

Dies ist eine wissenschaftliche Bewertung des Instituts für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen Mitte gGmbH, St.-Jürgenstrasse 1, 28177 Bremen, die dem AOK-Bundesverband (Bonn) für Informationen auf Grundlage des § 73 Abs. 8 SGB V zur Verfügung gestellt wurde.

Hinweise zu Indikation und therapeutischem Nutzen

(Januar 2008)

Protonenpumpenhemmer (PPI) in der Behandlung der Ösophagitis*

Wirkstoffe		Wirkstoffklasse	
Omeprazol (O), Lansoprazol (L), Pantoprazol (P), Rabeprazol (R), Esomeprazol (E)		Hemmstoffe der Protonen-Pumpe, substituierte Benzimidazole	
Handelspräparate			
Antra MUPS®, verschiedene Generika	10 mg,	20 mg,	40 mg O
Agopton®, Lanzor®, verschiedene Generika	15 mg,	30 mg L	
Pantozol®, Rifun®; verschiedene Generika	20 mg,	40 mg P	
Pariet®	10 mg,	20 mg R	
Nexium mups®	20 mg,	40 mg E	
Zugelassene Indikationen			
Ösophagitis-Therapie:	O, L, P, R, E		
Ösophagitis-Rezidiv-Prophylaxe:	O, L, P, R, E		
Refluxbeschwerden:	O, L, P, E		
Ösophagitis bei Kindern:	O		

* Der Einsatz von PPI bei Ulkuserkrankungen wird in einem Weiteren Hinweis behandelt

Fazit

1. PPI sind bei der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit mit (ERD) oder ohne (NERD) Schleimhauterosionen den H₂-Rezeptor-antagonisten signifikant überlegen.
2. Patienten mit nachgewiesenen Schleimhauterosionen sprechen auf eine Therapie besser und schneller an als Patienten ohne Erosionen.
3. Patienten mit höhergradiger ERD sprechen auf eine Therapie besser an, als Patienten mit geringen Schleimhauterosionen.
4. Die Standarddosierung ist zur Therapie der ERD ausreichend; nur bei hochgradigen Erkrankungen kann eine hochdosierte Therapie erforderlich sein.

5. Innerhalb der Substanzklasse der PPI ist die Wirksamkeit aller Wirkstoffe gleich; nur Esomeprazol 40 mg zeigt eine bessere Wirksamkeit im Vergleich mit anderen PPI bei der Behandlung der ERD.
6. Die scheinbare Überlegenheit von Esomeprazol ist auf die höhere Dosierung zurückzuführen. Esomeprazol ist lediglich ein Stereoisomer von Omeprazol, wird aber doppelt so hoch dosiert (40 vs. 20 mg).
7. Niedrigdosierte PPI sind in der initialen Therapie der ERD signifikant schlechter als standarddosierte PPI.
8. Bei der Rezidivprophylaxe der ERD ist die Datenlage uneindeutig: eine niedrigdosierte Therapie mit PPI scheint ausreichend; die Ergebnisse für Standarddosierungen sind aber z.T. signifikant besser.
9. Zur Therapie der nicht-erosiven gastro-ösophagealen Refluxkrankheit (NERD) sind niedrig dosierte PPI ausreichend. Bei intermittierenden Beschwerden kann eine „on-demand“-Therapie erfolgen.
10. Zur Rezidivprophylaxe der NERD liegen nur wenige kontrollierte Studien vor. PPI sind besser als Placebo; eine kontinuierliche Rezidivprophylaxe scheint einer „on-demand“-Therapie nicht überlegen.
11. Ein klinischer Vorteil (oder nur Gleichwertigkeit) der "MUPS"-Galenik bei Omeprazol oder Esomeprazol ist nicht bewiesen.
12. Omeprazol-, Pantoprazol- oder Lansoprazol-Generika sind von gleicher Qualität wie die Original-Präparate. Unter klinischen Kriterien sind sie austauschbar.
13. Die Verträglichkeit der PPI kann als vergleichbar gelten.
14. Bei Untersuchungen in-vitro sind Unterschiede beim Interaktionspotenzial zwischen den PPI gezeigt. Es fehlen Belege, dass diese Unterschiede klinisch von Relevanz sind.

Datenlage

Therapie erosiver Ösophagitis

Hinsichtlich Abheilungszeiten und -raten bei erosiver Ösophagitis ist die Substanzklasse der PPIs den H₂-Rezeptorblockern signifikant überlegen^{14,15}, unabhängig von der Behandlungsdauer und dem Schweregrad der Ösophagitis¹⁶.

Esomeprazol (40 mg) zeigt nach 4 bzw. 8 Wochen signifikant bessere Heilungsraten als Omeprazol (20 mg) und Lansoprazol (30 mg)^{17,18}, nach 4 Wochen grenzwertig signifikant auch im Vergleich zu Pantoprazol (40 mg)^{15,19}. Die Heilungsraten liegen jedoch nur um jeweils 4 bis 10 % höher.

Dieser Vorteil ist wahrscheinlich nicht substanzbedingt, sondern durch die in Relation hohe Dosis von Esomeprazol bedingt, da Esomeprazol lediglich ein Enantiomer von Omeprazol ist²⁰. Bei höhergradigen Erkrankungsstadien ist der Effekt stärker ausgeprägt^{21,22}, bei geringgradigen Veränderungen dagegen

nicht signifikant nachweisbar²³. In einer Analyse wird zudem kein Vorteil von Esomeprazol (40 mg) gegenüber Omeprazol (20 mg) gesehen²⁴.

Die übrigen PPI zeigen im Vergleich untereinander gleiche Heilungsraten bei erosiver Ösophagitis²⁵, d.h. Omeprazol (20 mg) ist so wirksam wie Lansoprazol (30 mg)²⁶, Pantoprazol (40 mg) oder Rabeprazol (20 mg)^{15,27}. Diese Standarddosierungen sind im Regelfall ausreichend. Nur für schwere Stadien der erosiven Ösophagitis ist eine Verdoppelung der Dosis sinnvoll. Der Zusatznutzen ist allerdings nur gering, die Heilungsraten nach 4-8 Wochen liegen nur um 5 %^{15,28} höher. Niedrigdosierte PPI mit der Hälfte der Standarddosis sind in der Therapie der Ösophagitis der Standarddosierung unterlegen²⁹. Eine Linderung der Refluxsymptomatik wird unter PPI signifikant besser und schneller erreicht als unter H₂-Rezeptorblockern; Symptombefreiheit nach etwa

4 Wochen wird bei gut 30 % der Patienten mehr erreicht als mit H₂-Rezeptorblockern³⁰. Innerhalb der ersten zwei Wochen³¹, erzeugt Esomeprazol 40 mg eine schnellere Symptomlinderung als Lansoprazol 30 mg und Lansoprazol in äquivalenter Dosis wiederum eine schnellere als Omeprazol. Im weiteren Verlauf ist die Symptomlinderung unter Esomeprazol, Lansoprazol und Omeprazol gleich.^{15;32}

Rezidivprophylaxe nach erosiver Ösophagitis

Zur Rezidivprophylaxe ist die Substanzklasse der PPI den H₂-Rezeptorblockern signifikant überlegen^{33;34}.

Die Rezidivraten unter PPI-Dosen, die auch zur initialen Therapie eingesetzt werden, betragen nach 24 bis 52 Wochen ca. 22 %, unter Erhaltungsdosis 29 bis 39 % und unter H₂-Rezeptorblockern 58 bis 66 %.

Niedrigdosierte PPI sind in der Rezidivprophylaxe ähnlich wirksam wie Standarddosierungen.³⁵

Vergleiche zwischen Lansoprazol (15-30 mg) und Rabeprazol (10-20 mg) mit Omeprazol (20 mg) zeigen in einer Untersuchung gleiche Wirksamkeit³⁶. Eine Untersuchung hingegen konnte mit Rezidivraten von 17,5 % unter Standarddosierung von PPI und 29,1 % unter Niedrigdosierung einen signifikanten Vorteil für die Standarddosierung nachweisen; allerdings waren die Ergebnisse der Einzelstudien heterogen³⁴.

Mehrere Vergleiche zwischen Standarddosierungen von PPI gegenüber höheren Dosen zeigten keinen signifikanten Unterschied bei den Rezidivraten.

Niedrigdosierte Lansoprazol (15 mg/d) unterschied sich ebenfalls nicht von Lansoprazol in Standarddosis jeden zweiten Tag³⁴.

Refluxbeschwerden (NERD)

Insgesamt sprechen Refluxbeschwerden ohne Ösophagitis (NERD) im Placebo-Vergleich geringer und langsamer auf eine Behandlung mit PPI an als erosive Ösophagiden (ERD). Die Behandlungserfolge sind aber besser als unter H₂-Rezeptorblockern³⁷; in einer Meta-Analyse war die Rate der Patienten ohne Beschwerden nach 4 Wochen relativ um etwa 20 % geringer³⁰. Auch PPI in niedriger Dosierung sind den H₂-Rezeptorblockern überlegen^{38;39}. Wirkunterschiede zwischen einzelnen PPI scheint es nicht zu geben^{40;41}.

Wegen der Gutartigkeit der Erkrankung kann bei der Behandlung von Patienten mit intermittierend auftretenden Refluxbeschwerden und unauffälligem endoskopischen Befund eine Bedarfsmedikation „on-demand“ mit PPI durchgeführt werden; niedrige Dosen (Hälfte der Standarddosis) sind dabei ausreichend. Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen einzelnen PPI scheint es nicht zu geben⁴²⁻⁴⁴. Aus pharmakokinetischer Sicht könnten H₂-Rezeptorblocker bei intermittierender Anwendung Vorteile gegenüber PPI bieten.³⁰

Rezidivprophylaxe Refluxbeschwerden (NERD)

Nach einer systematischen Übersicht³⁴ wurde nur eine Studie gefunden, die PPI⁴⁵ in der Rezidivprophylaxe einer NERD untersucht. Sie zeigt einen signifikanten Vorteil von Omeprazol (10 mg) gegenüber Placebo in Bezug auf das Wiederauftreten von Beschwerden. Es liegen keine Vergleichsuntersuchungen zwischen PPI und H₂-Rezeptorblockern für die Behandlung der NERD vor. In einer neueren kontrollierten Studie ist die kontinuierliche Rezidivprophylaxe mit 15 mg Lansoprazol nicht effektiver als eine Bedarfs-therapie „on-demand“ mit 30 mg Lansoprazol⁴³.

MUPS-Galenik ("multiple unit pellet system")

In allen wesentlichen klinischen Wirksamkeits-Studien wurde Omeprazol in der klassischen Galenik eingesetzt. Vergleichs-Studien mit klinisch relevanten Zielkriterien (Heilungsraten, Krankheitsverläufe, Symptomatik) zwischen Omeprazol in MUPS- und klassischer Galenik liegen nicht vor. Esomeprazol ist nur in der MUPS-Galenik untersucht und verfügbar.

Generika von PPI

Alle Omeprazol-, Pantoprazol- und Lansoprazol-Generika haben die pharmazeutischen Qualitätskriterien für die Zulassung erfüllt. Die relativen Bioverfügbarkeiten im Vergleich zu den Erstlizenzpräparaten von Omeprazol Antra®, Pantoprazol (Pantozol®, Rifun®) und Lansoprazol (A-gopton®, Lanzor®) lag jeweils in den vorgegebenen Toleranzbereichen.

Wirkungsweise

Nach enteraler Resorption und Transport über das Blut werden die PPI in die Belegzellen aufgenommen. In deren luminalen Krypten bilden sich im sauren Milieu die aktiven Metabolite (Sulfenamidderivate). Diese hemmen irreversibel die membranständige Protonen-Pumpe und damit die Schlüsselfunktion der Säure-Sekretion. Daher ist die Säure-Reduktion unabhängig von Gastrin-, Acetylcholin- und Histamin-Rezeptoren. Nach Therapieende normalisiert sich die Säure-Sekretion erst nach einiger Zeit, da sich die Protonenpumpen regenerieren müssen. Die maximale Säure-Reduktion wird nach einigen Tagen erreicht,

auch die nahrungsbedingte und nächtliche Sekretion wird gehemmt. Das Magen-Milieu steigt dosisabhängig bis zu pH 3 bis 4. Oberhalb der empfohlenen Tagesdosen erfolgt – mit Ausnahme des Zollinger-Ellison-Syndroms – praktisch keine Wirksamkeitszunahme mehr ("Ceiling-Effekt").

Reaktiv kommt es zu einer Hypergastrinämie. Diese führt in der Langzeitbehandlung zu einer leichten bis mäßigen Vermehrung der ECL-Zellen des Magens. Sich hieraus entwickelnde Karzinoide, wie sie in Tierexperimenten gefunden wurden, sind beim Menschen bisher nicht beobachtet worden¹.

Besonderheiten

Bei der Pharmakokinetik der Substanzen bestehen geringe Unterschiede: Omeprazol, Lansoprazol, und Esomeprazol werden vergleichbar schnell resorbiert, Pantoprazol und Rabeprazol etwas langsamer. Die Bioverfügbarkeit ist für Lansoprazol und Pantoprazol vergleichbar (ca. 80 %), für Rabeprazol geringer (ca. 50 %); für Omeprazol und Esomeprazol steigt sie unter der Therapie (Omeprazol 20 mg: von 35 auf 60 %, Esomeprazol 20 mg: von 50 auf ca. 70 %). Durch Nahrung bleibt sie bei Pantoprazol und Rabeprazol unbeeinflusst und wird bei Omeprazol und Esomeprazol leicht vermindert; bei Lansoprazol ist die Bioverfügbarkeit interindividuell sehr schwankend. Der gastrale pH-Anstieg ist unter Lansoprazol und Pantoprazol schneller und etwas ausgeprägter als

unter Omeprazol und Esomeprazol. Bei allen liegt eine vergleichbar hohe (>90 %) Plasmaproteinbindung vor.

Bis auf Esomeprazol (S-Isomer von Omeprazol) sind alle PPIs Racemate. Esomeprazol wird gegenüber Omeprazol langsamer metabolisiert. Bei gleichen Dosen ist die AUC bei Esomeprazol höher und die Hemmung der Säure-Sekretion anhaltender als bei Omeprazol. Die Unterschiede werden als therapeutisch relevant herausgestellt, klinisch fehlen dafür Belege.

Die MUPS-Galenik („multiple unit pellet system“) soll eine bessere Resorption sichern. Direkte Vergleichsdaten mit der herkömmlichen Galenik (z.B. bei Omeprazol) sind nicht publiziert und ein Vorteil nicht belegt.

Nebenwirkungen

Bei allen Wirkstoffen in etwa gleich: Gelegentlich Kopfschmerz bzw. Diarrhoe, selten Bauchschmerz, Nausea, Schwindel Exanthem, Juckreiz. In Einzelfällen Fieber, Depression,

Sehstörungen. Hyperplasie enterochromaffiner Zellen durch Hypergastrinämie. In der Langzeittherapie dosisabhängig möglicherweise erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen.^{2;3}

Wechselwirkungen

Interaktionen durch Hemmung vom Cytochrom P-450 Enzymen (CYP3A4 und CYP2C19), z.B. Wirkverstärkung von Warfarin, Phenytoin, Digitalis, Benzodiazepinen, Theopyllin, Makroliden sowie Wirkabschwächung oraler Kontrazeptiva möglich. Nach in-vitro-Untersuchungen soll das Interaktions-Potenzial vor allem von Pantoprazol geringer sein. Die klinische Relevanz der in-vitro ermittelten Interaktionen wird jedoch kontrovers beurteilt. Nach FDA-Daten

wurden beispielsweise unter Pantoprazol häufiger Interaktionen beobachtet als unter Omeprazol⁴. Klinisch relevante Unterschiede beim Interaktionspotenzial der PPI gelten als nicht ausreichend belegt⁵. Aufgrund der Hemmung der Säuresekretion kann die Verfügbarkeit von Clarithromycin, Roxithromycin, Erythromycin (vermutlich auch anderer Makrolide), Digoxin, Atazanavir, Ketoconazol und Itraconazol verändert sein.^{6;7}

Schwangerschaft und Stillzeit

PPI sind im Tierexperiment plazentagängig. Bisherige Ergebnisse aus Datenbankrecherchen^{8,9} einer Meta-Analyse¹⁰⁻¹² sowie einer prospektiven Studie¹³ ergaben kein relevanten Hinweis für ein erhöhtes teratogenes Risiko durch die Einnahme von Omeprazol in Früh- oder Spätschwangerschaft. Für Lansoprazol, Pantoprazol und Rabeprazol liegen keine hinreichenden Daten vor. Rabeprazol ist Gemäß Fachinformation

kontraindiziert. Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol und Omeprazol sollen nur bei "strenger Indikation" nach Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt werden.

PPI gehen in die Muttermilch über. Aufgrund der schlechten Datenlage sollten PPI in der Stillzeit nur bei strenger Indikation verabreicht werden; H2-Blocker sind zu bevorzugen.

Tagesdosen

Abhängig von der Indikation. Nach klinischen Studien gelten folgende Äquivalenz-Dosen:

Omeprazol	20 mg
Lansoprazol	30 mg
Pantoprazol	40 mg
Rabeprazol	20 mg
Esomeprazol	20 mg

Ösophagitis-Therapie: 20 - 40 mg
Omeprazol oder äquivalente Dosen

Ösophagitis-Prophylaxe: 10 - 20 mg
Omeprazol oder äquivalente Dosen

Refluxbeschwerden: 10 mg
Omeprazol oder äquivalente Dosen

Definition

Das Krankheitsbild der Ösophagitis wird unter GERD (gastroesophageal reflux disease) zusammengefasst. Es beinhaltet die erosive Refluxösophagitis verschiedener Schweregrade (ERD, erosive reflux disease), die nicht-erosive Refluxösophagitis (NERD, non-erosive reflux disease), das Barrett-Syndrom sowie extraösophageale Manifestationen. Die ERD wird in verschiedene Schweregrade eingeteilt.

Drei endoskopische Klassifikationen sind gebräuchlich: Savary-Miller-Klassifikation (Stadium I-IV), Los Angeles-Klassifikation (Stadium A-D) und die MUSE-Klassifikation (Stadium 1-4). In der Graduierung entsprechen Stadium I und II, A und B sowie 1 und 2 einer leichten bis geringgradigen Ösophagitis, Stadium III und IV, C und D sowie 3 und 4 schwerwiegenderen Krankheitsformen.

Literatur

1. Sandoz. Omeprazol Sandoz®. *Fachinformation* 2004; **6709-W996**.
2. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; **296(24)**:2947-2953.
3. DRUGDEX® System [Greenwich Village Colorado: Thomson Healthcare; 2008.
4. Labenz J. Drug-drug interactions, PPIs and anti-vitamin K drugs. *Scand J Gastroenterol* 2002; **37 Suppl(235)**:30.
5. Labenz J, Petersen K, Rösch W, Koelz H. Auswahl von Protonenpumpen-Inhibitoren. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; **99(37)**:A2425.
6. AstraZeneca. Antra MUPS®. *Fachinformation* 2006; **004168-Y943**.
7. Takeda. Agopton®. *Fachinformation* 2008; **005438-Z965**.
8. Kallen BA. Use of omeprazole during pregnancy--no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; **96(1)**:63-68.
9. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Wallander MA *et al*. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 1999; **150(5)**:476-481.
10. AstraZeneca. Antra MUPS®. *Fachinformation* 2006; **004168-Y943**.
11. Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, Magee LA, Koren G. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; **47(7)**:1526-1529.
12. Takeda. Agopton®. *Fachinformation* 2008; **005438-Z965**.
13. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, van Tonningen MR, Clementi M *et al*. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **21(3)**:269-275.
14. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001; **23(7)**:998-1017.
15. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **(2)**:CD003244.
16. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HH, Wong WM, Lam SK *et al*. Head-to-head comparison of H2-receptor antagonists and proton

- pump inhibitors in the treatment of erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2005; **11(26)**:4067-4077.
17. 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.
 18. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **18(6)**:559-568.
 19. 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.
 20. Klok RM, Postma MJ, van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17(10)**:1237-1245.
 21. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4(12)**:1452-1458.
 22. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **18(6)**:559-568.
 23. 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.
 24. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HH, Wong WM, Lam SK *et al*. Head-to-head comparison of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors in the treatment of erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2005; **11(26)**:4067-4077.
 25. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **18(6)**:559-568.
 26. Sharma VK, Leontiadis GI, Howden CW. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; **15(2)**:227-231.
 27. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001; **23(7)**:998-1017.
 28. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Based on a presentation by Kenneth R. DeVault, MD, FACP. *Am J Manag Care* 2000; **6(9 Suppl)**:S476-S479.
 29. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **18(6)**:559-568.
 30. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, 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 Syst Rev* 2006;**3**:CD002095.
 31. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **18(6)**:559-568.
 32. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **18(6)**:559-568.
 33. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001; **23(7)**:998-1017.
 34. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**(2)**:CD003245.
 35. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **18(6)**:559-568.
 36. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001; **23(7)**:998-1017.
 37. Fujiwara Y, Higuchi K, Nebiki H, Chono S, Uno H, Kitada K *et al*. 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.
 38. Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi PG, Ponce J, Hosie J *et al*. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. The European Study Group. *BMJ* 1999; **318(7182)**:502-507.
 39. Richter JE, Campbell DR, Kahrilas PJ, Huang B, Fludas C. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 2000; **160(12)**:1803-1809.
 40. Fock KM, Teo EK, Ang TL, Chua TS, Ng TM, Tan YL. Rabeprazole vs omeprazole in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, double-blind study in urban Asia. *World J Gastroenterol* 2005; **11(20)**:3091-3098.
 41. Kinoshita Y, Kobayashi T, Kato M, Asahina K, Haruma K, Shimatani T *et al*. The pharmacodynamic effect of omeprazole 10 mg and 20 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease in Japan. *J Gastroenterol* 2006; **41(6)**:554-561.
 42. Bytzer P, Blum A, De HD, Dubois D. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20(2)**:181-188.
 43. Cibor D, Cieccko-Michalska I, Owczarek D, Szczepanek M. Optimal maintenance therapy in patients with non-erosive reflux disease reporting mild reflux symptoms--a pilot study. *Adv Med Sci* 2006; **51**:336-339.
 44. Scholten T, Teutsch I, Bohuschke M, Gatz G. Pantoprazole on-demand effectively treats symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Drug Investig* 2007; **27(4)**:287-296.
 45. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Copeman MB, Turbitt ML. Maintenance treatment for gastro-oesophageal reflux disease. A placebo-controlled evaluation of 10 milligrams omeprazole once daily in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997; **32(7)**:627-632.

Die Bewertungen des Instituts für Pharmakologie Bremen entstehen ausschließlich auf der Basis der veröffentlichten Evidenz. Das Institut unterhält keine Verbindungen mit forschenden pharmazeutischen

Unternehmen, Generikaanbietern oder mit Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens, die zu Interessenkonflikten führen könnten.
Evaluationsstand: Januar 2008