteilt werden?						
schwerwiegen- de Mängel		wesentliche Mängel		geringe Mängel		keine Mängel
1	2	3	4	5	6	7
Kommentar: 5 Punkte: erhöhtes Verzerrungsrisiko durch möglichen Publikationsbias nicht ausgeschlossen und Verwendung von Daten aus Abstracts und Packungsbeilagen, Heterogenitätstests ggf. aufgrund der geringen Studienanzahl underpowered, kein Hinweis auf Art des Heterogenitätstests, Jadad-Score angewendet, führte aber nicht zum Ausschluss von Studien mit methodischen Mängeln, teilweise ungenügende Dokumentation						

Checklisten der ausgeschlossenen Übersichtsarbeiten

Quelle: Kalaitzakis/Björnsson 2007: A review of esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease						
ITEM	JA	TEIL-WEISE	NEIN			
1. Wurden die Methoden für die Literaturrecherche (Primärstudien) im Hinblick auf die primäre Fragestellung beschrieben?		X				
Kommentar: das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist ein „Update“ zur Wirksamkeit von Esomeprazol in der Kurz- und Erhaltungstherapie bei ERD und NERD, auch die Wirksamkeit zur Verbesserung der gesundheitsbez. Lebensqualität soll untersucht werden; die Methoden der Literaturrecherche werden berichtet, eine Dokumentation der Suchstrategie und die Angabe der Suchbegriffe unterbleiben						
2. War die Literaturrecherche umfassend?		X				
Kommentar: die Literaturrecherche wird nur in der elektronischen Datenbank Medline durchgeführt, die Recherche ist auf die Jahre 2000-2006 und auf englischsprachige Publikationen limitiert; Referenzverzeichnisse bereits veröffentlichter systematischer Übersichtsarbeiten bzw. Meta-Analysen werden durchgesehen						
3. Wurden die Einschlusskriterien für die Primärstudien beschrieben?				X		
Kommentar: die Autoren berichten als Einschlusskriterium nur den Studientyp RCT; ausgeschlossen werden Tiermodellstudien, Abstracts von Konferenzen sowie nicht als Vollpublikation von Herstellerfirmen veröffentlichtes Datenmaterial						
4. Wurden systematische Verzerrungen (bias) bei der Studienelektion vermieden?					X	
Kommentar: es finden sich keine Hinweise auf Anstrengungen zur Vermeidung von bias bei der Studienelektion						
5. Wurden Kriterien zur Beurteilung der methodischen Qualität der Primärstudien (ggf. Sekundärstudie) berichtet?					X	
Kommentar: es werden keine Kriterien für die Beurteilung der methodischen Qualität der Primärstudien berichtet, in den Tabellen wird in der Spalte Studiendesign „double-blind“ und „randomized“ durchgängig bzw. kommentarlos eingetragen						
6. Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien unter Verwendung angemessener Kriterien beurteilt?						X
Kommentar: es findet sich kein Hinweis auf eine Beurteilung des Verzerrungspotentials durch die Autoren						
7. Wurden die metaanalytischen Methoden (qualitative oder quantitative Datensynthese) berichtet?						X
Kommentar: die Autoren berichten keine Methoden für ihre Datensynthese, die Ergebnispräsentation besteht aus den Auszügen der Originalstudien in Tabellen und einer narrativen zusammenfassenden Beschreibung, die Ergebnisse aus 5 Reviews und Ergebnisse anderer RCTs werden zur Untermauerung der Ergebnisse zitiert, ohne zuvor in der Datensynthese erfasst worden zu sein						
8. Waren die synthetisierten Ergebnisse in Bezug auf die primäre Fragestellung angemessen?						X
Kommentar: eine Diskussion zur internen (und externen) Validität der Schlussfolgerungen findet nicht statt, stattdessen wird ein Sponsoringbias (Beeinflussung der Ergebnisse durch die Finanzierung der Studie seitens des Herstellers) an unpassender Stelle unterstellt						
9. Sind die Schlussfolgerungen der Autoren aufgrund der Ergebnispräsentation nachvollziehbar?				X		
Kommentar: die Schlussfolgerungen sind auf der narrativen Ebene nachvollziehbar, eine erkennbare Reviewmethodik ist nicht vorhanden						
10. Wie kann die Gesamtqualität der Übersichtsarbeit beurteilt werden?						
schwerwiegen- de Mängel		wesentliche Mängel		geringe Mängel		keine Mängel
1	2	3	4	5	6	7
Kommentar: im dieser Übersichtsarbeit ist die Wahrscheinlichkeit für systematisch verzerrte Schlussfolgerungen als hoch zu bewerten						

Quelle: McKeage et al. 2008: Esomeprazole. A review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults						
ITEM		JA	TEIL-WEISE	NEIN		
1. Wurden die Methoden für die Literaturrecherche (Primärstudien) im Hinblick auf die primäre Fragestellung beschrieben?			X			
Kommentar: Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, ein „Update“ zur Therapie von Esomeprazol bei Gastroösophagealer Refluxkrankheit, Helicobacter-Pylori Infektion, NSAID-assoziierten Magenwandgeschwüren sowie Zollinger-Ellison Syndrome zu berichten, die Methodik der systematischen Recherche wird außerhalb des Fließtextes in einem Kasten präsentiert						
2. War die Literaturrecherche umfassend?			X			
Kommentar: durchsucht wurden die Datenbanken Medline, EMBASE sowie AdisBase, eine Wolters Kluwer Health Datenbank; Suchzeitraum von 1980 bis 27. Mai 2008; keine sprachliche Limitierung, als Suchbegriff wird „esomeprazole“ angegeben; Anfrage bei Hersteller von Esomeprazol nach unveröffentlichten Studien, Durchsicht von Referenzverzeichnissen identifizierter Studien, keine Hinweise auf Nachfrage bei Experten, keine Recherche von Trials-Registern oder Kongress- und Abstractbänden; Angaben zur Anzahl der Gesamtreferenzen, der ein- und ausgeschlossenen Studien fehlen; keine Dokumentation der Suchstrategien für die durchsuchten Datenbanken						
3. Wurden die Einschlusskriterien für die Primärstudien beschrieben?			X			
Kommentar: Selektion der Studien anhand folgender Kriterien: der Samplegröße („large, well controlled trials“), der Anwendung angemessener statistischer Verfahren („appropriate statistical methodology“), sowie inhaltlicher Kriterien (die Studien mussten über Esomeprazol vs. Placebo oder andere PPI oder variable Dosierungen in der Anwendung bei Gastroösophagealer Refluxkrankheit, Helicobacter-Pylori Infektion, NSAID-assoziierten Magenwandgeschwüren sowie Zollinger-Ellison Syndrome berichten); berücksichtigt wurden ebenfalls pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten; keine explizite Angabe des geforderten Studiendesigns; Gründe für den Ausschluss von Studien fehlen						
4. Wurden systematische Verzerrungen (bias) bei der Studienselektion vermieden?				X		
Kommentar: es existiert kein Hinweis auf eine Selektion durch mindestens zwei Reviewer und einer systematischen Studienselektion, eine Einschätzung des Vorliegens eines potentiellen Publikationsbias wird weder grafisch noch formal durchgeführt						
5. Wurden Kriterien zur Beurteilung der methodischen Qualität der Primärstudien (ggf. Sekundärstudie) berichtet?				X		
Kommentar: keine explizite Angabe von Kriterien zur Beurteilung der methodischen Qualität der Primärstudien, aus den tabellierten Ergebnisdarstellungen kann vage geschlossen werden, dass Randomisierung, Verblindung, durchgeführte Intention-to-Treat Analysen sowie die Samplegröße (≥ 100 pro Studienarm) als etwaige Qualitätsmerkmale herangezogen wurden						
6. Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien unter Verwendung angemessener Kriterien beurteilt?				X		
Kommentar: keine Hinweise auf die Verwendung angemessener Kriterien oder standardisierter Checklisten für die methodische Beurteilung der eingeschlossenen Studien						
7. Wurden die metaanalytischen Methoden (qualitative oder quantitative Datensynthese) berichtet?				X		
Kommentar: es liegen keine Hinweise für die Durchführung der Datenextraktion vor, auch stellen die tabellarischen Übersichtsarbeiten keine Evidenztabelle dar						
8. Waren die synthetisierten Ergebnisse in Bezug auf die primäre Fragestellung angemessen?				X		
Kommentar: die narrative Datensynthese erfolgt auf Grundlage der in der Einführung des Reviews formulierten Erkenntnisinteressen, die Tabellierung der im Review verwendeten Studien ist selektiv (einige Publikationen werden im Fließtext berichtet), eine Diskussion der Limitierung bzw. internen Validität der vorgestellten Ergebnisauszüge aus den Primärstudien wird nicht gemacht						
9. Sind die Schlussfolgerungen der Autoren aufgrund der Ergebnispräsentation nachvollziehbar?			X			
Kommentar: die Schlussfolgerungen der Autorinnen sind angesichts der im Ergebnisteil präsentierten Daten eingeschränkt nachvollziehbar						
10. Wie kann die Gesamtqualität der Übersichtsarbeit beurteilt werden?						
schwerwiegende Mängel		wesentliche Mängel		geringe Mängel		keine Mängel
1	2	3	4	5	6	7
Kommentar: 1 Punkt. Eine Verzerrung der Ergebnisdarstellung durch Publikationsbias, nicht explizit angegebenen Einschlusskriterien bei der Studienselektion sowie die nicht erfolgte bzw. nicht transparent gemachte Bewertung des Verzerrungspotentials der primären Studien kann nicht ausgeschlossen werden.						

Quelle: Edwards et al. 2006: Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis – a comparison of esomeprazole with other PPIs			
ITEM	JA	TEIL-WEISE	NEIN
1. Wurden die Methoden für die Literaturrecherche (Primärstudien) im Hinblick auf die primäre Fragestellung beschrieben?	X		
Kommentar: das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist der Vergleich von Esomeprazol mit allen anderen in Europa zugelassenen PPIs für die Heilung bei erosiver Refluxösophagitis, die Autoren dokumentieren ihre Recherchestrategie im Fließtext des Reviews; die verwendeten Suchbegriffe sind Präparatenamen, der primäre Outcomeparameter (Heilung der Refluxösophagitis (healing, initial, short-term treatment), die Nutzung von Textwortsuchen wird nicht explizit dargestellt die Recherchestrategie fokussiert RCTs; Limitation auf englischsprachige Publikationen			
2. War die Literaturrecherche umfassend?	X		
Kommentar: die Literaturrecherche findet in vier bio-medizinischen Datenbanken statt (Medline, BIOSIS, CENTRAL sowie EMBASE; letztes Suchdatum 02/2005), Anstrengungen zur Vermeidung von Publikationsbias durch die gezielte Suche unveröffentlichter Studien fehlen, aus einem Flussdiagramm zur Darstellung der Studienselktion kann geschlossen werden, dass die Autoren auch die Referenzverzeichnisse zu Identifikation weiterer Studien durchgesehen haben, die Recherche identifiziert insgesamt 133 Studien, von denen 6 RCTs in den Review eingeschlossen werden			
3. Wurden die Einschlusskriterien für die Primärstudien beschrieben?	X		
Kommentar: die Einschlusskriterien werden beschrieben; methodisches Einschlusskriterium: randomisierte, kontrollierte Studien; inhaltliche Selektionskriterien: direkter Wirksamkeitsvergleich von Esomeprazol (40mg) gegen jeden anderen in Europa zugelassenen Protonenpumpeninhibitoren (Standarddosierung), endoskopisch nachgewiesene Daten zu Heilungsraten nach vier- und/oder achtwöchiger Behandlung bei vergleichbaren Ösophagitis-Stadien (nach Los Angeles Klassifikation A bis D bzw. Stadien II bis IV nach Savary-Miller Schema), keine Hinweise auf Patientencharakteristika			
4. Wurden systematische Verzerrungen (bias) bei der Studienselktion vermieden?		X	
Kommentar: die Vermeidung von bias bei der Literaturselektion wird nicht berichtet, die Bewertung der eingeschlossenen Studien wird von zwei Bewertern beurteilt, Diskrepanzen in der Beurteilung durch diese Bewerter werden durch eine dritte Person ausgeräumt, die Datenextraktion erfolgt durch einen Bewerter und wird unabhängig durch zwei andere Bewerter überprüft			
5. Wurden Kriterien zur Beurteilung der methodischen Qualität der Primärstudien (ggf. Sekundärstudie) berichtet?		X	
Kommentar: die Autoren berichten eine angemessene Randomisierungsmethode sowie ein adäquates Allocation Concealment als Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials in den RCTs, eine validierte Checkliste wurde nicht verwendet			
6. Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien unter Verwendung angemessener Kriterien beurteilt?			X
Kommentar: die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde unter Verwendung zweier Kriterien bewertet (Randomisierung und Allocation Concealment) und einer von drei Qualitätskategorien zugeordnet (A = sicher adäquat, B = wahrscheinlich adäquat, C = sicher nicht adäquat), die Ergebnisse zur Bewertung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien werden weder im Fließtext noch in den Tabellen angemessen berichtet („[the trials] were judged to be of sufficient quality to have data extracted for inclusion in the analyses“)			
7. Wurden die metaanalytischen Methoden (qualitative oder quantitative Datensynthese) berichtet?	X		
Kommentar: die Datenextraktion wurde durch einen Autor vorgenommen und durch zwei weitere Personen geprüft, in den Studien berichtete Daten für Intention-to-Treat Analysen wurden extrahiert und nachkalkuliert, wenn keine ITT-Daten in den Studien präsentiert wurden, für die Meta-Analyse wurden Relative Risiken mit 95% Konfidenzintervallen berechnet, der gepoolte Effektschätzer wurde als Relatives Risiko mit 95% KI unter Anwendung eines Fixed-Effects Modells (Mantel-Haenszel Methode) kalkuliert, die Autoren führen eine formale und grafische Testung auf Vorliegen von Publikationsbias durch (Funnelplots werden nicht dokumentiert), Heterogenität zwischen den Studien wird durch einen X^2 Test ermittelt, bei Vorliegen signifikanter Heterogenität führen die Autoren Subgruppen-Analysen zur Identifikation der für die Heterogenität verantwortlichen Studien durch (es wird nicht berichtet, ob und in welchem Ausmaß sich der gepoolte Schätzer nach der Exklusion der für den wesentlichen Anteil an der Gesamtheterogenität verantwortlichen Studie ändert), Sensitivitätsanalysen werden unter Verwendung eines Random-Effects Modells (DerSimonian-Laird Methode) durchgeführt, die Robustheit des gemeinsamen Effektschätzers gegenüber zwei nicht-eingeschlossenen Studien aufgrund ihrer Unvereinbarkeit mit den Einschlusskriterien wird getestet, als sekundäre Analyse berechnen die Autoren Gesamteffektschätzer für die Baseline-Klassifikation der in den Studien eingeschlossenen Patienten			
8. Waren die synthetisierten Ergebnisse in Bezug auf die primäre Fragestellung angemessen?			X
Kommentar: Bei sechs zugrunde gelegten randomisierten, kontrollierten Studien wurden die Ergebnisdaten der			

Intention-to-Treat-Analysen extrahiert und bis auf einen RCT rekalkuliert. Diese rekalkulierten prozentualen Anteile zum primären Endpunkt Heilungsraten, die letztlich in die Meta-Analyse einfließen, wurden stichprobenartig in den originalen RCTs überprüft. Die Zuordnung geheilter und nicht-geheilter Patienten zu den jeweiligen Behandlungsarmen und damit Neubestimmung der ITT-Populationen konnte nur mit Kenntnis der Studienprotokolle erfolgen oder unter Anwendung eines Verfahrens. Berichtet wurde dazu nichts. Es kann keine plausible Begründung für eine „Nachberechnung“ der ITT-Populationen gefunden werden. Methodische Details zur Bewertung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen RCTs werden indes nicht berichtet, obgleich eine solche Bewertung angekündigt war.

In Bezug zur primären Fragestellung wird zwar der Grund für den Ausschluss zweier Studien wegen Unvereinbarkeit mit dem geforderten Einschlusskriterium (LA-Klassifizierung Schweregrad A bis D) berichtet, nachvollziehbar ist dieser Grund nicht. Die beiden RCTs werden deshalb ausgeschlossen, weil ausschließlich Patienten mit mittel- bis schwerwiegender Refluxösophagitis rekrutiert wurden (Grad C und D bzw. Grad B und C). In einer Sensitivitätsanalyse werden die beiden ausgeschlossenen RCTs einbezogen und geringe numerische Unterschiede konstatiert, die mangels Angaben nicht überprüft werden können. Die statistisch signifikanten Unterschiede ändern sich unwesentlich zur primären Analyse.

In einer sekundären Analyse berechnen die Autoren Effektschätzer für die Heilungsraten der in die Studien eingeschlossenen Patienten/innen, differenziert nach dem Schweregrad der endoskopisch bestätigten Refluxösophagitis (nach LA-Klassifikation). Die Anteile der Patienten in den Schweregraden von A bis D, die in den jeweiligen RCTs teilnahmen, wurden nicht berichtet. Ausgeschlossen blieben die beiden RCTs mit Rekrutierung von Patienten mit mittel- bis schwerwiegender Refluxösophagitis (Grad C und D bzw. Grad B und C). Für eine seriöse Beantwortung der Fragestellung, ob Esomeprazol bei mittel- bis schwerwiegender Refluxösophagitis wirksamer gegenüber anderen PPIs ist, hätten beide Studien nicht ausgeschlossen werden dürfen.

9. Sind die Schlussfolgerungen der Autoren aufgrund der Ergebnispräsentation nachvollziehbar?						X
--	--	--	--	--	--	----------

Kommentar: Die Resultate der Meta-Analyse erscheinen vordergründig plausibel im Hinblick auf eine klare Beantwortung der Überlegenheit von Esomeprazol gegenüber anderen PPIs. Die Testung auf Heterogenität ist allerdings statistisch signifikant. Eine große Multicenter-Studie wird dafür verantwortlich gemacht und nach Ausschluss dieser Studie ist die Heterogenitäts-Testung nicht mehr statistisch signifikant. Unterschiede bezogen auf Studienqualität und der Studienpopulationen wurden als evtl. Gründe für offensichtlich variierende Effektgrößen nicht diskutiert. Zur statistischen Heterogenität wird von den Autoren zugestanden, keinen Grund identifizieren zu können. Vor diesem Hintergrund sind die Schlussfolgerungen der Autoren nicht nachvollziehbar.

10. Wie kann die Gesamtqualität der Übersichtsarbeit beurteilt werden?

schwerwiegen- de Mängel		wesentliche Mängel		geringe Mängel		keine Mängel
1	2	3	4	5	6	7

Kommentar: 4 Punkte, es ist zu vermuten, dass die gepoolten Effektschätzer systematisch verzerrt sind aufgrund der nicht nachvollziehbaren und intransparenten Rekalkulation von ITT-Populationen der eingeschlossenen RCTs, eine Einschätzung des Publikationbias ist wegen der fehlenden Darstellung der Funnel Plots nur eingeschränkt möglich. Die statistisch signifikante Testung auf Heterogenität wird unzureichend diskutiert.

Literaturverzeichnisse

Zitierte Literatur

- AGA. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008, 135(4): 1392-1413
- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54 (5):710-717
- Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann J, Bolten W, Bornschein J, Götze O, Höhne W, Kist M, Koletzko S, Labenz J, Layer P, Miehlke S, Morgner A, Peitz U, Preiß J, Prinz C, Rosien U, Schmidt WE, Schwarzer A, Suerbaum S, Timmer A, Treiber G, Vieth M. S3-Leitlinie „Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulcuskrankheit“ der DGVS - in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie - AWMF- Register-Nr. 021/001. *Z Gastroenterol* 2009; 47(1): 68-102
- G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). „Anlage VIII zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie“ Weitere Regelungen zur wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung. Stand 01.04.2009
- Holtermüller KH. Magen-Darm-Mittel und Laxantien, in: Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2003*. Springer Verlag 2003, S. 585 ff
- IQWiG. Allgemeine Methoden. Version 3.0 vom 27. Mai 2008*, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln 2008
- Katschinski M. Erkrankungen der Speiseröhre, in: Steinbeck G, Paumgartner G, Brandt T, Göke B, Greten N, Hiddemann W, Lode H, Mann K, Riess H, Risler T, Schattenkirchner M, Seeger W und Wehling M (Hrsg.). *Therapie der inneren Krankheiten*, 11., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, Springer Berlin Heidelberg, 2005
- KBV (Kassenärztliche Bundesvereinigung). "Esomeprazol (Nexium®) mups 20 mg; Esomeprazol (Nexium®) mups 40 mg." *Wirkstoff aktuell* (2): 2006
- Koop H; Schepp W, Müller-Lissner S, Madisch A, Micklefield G, Messmann H, Fuchs KH, Hotz J. Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, *Z Gastroenterol* 2005; 43: 163-194
- Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45 (2):172-180
- Mössner J. Magen-Darm-Mittel und Laxantien, in: Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2008*. Springer Verlag 2008, S. 661 ff
- NICE (Ed). Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Dyspepsia: managing dyspepsia in adults in primary care. North of England Dyspepsia Guideline Development Group. *Clinical guidelines CG17*, August 2004, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG017fullguideline.pdf>
- National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline synthesis: Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Rockville (MD): May 2008, abrufbar unter: <http://www.guideline.gov>
- Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol.* 1991 ;44 (11):1271-1278

- Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44 (1): 91-98
- Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 272:1367-71
- Perleth M, Lühmann D, Gibis B, Droste S. „Rapid Assessments“ - schnelle Bewertung medizinischer Technologien. *Gesundheitswesen* 2001; 63 (Sonderheft 1): S79-S84
- Siegenthaler W, Blum H. *Klinische Pathophysiologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2006
- Watt A, Cameron A, Sturm L, Lathlean T, Babidge W, Blamey S, Facey K, Hailey D, Norderhaug I, Maddern G. Rapid reviews versus full systematic reviews: An inventory of current methods and practice in health technology assessment. *British Medical Journal* 2008; 336 (24): 1031-1039
- Wessling A, Lundin D. The review of drugs against diseases caused by stomach acid – a summary. Solna: Pharmaceutical Benefits Board, December 2008
- Wünsch B. Die bessere Hälfte bewährter Arzneistoffe, *Pharmazeutische Zeitung Online* (Ausgabe 30/2005) http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=titel_30_2005

Ausgeschlossene Sekundärliteratur nach Sichtung der Volltexte

- Coron E, Hatlebakk JG, Galmiche JP. Medical therapy of gastroesophageal reflux disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2007; 23 (4):434-439 (Ausschlussgrund: narrativer Übersichtsartikel)
- Galmiche JP. Non-erosive reflux disease and atypical gastro-oesophageal reflux disease manifestations: Treatment results. *Drugs* 2006; 66 (SUPPL 1):7-13 (Ausschlussgrund: narrativer Übersichtsartikel)
- Gerson LB, Fass R. A Systematic Review of the Definitions, Prevalence, and Response to Treatment of Nocturnal Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7 (4):372-378 (Ausschlussgrund: Auftreten von GERD-Symptomatik nachts, Komplikation)
- Li YM, Li L, Yu CH, Liu YS, Xu CF. A systematic review and meta-analysis of the treatment for barrett's esophagus. *Digestive Diseases and Sciences* 2008; 53 (11):2837-2846 (Ausschlussgrund: nur Barrett-Syndrom)
- Long JD, Orlando RC. Nonerosive reflux disease. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica* 2007; 53 (2):127-141 (Ausschlussgrund: nicht bestellbar)
- Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; 367 (9528):2086-2100 (Ausschlussgrund: narrativer Übersichtsartikel)
- Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Systematic review: Maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2007; 26 (2):195-204 (Ausschlussgrund: Interventionsvergleiche nicht relevant)
- Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: The efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2007; 25 (2):143-153 (Ausschlussgrund: Interventionsvergleiche nicht relevant)
- van Pinxteren B, Numans MM, Bonis P, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (3) (Ausschlussgrund: im COMPUS-Bericht enthalten)

Eingeschlossene Sekundärliteratur nach Bewertung mit Oxman/Guaytt-Index

COMPUS. Evidence for PPI use in gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease: scientific report. Optimal Therapy Report - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 1(2), March 2007, <http://www.cadth.ca/index.php/en/compus/current-topics/ppis>

Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006, 4(12): 1452-1458

Moayyedi P, Santana J, Khan M, Preston C, Donnellan C. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. In, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007

Ausgeschlossene Sekundärliteratur nach Bewertung mit Oxman/Guaytt-Index

Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis - a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (5):743-750

McKeage K, Blick SK, Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Esomeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. *Drugs* 2008; 68 (11):1571-1607

Kalaitzkasis E, Björnsson E. A review of esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007, 3(4): 653-663

Durch Ausschluss von Übersichtsarbeiten nicht berücksichtigte Primärquellen zum Vergleich Esomeprazol mit anderen Protonenpumpeninhibitoren

Bardhan KD, Achim A, Riddermann T, Pfaffenberger B. A clinical trial comparing pantoprazole and esomeprazole to explore the concept of achieving 'complete remission' in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (12):1461-1469

Devault KR, Johanson JF, Johnson DA, Liu S, Sostek MB. Maintenance of healed erosive esophagitis: a randomized six-month comparison of esomeprazole twenty milligrams with lansoprazole fifteen milligrams. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (7):852-859

Goh KL, Benamouzig R, Sander P, Schwan T. Efficacy of pantoprazole 20 mg daily compared with esomeprazole 20 mg daily in the maintenance of healed gastroesophageal reflux disease: a randomized, double-blind comparative trial - the EMANCIPATE study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19 (3):205-211

Lightdale CJ, Schmitt C, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of low-dose esomeprazole (20 mg) and standard-dose omeprazole (20 mg) in patients with erosive esophagitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51 (5):852-857

Schmitt C, Lightdale CJ, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of standard doses of esomeprazole (40 mg) and omeprazole (20 mg) for the treatment of erosive esophagitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51 (5):844-850

Verzeichnis der in den eingeschlossenen Reviews berücksichtigten

Primärquellen

- Adachi K, Hashimoto T, Hamamoto N, Hirakawa K, Niigaki M, Miyake T, Taniura H, Ono M, Kaji T, Suetsugu H, Yagi J, Komazawa Y, Mihara T, Katsube T, Fujishiro H, Shizuku T, Hattori S, Yamamoto S, Kinoshita Y. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18 (12):1392-1398
- Armbrecht U, Abucar A, Hameeteman W, Schneider A, Stockbrugger RW. Treatment of reflux oesophagitis of moderate and severe grade with ranitidine or pantoprazole--comparison of 24-hour intragastric and oesophageal pH. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (5):959-965
- Armstrong D, Pare P, Pericak D, Pyzyk M. Symptom relief in gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled comparison of pantoprazole and nizatidine in a mixed patient population with erosive esophagitis or endoscopy-negative reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (10):2849-2857
- Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, Moum B, Lind T, Tunturi-Hihnala H, Venables T, Green J, Bigard MA, Mossner J, Junghard O. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (4):413-421
- Armstrong D, Veldhuyzen van Zanten SJ, Barkun AN, Chiba N, Thomson AB, Smyth S, Sinclair P, Chakraborty B, White RJ. Heartburn-dominant, uninvestigated dyspepsia: a comparison of 'PPI-start' and 'H2-RA-start' management strategies in primary care--the CADET-HR Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (10):1189-1202
- Bardhan KD, Hawkey CJ, Long RG, Morgan AG, Wormsley KG, Moules IK, Brocklebank D. Lansoprazole versus ranitidine for the treatment of reflux oesophagitis. UK Lansoprazole Clinical Research Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (2):145-151
- Bate CM, Green JR, Axon AT, Murray FE, Tildesley G, Emmas CE, Taylor MD. Omeprazole is more effective than cimetidine for the relief of all grades of gastro-oesophageal reflux disease-associated heartburn, irrespective of the presence or absence of endoscopic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (4):755-763
- Bate CM, Keeling PW, O'Morain C, Wilkinson SP, Foster DN, Mountford RA, Temperley JM, Harvey RF, Thompson DG, Davis M, et al. Comparison of omeprazole and cimetidine in reflux oesophagitis: symptomatic, endoscopic, and histological evaluations. *Gut* 1990; 31 (9):968-972
- Blum AL, Riecken EO, Dammann HG, Schiessel R, Lux G, Wienbeck M, Rehner M, Witzel L. Comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1986; 314 (11):716
- Bremner C, Marks I, Segul I, Simjee A. Reflux esophagitis therapy: sucralfate versus ranitidine in a double blind multicenter trial. *The American Journal of Medicine* 1991; 91 (2A):119S-122S
- Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S, Skammer W, Levine JG. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (3):575-583
- Chen CY, Lu CL, Luo JC, Chang FY, Lee SD, Lai YL. Esomeprazole tablet vs omeprazole capsule in treating erosive esophagitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (20):3112-3117
- Chey W, Huang B, Jackson R. Lansoprazole and esomeprazole in symptomatic GERD: a double-blind, randomised, multicentre trial in 3000 patients confirms comparable symptom relief. *Clin Drug Invest* 2003; 23 (2):69-84

- Chopra BK, Kazal HL, Mittal PK, Sibia SS. A comparison of the clinical efficacy of ranitidine and sucralfate in reflux esophagitis. *J Assoc Physicians India* 1992; 40 (7):439-441
- Cordova-Villalobos J, Ramirez-Barba E, Ramirez-Covarrubias J. Reflux esophagitis: a comparative study of lansoprazole and omeprazole as short-term therapy. Preliminary report. *Rev Gastroenterol Mex* 1996; 61 (4):306-309
- Corinaldesi R, Valentini M, Belaiche J, Colin R, Geldof H, Maier C. Pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (6):667-671
- Dammann HG, Blum AL, Lux G, Rehner M, Riecken EO, Schiessel R, Wienbeck M, Witzel L, Berger J. [Different healing tendencies of reflux esophagitis following omeprazole and ranitidine. Results of a German-Austrian-Swiss multicenter study]. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111 (4):123-128
- Dehn TC, Shepherd HA, Colin-Jones D, Kettlewell MG, Carroll NJ. Double blind comparison of omeprazole (40 mg od) versus cimetidine (400 mg qd) in the treatment of symptomatic erosive reflux oesophagitis, assessed endoscopically, histologically and by 24 h pH monitoring. *Gut* 1990; 31 (5):509-513
- Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Double-blind comparison [correction of Double-blind, placebo-controlled comparison] of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (1):49-57
- Delchier JC, Cohen G, Humphries TJ. Rabeprazole, 20 mg once daily or 10 mg twice daily, is equivalent to omeprazole, 20 mg once daily, in the healing of erosive gastrooesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35 (12):1245-1250
- Dettmer A, Vogt R, Sielaff F, Luhmann R, Schneider A, Fischer R. Pantoprazole 20 mg is effective for relief of symptoms and healing of lesions in mild reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12 (9):865-872
- Di Mario F, Battaglia G, Ferrana M, Benvenuti M, Grassi SA, Dal Bo N, et al. Sucralfate gel vs ranitidine in the treatment of Gastroesophageal reflux disease. *Current Therapeutic Research* 1994; 55 (3):303-309
- Dupas J, Houcke P, Giret-d' Orsay, Samoyeau R, Nord Amiens C. First comparison pantoprazole versus lansoprazole in hospital and private practice patients with reflux oesophagitis. *Gastroenterology* 1998; 114 (4):G0454
- Duvnjak M, Virovic L, Supanc V. Efficacy of Pantoprazole compared with ranitidine in the treatment of gastroesophageal reflux disease: An open labelled randomized parallel and longitudinal comparative trial. *Pharmaca* 2002; 2002 40:199-206
- Elsborg L, Jorgensen F. Sucralfate versus cimetidine in reflux oesophagitis. A double-blind clinical study. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 (2):146-150
- Farley A, Wruble LD, Humphries TJ. Rabeprazole versus ranitidine for the treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a double-blind, randomized clinical trial. Rabeprazole Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (8):1894-1899
- Feldman M, Harford WV, Fisher RS, Sampliner RE, Murray SB, Greski-Rose PA, Jennings DE. Treatment of reflux esophagitis resistant to H₂-receptor antagonists with lansoprazole, a new H⁺/K⁺-ATPase inhibitor: a controlled, double-blind study. Lansoprazole Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 (8):1212-1217

- Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C, Sostek M. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (4):455-463
- Festen HP, Schenk E, Tan G, Snel P, Nelis F. Omeprazole versus high-dose ranitidine in mild gastroesophageal reflux disease: short- and long-term treatment. The Dutch Reflux Study Group. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (4):931-936
- Fock KM, Teo EK, Ang TL, Chua TS, Ng TM, Tan YL. Rabeprazole vs esomeprazole in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, double-blind study in urban Asia. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (20):3091-3098
- Frame M. Omeprazole produces significantly greater healing of erosive or ulcerative reflux oesophagitis than ranitidine. The Italian Reflux Oesophagitis Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3 (7):511-517
- Fujiwara Y, Higuchi K, Nebiki H, Chono S, Uno H, Kitada K, Satoh H, Nakagawa K, Kobayashi K, Tominaga K, Watanabe T, Oshitani N, Arakawa T. Famotidine vs. omeprazole: a prospective randomized multicentre trial to determine efficacy in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 Suppl 2:10-18
- Gillessen A, Beil W, Modlin I, Gatz G, Hole U. 40mg pantoprazole and 40 mg esomeprazole are equivalent in the healing of esophageal reflux related symptoms. *Gut* 2004; 38:332-340
- Green J, Tildesley G, Theodossi A, Bate C, Bradby G, Axon ATR, et al. Omeprazole 20 mg to 40 mg once daily is more effective than ranitidine 300mg to 600mg daily in providing complete symptom relief and endoscopic healing in patients with reflux oesophagitis. *British Journal of Clinical Research* 1995; 1995 (6):63-76
- Hameeteman W, v d Boogaard DM, Dekker W, Schrijver M, Wesdorp IC, Tytgat GN. Sucralfate versus cimetidine in reflux esophagitis. A single-blind multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9 (4):390-394
- Havelund T, Laursen LS, Skoubo-Kristensen E, Andersen BN, Pedersen SA, Jensen KB, Fenger C, Hanberg-Sorensen F, Lauritsen K. Omeprazole and ranitidine in treatment of reflux oesophagitis: double blind comparative trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296 (6615):89-92
- Howden C, Ballard E, Robieson W. Evidence for therapeutic equivalence of lansoprazole 30 mg and esomeprazole 40 mg in the treatment of erosive oesophagitis. *Clinical Drug Investigation* 2002; 22 (2):99-109
- Howden CW, Henning JM, Huang B, Lukasik N, Freston JW. Management of heartburn in a large, randomized, community-based study: comparison of four therapeutic strategies. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (6):1704-1710
- Italian GORD. Omeprazole produces significantly greater healing of erosive or ulcerative reflux oesophagitis than ranitidine. Italian Reflux Oesophagitis Study Group. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1991; (3):511-517
- Jansen JB, Van Oene JC. Standard-dose lansoprazole is more effective than high-dose ranitidine in achieving endoscopic healing and symptom relief in patients with moderately severe reflux oesophagitis. The Dutch Lansoprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (12):1611-1620
- Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, D'Amico D, Hamelin B, Joelsson B. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (10):1249-1258

- Kaplan-Machlis B, Spiegler GE, Zodet MW, Revicki DA. Effectiveness and costs of omeprazole vs ranitidine for treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease in primary care clinics in West Virginia. *Arch Fam Med* 2000; 9 (7):624-630
- Kaspari S, Biedermann A, Mey J. Comparison of pantoprazole 20mg to ranitidine 150mg b.i.d. in the treatment of mild gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2000; 2000 (63):163-170
- Kawano S, Murata H, Tsuji S, Kubo M, Tatsuta M, Iishi H, Kanda T, Sato T, Yoshihara H, Masuda E, Noguchi M, Kashio S, Ikeda M, Kaneko A. Randomized comparative study of omeprazole and famotidine in reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (9):955-959
- Kim JW, Kim HS, Lee DK, Suk KT, Kim JM, Baik SK, Kwon SO, Cho MY. [Therapeutic effect of low-dose omeprazole vs. standard-dose ranitidine in mild to moderate reflux esophagitis]. *Korean J Gastroenterol* 2004; 43 (3):153-159
- Kimmig JM. [Cimetidine and ranitidine in the treatment of reflux esophagitis]. *Z Gastroenterol* 1984; 22 (8):373-378
- Klinkenburg E, Jansen J, Festen H, Meuwissen S, Lamers C. Double-blind multicenter comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *The Lancet* 1987; (i (Feb 14)):349-351
- Koop H, Schepp W, Dammann HG, Schneider A, Luhmann R, Classen M. Comparative trial of pantoprazole and ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. Results of a German multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20 (3):192-195
- Kovacs TO, Wilcox CM, DeVault K, Miska D, Bochenek W. Comparison of the efficacy of pantoprazole vs. nizatidine in the treatment of erosive oesophagitis: a randomized, active-controlled, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (12):2043-2052
- Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schutze K, Wallner G, Juergens H, Preiksaitis H, Keeling N, Naucier E, Eklund S. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (6):739-746
- Lauritsen K, Devière J, Bigard MA, Bayerdorffer E, Mozsik G, Murray F, Kristjánsdóttir S, Savarino V, Vetvik K, De Freitas D, Orive V, Rodrigo L, Fried M, Morris J, Schneider H, Eklund S, Larkö A. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (3):333-341
- Marks RD, Richter JE, Rizzo J, Koehler RE, Spenny JG, Mills TP, Champion G. Omeprazole versus H₂-receptor antagonists in treating patients with peptic stricture and esophagitis. *Gastroenterology* 1994; 106 (4):907-915
- Mee AS, Rowley JL. Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (5):757-763
- Menchen P, Malagelada J, Armengol J, Martin L, Perez A, Munoz-Navas M, et al. Clinical efficacy and safety of pantoprazole versus ranitidine with gastro-oesophageal reflux disease: Spanish multicenter study. *Gastroenterology* 2000; 118 (4:A):1274
- Meneghelli UG, Boaventura S, Moraes-Filho JP, Leitao O, Ferrari AP, Almeida JR, Magalhaes AF, Castro LP, Haddad MT, Tolentino M, Jorge JL, Silva E, Maguilnik I, Fischer R. Efficacy and tolerability of pantoprazole versus ranitidine in the treatment of reflux esophagitis and the influence of *Helicobacter pylori* infection on healing rate. *Dis Esophagus* 2002; 15 (1):50-56
- Mönnikes H, Pfaffenberger B, Gatz G, Hein J, Bardhan KD. Novel measurement of rapid treatment success with ReQuest: first and sustained symptom relief as outcome parameters in patients with endoscopy-negative GERD receiving 20 mg pantoprazole or 20 mg esomeprazole. *Digestion* 2005; 71 (3):152-158

- Mössner J, Holscher AH, Herz R, Schneider A. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (3):321-326
- Mulder CJ, Westerveld BD, Smit JM, Oudkerk Pool M, Otten MH, Tan TG, van Milligen de Wit AW, de Groot GH. A double-blind, randomized comparison of omeprazole Multiple Unit Pellet System (MUPS) 20 mg, lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg in symptomatic reflux oesophagitis followed by 3 months of omeprazole MUPS maintenance treatment: a Dutch multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14 (6):649-656
- Package Insert. AstraZeneca Pharmaceuticals. Nexium (esomeprazole magnesium) product information.
- Pare P, Armstrong D, Pericak D, Pyzyk M. Pantoprazole rapidly improves health-related quality of life in patients with heartburn: a prospective, randomized, double blind comparative study with nizatidine. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37 (2):132-138
- Petite J. A comparison of the efficacy of lansoprazole and omeprazole in the treatment of oesophagitis [Efficacite comparee du lansoprazole et de l' omeprazole dans le traiteman de l' oesophagite peptique]. *Medecine et Chirurgie Digestives* 1995; 1995 (24):291-294
- Petite J, Aucomte A, Barbare C, Boyer J, Cougard A, Couturier D, et al. Lansoprazole versus ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. Multicentric study [Lansoprazole versus ranitidine dans le traitement de l' oesophagite peptique par reflux . Etude multicentrique]. *Medecine et Chirurgie Digestives* 1991; 20 (8):462-468
- Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, Marino V, Hamelin B, Levine JG. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (3):656-665
- Robinson M, Decktor DL, Maton PN, Sabesin S, Roufail W, Kogut D, Roberts W, McCullough A, Pardoll P, Saco L, et al. Omeprazole is superior to ranitidine plus metoclopramide in the short-term treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7 (1):67-73
- Robinson M, Sahba B, Avner D, Jhala N, Greski-Rose PA, Jennings DE. A comparison of lansoprazole and ranitidine in the treatment of erosive oesophagitis. Multicentre Investigational Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (1):25-31
- Ros E, Toledo-Pimentel V, Bordas JM, Grande L, Lacima G, Segu L. Healing of erosive esophagitis with sucralfate and cimetidine: influence of pretreatment lower esophageal sphincter pressure and serum pepsinogen I levels. *Am J Med* 1991; 91 (2A):107S-113S
- Sandmark S, Carlsson R, Fausa O, Lundell L. Omeprazole or ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. Results of a double-blind, randomized, Scandinavian multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (5):625-632
- Scholten T, Gatz G, Hole U. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (6):587-594
- Sierra F, Torres D, Martinez O, et al. Esomeprazole 40 mgs vs omeprazole 40 mgs in healing erosive esophagitis (LA grades C or D): double blind randomized clinical trial of superiority and efficacy. *Gastroenterology* 2005:A417
- Simon B, Mueller P. Comparison of the effect of sucralfate and ranitidine in reflux esophagitis. *Am J Med* 1987; 83 (3B):43-47
- Smith PM, Kerr GD, Cockel R, Ross BA, Bate CM, Brown P, Dronfield MW, Green JR, Hislop WS, Theodossi A, et al. A comparison of omeprazole and ranitidine in the prevention of recurrence of benign esophageal stricture. Restore Investigator Group. *Gastroenterology* 1994; 107 (5):1312-1318

- Swarbrick ET, Gough AL, Foster CS, Christian J, Garrett AD, Langworthy CH. Prevention of recurrence of oesophageal stricture, a comparison of lansoprazole and high-dose ranitidine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8 (5):431-438
- Talley NJ, Moore MG, Sprogis A, Katelaris P. Randomised controlled trial of pantoprazole versus ranitidine for the treatment of uninvestigated heartburn in primary care. *Med J Aust* 2002; 177 (8):423-427
- van Zyl J, van Rensburg C, Vieweg W, Fischer R. Efficacy and safety of pantoprazole versus ranitidine in the treatment of patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2004; 70 (1):61-69
- van Zyl JH, de KGH, van Rensburg CJ, Retief FJ, O'Keefe SJ, Theron I, Fischer R, Bethke T. Efficacy and tolerability of 20 mg pantoprazole versus 300 mg ranitidine in patients with mild reflux-oesophagitis: a randomized, double-blind, parallel, and multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 (2):197-202
- Vantrappen G, Rutgeerts L, Schurmans P, Coenegrachts JL. Omeprazole (40 mg) is superior to ranitidine in short-term treatment of ulcerative reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1988; 33 (5):523-529
- Vcev A, Stimac D, Vceva A, Takac B, Ivandic A, Pezerovic D, Horvat D, Nedic P, Kotromanovic Z, Maksimovic Z, Vranjes Z, Males J, Jurisic-Orzen D, Vladika I, Stimac T, Mandic B. Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of reflux esophagitis. *Acta Med Croatica* 1999; 53 (2):79-82
- Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt ML. Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (10):965-973
- Vicari F, Belin J, Marek L. Pantoprazole 40 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of reflux oesophagitis: Results of a French multicentric double-blind comparative trial. *Gastroenterology* 1998; 114 (4):A:324
- Wada T, Sasaki M, Kataoka H, Tanida S, Itoh K, Ogasawara N, Oshima T, Togawa S, Kubota E, Yamada T, Mori Y, Fujita F, Ohara H, Nakao H, Sobue S, Joh T, Itoh M. Efficacy of famotidine and omeprazole in healing symptoms of non-erosive gastro-oesophageal reflux disease: randomized-controlled study of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 Suppl 2:2-9
- Zeitoun P, Desjars De Keranroue N, Isal JP. Omeprazole versus ranitidine in erosive oesophagitis. *Lancet* 1987; 2 (8559):621-622
- Zeitoun P, Rampal P, Barbier P, Isal JP, Eriksson S, Carlsson R. Omeprazole (20 mg daily) compared to ranitidine (150 mg twice daily) in the treatment of esophagitis caused by reflux. Results of a double-blind randomized multicenter trial in France and Belgium. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13 (5):457-462

Bericht zum BAH Modell

Erstattungspreis-Korridor-Modell für den Deutschen Generikamarkt

**Ein wettbewerblicher Ansatz
zur Ablösung der Rabattverträge und
Deregulierung des GKV-Generikamarktes**

**Modellbeschreibung und Methodik für die Festlegung von
Erstattungspreis-Korridoren im generikafähigen GKV-Markt**

Cosima Kötting*

Dr. Uwe May*

Version 1.0

24. September 2009

*Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.

Uhierstr. 71-72

53173 Bonn

0228 - 957450

Präambel

Mit dem Jahr 2007 hat der Gesetzgeber im Rahmen des sog. GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes Maßnahmen in Kraft gesetzt, die im Ergebnis dazu geführt haben, dass die Arzneimittelrabattverträge scharf gestellt wurden. Noch im selben Jahr zeichneten sich Veränderungen und Tendenzen im Arzneimittelmarkt ab, die der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH) im Interesse seiner Mitgliedsunternehmen, aber auch aus gesundheitspolitischer und gesamtwirtschaftlicher Sicht mit Sorge beobachtet hat. Basierend auf einer intensiven Analyse der Marktsituation hat der Verband daraufhin im Jahr 2008 ein Alternativmodell entwickelt, das zu einer für die GKV ausgabenneutralen Ablösung der Rabattverträge geeignet ist. Ab dem Spätherbst 2008 hat der BAH dieses Modell mit der Fachöffentlichkeit wie mit Vertretern der Politik und des Bundesministeriums für Gesundheit diskutiert. Das Modell, das im Folgenden als „Idealmodell“ bezeichnet wird, wurde von verschiedenen Seiten als eine theoretische Ideallösung zur Bestimmung der Preise und Finanzströme in der Arzneimittelversorgung bewertet. Zugleich wurde aber, insbesondere von der politischen Seite, darauf hingewiesen, dass dieses Modell nicht der einfachen und schnell umsetzbaren Lösung entspricht, die gerade für die Regulierung des Generikamarktes gewünscht ist. Der Verband wurde daraufhin aufgefordert, einen pragmatischen, dabei aber auf den Ideen des Idealmodells beruhenden Ansatz, zu entwickeln und dessen schnelle und einfache Umsetzbarkeit an einer Machbarkeitsstudie zu demonstrieren. Der hier skizzierte Ansatz („vereinfachtes Modell“) entspricht einem Vorschlag, den der BAH in den zurückliegenden Monaten unter wissenschaftlicher Begleitung, insbesondere aber in enger Abstimmung mit allen zuständigen Gremien des Verbandes, entwickelt hat.

Zusammenfassung

Der GKV-Arzneimittelmarkt steht aktuell unter dem beidseitigen Einfluss zentraler und selektivvertraglicher Steuerungsinstrumente. Dieser Regulierungsmix ist durch ein hohes Maß an Intransparenz und ordnungspolitischen Inkompatibilitäten charakterisiert. Das Rabattvertragssystem hat überdies eine Entwicklung in Gang gesetzt, die schon auf mittlere Sicht die Funktionsfähigkeit des Wettbewerbs in verschiedenen Segmenten des generikafähigen Marktes gefährdet. Zudem sind negative Auswirkungen auf die Versorgungsqualität bereits dokumentiert und künftig in noch stärkerem Maße zu erwarten.

Vor diesem Hintergrund wird hier ein Modell skizziert, das im Kern einen unter therapeutischen und wettbewerblichen Aspekten zu definierenden Korridor für die GKV-Erstattungspreise etabliert, in dem sich ein funktionsfähiger generischer Wettbewerb entfalten kann. Durch politische Vorgaben an die Methodik kann für die GKV die - zumindest - ausgabenneutrale Umstellung vom derzeitigen System auf den beschriebenen Alternativansatz sichergestellt werden.

Der Ansatz greift den auf der freien Preisbildung der Hersteller beruhenden Wettbewerbsgedanken auf und stellt diesen in den Vordergrund. Dabei werden aber bestimmte Vorkehrungen getroffen, um Marktmängel, die im Rabattvertragssystem auftreten, zu korrigieren. Als Instrument hierzu dient ein Erstattungspreis-Korridor (im Folgenden teilweise vereinfacht als „Korridor“ bezeichnet), der an der unteren Preisgrenze den unerwünschten Folgen eines ruinösen Unterbietungswettbewerbs begegnet. Eine Erstattungspreis-Obergrenze im Sinne eines Festbetrags begrenzt die Preispolitik der Hersteller nach oben und wird damit den Einsparzielen von Politik und Krankenkassen gerecht. Eine vereinfachte, den Erfordernissen des Generikamarktes angepasste, kategorisierende Arzneimittelevaluation dient in diesem Modellrahmen dazu, den adäquaten Umfang des Erstattungspreis-Korridors und damit letztlich die in der GKV erstattungsfähigen Arzneimittelpreise zu definieren. Unterschiedliche Niveaus von GKV-Erstattungspreisen zwischen Präparaten innerhalb eines Anwendungsbereichs können durch Unterschiede im Nutzen der Arzneimittel legitimiert sein. Sind die Präparate in ihrem Nutzen identisch, so können Preisunterschiede in begrenztem Umfang durch wettbewerbspolitische Aspekte oder den Wert therapeutischer Wahlmöglichkeiten begründet sein. Preise oberhalb des Erstattungspreis-Korridors führen ggf. zu einer Zuzahlung der Patienten in Höhe der Preisdifferenz.

Die praktische Anwendbarkeit und einfache Umsetzbarkeit des Modells im generikafähigen Marktsegment sowohl unter dem Aspekt eines vertretbaren Zeit- und Ressourcenaufwandes als auch mit Blick auf die inhaltlichen Konsequenzen wurde im Rahmen einer Machbarkeitsstudie unter der wissenschaftlichen Leitung von Herrn Professor Dr. Jürgen Wasem unter Mitarbeit von Frau Dr. Dr. Anja Neumann, Universität Duisburg-Essen, in Kooperation mit Frau Dr. Pamela Aidelsburger unter Mitarbeit von Frau Diana Benkert, CAREM GmbH, sowie Frau Prof. Dr. Dea Niebuhr, Hochschule Fulda, belegt.

Inhaltsverzeichnis

Präambel	II
Zusammenfassung	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einführung	1
1.1 Aktueller Hintergrund	1
1.2 Marktmängel des Rabattvertragssystems	2
1.3 Auswirkungen auf die Arzneimittelversorgung	3
2 Grundlagen eines Alternativmodells	3
2.1 Prämissen aus einem idealisierten Referenzmodell	5
2.2 Grundidee des Erstattungspreis-Korridors	5
2.3 Nutzenbewertung als Entscheidungsgrundlage	7
2.3.1 Nutzenbegriff	7
2.3.2 Nutzenkategorien	7
2.3.3 Wirkstoffbezogene Nutzenunterschiede	7
2.4 Zusätzliche Entscheidungskriterien	10
2.4.1 Wettbewerbspolitischer Aspekt	10
2.4.2 Aspekt der therapeutischen Vielfalt	10
3 Methodik zur Definition des Erstattungspreis-Korridors	10
3.1 Markterhebung und -darstellung	12
3.2 Operationalisierung der Entscheidungskriterien	12
3.2.1 Definition der Korridorkategorien	13
3.2.2 Marktbasierende Bestimmung der Winkelgrößen für die drei Korridorkategorien	14
3.2.3 Entscheidungsalgorithmus	14
3.2.4 Nutzenabhängige Korridor-Hierarchie	16
4 Auswirkungen des Modells auf den Markt	16
4.1 Marktstruktur und Marktverhalten	17
4.2 Fiskalische Auswirkungen des Modells auf GKV und Patienten	17
5 Praktische Umsetzbarkeit des Modells	19
Literaturverzeichnis	20

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Preisspielräume im Generikamarkt.....	3
Abb. 2: Adäquate GKV-Erstattungspreise als Korridor	6
Abb. 3: Breite des Korridors „Adäquate Erstattungspreise“	7
Abb. 4: Wirkstoffbezogene Segmentierung des Korridors	9
Abb. 5: Bestimmungskriterien der Korridor-Kategorien.....	14
Abb. 6: Entscheidungsalgorithmus zur Bestimmung des Erstattungspreis-Korridors.....	16
Abb. 7: Einspareffekte und soziale Kosten der Rabattverträge	20

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-WSG	Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz)
GWB	Gesetz gegen Wettbewerbsbeschränkungen
Hrsg.	Herausgeber
i.d.R.	In der Regel
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Jg.	Jahrgang
Mio.	Millionen
S.	Seite
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
u. a.	unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
u. U.	unter Umständen
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel

1 Einführung

1.1 *Aktueller Hintergrund*

Über mehrere Jahrzehnte war die deutsche Pharmapolitik durch zentrale Steuerungseingriffe charakterisiert, die an der Preis-, Mengen- oder Umsatzkomponente ansetzten, um die Wirtschaftlichkeit der GKV-Arzneimittelverordnungen zu gewährleisten bzw. vorgegebene Sparziele umzusetzen. Erst in den letzten Jahren, speziell nach dem GKV-WSG, kommen zwei neue Trends stärker zum Tragen: Erstens die Betonung selektivvertraglicher Wettbewerbselemente, die sich im Arzneimittelwesen in den Rabattverträgen konkretisieren sollten. Zweitens die Etablierung der Nutzen- bzw. Kosten-Nutzen-Bewertung als Instrument zur Sicherung der Rationalität und Kosteneffizienz der Arzneimitteltherapie. Während die Rabattverträge zumindest in ihrer praktischen Anwendung besonders im generikafähigen Markt zum Tragen kommen, soll die Kosten-Nutzen-Bewertung primär der Beurteilung von pharmazeutischen Innovationen dienen. Diese Differenzierung trägt auch der Tatsache Rechnung, dass im generikafähigen Markt naturgemäß mehrere Anbieter miteinander konkurrieren, so dass zumindest in dieser Hinsicht die Voraussetzungen für einen funktionsfähigen Wettbewerb vorliegen. Mit Innovationen geht dagegen regelmäßig eine gewisse Monopolstellung einher, die ein wettbewerbliches Verhalten nicht erwarten lässt.

Unbeschadet der genannten Grundvoraussetzung für einen funktionsfähigen Wettbewerb (Anbietervielfalt im Generikamarkt) sind seit Einführung der Rabattverträge bestimmte Entwicklungen zu beobachten, die einerseits aus wettbewerbspolitischer Sicht, andererseits aber auch mit Blick auf die Versorgungsqualität Zweifel daran nähren, ob das Rabattsystem einen funktionsfähigen Wettbewerb etabliert, der zu nachhaltig sinnvollen Marktergebnissen führt. Daneben stellt sich auch die Frage, inwieweit es im generikafähigen Markt überhaupt zu rationalen Preis- und Verordnungsstrukturen kommen kann, wenn vergleichende und systematisch aufbereitete Informationen über den Nutzen und die Kosten medikamentöser Therapien hier als Entscheidungsgrundlage i.d.R. nicht vorliegen bzw. nicht herangezogen werden.

Nachfolgend wird daher ein Ansatz beschrieben, der den auf der freien Preisbildung der Hersteller beruhenden Wettbewerbsgedanken aufgreift und in den Vordergrund stellt, dabei aber bestimmte Vorkehrungen trifft, um Marktmängel, die im Rabattvertragssystem auftreten, zu korrigieren. Als Instrument hierzu dient ein Erstattungspreis-Korridor, der an der unteren Preisgrenze den unerwünschten Folgen eines ruinösen Unterbietungswettbewerbs begegnet, während eine Erstattungspreis-Obergrenze im Sinne eines Festbetrags die Preispolitik der Hersteller nach oben begrenzt und damit den Einsparzielen von Politik und Krankenkassen gerecht wird. Eine vereinfachte, den Erfordernissen des generikafähigen Markts angepasste, kategorisierende Arzneimittel-Evaluation

soll in diesem Modellrahmen dazu dienen, die adäquate Lage und Breite¹ des Erstattungspreis-Korridors und damit letztlich die in der GKV erstattungsfähigen Arzneimittelpreise zu definieren.

1.2 Marktmängel des Rabattvertragssystems

Nach Angaben von IMS Health sind im ersten Halbjahr 2009 rund 63% der abgegebenen Medikamentenpackungen im generikafähigen Segment „rabattgeregelt“. Die Anzahl abgegebener „Rabattmedikamente“ hat sich gegenüber dem Vorjahreszeitraum um 39% erhöht, während Arzneimittel ohne Kassenvertrag ein Drittel an Menge verloren (IMS 2009). Diese Zahlen dokumentieren den dominierenden Einfluss, den die Rabattverträge auf alle Marktbeteiligten haben und weiterhin gewinnen. In ihrer Grundidee setzen die Rabattverträge konsequent den politischen Willen um, die Krankenkassen jeweils nur mit den Kosten für das niedrigstpreisige, am Markt verfügbare wirkstoffgleiche Präparat zu belasten.

Diese Vorgabe findet ihren Niederschlag in den Ausschreibungskriterien für Rabattverträge und führt de facto zu einem Marktausschluss von Präparaten, deren Preise (nach Rabattierung) höher liegen als der Präparatepreis des Anbieters, dessen Rabattangebot zum günstigsten Preis geführt hat. Das Anliegen der Kassen, auf diese Weise die Generikaversorgung so kostengünstig wie möglich erbringen zu können, ist nachvollziehbar und aus dem Blickwinkel einer statischen Betrachtungsperspektive auch zielführend. Aus dieser kurzfristigen Sichtweise ist somit auch der politische Wille, an dem selektivvertraglichen Rabattsystem festhalten zu wollen, nachvollziehbar.

Die Mängel des Rabattvertragssystems offenbaren sich erst aus einer dynamischen Perspektive, d.h. einer Sichtweise, die Entwicklungen über einen mehrjährigen Zeitraum mit einbezieht. Ausgangspunkt sind dabei die sich infolge des Rabattvertragssystems ändernden Strukturen des generikafähigen Marktes. Das „Geschäftsmodell Generika“, das den Wettbewerb im entsprechenden Marktsegment in der Vergangenheit befördert hat, vollzieht sich wie in Abbildung 1 dargestellt, in einem Preisspielraum, der nach oben durch das „historische“ Festbetragsniveau (ggf. kombiniert mit Zuzahlungsbefreiungsgrenzen) und nach unten durch den niedrigsten ökonomisch rationalen Preis, d.h. einen Preis auf Grenzkostenniveau, limitiert wird. Durch die Rabattverträge und durch die Kombination verschiedener Co-Preisregulierungs-Mechanismen ist dieser Spielraum inzwischen - wie in der Abbildung exemplarisch dargestellt - deutlich reduziert worden, aber zumindest in einigen Segmenten noch vorhanden. Nur solange dies gewährleistet ist, kann ein Geschäftsmodell wie das der Generikaanbieter, welches maßgeblich auf dem Parameter Preis basiert, funktionsfähig bleiben und mithin die ihm zugeschriebenen positiven Wettbewerbskräfte freisetzen. Aufgrund der fortschreitenden Reduzierung des Preisspielraums durch ein Rabattsystem, das bei Preisen oberhalb des niedrigsten Preises de facto einen Marktausschluss nach sich zieht, wird dem Geschäfts- und Wettbewerbsmodell die Basis entzogen.

¹ Die Lage des Korridors lässt sich verändern, indem dieser im Ursprung des Koordinatensystems gedreht wird. Der Begriff der Breite bezieht sich auf den Winkel zwischen der Preisuntergrenze und der Erstattungspreis-Obergrenze.

Aus Anbietersicht ist es in dem beschriebenen Szenario mitunter rational, einen Zuschlag im Vergabeverfahren der Krankenkassen zu erzielen, indem strategische Preise angeboten werden, die so bemessen sind, dass sie auf Basis einer Gesamtkostenbetrachtung langfristig nicht kostendeckend sind (sog. Dumpingpreise). Dumpingpreise sind volkswirtschaftlich nicht wünschenswert und daher in Deutschland wie international gesetzlich verboten, können aber in einem Szenario, in dem für die Anbieter entsprechende Anreize gegeben sind, nicht unterbunden werden, da die Dumpingpreisgrenzen nur mit Hilfe von unternehmensinternen (nicht zugänglichen) Daten bestimmbar und somit justitiabel sind.

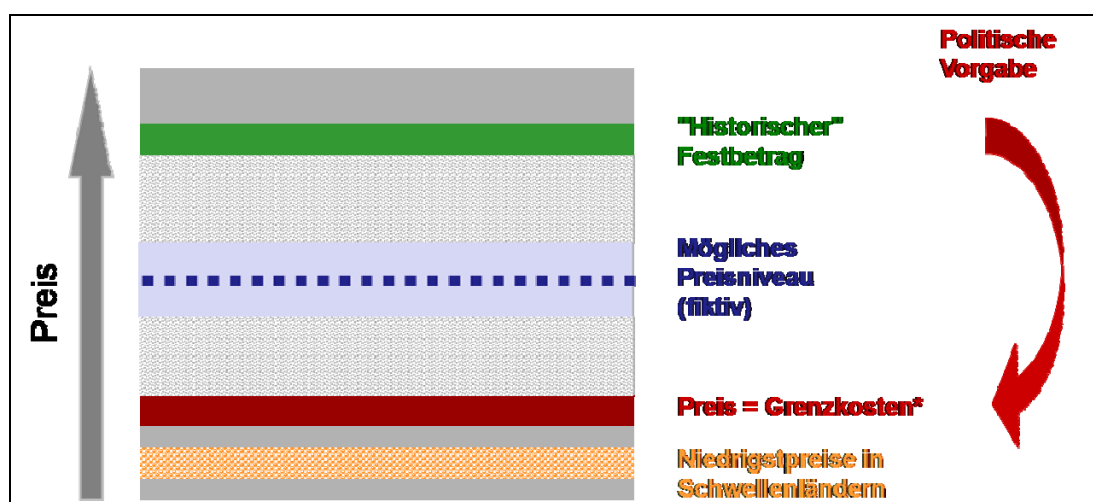


Abb. 1: Preisspielräume im Generikamarkt

Unter diesen Rahmenbedingungen führt das Rabattvertragssystem zu einem als ruinös zu charakterisierenden Unterbietungswettbewerb, dessen Folge eine unverhältnismäßige Erlöserosion und Marktkonzentration sowie die Verlagerung von Produktion in Billiglohnländer ist.²

Nicht nur die bereits verzeichnete Marktentwicklung und -konzentration, sondern auch wirtschaftstheoretische und wettbewerbspolitische Analysen machen deutlich, dass das System der Rabattverträge absehbar auf eine Oligopolisierung in wichtigen Segmenten des Generikamarktes zusteuert (Greß et al. 2009). Am Ende eines derartigen Prozesses ist mit Konstellationen zu rechnen, die aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive nicht wünschenswert sind, da sie mit Marktmacht einhergehen, den Wettbewerb zum Erliegen bringen und zu Preisen führen, die den Sparzielen der Kassen zuwiderlaufen. Diese Analyse wird auch durch das Bundeskartellamt geteilt (Heitzer 2008).

1.3 Auswirkungen auf die Arzneimittelversorgung

Nicht weniger wichtig als die ökonomischen Folgen sind die Auswirkungen, die das Rabattvertragssystem auf der Ebene der Versorgungsqualität zeigt. Auf kurze Sicht sind hier zuvorderst die bereits dokumentierten Complianceprobleme anzuführen, die auch in ihrer

² Letztgenannter Prozess ist bereits im Gange und wird von Managern Pharmazeutischer Unternehmen offensiv vertreten: "Betapharm will Marktpräsenz ausbauen". In: Handelsblatt. 30. März 2009, Nr. 62, S. 11.

gesundheitsökonomischen Dimension nicht unterschätzt werden sollten. In einer Untersuchung der KV Nordrhein werden gravierende Umstellungs- und Complianceprobleme durch einen Großteil der niedergelassenen Ärzte im Zusammenhang mit den Rabattverträgen dokumentiert (DocCheck 2008). In einer durch die AOK beauftragten Studie haben ein Viertel der Patienten angegeben, dass Probleme im Zusammenhang mit der Umstellung auf ein Rabattarzneimittel aufgetreten sind (WIdO 2009). Ebenfalls jeder vierte Patient nannte in einer Repräsentativbefragung des Instituts für Demoskopie Allensbach Umstellungsschwierigkeiten durch die Rabattarzneimittel. Überwiegend wurden hier von den Betroffenen unerwünschte Arzneimittelwirkungen aber auch Beeinträchtigungen der therapeutischen Wirkung genannt (Institut für Demoskopie Allensbach 2009). Rechenbeispiele und Studien zeigen zudem die medizinische Dimension und die bedeutende ökonomische Größenordnung einer Non-Compliance auf, wie sie durch das Rabattvertragssystem induziert werden kann (WHO 2003) (Heuer et al. 1999) (Ho et al. 2006) (Hulten E. et al 2006).³

Medizinisch wie ökonomisch werden die kurzfristigen Folgen bei weitem durch die mittel- bis langfristig zu erwartenden Effekte des Marktversagens im Rabattvertragssystem übertroffen. In diesem Zusammenhang kommen Auswirkungen zum Tragen, die unmittelbar den sich rabattbedingt verändernden Strukturen im generikafähigen Markt geschuldet sind. Schon im Verlauf des Konzentrationsprozesses führt die Erlöserosion und die Fokussierung auf den Preis als einzigen Wettbewerbsparameter zu einer abnehmenden Qualitätsorientierung im Hinblick auf das aktuelle Sortiment und generische Weiterentwicklungen. Hierzu zählen optimierte Darreichungsformen und Freisetzungsmechanismen, die positiven Einfluss auf die Compliance und die Lebensqualität der Verwender haben können. Zum Ende des Konzentrationsprozesses hin bestehen für die verbleibenden Hersteller weder Anreize noch ist der finanzielle Spielraum gegeben, um ein therapeutisches Angebot auf höchstem Niveau aufrechtzuerhalten und weiterzuentwickeln. Nicht zuletzt führt die Marktberreinigung auch unmittelbar durch die verminderte Anbieterzahl zu einer Einschränkung der therapeutischen Vielfalt (Kötting/May 2008).

³ Rechenbeispiele aus der nachfolgenden Arbeit: Semkowsky, C: Die gesundheitsökonomischen Auswirkungen durch fehlende Compliance der Anwender in der Arzneimitteltherapie am Beispiel der Rabattverträge. Diplomarbeit RFH Köln. 2009.

2 Grundlagen eines Alternativmodells

2.1 *Prämissen aus einem idealisierten Referenzmodell*

Das hier vorgestellte Alternativmodell zur Erstattungspreisbildung im Generikamarkt basiert in vier wesentlichen Eckpunkten auf Erkenntnissen eines theoretischen Idealmodells, welches hier als Referenz für die Ausgestaltung eines pragmatisch umsetzbaren Modells für den Generikamarkt herangezogen wird (May et al. 2009) (Greß et al. 2009). Demnach ist erstens festzustellen, dass Preise aus volkswirtschaftlicher Perspektive nicht nur zu hoch, sondern im Sinne eines ruinösen Preiswettbewerbs auch zu niedrig sein können. Der ruinöse Preiswettbewerb bezeichnet dabei den strategischen Einsatz von Dumpingpreisen zur Gewinnung von Marktmacht. Die zweite abgeleitete These lautet, dass die Erstattungspreisbildung indikationsbezogen und damit ggf. wirkstoffübergreifend zu erfolgen hat, wenn sie dem gesundheitsökonomischen und politischen Interesse an einer problembezogenen und effizienten Lösung der Erstattungs- und Preisbildungsproblematik im GKV-Markt Rechnung tragen soll. Es ist nicht nachvollziehbar und somit nicht glaubhaft vertretbar, dass Arzneimittel mit verschiedenen Wirkstoffen preislich nicht miteinander verglichen werden sollten, selbst wenn sie innerhalb derselben Indikation einen identischen therapeutischen Effekt haben und sich auch in anderen relevanten Eigenschaften nicht unterscheiden. Die dritte Prämisse, die wesentlich auf der oben skizzierten wettbewerbspolitischen Analyse beruht, sieht vor, dass das neu vorgeschlagene Regulierungssystem keine preisbedingten absoluten Erstattungsausschlüsse im Sinne eines exklusiven Marktzugangs (wie im derzeitigen Rabattvertragssystem) beinhalten darf. Viertens liegt dem vereinfachten Modell, das hier vorgestellt wird, ebenso wie dem ursprünglichen „Idealmodell“ der Gedanke zugrunde, dass der Präparatenutzen das maßgebliche Kriterium für die Legitimation einer bestimmten Höhe der Arzneimittelpreise bzw. für Preisunterschiede zwischen Präparaten sein muss, d.h. beispielsweise mehr Nutzen rechtfertigt einen höheren Preis. Dabei wird der Nutzen eines Arzneimittels in diesem Modell sowohl durch therapeutische als auch pharmakoökonomische Präparateigenschaften bestimmt.

2.2 *Grundidee des Erstattungspreis-Korridors*

Das konkrete Modell, mit dem die genannten Prämissen umgesetzt werden, sieht die Festlegung eines Korridors vor, in dem zwischen einer Ober- und einer Untergrenze die adäquaten GKV-Erstattungspreise der in einem Anwendungsgebiet relevanten Arzneimittel angesiedelt sind.

Die grafische Darstellung der Marktsituation bildet den Status quo, d.h. die tatsächlich am Markt befindlichen Präparate eines Indikationsgebietes bezogen auf die Parameter Preis und Packungsgröße, ab (Abb. 2).

Die Untergrenze des Erstattungspreis-Korridors wird rein deskriptiv aus der grafischen Darstellung des Marktbildes abgeleitet und definiert sich durch die Präparate mit dem niedrigsten relativen Preis respektive der günstigsten Preis-Mengen-Relation, die in der entsprechenden Indikationsgruppe am Markt verfügbar sind.

Die Obergrenze für den Erstattungspreis-Korridor, d.h. der Höchstbetrag bis zu dem Arzneimittel in der entsprechenden Gruppe uneingeschränkt erstattungsfähig sind, wird in dem Modell nutzenbasiert bestimmt. Durch die Festlegung der Erstattungspreis-Obergrenze auf einem bestimmten Niveau verbleibt je nach Höhe eine mehr oder weniger große Zahl von Präparaten in der uneingeschränkten GKV-Erstattungsfähigkeit. Präparate, deren Preis oberhalb der Erstattungspreis-Obergrenze liegen, sind ähnlich wie im derzeitigen Festbetragssystem für GKV-Versicherte nur durch eine Aufzahlung in Höhe der Differenz zwischen dem jeweiligen Präparatepreis und der durch den Korridor definierten Erstattungspreis-Obergrenze erhältlich.

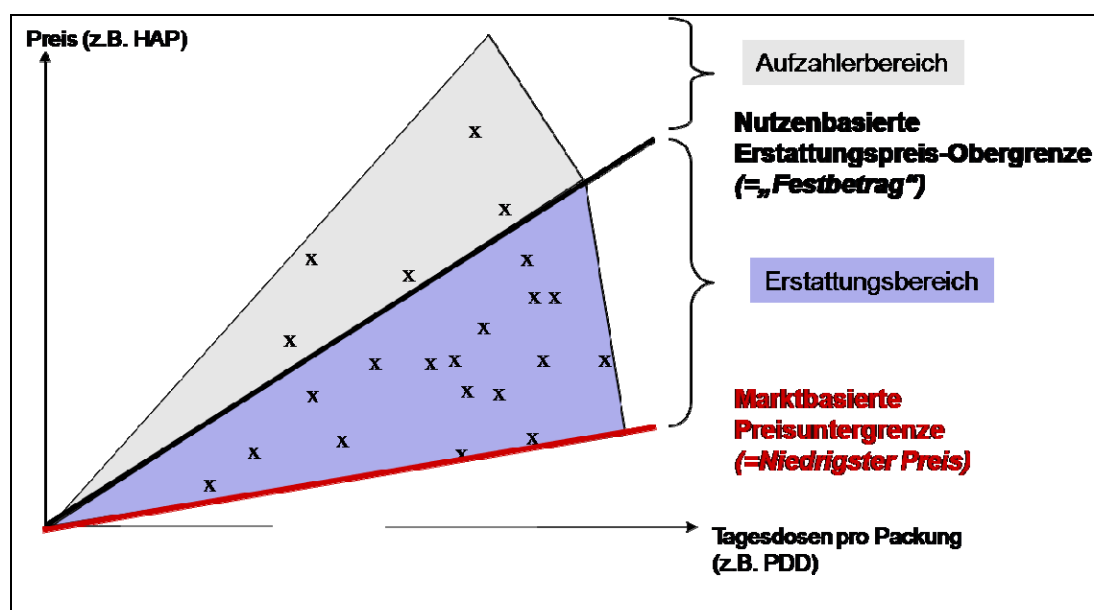


Abb. 2: Adäquate GKV-Erstattungspreise als Korridor

Die Erstattungspreis-Obergrenze respektive die – wie eingangs definierte - Höhe des Erstattungspreis-Korridors leitet sich, wie angedeutet, aus den therapeutischen und ökonomischen Eigenschaften der im potentiell relevanten Korridor liegenden Präparate ab (Abb. 3). Eine aus medizinischer Sicht hohe Relevanz therapeutischer Alternativen bzw. Unterschiede zwischen den Präparaten, die (zumindest für Patientensubgruppen) therapierelevant sind, kann die Einbeziehung auch solcher Präparate in den Korridor rechtfertigen, die bis zu einem gewissen Umfang oberhalb der preisgünstigsten Alternativen liegen. Neben den therapeutischen Präparateigenschaften können auch pharmakoökonomische Aspekte, die ein Präparat - ungeachtet eines vergleichsweise höheren Preises - als kosteneffektiv erscheinen lassen, ein Argument dafür sein, dieses Arzneimittel in den Erstattungspreis-Korridor einzubeziehen. Dies wäre z. B. der Fall, wenn durch die Einnahme eines teureren Arzneimittels Folgekosten im Krankenhaus im Vergleich zu anderen Arzneimitteln eingespart werden.

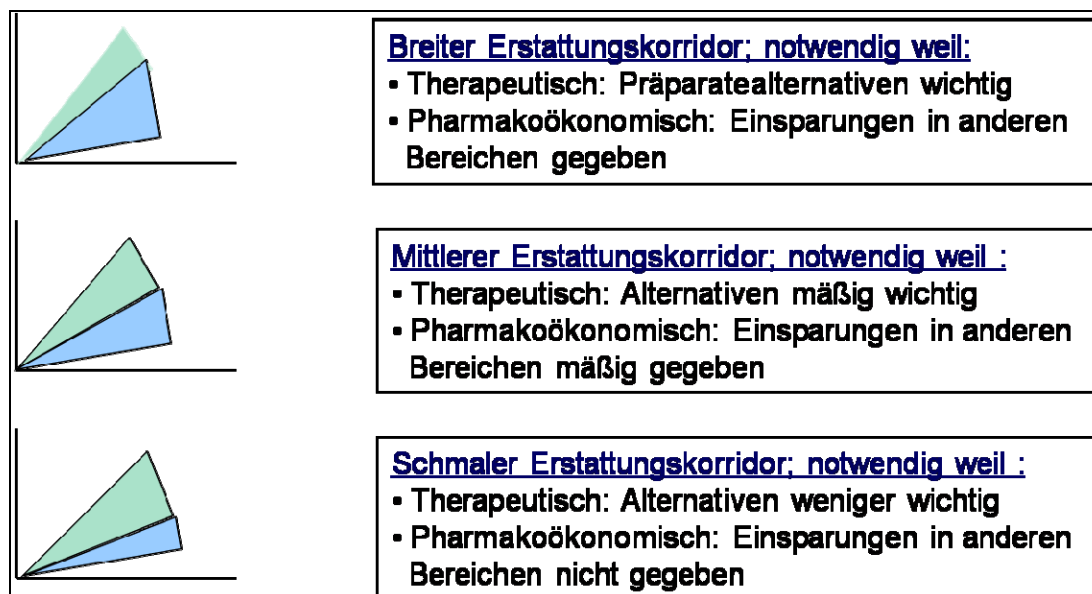


Abb. 3: Breite des Korridors „Adäquate Erstattungspreise“

2.3 Nutzenbewertung als Entscheidungsgrundlage

2.3.1 Nutzenbegriff

Der Nutzenbegriff, der der Bewertung der Arzneimittel in diesem Ansatz zugrunde liegt, beruht auf einer gesellschaftlichen Perspektive, wobei eine besondere Gewichtung den patientenrelevanten Aspekten und der GKV-Sicht beigemessen wird. Unter diesem Blickwinkel werden in den vorzunehmenden Nutzenbewertungen solche Eigenschaften einbezogen, die einem Präparat aus der o.g. Sicht einen Wert verleihen. In erster Linie sind dabei naturgemäß die therapeutischen Eigenschaften der Präparate maßgeblich.

Hinzu treten können auch pharmakoökonomisch relevante Präparateeigenschaften, sofern diese Ressourcen freisetzen, die im Rahmen des Gesamtsystems therapeutischen Nutzen stiften. Unter der gegebenen Ressourcenknappheit, gerade in der Arzneimittelversorgung, können Einsparungen, die mit Präparaten im Vergleich zu einer Therapiealternative erzielt werden, nutzenstiftend im o. g. Sinne eingesetzt werden. Der hiermit zusätzliche erzielbare therapeutische Nutzen ist somit diesen Präparaten zuzurechnen (May et al. 2009).

2.3.2 Nutzenkategorien

Zur Operationalisierung dieses Nutzenbegriffs wurden für den vorliegenden Ansatz primäre und sekundäre Nutzenkriterien definiert. Die Abgrenzung zwischen beiden Nutzenkategorien wurde hier in Anlehnung an die in Deutschland in der pharmapolitischen Diskussion etablierten Standards durchgeführt (Zenter et al. 2005). Entsprechende Beispiele für primäre und sekundäre Nutzenkriterien werden weiter unten genannt.

Eine einfache, den Erfordernissen des Generikamarktes angepasste, kategorisierende Nutzenbewertung soll die Grundlage sein, um in Kombination mit den ökonomischen Daten in diesem Modellrahmen die adäquate Höhe und Breite des Erstattungspreis-Korridors zu definieren. Das Verfahren der Nutzenbewertung selbst ist in mehrfacher Weise vereinfacht im Vergleich zu der aktuell durch das IQWiG definierten Nutzenbewertung (für innovative) Arzneimittel⁴. Die Vereinfachung ist eine pharmapolitische Vorgabe, die den speziellen Gegebenheiten des Generikamarkts Rechnung trägt. So handelt es sich hier um weitestgehend etablierte Wirkstoffe, deren Nutzenprofil i.d.R. vielfach dokumentiert ist. Hinzu kommt, dass im Gegensatz zu innovativen, patentgeschützten Präparaten, aufgrund der Anbieterzahl wirkstoffgleicher Präparate im Generikamarkt eine wichtige Voraussetzung für Wettbewerbsverhalten gegeben ist. Unter diesen Bedingungen kann auch mit einem vereinfachten Verfahren den zu fordernden wissenschaftlichen Standards wie folgt Rechnung getragen: Zunächst wird die Recherche in den einschlägigen biomedizinischen Datenbanken auf qualifizierte Reviews und HTAs beschränkt. Die Auswertung der für den Generikabereich zu erwartenden Vielzahl von Primärstudien kann dabei regelmäßig unterbleiben.

Dieses Vorgehen im Sinne eines „Rapid Assessment“ kann Informationsverluste zur Folge haben, was jedoch dem pharmapolitischen Ziel einer unaufwändigen Regulierung des Generikamarktes geschuldet und daher zunächst nicht vermeidbar ist. Es steht zu erwarten, dass sich diese Informationsverluste nicht auf primäre sondern auf sekundäre Nutzenparameter beziehen werden, da diese in Reviews zwar vielfach statistisch dokumentiert, in der Regel aber nicht systematisch bewertet werden. In Einzelfällen können unter Umständen bedeutende Auswirkungen dieses Informationsverlusts auftreten. Betroffene Hersteller, die Belege über entsprechende Datenmängel vorliegen haben, können diese im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens einbringen. Die eingebrachten Daten müssen den auch an die Nutzenbewertung zu stellenden Qualitätsanforderungen genügen und werden sodann in einem transparenten Verfahren durch die beauftragten Institutionen, z.B. auf Veranlassung des G-BA geprüft und ggf. berücksichtigt.

Um das Modell entsprechend der politischen Vorgabe noch weiter zu vereinfachen und es an die – somit auch entsprechend – reduzierten Anforderungen einer Kosten-Nutzen-Bewertung im Generikamarkt anzupassen, ist eine Verdichtung auf maßgebliche Eckpunkte bei der Nutzen- wie auch der Kostenbewertung und eine (beispielsweise dreigeteilte) Kategorisierung der jeweiligen Nutzenniveaus (Höhe des Korridors) vorzunehmen. Als weitere Vereinfachung könnte ein kurzfristiger Zeithorizont mit Blick auf die einzubeziehenden Kosten- und Nutzeneffekte für die Analyse gewählt werden.

2.3.3 Wirkstoffbezogene Nutzenunterschiede

Wenn die Nutzenunterschiede zwischen unterschiedlichen Wirkstoffen innerhalb einer Indikationsgruppe relativ groß ausfallen, sind Situationen denkbar, in denen ein einheitlicher Erstattungspreis-Korridor für mehrere Wirkstoffe nicht mehr adäquat erscheint. In diesen Fällen hätte

⁴ Darüber hinaus unterscheidet sich das hier beschriebene Verfahren auch durch den zugrundeliegenden Nutzenbegriff von der Methodik des IQWiG. Das IQWiG verwendet einen engeren Nutzenbegriff und beschränkt die Perspektive weitgehend auf die der GKV.

ein einheitlicher Korridor zur Folge, dass die Preisspielräume für Präparate mit vergleichsweise geringerem Nutzen zu groß würden. Um diesem Steuerungsproblem zu begegnen, sind wirkstoffbezogene Segmentierungen innerhalb des Korridors gegebenenfalls erforderlich. Die jeweiligen nutzenbasierten Erstattungspreis-Obergrenzen eines niedriger liegenden Korridors stellen dabei keine Preisbegrenzung nach unten für Präparate aus höher liegenden Korridoren dar. D. h. sie sind in diesem Sinne „nach unten hin durchlässig“. Demgegenüber werden Präparate, deren Preise oberhalb der jeweiligen nutzenbasierten Erstattungspreis-Obergrenzen liegen, nur bis zu dieser Grenze erstattet (Abb. 3). In der schematischen Abbildung bezieht sich der eingezeichnete Aufzählerbereich auf die Erstattungspreis-Obergrenze I, d. h. im Beispiel auf die gelb markierten Wirkstoffe. Der Aufzählerbereich für die grün bzw. die schwarz markierten Wirkstoffen beginnt bei den Erstattungspreis-Obergrenzen II bzw. III.

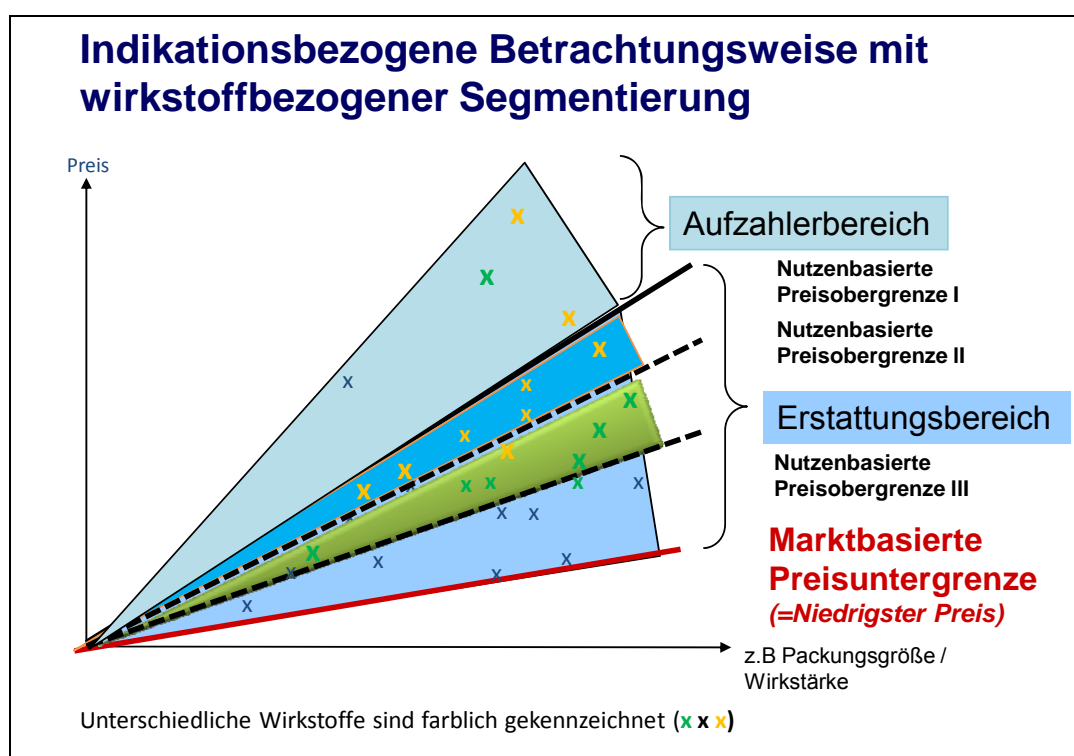


Abb. 4: Wirkstoffbezogene Segmentierung des Korridors

Der weiter unten beschriebene Entscheidungsalgorithmus setzt den hier definierten Nutzenbegriff und die beschriebenen Nutzenkategorien in Verfahrensschritte um, die durch ein hiermit beauftragtes Gremium (z. B. G-BA) in konkrete Entscheidungen über die Anzahl und Breite von möglichen Erstattungspreis-Korridoren umgesetzt werden können.

2.4 **Zusätzliche Entscheidungskriterien**

2.4.1 **Wettbewerbspolitischer Aspekt**

Strikt getrennt von diesem Nutzenbegriff und der Nutzenbewertung sind wettbewerbspolitische Aspekte zu sehen, die für eine Mindestzahl an Marktteilnehmern sprechen können. Das Wettbewerbsargument ist unabhängig von Präparateigenschaften sondern bezieht sich alleine auf den Erhalt eines funktionsfähigen Marktes. Es kann zum Tragen kommen, da auch bei fehlenden Nutzenunterschieden der Präparate eine Mindestzahl an Präparaten und somit Wettbewerbern erforderlich ist (Swedish Pharmaceutical Benefits Board 2006). Die Konkretisierung dieser Nebenbedingung beruht auf oligopoltheoretischen Erkenntnissen, die Eingang in das Gesetz gegen Wettbewerbsbeschränkungen (GWB) gefunden haben und dort formelhaft in Bezug auf Marktanteile und Anbieterzahlen formuliert sind⁵. Die Berücksichtigung des wettbewerbspolitischen Aspekts im Modell beruht auf der oben bereits dargelegten Erkenntnis, dass die Reduzierung des Wettbewerbs auf das Kriterium Niedrigpreise zu einem aus volkswirtschaftlicher und letztlich auch aus GKV-Perspektive nicht wünschenswerten Konzentrationsprozess auf der Anbieterseite des Generikamarktes sowie infolgedessen zu wettbewerbschädlicher Marktmacht führen kann.

2.4.2 **Aspekt der therapeutischen Vielfalt**

Der Nutzenbegriff und die Bewertungsperspektive, insbesondere die Betonung der patientenrelevanten Nutzenaspekte, die dem vorliegenden Ansatz zugrunde liegen, verlangen neben einer generalisierten Nutzenbewertung auch individuelle Unterschiede zwischen Patienten zu berücksichtigen. Infolgedessen findet der Aspekt der Therapievietfalt als weitere Nebenbedingung Eingang in das Modell und die Korridorbestimmung. Wenngleich die Nutzenbewertung mit Blick auf den „Standardpatienten“ keine Nutzenunterschiede zeigt, schließt dies nicht aus, dass im individuellen Fall Patienten unterschiedlich auf „nutzengleiche“ Präparate ansprechen.

Primär ist dieser Umstand mit Erkenntnissen der Pharmakogenetik und Pharmakogenomik zu erklären. Danach können genetische Determinanten identifiziert werden, die zu einer unterschiedlichen Metabolisierung von Arzneimittelwirkstoffen im menschlichen Körper führen und infolgedessen individuell zu Unterschieden bei der Arzneimittelwirkung und -toxizität (Pauli-Magnus 1974). Diese Erkenntnisse gelten prinzipiell für alle Arten von Arzneimittelwirkstoffen und können beispielsweise dazu führen, dass Präparate, die im statistischen Durchschnitt eine Überlegenheit gegenüber einer Therapiealternative ausweisen, im Einzelfall sowohl im Hinblick auf die Wirkung wie auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen negativ gegenüber dem Alternativpräparat zu bewerten sind. In einem gemeinsamen Dossier des BMG und des BfArM ist dieser Sachverhalt wie folgt formuliert: *„While the specific medicinal product may offer the best possible efficacy and safety to individual persons, it may not have a sufficient effect on another person suffering from the same*

⁵ § 19 des Gesetzes gegen Wettbewerbsbeschränkungen i.d.F. der Bekanntmachung vom 15. Juli 2005 (BGBl. I S. 2114), das zuletzt durch Art. 13 Abs. 21 des Gesetzes vom 25. Mai 2009 (BGBl. I S. 1102) geändert worden ist

disease, or may even cause harm.“ (Federal Ministry of Health/Federal Institute for Drugs and Medical Devices – BfArM - 2007).

Neben diesen naturwissenschaftlich begründeten Gegebenheiten können auch psychologische Aspekte für den einzelnen Patienten im Hinblick auf die Arzneimittelwirkung insbesondere aber auch hinsichtlich der Compliance relevant sein und somit eine generalisierte Nutzenbewertung bezogen auf dieses Individuum in Frage stellen. Die genannten Überlegungen rechtfertigen es, der therapeutischen Vielfalt im Rahmen eines auf Patientennutzen bezogenen Modellansatzes einen eigenen Wert beizumessen und diesem auch bei der Definition des Korridors im hiesigen Modell Rechnung zu tragen. Für die praktische Umsetzung bedeutet dies, dass Therapievietfalt neben dem Wettbewerbsaspekt gleichfalls einen Korridor von erstattungsfähigen Arzneimitteln oberhalb der niedrigstpreise legitimieren kann.

3 Methodik zur Definition des Erstattungspreis-Korridors

3.1 Markterhebung und -darstellung

Die grafische Darstellung der Marktsituation in einem Indikationsgebiet anhand der Parameter Preis und Packungsgröße bildet die Basis des vorliegenden Erstattungspreis-Korridor-Modells. Die Abgrenzung des relevanten Marktes in einem zu untersuchenden Indikationsgebiet erfolgt über die Auswahl der Präparate, die gemäß ihrer Zulassung für die Behandlung der entsprechenden Indikation im Markt verfügbar sind. Nicht erstattungsfähige Arzneimittel werden bei der Erhebung des Marktbildes nicht berücksichtigt.

Die grafische Darstellung der Marktsituation bildet den Status quo, d. h. die tatsächlich am Markt befindlichen Präparate eines Indikationsgebiets bezogen auf die Parameter Preis und Packungsgröße ab (Abb. 2). Der auf der Ordinate abgetragene Preis entspricht dabei dem Herstellerabgabepreis (HAP), da dieser gemäß der pharmapolitischen Zielsetzung Gegenstand der Regulierung durch den Gesetzgeber ist. Das Abstellen auf den Apothekenverkaufspreis (AVP) würde bedingt durch den fixen Apothekenzuschlag von 8,10 EUR eine systematische Benachteiligung von Kleinpackungen und niedrigdosierten Präparaten nach sich ziehen. Zudem ist die vom Gesetzgeber selbst definierte Apothekenspanne nicht Gegenstand der mit diesem Modell vorgeschlagenen Regulierung und ist ihrerseits von den zu regulierenden Arzneimittel-Herstellern nicht beeinflussbar. Als Maß für die auf der Abszisse abgetragene reale Packungsgröße kommen grundsätzlich verschiedene Konzepte zur Angabe der Tagesdosis in Betracht. Denkbar sind hier die in der Fachinformation angegebene mittlere Tagesdosis, die DDD (Daily Defined Dose) sowie die PDD (Prescribed Daily Dose) pro Packung. Die PDD wird auf Basis von Verordnungsdaten berechnet und spiegelt somit die Versorgungsrealität wieder. Hierin unterscheidet sie sich von der DDD, die eine idealisierte Dosierung angibt (Wasem/Bramlage 2009).

Um einer Strategieanfälligkeit der Preisuntergrenze vorzubeugen, kann ähnlich wie im Festbetragssystem eine auf Marktanteile bezogene „Dummy-Grenze“ vorgesehen werden.⁶ Dies bedeutet, dass Präparate, deren Marktanteil eine bestimmte Mindestgrenze nicht überschreitet, nicht für die Festlegung der Preisuntergrenze herangezogen werden. Auf diese Weise wird verhindert, dass Seitens der Hersteller Präparate eingeführt werden, die keine Marktrelevanz (z.B. aufgrund von sehr geringen Produktions- und Lieferzahlen) erlangen sondern ausschließlich dazu dienen, Erstattungspreis-Korridore strategisch zu manipulieren. Eine erweiterte Vorkehrung gegen die Manipulierbarkeit der Preisuntergrenze, die zudem eine Mindestversorgung durch Arzneimittel im Niedrigstpreissegment sicherstellt, könnte dadurch vorgesehen werden, dass die Preisuntergrenze als lineare Regression der (z. B.) sechs niedrigstpreisigen Präparate im Markt ermittelt wird, wobei jeweils zwei Präparate aus den Packungsgrößen N1, N2, N3 berücksichtigt werden sollten um unerwünschte Packungsgrößen-Effekte auszuschalten.

⁶ Festbeträge für Arznei- und Verbandmittel: § 35 Abs. 5, S. 6 SGB V

3.2 Operationalisierung der Entscheidungskriterien

3.2.1 Definition der Korridorkategorien

Maßgebliche Basis zur Bestimmung der Breite des Erstattungspreis-Korridors und für die Frage, wie viele Korridore in einer Indikationsgruppe anzulegen sind, sind die Ergebnisse der vorausgegangenen Nutzenbewertung. Da die Ergebnisse der Nutzenbewertung vielfach nicht zu einer kardinal messbaren Größe aggregiert werden können - zumindest dort, wo das QALY-Konzept aufgrund der jeweiligen Studienlage nicht angewendet werden kann -, müssen die Ergebnisse in eine ordinale Darstellung überführt und auf dieser Basis in eine Entscheidung bzgl. des Korridors transformiert werden. Ein streng mathematisch darstellbarer Zusammenhang zwischen Nutzen und Preislinien kommt aus dem genannten Grund nicht in Betracht.

Um gleichwohl über einen einfachen und pragmatischen Ansatz zur Festlegung der Korridore zu verfügen, wurde ein Entscheidungsalgorithmus entwickelt, der sukzessive die Frage nach der Anzahl der Korridore und nach deren Breite beantwortet. Dabei kommen prinzipiell drei Korridor-Kategorien in Betracht: schmal, mittel und breit. Welche Korridor-Kategorie im konkreten Fall relevant ist, ist abhängig von der Qualität der Nutzenunterschiede. Diese wird nach „primären“ und „sekundären“ Nutzenkriterien differenziert. Als primäre Nutzenkriterien kommen „harte“ Endpunkte in Betracht, die auch nach dem heutigen Stand der gesundheitswissenschaftlichen Diskussion in Deutschland anerkannt sind. Beispiele hierfür können sein: Heilungsraten, Mortalität, Verbesserung der Symptomatik und schwere UAW. Sekundäre Nutzenkriterien sind eher „weiche“ Indikatoren, die u.U. nur für Teile der Anwenderpopulation relevant sind und auch nach dem methodischen Standard des IQWiG (allenfalls) als nachgeordnete Aspekte anerkannt sind. Hierzu zählen beispielsweise: Patientenzufriedenheit, Darreichungsform/Compliance, leichtere UAW und sektorübergreifende pharmakoökonomische Kriterien. Der Katalog der für eine Indikationsgruppe jeweils relevanten Nutzenkriterien ist im Einzelfall und nach Anhörung von Experten und Marktbeteiligten in einem transparenten Verfahren mit Stellungnahmemöglichkeit aller Beteiligten festzulegen.

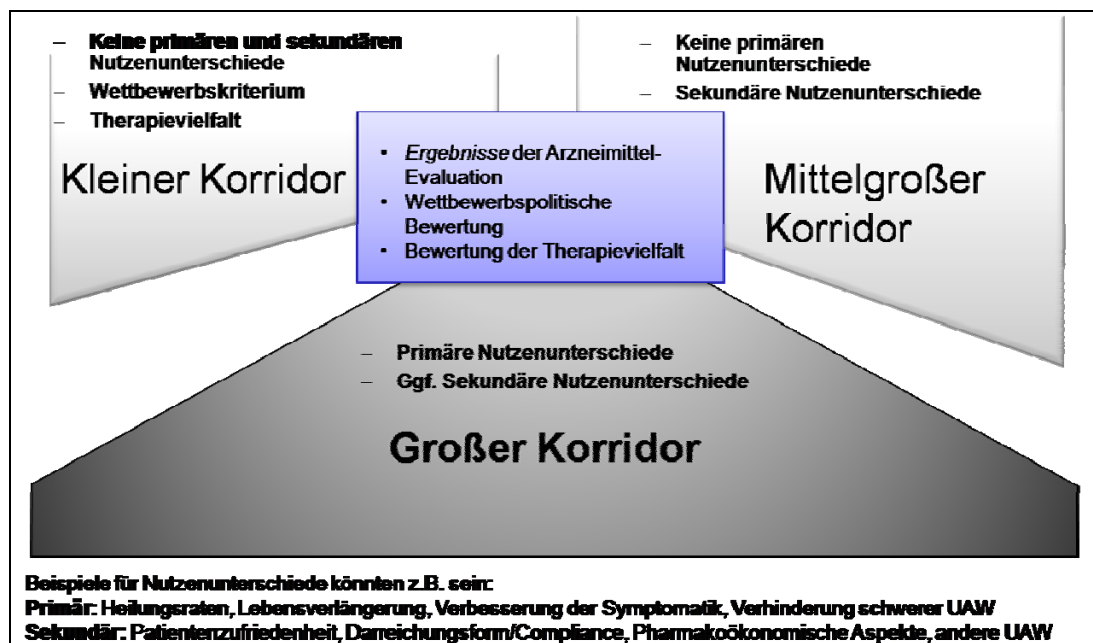


Abb. 5: Bestimmungskriterien der Korridor-Kategorien

Wie in Abb. 5 dargestellt, ist ein breiter Erstattungspreis-Korridor immer nur dann angezeigt, wenn dies sowohl durch primäre und ggf. zusätzlich sekundäre Nutzenunterschiede legitimiert ist. Sofern lediglich sekundäre Nutzenunterschiede zwischen den Präparaten innerhalb einer Indikationsgruppe vorliegen, spricht dies für einen mittleren Korridor. Sind keine Nutzenunterschiede ersichtlich, ist durch das Modell lediglich ein schmaler Erstattungspreis-Korridor oberhalb der Preisuntergrenze legitimiert, der maßgeblich durch das Wettbewerbskriterium sowie durch das Kriterium der therapeutischen Vielfalt begründet ist.

Die Definition von „schmal, mittel, breit“ ist nicht indikationsübergreifend, sondern hängt von der Bandbreite der in einer Indikation gegebenen Preis- und Nutzenunterschiede ab. Zusätzliche Hinweise zur Konkretisierung kann auch die Modellprämisse der Ausgabenneutralität liefern. In Abhängigkeit davon kann z.B. ein gewichteter Mittelwert der Preise gebildet werden, auf dessen Grundlage prozentuale Zuschläge die Größe des Korridors bestimmen.

3.2.2 Marktbasierte Bestimmung der Winkelgrößen für die drei Korridorkategorien

Bei Anwendung des Preiskorridormodells ist neben der Definition der Kriterien und der Methodik zur Bestimmung der Größenkategorie des Korridors (schmal, mittel, breit) auch zu konkretisieren, welche Winkelgröße zwischen der Preisuntergrenze und der Preisobergrenze jeweils diesen Korridorkategorien zuzuordnen ist. D. h., es ist festzulegen, was in einem Teilmarkt jeweils unter schmal, mittel und breit zu verstehen ist. Diese Festlegung kann nicht unabhängig von der Betrachtung der Situation des jeweiligen Teilmarktes respektive des betrachteten Indikationsgebietes erfolgen, da hierbei die Bandbreite der innerhalb einer Indikation gegebenen Preis- und Nutzenunterschiede heranzuziehen ist. In Abhängigkeit der Streubreite dieser Parameter in einem Teilmarkt wäre eine marktunabhängige einheitliche Festlegung der Winkelgrößen in einer nicht beabsichtigten Weise mit unterschiedlich rigiden Ausschlusskriterien und Steuerungsanreizen

verbunden. Von der hier gesuchten methodischen Vorgehensweise ist zu fordern, dass sie durch ihre Transparenz und Willkürfreiheit legitimiert und justitiabel, sehr einfach und zudem mit den intendierten Steuerungs- und Anreizmechanismen des Modells kompatibel ist. Die geforderte Willkürfreiheit kann gleichwohl nicht beinhalten, dass das gewählte Verfahren frei von normativen Entscheidungen ist bzw. dass die Wahl des Verfahrens selbst bereits ein normatives Urteil enthält. Dies gilt für alle heute etablierten Verfahren, beispielsweise die Regressionsgleichung des Festbetragsverfahrens ebenso wie für jedes hier zur Diskussion stehende Verfahren.

Vor diesem Hintergrund kommen prinzipiell zwei verschiedene Grundansätze in Betracht, um die Größe der Korridor Kategorien zu definieren. Erstens sind methodische Ansätze denkbar, die sich unmittelbar auf pharmapolitisch intendierte Einspar- oder Steuerungsziele im Arzneimittelmarkt berufen. Konkret können dies Ansätze sein, die im Hinblick auf die erzielbare Marktwirkung Bezug auf heute etablierte Steuerungsmechanismen wie Festbetragshöhen, Zuzahlungsbefreiungsgrenzen u.ä. nehmen. Auch die Prämisse, durch Umstellung auf das Modell eine Ausgabenneutralität bezogen auf einzelne Teilmärkte oder den Gesamtmarkt der generikafähigen Arzneimittelversorgung sicherzustellen, kann die Kalkulationsbasis für diese Herangehensweise sein.

Die zweite Art von Ansatz liegt darin, auf mathematische Größen Bezug zu nehmen, die ebenso wie bei der Regressionsgleichung der Festbeträge aus der Marktsituation abgeleitet werden. Hierzu könnten beispielsweise die Preis-Mengen-Relationen anhand gewichteter Mittelwerte linear abgebildet werden. Sodann könnten die oberen und unteren Korridorbegrenzungen jeweils für die drei Kategorien (schmal, mittel, breit) anhand prozentual definierter Abweichungen um den Mittelwert respektive durch statistische Streuungsmaße, z. B. Quantile wie den Median oder das Quartil (Q.25, Q.5, Q.75) bestimmt werden.

Mit den Grundgedanken des Modells sind an dieser Stelle verschiedene Ausgestaltungsmöglichkeiten sowohl des ersten wie auch des zweiten Ansatzes vereinbar. Entscheidend nicht zuletzt für die Justiziabilität und Transparenz des Verfahrens ist, dass im Rahmen der Fortentwicklung und Umsetzung des Modells eine für alle Arzneimittelgruppen geltende Entscheidung für eines der möglichen Verfahren getroffen wird.

3.2.3 Entscheidungsalgorithmus

Der Entscheidungsalgorithmus, der einem Gremium, z.B. im heutigen System dem G-BA, als praktische Entscheidungsgrundlage dienen kann ist in Abb. 6 dargestellt. Zunächst wird die Frage gestellt, ob die Nutzenbewertung innerhalb der Indikation zwischen den verschiedenen Wirkstoffgruppen (ATC-Code 4. Ebene, DIMDI 2009), bezogen auf primäre Kriterien, Unterschiede ergeben hat. Ist dies nicht der Fall, wird für die gesamte Indikationsgruppe ein einheitlicher Korridor festgelegt, der in Abhängigkeit sekundärer Kriterien schmal oder mittelgroß ausfallen kann.

Liegen dagegen primäre Nutzenunterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffgruppen vor, so werden dem gemäß mehrere Korridore (zumindest zwei) bestimmt. Innerhalb jedes Korridors der jeweils eine oder mehrere Wirkstoffgruppen umfassen kann, wird wiederum die Frage nach primären

Nutzenunterschieden gestellt. Liegen hier ebenfalls primäre Nutzenunterschiede vor, spricht dies für die Bildung eines breiten Korridors.

Liegen jeweils innerhalb eines Korridors keine primären Nutzenunterschiede vor, wird die Frage nach sekundären Nutzenunterschieden gestellt. Liegen diese vor, wird ein mittelgroßer Korridor gebildet. Liegen keine sekundären Nutzenunterschiede vor, wird unter Bezug auf das Wettbewerbskriterium und das Kriterium der therapeutischen Vielfalt ein schmaler Korridor gebildet.

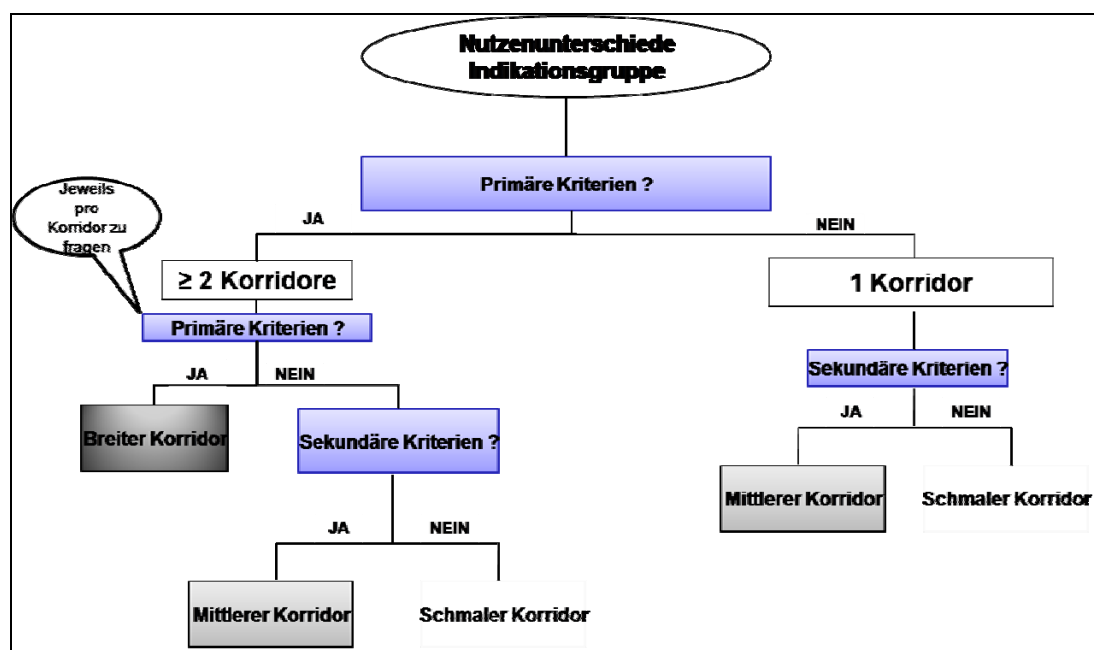


Abb. 6: Entscheidungsalgorithmus zur Bestimmung des Erstattungspreis-Korridors

3.2.4 Nutzenabhängige Korridor-Hierarchie

Im Idealfall - und regelmäßig auch im Normalfall - wird in vielen Indikationsgebieten das Preisgefüge der Wirkstoffgruppen untereinander tendenziell auch die Leistungsfähigkeit der Präparate gemäß der relevanten Nutzenparameter widerspiegeln. Theoretisch ist aber auch der Sonderfall denkbar, dass Wirkstoffgruppen mit unterlegenem Nutzenprofil – nicht nur bezogen auf einzelne Präparate, sondern systematisch – höherpreisig im Vergleich zu Präparaten einer nutzenstärkeren Wirkstoffgruppe sind. Für diesen Fall ist als Nebenbedingung zu fordern, dass sich das ordinale Ergebnis der Nutzenbewertung strikt in der Anordnung der Korridore niederschlägt. Konkret heißt dies, dass, unabhängig von der Marktsituation, nutzenschwächeren Präparaten kein relevanter Erstattungspreisspielraum oberhalb der Preisuntergrenze des nutzenstärkeren Wirkstoffkorridors zugestanden werden darf.

4 Auswirkungen des Modells auf den Markt

4.1 Marktstruktur und Marktverhalten

In dem beschriebenen Modellszenario besteht im Ergebnis zwischen einer marktbasierten Preisuntergrenze und einer nutzenbasierten Erstattungspreis-Obergrenze ein Korridor, innerhalb dessen sich generischer Preiswettbewerb entfalten kann und in dem für den verordnenden Arzt jenseits des Niedrigstpreiskriteriums ein therapeutischer Freiraum erhalten bleibt. Um auf der Anbieterseite den Anreiz für ein wettbewerbliches Preisverhalten zu gewährleisten, sieht das Modell vor, innerhalb des Korridors eine prozentuale Zuzahlung in Abhängigkeit des Arzneimittelpreises als Steuerungsinstrument zu verwenden. Würde hingegen auf jegliche Steuerungsinstrumente innerhalb des Korridors verzichtet, wäre damit ein nicht beabsichtigter Anreiz für die Hersteller geschaffen, ihre Präparate grundsätzlich nahe bei oder auf der Erstattungspreis-Obergrenze anzusiedeln. Umgekehrt hätte ein Steuerungsinstrument, das einen dominierenden Anreiz zur Preissenkung bietet bzw. anderenfalls den faktischen Marktausschluss bedingt, zur Folge, dass sich alle Präparate auf der Preisuntergrenze befänden, und somit gleichfalls der Preisspielraum für den generischen Wettbewerb auf Null reduziert würde. Dem Anliegen, einen Wettbewerbsspielraum zu erhalten, würde daher die Einführung eines „drastischen“ Steuerungsinstruments im Korridor nicht gerecht.

Die Umsetzung des skizzierten Modells würde die ausschließliche Preisfokussierung des Wettbewerbs, die dem Rabattvertragssystem innewohnt, zugunsten eines Qualitätswettbewerbs verschieben. Qualität bedeutet dabei Nutzen im Sinne des hier zugrunde liegenden Nutzenbegriffs. Da die Zahlungsbereitschaft der Solidargemeinschaft, die ihren Ausdruck in der Höhe und Breite des Korridors findet, unmittelbar vom relativen Nutzen der Produkte, bewertet aus Sicht eben dieser Solidargemeinschaft, resultiert, sind Arzneimittel-Hersteller, die nach einem hohen Marktanteil und einem adäquaten Preis streben, mithin incentiviert, möglichst nutzenstiftende Arzneimittel zu vermarkten. Aus statischer Analyseperspektive bedeutet dies, dass die Anbieter bestrebt sein werden, den Nutzen ihrer Präparate zu belegen und überdies die bestmögliche, d.h. nutzenmaximierende Anwendung ihrer Präparate zu fördern (z. B. im Sinne eines umfassenden Arzneimittelmanagements). Aus dynamischer Perspektive bietet das Modell Anreize, die Innovationsanstrengungen auf Produkteigenschaften und therapeutische Fortschritte zu lenken, die den von der Solidargemeinschaft vorgegebenen Nutzenkriterien entsprechen. Auf diese Weise würde ein solches Modell positive Beiträge zur statischen und dynamischen Effizienz der Arzneimittelversorgung leisten.

Trotz der stärkeren Betonung der Wettbewerbsparameter Qualität bzw. Nutzen wird dem Preiswettbewerb, der auf der freien Preissetzung jedes einzelnen Herstellers beruht, in dem vorgeschlagenen Ansatz ein hoher Stellenwert eingeräumt. Die Schaffung eines Korridors, in dem sich dieser Preiswettbewerb, beflügelt durch die Steuerungswirkung einer Zuzahlung, entfalten kann, ist dabei die Leitidee des Vorschlags. Auf mittlere und längere Sicht wird dies als maßgebliche Voraussetzung für den Erhalt funktionsfähiger wettbewerblicher Strukturen angesehen. Ein selektivvertraglicher Ansatz wie das Rabattvertragssystem kann zwar auf kurze Sicht den gewünschten Preisdruck und - zumindest vordergründig - Einsparungen erzielen, erkaufte diese aber

schon auf mittlere Sicht mit Effizienzverlusten auf der Ebene der Wettbewerbs- und der Versorgungsqualität.

4.2 Fiskalische Auswirkungen des Modells auf GKV und Patienten

Eine finanzielle Mehrbelastung der Patienten durch ein erhöhtes Zuzahlungsvolumen sieht das Modell nicht vor. Präparate innerhalb des Erstattungspreis-Korridors können mit einer prozentualen Zuzahlung belegt werden, die in ihrer Höhe (Prozentsatz) ggf. einer Obergrenze (Euro) und Sozialklauseln (Ausnahmetatbestände) so ausgestaltet sein kann, dass sie aufkommensneutral gegenüber dem Status quo ist.

Das hier beschriebene Alternativmodell zielt in erster Linie auf die Preisverhältnisse der am Markt befindlichen Präparate untereinander ab. Aussagen über das Niveau der absoluten Arzneimittelpreise und der daraus i.V.m. der Mengenkomponeute resultierenden Arzneimittelausgaben der GKV sind aus dem Modell nur abzuleiten, wenn bestimmte Zusatzannahmen getroffen werden. Insofern ist der Vorschlag prinzipiell mit höheren oder auch niedrigeren politisch vorgegebenen Ausgabenniveaus bzw. Einsparvolumina vereinbar. Insbesondere ist auch ein für die GKV aus der statischen Perspektive, d.h. bezogen auf den Zeitpunkt der Umstellung, ausgabenneutraler Übergang auf das Modell möglich und wäre im Sinne der politischen Machbarkeit als opportun anzusehen. Wenn sich in einer dynamischen Perspektive Veränderungen des ärztlichen Ordnungsverhaltens ergeben, kann dies ggf. zu höheren, aber auch zu niedrigeren Ausgaben führen. Die Verschiebungen des Ordnungsverhaltens, die z.B. aus der gesteigerten Transparenz der Marktteilnehmer bezüglich der Nutzenverhältnisse der relevanten Präparate resultieren könnten, können im Sinne einer verbesserten Versorgungsqualität gewünscht sein. Sofern sich hieraus ausgabenrelevante Effekte ergeben, sind diese zu bewerten und können ggf. mit den Mechanismen des Modells gesteuert werden.

5 Praktische Umsetzbarkeit des Modells

Beispiele aus dem Ausland, insbesondere aus Skandinavien (Swedish Pharmaceutical Benefits Board 2006) (Pharma Industry Finnland 2008), machen deutlich, dass selbst eine flächendeckende Umsetzung eines vergleichbaren Kosten-Nutzen-Ansatzes möglich ist. Der zu leistende Evaluationsaufwand wäre unter arbeitsökonomischen und pragmatischen Gesichtspunkten an die jeweiligen Marktsegmente und deren wirtschaftliche Bedeutung zu adaptieren und sukzessive abzuarbeiten.

Der institutionelle und finanzielle Aufwand, der mit diesem Ansatz einhergeht, übersteigt auf der übergeordneten Verwaltungsebene den heute in Deutschland betriebenen Bewertungs- und Steuerungsaufwand in der Arzneimittelversorgung. Rechnet man jedoch die Transaktionskosten, die mit der aufwändigen Vorbereitung und Umsetzung von Arzneimittelrabattverträgen auf Ebene der Marktbeteiligten (Arzneimittel-Hersteller, Krankenkassen, Apotheken, Ärzte und Patienten) einhergehen, gegen hier erzielbare Einsparpotentiale auf, verändert sich diese Bilanz (Abb. 7). So wurden nach Angaben des BMG durch Rabattverträge im Jahr 2008 ca. 310 Mio. EUR von den Krankenkassen eingespart. Dies entspricht weniger als einem Prozent der gesamten GKV-Arzneimittelausgaben. Dem steht alleine auf der Apothekenebene ein zusätzlicher Verwaltungsaufwand von ca. 650 Mio. EUR entgegen (Apotheke Adhoc 2009). Die Apotheker reklamieren z.Z. erfolgreich die „Rückerstattung“ dieser Aufwendungen und schließen derzeit mit unterschiedlichen AOKen, zur Umsetzung deren Rabattverträge, entsprechende „Compliance-Vereinbarungen“ ab. Auf diese Weise steht den gewährten Rabatten nicht nur kalkulatorisch, sondern auch faktisch eine Buchungsposition gegenüber (Abb. 7).

Weitere Kostenfaktoren, die aus sozialer bzw. gesellschaftlicher Sicht im Hinblick auf die Bewertung des Rabattvertragssystems in Rechnung zu stellen sind, sind in der Abbildung exemplarisch dargestellt. Die entsprechenden Kostenarten sind regelmäßig als intangibel zu charakterisieren, da diese Kostenarten entweder bezogen auf nicht monetäre Einheiten kaum exakt zu messen sind (Beispiel Compliance) und/oder ihre Bewertung in monetären Einheiten an methodischen oder ethischen Schwierigkeiten (z.B. Patientenzufriedenheit, Versorgungszugang) scheitert. Unabhängig von ihrer fehlenden Messbarkeit sind die intangiblen Effekte allerdings gerade aus einer Patienten- oder Gesellschaftsperspektive - häufig, wie die genannten Beispiele zeigen - von erstrangiger Bedeutung und sind daher bei der Bewertung des Rabattvertragssystems in Relation zu dem hier dargestellten Ansatz nicht außer Acht zu lassen.

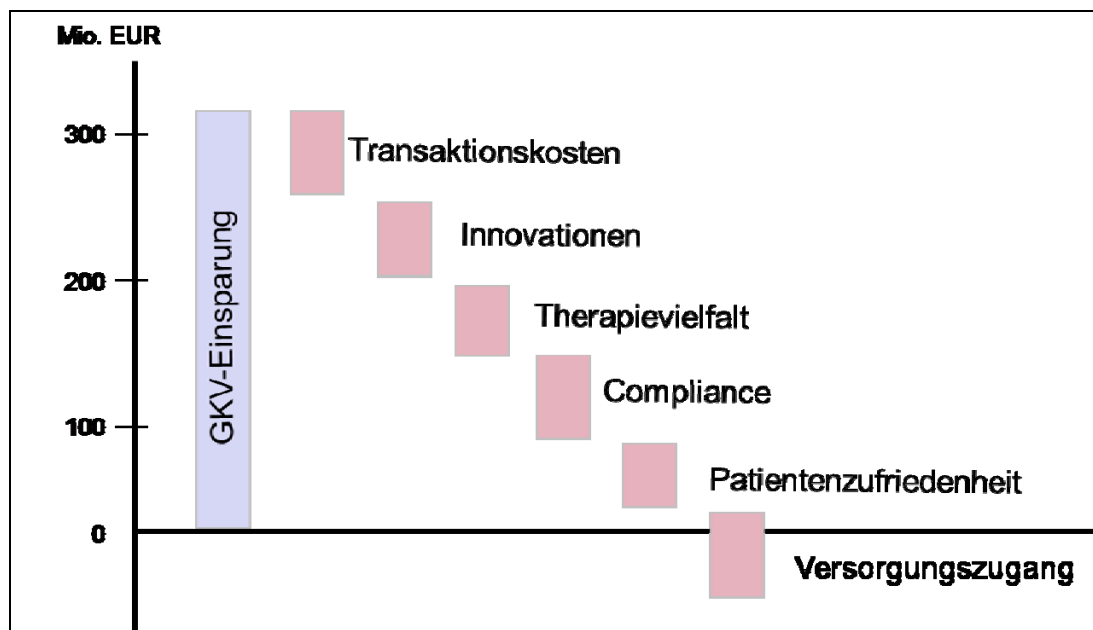


Abb. 7: Einspareffekte und soziale Kosten der Rabattverträge

In Anbetracht eines jährlichen Ausgabenvolumens von rund 26 Mrd. Euro - und des hierin von Experten vermuteten Steuerungs- und Wirtschaftlichkeitspotentials - dürften sich die Verfahrenskosten durch das vorgeschlagene System in Relation zu den - eben durch das neue System - erzielbaren Qualitäts- und Effizienzgewinnen als rentable Investition erweisen. Die Institutionen und Instrumentarien, die eine solche Idee in die Praxis umsetzen könnten, sind in Deutschland bereits vorhanden und wären ggf. entsprechend zu beauftragen.

Literaturverzeichnis

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2009. Köln 2009. Im Internet abrufbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd.htm>

DocCheck Online Studie: Rabattverträge und Präparatsubstitution. DocCheck Medical Services GmbH. Köln, 2008.

Federal Ministry of Health/Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Joint Publishers), Pharmaceutical Innovation: Possibilities and limits of personalised medicines, Dossier, Bonn, Germany, 11 - 12 June 2007, S. 4.

Festbeträge für Arznei- und Verbandmittel: § 35 Abs. 5, S. 6 des Sozialgesetzbuchs (SGB) Fünftes Buch (V) Gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) vom 20. Dezember 1988 (BGBl I S. 2477), zuletzt geändert durch Gesetz vom 21. Dezember 2008 (BGBl I S. 2940).

Gesetz gegen Wettbewerbsbeschränkungen i.d.F. der Bekanntmachung vom 15. Juli 2005 (BGBl. I S. 2114), das zuletzt durch Art. 13 Abs. 21 des Gesetzes vom 25. Mai 2009 (BGBl. I S. 1102) geändert worden ist.

Greß, S./C. Kötting/U. May/J. Wasem (2009). "Rabattverträge in der gesetzlichen Krankenversicherung – Auswirkungen einer Oligopolisierung des generikafähigen Arzneimittelmarkts." Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 14: DOI 10.1055/s-0028-1109188, S. 237-242.

Heitzer B.: Prinzipien des Wettbewerbs im Gesundheitswesen aus Sicht des Bundeskartellamtes. Rede anlässlich der Jahresversammlung des Bundesverbands der Arzneimittel-Hersteller e. V. am 24. September 2008 in Berlin.

Heuer, H./Heuer, S./ Lennecke, K.: (Compliance in der Arzneitherapie, 1999): Compliance in der Arzneitherapie - Von der Non-Compliance zu pharmazeutischer und medizinischer Kooperation, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1999.

Ho, M. et al.: (Impact of Medication Therapy Discontinuation on Mortality After Myocardial Infarction, 2006): Impact of Medication Therapy Discontinuation on Mortality After Myocardial Infarction, Archives of Internal Medicine; 166 (17): 1842-7, 2006.

Hulten, E. et al.: (The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, 2006): The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, Archives of Internal Medicine, 166 (17): 1814-21, 2006.

IMS Health, Medieninformation vom 22. Juli 2009: GKV-Ausgaben bei Arzneimitteln im ersten Halbjahr 2009 mit moderatem Zuwachs, Frankfurt 2009

Institut für Demoskopie Allensbach, Repräsentativbefragung 'Gesundheits- und Arzneimittelversorgung' im Auftrag des Bundesverbandes der Arzneimittelhersteller, Allensbach 2009

Kötting, C., May, U., Rabattverträge - Risiken und Nebenwirkungen: Wieviel sind Compliance, Therapieviefalt und -fortschritt wert?, in: DAZ, 148. Jahrg., Nr. 29, 17. Juli 2008, S. 77-81.

May, U./C. Kötting/L. Klauke/S. Greß/J. Wasem (2009). "Kosten-Nutzen-Bewertung als Basis einer zentralen Preisregulierung für verschreibungspflichtige Arzneimittel." Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 14: DOI 10.1055/s-0028-1109189.

Müller, A.: Rabattverträge. 30.000 Euro Mehraufwand pro Apotheke. In: Apotheke Adhoc. 18. Februar 2009. Im Internet abrufbar unter: <http://www.apotheke-adhoc.de/Nachrichten/Politik/5546.html>

Pharma Industry Finland: Pharma Facts Finland 2008. Im Internet abrufbar unter: [http://www.laaketietokeskus.fi/tiedostot/LT_Numeroina08_eng_final\(1\).pdf](http://www.laaketietokeskus.fi/tiedostot/LT_Numeroina08_eng_final(1).pdf)

Pauli-Magnus, C., Pharmakogenetik und Pharmakogenomik: Identifizierung genetischer Determinanten der Arzneimittelwirkung und -toxizität: Schweizerische Ärzte Zeitung, Nr. 37, S. 1963 – 1974.

Semkowsky, C: Die gesundheitsökonomischen Auswirkungen durch fehlende Compliance der Anwender in der Arzneimitteltherapie am Beispiel der Rabattverträge. Diplomarbeit RFH Köln. 2009.

Telgheder, M.: "Betapharm will Marktpräsenz ausbauen". In: Handelsblatt. 30. März 2009, Nr. 62, S. 11.

Swedish Pharmaceutical Benefits Board (LFN): Working Guidelines for the Pharmaceutical Reimbursement review. Solna, 2006.

Wasem, J.; Bramlage, P., Aktuelle Beispiele zur Fehlsteuerung von Kosten bei Therapien mit variabler Dauer durch die Verwendung von Defined Daily Doses; PharmacoEconomics - German Research Articles 2009; 7 (2): 47–54.

WlDO: Arzneimittelrabattverträge der AOK. Pressemitteilung. 6. Mai 2009.

World Health Organization: Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization 2003.

Zentner, A., Velasco-Garrido, M., Busse R., Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte, Eine Bestandsaufnahme zur Arzneimittel-evaluation, in: DIMDI (Hrsg.), Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 13, Köln 2005.