


Vurdering av forskjeller i effekt av legemidler til behandling av gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS)

Notat fra Kunnskapscenteret
juni 2006

 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Om rapporten: Gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS) er definert som refluks av ventrikkelinhold til spiserøret som medfører så alvorlige symptomer at livskvaliteten reduseres. Halsbrann, sviende smerter i mellomgulvet og sure oppstøt er symptomer på gastroøsofageal refluks. Målet med behandlingen er symptomlindring, tilheling av refluksøsofagitt og reduksjon av komplikasjoner, med minst mulig bivirkninger av behandlingen. Protonpumpehemmere og H₂-reseptorantagonister er to legemiddelgrupper som benyttes for behandling og lindring av symptomer ved GØRS. I denne rapporten har vi foretatt en gjennomgang av protonpumpehemmere og H₂-reseptorantagonister ved behandling av GØRS, for å vurdere om det er forskjeller i effekt innen og mellom disse legemiddelgruppene. Notatet er bestilt av Statens legemiddelverk. Følgende protonpumpehemmere ble vurdert: Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol og Esomeprazol. Følgende H₂-reseptorantagonister ble vurdert: Cimetidin, Ranitidin, Famotidin.

Hovedfunn: • Det var et konsistent funn at protonpumpehemmere hadde raske og bedre effekt på symptomer sammenlignet med

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 82-8121-096-6

juni 2006

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden) H₂-respetorantagonister både ved akuttbehandling og vedlikeholdsbehandling. • Det er ikke vist forskjeller mellom omeprazol, lansoprazol, pantoprazol i forhold til symptomlindring eller tilheling av øsofagitt. • Esomeprazol 40 mg viste bedre effekt sammenliknet med omeprazol 20 mg og lansoprazol 30 mg. Esomeprazol 40 mg hadde en noe høyere tilhelingsrate etter fire og åtter uker sammenliknet med omeprazol 20 mg ved behandling av erosiv GØRS. De inkluderte studiene gir ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å konkludere om eventuelle forskjeller mellom esomeprazol 40 mg og pantoprazol 40 mg. • Det foreligger lite informasjon fra sammenlignende studier om langtidsbivirkninger. • Sammenliknende studier med kort oppfølgingstid indikerte at forekomsten av alvorlige bivirkninger og frafall av behandling på grunn av bivirkninger var lav. Det ble ikke observert konsistente forskjeller mellom de ulike protonpumpehemmerne eller mellom H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmerne

Tittel	Vurdering av forskjeller i effekt av legemidler til behandling av gastroøsofageal refluks sykdom (GØRS)
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør
Forfattere	Karianne Johansen og Inger Natvig Norderhaug
ISBN	ISBN 82-8121-096-6
Rapport	8-2006
Prosjektnummer	324
Antall sider	49
Oppdragsgiver	Statens Legemiddelverk

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo, juni 2006

Innhold

Innhold	3
1 Introduksjon	5
1.1 Gastroøsofageal reflukssykdom	5
1.1.1 Forekomst av GØRS i Norge	5
1.1.2 Påvisning av GØRS	5
1.1.3 Gradering av GØRS	7
1.2 Behandlingsmål	7
2 Metode	8
2.1 Valg av studier	8
2.2 Litteratursøk	8
2.3 Vurdering av relevans og studiekvalitet	8
2.4 Analysemetoder	9
2.5 Måling av effekt i kliniske studier	9
2.6 Kommentarer til protokoll innsendt fra legemiddelfirmaene	9
3 Resultater	10
3.1 Litteratursøk	10
3.2 Beskrivelse av studiene av sammenliknende effekt av PPIer	11
3.2.1 Effekt på tilheling av sår etter fire eller åtte uker - PPI vs PPI	13
3.2.2 Effekt på reduksjon av symptomer - PPI versus PPI	15
3.2.3 Effekt på forebygging av tilbakefall - PPI versus PPI	15
3.2.4 Andre systematiske oversikter over direkte sammenliknende studier av PPIer hos pasienter med GØRS	16
3.2.5 Kommentarer til forskjeller mellom inklusjon av studier i Drug Class oversikten og LFN-rapporten	16
3.3 PPIer versus H2- antagonist	17
3.3.1 Effekt på tilheling av sår etter fire eller åtte uker - PPIer versus H2- antagonister	18
3.3.2 Effekt på reduksjon av symptomer - PPIer versus H2-antagonister	19
3.3.3 Effekt på forebygging av tilbakefall - PPIer versus H2-antagonister	20
3.4 Uønskede medisinske hendelser	21
3.4.1 Uønskede medisinske hendelser - PPI versus PPI	21
3.4.2 Uønskede medisinske hendelser - PPIer versus H2-antagonister	21
4. Diskusjon av resultatene	22
4.1 Generell diskusjon av dokumentasjonsgrunnlaget med hensyn til effekt	22
4.2 Generell diskusjon av dokumentasjonsgrunnlaget med hensyn til sikkerhet	24
5. Konklusjon	26
6. Referanser	27
Vedlegg 1 Kritisk vurdering av systematiske oversiktsartikler	31
Vedlegg 2. Kritisk vurdering av randomiserte, kontrollerte studier	33
Vedlegg 3. Sammenliknende studier av PPIer inkludert i Drug Class oversikten	34
Vedlegg 4. Tilhelingsrater etter 4 uker i sammenliknende studier med PPIer	37
Vedlegg 5. Tilhelingsrater etter 8 uker i sammenliknende studier med PPIer	38
Vedlegg 6. Studier med kortidsbehandling av GØRS - PPI versus H2-antagonister	39
Vedlegg 7. Studier med langtidsbehandling av GØRS - PPI versus H2-antagonister	40
Vedlegg 8. Metaanalyser bivirkninger - PPI versus H2-antagonister	41
Vedlegg 9. Mottatte artikler fra Pfizer og AstraZeneca	43

Forord

Denne rapporten er et oppdrag fra Statens legemiddelverk som i februar 2006 ba Nasjonal kunnskapssenter for helsetjenesten om ”en gjennomgang av dokumentasjonen for refusjonsberettigede legemidler dekket av blåreseptpunkt 41 til behandling av gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS) med tanke på eventuelle effektforskjeller mellom de ulike legemidlene”. Følgende legemidler ble vurdert:

Protonpumpehemmere (PPI)

- A02 B C01 Omeprazol (Losec, Losec MUPS, Omeprazol)
- A02 B C02 Pantoprazol (Somac)
- A02 B C03 Lansoprazol (Lanzo, Lanzo Melt, Lanzoprazol)
- A02 B C 05 Esomeprazol (Nexium, Inexium)

H2-reseptorantagonister

- A 02 B A 01 Cimetidin (Tagamet, Cimal, Cimetidin)
- A 02 B A 02 Ranitidin (Zantac, Ranitidin, Inside Brus)
- A 02 B A 03 Famotidin (Pepcid Famotodin, Famotal,)

Oppdragsgiver ønsket at hovedfokus skulle legges på nyere dokumentasjon for de enkelte protonpumpehemmerne. For H2-reseptorantagonistene ønsket oppdragsgiver en oppsummering av dokumentasjonen der én eller flere av disse sammenliknes med en eller flere av protonpumpehemmere.

Seniorrådgiver **Karianne Johansen** fra Kunnskapssenteret og forskningsleder **Inger Natvig Norderhaug** fra Kunnskapssenteret har deltatt i arbeidet.

Karianne Johansen

Prosjektleder

1 Introduksjon

1.1 Gastroøsofageal reflukssykdom

Gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS) er definert som refluks av ventrikelinnhold til spiserøret som fører til symptomer som er alvorlige nok til å gi redusert livskvalitet (1,2). Halsbrann eller brystbrann, sviende smerter i mellomgulvet og sure oppstøt er symptomer på gastroøsofageal refluks. Et langvarig og intenst syreangrep vil hos enkelte pasienter skade slimhinnen i spiserøret og skape inflammatoriske forandringer (øsofagitt). Selv om noe refluks er normalt, gir det hos noen pasienter symptomer forårsaket av økt sensitivitet i spiserøret. GØRS er en kronisk tilstand; hos 80 % av pasientene kommer symptomene tilbake når medikamentell behandling opphører (2). Hvis gastroskopien er normal, klassifiseres dette som endoskopisk negativ reflukssykdom eller symptomatisk GØRS. Endoskopisk negativ refluks er en stabil tilstand; det er bare en minoritet av pasientene som utvikler øsofagitt over tid. Men pasienter med alvorlig øsofagitt kan få komplikasjoner som innsnevring i spiserøret eller Barrett's øsofagus, en premalign tilstand som hos 10 % av pasientene med slike forandringer kan gi spiserørskreft.

1.1.1 Forekomst av GØRS i Norge

Reflukssymptomer er til en viss grad normalt. Befolkningsundersøkelser fra Europa og USA har vist at 20-25 % har reflukssymptomer, og at 7 % har halsbrann daglig (2). Minst 10 % av den voksne befolkning har i perioder så plagsomme symptomer at de har behov for behandling. Det er ingen sikker dokumentasjon for klare predisponerende faktorer for GØRS (2). Overvekt er ansett som en risikofaktor, men epidemiologiske data er motstridende. Røyking og alkohol antas også å predisponere for GØRS, men det er begrenset med observasjonelle data. Vi mangler også gode data for om spesielle matsorter som kaffe, fett, løk, sitrusfrukter eller tomater er knyttet til GØRS. Forekomsten øker med alder og overvekt. GØRS forekommer også hos barn under ett års alder (3).

1.1.2 Påvisning av GØRS

Diagnosen GØRS stilles på grunnlag av sykehistorien hvis minst tre av følgende symptomer er til stede og det er behov for lindrende behandling: halsbrann, sure oppstøt, sviende smerter i mellomgulvet, lindring av syrehemmende legemidler, pasientens hovedplage fra fordøyelseskanalen er halsbrann (halsbrann) eller sure oppstøt. Én av tre pasienter i allmennpraksis som oppfyller disse kriteriene, har øsofagitt (4).

Øvre endoskopi (øsofagogastroskopi)

Øvre endoskopi er en visuell undersøkelse av svelg, spiserør, magesekk og tolvfingertarm. Typiske forandringer på spiserøret påvises hos 25-40 % av pasientene, og er bestemmende for sykdommen (2). Endoskopi anbefales i følge læreboka i allmennmedisin på pasienter med langvarige eller moderate til sterke plager, ved tegn på alvorlig sykdom, og ved dårlig respons på prøvebehandling (4). Ved GØRS vil man dels lete etter tydelige tegn på sykdommen, dels lete etter anatomiske variasjoner som kan bidra til at tilstanden er oppstått. Reflukssykdom behøver ikke å gi endoskopisk påvisbare forandringer. Det er dårlig samsvar mellom symptomer og endoskopiske funn.

24-timers pH-måling

I diagnostisk vanskelige tilfeller, f.eks. ved uklare brystmerter når gastroskopian er normal, og når operativ behandling er aktuelt, kan pasienter utredes med 24 timers måling av pH samt vurdering av motorisk funksjon i spiserøret. Metoden er i midlertidig komplisert å utføre. Det kan være vanskelig å skille pasienter med symptomatisk GØRS fra pasienter med funksjonell dyspepsi (fordøyelsesbesvær), ettersom man ikke kan påvise endringer på slimhinnen på spiserøret. Hos barn gjøres først og fremst 24 timers pH-måling, mens øvre endoskopi er aktuelt ved uttalte symptomer, dårlig effekt av antirefluksbehandling og ved oppkast av blod.

Refusjonsreglene krever verifisering av reflux-øsofagitt

For at utgiftene til legemidler ved GØRS (reseptorblokkere og syrepumpehemmende midler) skal refunderes, krever norske legemiddelmyndigheter endoskopisk verifisert øsofagitt, eller påvisning av sykkelig reflux ved 24-timers pH-måling hos pasienter med langvarige, betydelige symptomer. Videre skal behandlingen være instituert av spesialist i indremedisin, kirurgi, øre-nese-halssykdommer eller barnesykdommer, eller på tilsvarende spesialavdeling eller spesialpoliklinikk i sykehus. Ved senere forskrivning av annen lege skal vedkommende lege føre på resepten hvilken institusjon/spesialist som primært har forskrevet legemidlet. Diagnosen refluxøsofagitt forutsettes verifisert ved øsofagoskopi (5). Det godkjente bruksområdet for de aktuelle legemidlene er bredere enn det som omfattes av refusjonsreglene, og gjelder også symptomatisk GØRS.

Tabell.1 Godkjente bruksområder og angitt dosering for de aktuelle legemidlene

Bruksområde	Omeprazol (mg)	Lanzoprazol (mg)	Pantoprazol (mg)	Esomeprazol (mg)
Behandling av Øsofagitt	20 – 40 mg 20 mg 1 gang daglig, vanligvis i 4 uker. I de tilfeller hvor lesjonen ikke er tilhelet, anbefales ytterligere 4 ukers behandling. Hos pasienter med som ikke har svart på behandling med H ₂ -antagonist, anbefales 40 mg omeprazol 1 gang daglig i 8 uker.	30 – 60 mg Anbefalt dose er 30 mg én gang daglig i fire uker. For de pasienter hvor lesjonen ikke er fullstendig tilhelet i løpet av denne perioden, bør behandlingen fortsettes med samme dose i	40 mg 40 mg (1 tablett) en gang daglig, vanligvis i 4 uker. I de tilfeller der lesjonen ikke er tilhelet, anbefales ytterligere 4 ukers behandling.	40 mg 40 mg en gang daglig i 4 uker. Behandling i ytterligere 4 uker anbefales til pasienter som ikke er symptomfrie eller der øsofagitt ikke er tilhelet.

	Ved residiv gjentas behandlingen.	ytterligere fire uker.		
Profylaktisk behandling av pasienter med tilhelet øsofagitt	20 mg Anbefales 10- 20 mg 1 gang daglig avhengig av klinisk respons	15 – 30 mg Anbefalt dose er 15 mg én gang daglig. Dosen kan om nødvendig økes til 30 mg daglig.	20 mg 20 mg en gang daglig, med økning til 40 mg ved tilbakefall	20 mg 20 mg en gang daglig.
Symptomatisk behandling av gastroøsofageal reflukssykdom	20 mg Normaldosering er 10-20 mg daglig avhengig av klinisk respons. Behandlingsvarigheten er 2-4 uker. Hvis pasienten ikke får symptombedring etter 2 ukers behandling, bør ytterligere undersøkelser foretas.	15 – 30 mg	20 mg Anbefalt dose er 20 mg daglig.	20 mg 20 mg en gang daglig til pasienter uten øsofagitt. Dersom symptomkontroll ikke oppnås etter 4 uker, bør pasienten undersøkes ytterligere. Symptomkontroll kan vedlikeholdes ved bruk av 20 mg en gang daglig ved behov.

1.1.3 Gradering av GØRS

GØRS kan klassifiseres etter ulike systemer. Los Angeles-klassifikasjonene er den mest validerte metoden (2). Faren for å utvikle komplikasjoner øker med grad av øsofagitt. Pasienter med alvorlig grad av øsofagitt kan utvikle komplikasjoner som striktur (innsnevring av spiserøret) eller metaplasi (omdanning av cellene). Barrett's øsofagus er en tilstand der plateepitelcellene i spiserøret er omdannet til sylinderepitel. Dette kan hos noen av pasientene med Barrett's øsfagus (ca 10 %) føre til kreftutvikling.

Grad A Rødhet, enkle fibirinbelagte folder av mindre enn 5 mm lengde, der ingen strekker seg mellom toppen av to nabofolder.

Grad B Enkeltstående fibirinbelagte overfladiske sår på slimhinnene på folder av mer enn 5 mm lengde, der ingen strekker seg mellom toppen av to nabofolder

Grad C Overfladiske sår på slimhinnene som flyter sammen og gir forandringer på flere folder (som strekker seg mellom toppen av to eller flere nabofolder) men som involverer mindre enn 75 % av omkretsen av spiserøret.

Grad D Overfladiske sår på slimhinnene som flyter sammen og gir forandringer i mer enn 75 % av omkretsen av spiserøret.

1.2 Behandlingsmål

Målsetning ved behandlingen er symptomlindring, tilheling av refluksøsofagitt og reduksjon av komplikasjoner, med minst mulig bivirkninger av behandlingen. Det er uenighet om det kreves full tilheling av refluksøsofagitt for å unngå komplikasjoner. Symptomlindringen har som mål å bedre pasientens livskvalitet ved at pasienten kan spise vanlig kost, sove uforstyrret om natten, og klare løfting, fremoverbøying og trening.

2 Metode

Protokollen for dette arbeidet har vært publisert på Kunnskapssenterets nettsider (6).

2.1 Valg av studier

Vi inkluderte kun studier som oppfylte følgende kriterier:

i) **Populasjon**

pasienter med gastroøsofageal refluks sykdom (GØRS)

ii) **Intervensjon**

Protonpumphemmere (PPI): omeprazol, pantoprazol, lansoprazol og esomeprazol
H₂-reseptorantagonister: cimetidin, ranitidin og famotidin.

iii) **Endepunkt**

- Tilheling av refluksøsofagitt
- Reduksjon av symptomer
- Forebygging av tilbakefall
- Livskvalitet
- Bivirkninger som er rapportert i de kliniske studiene

iii) **Komparator**

studier der minst to av preparatene blir sammenliknet mot hverandre

iv) **Språk.**

artikler på engelsk eller skandinavisk, eller artikler med engelsk abstrakt

2.2 Litteratursøk

Vi identifiserte systematiske oversikter ved søk i Cochrane library og i Oregon Evidence-Based Practice Center sin Drug Class Oversikt database. Vi benyttet også en rapport fra Läkemedelsförmånsnämnden (LFN): ”Slutrapport (7). I tillegg fikk alle de berørte firmaene anledning til å sende inn systematiske oversikter over randomiserte kontrollerte studier og randomiserte kontrollerte studier (RCTs) der minst to av preparatene nevnt ovenfor ble benyttet, og disse studiene var relevante i henhold til inklusjonskriteriene. De berørte firmaene kunne også inkludere systematiske oversikter og meta-analyser av observasjonelle studier med tanke på bivirkninger.

2.3 Vurdering av relevans og studiekvalitet

Vi vurderte kvaliteten av inkluderte studier ved hjelp av sjekklister i henhold til Kunnskapssenterets metodebok, vedlegg 1 og 2.

2.4 Analysemetoder

De predefinerte utfallsmålene ble presentert i tabellform og diskutert i en beskrivende oppsummering. Oppsummert statistikk ekstrahert fra publisert litteratur ble også benyttet.

2.5 Måling av effekt i kliniske studier

De fleste studiene målte effekt av behandling med følgende endepunkt: tilheling av refluksøsofagitt etter behandling i 4 til 12 uker, og etter vedlikeholdsbehandling i opptil ett år, reduksjon av symptomer, tilhelingsrater og bivirkninger. Noen studier målte også pasienters tilfredshet og livskvalitet.

2.6 Kommentarer til protokoll innsendt fra legemiddelfirmaene

Det ene av de to legemiddelfirmaene kommenterte at valg av endepunkter i protokollen ikke er egnet til å gi svar på den aktuelle spørsmålstillingen. Firmaet mente at de kliniske studiene som vil bli inkludert i henhold til protokollen ikke vil gjenspeile bruk av legemidlene i klinisk praksis. Dette er diskutert i del 4 av rapporten under metodespørsmål.

Det andre legemiddelfirmaet påpekte at det ikke er tatt høyde for publikasjonsbias og at refusjonsordlyden i punkt 41 er snevrere enn prosjektet utført av LFN i Sverige. Dette kommenteres i del 3.2. Sammenliknende effekt av protonpumpehemmere (PPIer)

3 Resultater

3.1 Litteratursøk

Søket hadde som mål å identifisere alle relevante systematiske oversikter. Først søkte vi i The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). Dette søket identifiserte to relevante systematiske oversikter (8,9). Vi utførte også et søk i databasen til Drug Effectiveness Review Project (www.ohsu.edu/drugeffectiveness). Dette er et samarbeidsprosjekt i regi av en rekke stater i USA og Canada hvor formålet er å utarbeide systematiske oversikter over sammenliknende studier av legemidler innen samme klasse. Vi identifiserte et Drug Class Review fra mai 2005 av god kvalitet som også ble inkludert (10). I tillegg brukte vi LFN's rapport "Genomgangen av läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra" (7), da LFN nylig har hatt en gjennomgang av dette området.

Tabell 2. Oppsummering av inkluderte studier for vurdering av effekt og sikkerhet

Studie	Forfatter, år	Oversikten omfatter
Drug Class Review (10)	McDonagh M, Carson S, 2004	Dette er en systematisk oversikt som har sammenliknet effekten av ulike PPI. Studier som har sammenliknet H2-antagonster med PPI er inkludert, men ikke kritisk vurdert, fordi denne sammenligningen ikke har vært hovedformål med rapporten.
LFN (7)	Wessling A, Lundin D, 2006	En gjennomgang av alle legemidler som inngår under ATC-gruppen A02 i Sverige. Metodisk er den annerledes enn en normal systematisk oversikt. Det angis bl.a. ikke noen kriterier for valg av studier og kvalitetsvurdering av inkluderte studier. Hovedfokuset i den svenske rapporten har vært evaluering av de fem PPIene som er markedsført i Sverige. Den svenske utredningen var en bred gjennomgang av effekten av disse legemidlene mot ulike sykdommer forårsaket av økt syresekresjon, der GØRS kun var en av disse. LFN- rapporten baserte seg på SBU rapporten ondt i magen som ble publisert i 2000 (8) og studier som ble sendt inn fra firmaene.
Cochrane Review (8)	van Pinxteren B, 2004	En sammenligning av effekt av korttidsbehandling av H2-antagonister versus PPIer på reduksjon av symptomer inkludert halsbrann hos pasienter med GØRS med eller uten endoskopiske funn.
Cochrane review (9)	Donnellan C, 2004	En sammenligning av effekten av vedlikeholdsbehandling av H2-antagonister versus PPIer ved behandling i minst 12 uker for pasienter med både tilhelt øsofagitt og endoskopi-negativ GØRS.
Innsendte artikler		Vedlegg 9

I tillegg henvendte vi oss til alle de 21 legemiddelfirmaene (originalprodusenter, generikaprodusenter og parallellimportører) som stod oppført som markedsfører av de aktuelle preparatene i Norge for tilbakemelding på utkast til studieprotokoll. Selskapene ble bedt om å sende inn aktuell dokumentasjon. Vi mottok 53 artikler og andre publikasjoner fra to legemiddelfirmaer. Av disse ble 17 vurdert å være relevante og av god nok kvalitet, de fleste av disse var allerede inkludert i de systematiske oversiktene. Vedlegg 9 redegjør for hvilke publikasjoner som er innsendt fra firmaene, og hvordan de er håndtert i forbindelse med dette arbeidet.

3.2 Beskrivelse av studiene av sammenliknende effekt av PPIer

Cochrane-oversiktene inneholdt ingen direkte sammenliknende studier av PPIer (8,9). Den sammenliknende effekten er derfor vurdert basert på LFN- rapporten (7) og Drug Class oversikten (10).

LFN- rapporten

LFN har utført en gjennomgang av alle legemidler som inngår under ATC-gruppen A02 i Sverige. De mest benyttede legemidler i denne gruppen er protonpumpehemmere (PPIer), slik at hovedfokuset i den svenske rapporten har vært evaluering av de fem PPIene som er markedsført i Sverige, dvs. omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol og rabeprazol. Rabeprazol er ikke godkjent i Norge, og nevnes derfor bare der det er hensiktsmessig i forhold til forståelsen av resultatene. Den svenske utredningen var en bred gjennomgang av effekten av disse legemidlene mot ulike sykdommer forårsaket av økt syresekresjon, der GØRS kun var en av disse. GØRS ble i LFN- rapporten delt inn i erosiv GØRS (med slimhinneskader) og symptomatisk GØRS (uten slimhinneskader). LFN- rapporten baserte seg på rapporten ”*Ont i magen*” fra Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) som ble publisert i 2000 (11), samt studier som ble sendt inn fra firmaene.

Drug Class oversikten

Denne systematiske oversiktene vurderte effekt og sikkerhet ved bruk av PPIer. Følgende forsknings spørsmål ble besvart: ”Hva er den sammenliknende effekten av ulike PPIer hos voksne pasienter med symptomer på GØRS?”. Effekten av ulike PPIer i direkte sammenliknende studier på endepunktene tilheling av øsofagitt, reduksjon av symptomer og forebygging av tilbakefall av GØRS ble belyst. Oversikten omfattet også direkte sammenliknende studier av PPIer versus H2-antagonister hos pasienter med GØRS. Drug class oversikten var som LFN- rapporten, også en bred gjennomgang av effekten av disse legemidlene for ulike bruksområder, der GØRS kun var en av disse. I tillegg ble den sammenliknende forekomst og karakter på komplikasjoner av de ulike PPI ene hos voksne pasienter belyst. Oversikten prøvde også å besvare spørsmålet om enkelte av preparatene var mer effektive eller forbundet med færre bivirkninger hos undergrupper av pasienter, basert på demografi, andre legemidler eller tilleggssykdommer.

Drug Class oversikten inkluderte 25 randomiserte kontrollerte studier som sammenliknet to eller flere PPIer hos pasienter med GØRS (12-36). To studier var ikke publisert (14,15), og i to andre studier ble tilleggsdata fra produsenten også benyttet (12,13). Omeprazol var det legemidlet som ble benyttet som komparator. I flest studier (se tabell 3). Graderingen av øsofagitt i de ulike studiene er beskrevet i vedlegg 4. Antall sammenligninger var 27 fordi to av studiene sammenliknet tre ulike PPIer.

Tabell 3 Sammenlikningene PPI versus en annen PPI som er inkludert i Drug Class oversikten

	Omeprazol	Lansoprazol	Rabeprazol	Pantoprazol	Esomeprazol
Omeprazol					
Lansoprazol	6				
Rabeprazol	4	0			
Pantoprazol	3	1	0		
Esomeprazol	5	4	0	4	

Studiepopulasjonen og doseringsregimer

De fleste av studiene inkluderte kun pasienter som hadde erosiv GØRS (Se vedlegg 3). LFN-rapporten vurderer også studier med vedlikeholdsbehandling, der de fleste av disse gjaldt symptomatisk behandling etter tilheling av akutt øsofagitt. Studiene benyttet ulikt doseringsregime ved akutt behandling og vedlikeholdsbehandling. Dette samsvarer med doseringsanvisningene i de norske godkjente produktomtalen.

Tabell 4. De mest benyttede doseringsregimene ved sammenlikning av PPIer

	Erosiv GØRS	Vedlikeholdsbehandling
Omeprazol	20 mg	20 mg
Lansoprazol	30 mg	15 mg
Rabeprazol	30 mg	15 mg
Pantoprazol	40 mg	20 mg
Esomeprazol	40 mg	20 mg

Metodologisk kvalitet

Vi vurderte studiekvaliteten til å være god på alle de systematiske oversiktene. LFN-rapporten ga en grundig gjennomgang av problemstillingen, og baserte seg på en systematisk oversikt fra SBU samt innsendte studier fra firmaene. De fleste av de inkluderte studiene ble også inkludert i Drug Class oversikten. Til tross for manglende transparens og kriterier for kvalitetsvurdering av studiene synes LFN-rapporten å dekke fagområdet.

3.2.1 Effekt på tilheling av sår etter fire eller åtte uker - PPI vs PPI

LFN- rapporten

LFN-rapporten konkluderte med at de fire PPIene lansoprazol, omeprazol, pantoprazol og rabeprazol hadde en likeverdig syrehemmende effekt per mg aktiv substans. Esomeprazol hadde en noe bedre effekt per mg. Dette var basert på en oversiktsartikkel av Hellstrøm og Vitol (37). Oversiktsartikkelen konkluderte med at for behandling av moderat til alvorlig erosiv GØRS så 30-40 mg daglig ut til å være den optimale dosen. For symptomlindring av GØRS eller ved langtidsbehandling etter akutt erosiv GØRS var 15-20 mg daglig en tilstrekkelig dosering. Det er uklart hvilke direkte sammenlignende studier dette er basert på. LFN-rapporten undersøkte også den sammenliknende effekten ved bruk av ulike PPIer i de godkjente dosene. Det var overbevisende dokumentert at de fire PPIene lansoprazol, omeprazol, pantoprazol og rabeprazol hadde en likeverdig effekt i de godkjente dosene. Esomeprazol 40 mg var klinisk mer effektiv enn omeprazol 20 mg ved behandling av akutt GØRS. Det eksisterte ingen studier som sammenliknet 40 mg omeprazol versus 40 mg esomeprazol.

LFN- rapporten henviste også til en metaanalyse av Wakil og Fennerty der ingen PPIer anvendt i standarddoser hadde vist seg å være bedre enn de andre for alle indikasjonene. Esomeprazol 40 mg hadde vist en bedre tilhelingsrate ved erosiv GØRS sammenliknet med lansoprazol 30 mg og omeprazol 20 mg. Lansoprazol hadde en noe høyere symptomlindrende effekt de første en til to ukene sammenliknet med omeprazol. Esomeprazol hadde en raskere innsettende effekt enn både lansoprazol og omeprazol (38).

Drug Class oversikten

Drug Class oversikten konkluderte med at det var god evidens for at det ikke var noen forskjell mellom omeprazole, lansoprazole, pantoprazole og rabeprazole når det gjaldt effekt på tilheling av øsofagitt eller symptomlindring av GØRS (10). Esomeprazole 40 mg hadde en høyere fire og åtte ukers tilhelingsrate sammenliknet med omeprazole 20 mg (13, 15, 18). Tre studier sammenliknet esomeprazol 40 mg versus lansoprazol 30 mg (12, 24, 35). Den sammenslåtte tilhelingsraten etter 4 uker var 5 % høyere (absolutt forskjell) for esomeprazol (12, 35). En av tre studier fant en statistisk signifikant ($p < 0,05$) høyere tilhelingsrate for esomeprazol etter 8 uker (12). To andre studier viste ekvivalente tilhelingsrater etter åtte uker (24, 35), og det sammenslåtte estimatet fra de tre studiene var ikke statistisk signifikante (10). Forskjellen i tilhelingsraten rapportert i Drug Class oversikten er vist i Tabell 5 og 6. To studier sammenliknet esomeprazol 40 mg med pantoprazol 40 mg (26,36). Den ene studien viste en 6 % høyere tilhelingsrate etter fire uker for esomeprazol, som etter åtte uker var 3 %, men statistisk signifikant (36). Denne studien har blitt kritisert i et *Letters to the Editors av Gillessen* hvor det blir påpekt at det er statistiske svakheter og minimale forskjeller. Den andre studien viste

ekvivalente tilhelingsrater (26). I vedlegg 4 og 5 er tilhelingsratene for alle de inkluderte sammenliknende studiene etter fire og åtte uker vist.

Tabell 5. Forskjell i tilhelingsrate av øsofagitt i sammenliknende studier omeprazol versus en annen PPI

Legemiddel, dose	Tilhelingsrater i % ved fire uker versus omeprazol 20 mg (95 % KI)	Tilhelingsrater ved 8 uker versus omeprazol 20 mg (95 % KI)
Esomeprazol 20 mg	3 (-1 - 7)	3 (0 - 6)
Esomeprazol 40 mg (13, 15, 18)	8 (6 - 12)*	5 (1 - 10)*
Lansoprazol 30 mg (21,27,31)	2 (-3 - 6)	1 (-2 - 5)
Pantoprazol 20 mg (33)	-4 (-12 - 5)	-7 (-15 - 0)
Pantoprazol 40 mg (32)	-1 (-13 - 11)	3 (-3 - 10)

* Resultatet var signifikant ($p < 0,05$)

Tabell 6. Forskjell i tilhelingsrate av øsofagitt i sammenliknende studier esomeprazol 40 mg versus lansoprazol 30 mg.

Studie	Tilhelingsrater i % ved fire uker (95 % KI)	Tilhelingsrater ved 8 uker (95 % KI)
Castell 2002 (12)	4 (2 - 6)	3 (1 - 5)
Fennerty 2005 (35)	8 (2 - 14)	4 (-1 - 10)
Howden 2002 (24)	Ikke rapportert	-2 (-9 - 5)
Sammenslått effekt (random effects)	5 (1 - 9)	3 (0 - 5)
Sammenslått effekt (fixed effects)	5 (2 - 7)	3 (1 - 5)

Effekt i forhold til alvorlighetsgrad - Moderat til alvorlig øsofagitt

Hos pasienter med moderat til alvorlig øsofagitt var esomeprazol 40 mg mer effektivt enn omeprazole 20 mg (13,15,18) og lansoprazole 30 mg (12, 35) når det gjaldt tilheling av øsofagitt etter fire og åtte uker. Den sammenslåtte forskjellen i tilhelingsrate i 3 studier med omeprazole 20 mg ble studert versus esomeprazol 40 mg var henholdsvis 16 % (95 % KI; 11 %, 22 %) og 13 % (95 % KI; 9 %, 17 %) etter fire og åtte uker. Den sammenslåtte forskjellen i tilhelingsrate i to studier der lansoprazol 30 mg ble studert versus esomeprazol 40 mg var 8 % (95 % KI; 4 %, 12 %) og 9 % (95 % KI; 5 %, 12 %) etter henholdsvis fire og åtte uker. En studie viste at pantoprazol 40 mg hadde en høyere tilhelingsrate etter 8 uker sammenliknet med esomeprazol 40 mg hos pasienter med moderat (Grad C) øsofagitt ved studiestart (26). Lansoprazol 30 mg og omeprazol 20 mg viste tilsvarende tilheling hos pasienter med moderat til alvorlig øsofagitt i to studier (21,31).

3.2.2 Effekt på reduksjon av symptomer - PPI versus PPI

LFN- rapporten

LFN- rapporten konkluderte med at de fire PPIene lansoprazol, omeprazol, pantoprazol og rabeprazol hadde en likeverdig syrehemmende effekt per mg aktiv substans. Esomeprazol hadde en noe bedre effekt per mg. LFN- rapporten undersøkte den sammenliknende effekten i de godkjente dosene. Det er uklart hvilke direkte sammenliknende studier dette er basert på. Det var overbevisende dokumentert at de fire PPIene lansoprazol, omeprazol, pantoprazol og rabeprazol hadde en likeverdig effekt i de godkjente dosene. Esomeprazol 40 mg var klinisk mer effektiv enn omeprazol 20 mg ved behandling av akutt GØRS. Det var ingen studier som sammenliknet 40 mg omeprazol med 40 mg esomeprazol (7).

Drug Class oversikten

Den systematiske oversikten konkluderte med at det var god dokumentasjon for at det ikke var noen forskjeller mellom omeprazol, lansoprazol, pantoprazol og rabeprazol når det gjaldt symptomlindring. I 12 sammenliknede studier ble det ikke vist forskjell mellom lansoprazol, omeprazol, pantoprazol og rabeprazol på endepunktet fullstendig symptomlindring etter fire uker. Den eneste statistisk signifikante forskjellen for dette endepunktet var når esomeprazol 40 mg ble sammenliknet med omeprazol 20 mg. Den sammenslåtte forskjellen i symptomlindringsrate i disse tre studiene var 10 % (95 % KI 6 % - 14 %). Esomeprazol 40 mg ble også sammenliknet med lansoprazol 30 mg og pantoprazol 40 mg. Disse sammenlikningene viste ingen statistisk signifikant forskjell på fullstendig symptomlindring etter fire uker. Tiden til symptomlindring av halsbrann var lik for alle PPIer i sammenliknende studier, men metodene som ble benyttet til å måle dette endepunktet varierte (10).

3.2.3 Effekt på forebygging av tilbakefall - PPI versus PPI

Opprettholdelse av tilhelt øsofagitt

Når det gjelder symptomatisk behandling av GØRS henviste LFN- rapporten til at ingen studier hadde vist at esomeprazol var mer effektivt enn omeprazol ved akutt behandling av symptomatisk GØRS. Rapporten konkluderte at resultater fra erosiv GØRS ikke kunne overføres til symptomatisk GØRS, da dosen til behandling av symptomatisk GØRS var lavere (20mg versus 40 mg) (7). Drug Class oversikten oppsummerte at når det gjaldt opprettholdelse av tilhelt øsofagitt var det god dokumentasjon på at det ikke var noen forskjeller mellom omeprazol, lansoprazol og rabeprazol. Den lengste studien vurderte omeprazol versus rabeprazol (fem år). En seks måneders studie fant lavere andel tilbakefall for esomeprazol 20 mg sammenliknet med lansoprazol 15 mg (74 % versus 83 %) (10).

3.2.4 Andre systematiske oversikter over direkte sammenliknende studier av PPIer hos pasienter med GØRS

Drug Class oversikten inkluderte fire nylig publiserte systematiske oversikter som sammenliknet PPIer for tilheling av øsofagitt og symptomlindring. Tre av disse inkluderte også studier med esomeprazol, og alle disse tre oversiktene konkluderte at esomeprazol var bedre enn andre PPIer i behandling av GØRS. Studiene som disse oversiktene var basert på, var de samme studiene som var inkludert i Drug Class oversikten (41 – 44).

3.2.5 Kommentarer til forskjeller mellom inklusjon av studier i Drug Class oversikten og LFN-rapporten

Lansoprazol: Alle studiene som sammenliknet lansoprazol og omeprazol var også inkludert i Drug Class oversikten (21,27,31)

Pantoprazol: To studier som sammenliknet pantoprazol ble omtalt i LFN-rapporten (39, 40). Disse mottok vi også fra Pfizer. Pasienter med endoskopisk verifisert moderat til alvorlig øsofagitt ble gitt pantoprazol 40 mg eller omeprazol 40 mg. Studien viste ingen signifikant forskjell mellom andelen av pasienter med tilheling av sår etter fire ukers behandling. Tilhelingsfrekvensen var 65 % (n=337) for pantoprazol og 66 % (n=332) for omeprazol. Etter åtte uker var andelen henholdsvis 84 % og 85 % (39). Vedlikeholdsbehandling for å forhindre tilbakefall hos pasienter med erosiv GØRS ble studert i en studie med omeprazol og pantoprazol (40). Studien inkluderte pasienter som etter fire til åtte ukers behandling med pantoprazol 40 mg hadde tilhelt øsofagitt. Pasientene ble randomisert (n = 639) til enten pantoprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg eller omeprazol 20 mg. Pasientene deltok i studien opp til tolv måneder og ble undersøkt med gastroskopi etter tre og tolv måneder. Det var små, men ikke statistisk signifikante forskjeller mellom behandlingene. Nye sår ble oppdaget hos 23 % for pantoprazol 20 mg, 17 % for pantoprazol 40 mg og 19 % for omeprazol 20 mg.

Esomeprazol: Alle de sammenliknende studiene når det gjaldt erosiv GØRS med esomeprazol i LFN-rapporten var også inkludert i Drug Class oversikten med unntak av to studier, der sammenlikningen var utført mot placebo for langtidsbehandling etter tilhelt erosiv GØRS (45, 46). En tredje studie sammenliknet esomeprazol med lansoprazol (63). Resultatet fra denne studien viste at esomeprazol i dosen 20 mg én gang daglig var statistisk signifikant bedre enn 15 mg lansoprazol, der henholdsvis 83 % og 74 % av pasientene ikke hadde tilbakefall etter seks måneder. Når det gjaldt behandling av symptomatisk GØRS henviste LFN-rapporten til en artikkel av Armstrong som omfattet tre studier. Denne artikkelen var ikke inkludert i Drug Class oversikten (47). I denne publikasjonen ble Esomeprazol i 40 mg og 20 mg sammenliknet med omeprazol 20 mg. Alle sammenlikningene viste likeverdige behandlingsresultater med tanke på andelen symptomfrie pasienter etter fire ukers behandling.

Studier som omfattet sammenlikning mot placebo var ikke inkludert i Drug Class oversikten, og vi anser heller ikke disse som relevante i henhold til vår protokoll.

3.3 PPIer versus H2- antagonist

Vi har vurdert fire systematiske oversikter som har inkludert studier som har sammenliknet PPIer med H2-antagonister ved behandling av symptomatisk GØRS av ulik grad (7-10). Av disse fire viste det seg at Cochrane-oversiktene hadde en relevant og oppdatert gjennomgang av dokumentasjonen for problemstillingen akutt- og vedlikeholdsbehandling av GØRS (8,9). Drug Class Review fokuserte i hovedsak på PPIer og var derfor ikke tilstrekkelig omfattende for sammenlikning av PPI mot H2-antagonister. En oversikt over studier inkludert i Cochrane-oversiktene og innsendt fra firmaene er vist i vedlegg 6 og 7.

Cochrane-oversikt: "Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopic negative reflux disease" (8)

Denne systematiske oversikten sammenliknet effekter ved korttidsbehandling (4-12 uker) med PPI versus H2-antagonister. Oversikten skilte mellom studier på pasienter med GØRS-symptomer uten tegn til erosjon av slimhinnen ved endoskopi, og studier der pasientene også kunne ha positive funn ved endoskopi. Dette hadde ikke har vært tillagt vekt ved allokering av pasientene. Effektmål var halsbrann, andre symptomer og livskvalitet. Oversikten la ikke vekt på rapporterte bivirkninger fra studiene.

Cochrane-oversikt "Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease (9)

Denne systematiske oversikten sammenliknet effekt av vedlikeholdsbehandling med PPIer eller H2-antagonister i 12-52 uker for å hindre tilbakefall av øsofagitt og symptomer etter akutt behandling. Oversikten omfattet også effekt av ulik dosering av PPI, og annen behandling med prokinetiske legemidler, men disse resultatene er ikke vurdert her. Oversikten inkluderte studier der pasienter hadde endoskopisk verifisert øsofagitt, og studier der endoskopiske undersøkelser var negative. Effektmål var tilbakefall av øsofagitt, reduksjon av symptomer, livskvalitet og bivirkninger

Studiepopulasjon og behandlingsregime

De inkluderte studier omfattet behandling av pasienter med GØRS-symptomer. Diagnosen var i enkelte studier bekreftet ved endoskopisk undersøkelse, men dette manglet i flere studier. Behandling med PPIer var evaluert både ved korttidsbehandling av GØRS i 2-12 uker og ved behandling og vedlikeholdsbehandling av erosiv GØRS i inntil ett år. Studiene sammenliknet PPIene omeprazol,

pantoprazol, lansoprazol med H2-antagonistene ranitidin, cimetidin, famotidin og nizatidin. Nizatidin er ikke markedsført i Norge.

Metodologisk kvalitet

Forfatterne av Cochrane-oversiktene vurderte de inkluderte studiene til å være av god til moderat god kvalitet. Kommentarer til metodisk gjennomføring var at enkelte studier ikke hadde gjennomført intention to treat analyse, og kun oppga per protokoll populasjon. Det var et problem i flere av studiene at behandlingen var gitt for symptomatisk GØRS uten endoskopisk undersøkelse for verifisering av diagnose. Det kan ikke utelukkes at pasientene hadde annen syrerelatert sykdom enn GØRS i disse studiene.

3.3.1 Effekt på tilheling av sår etter fire eller åtte uker - PPIer versus H2-antagonister

Tilheling av erosiv øsofagitt ble vurdert både etter akutt behandling og vedlikeholdsbehandling. I flere av studiene var det ikke skilt mellom tilbakefall av symptomer og tilbakefall av sår (erosiv øsofagitt). Vi har lagt vekt på studier som har rapportert tilbakefall av sår (øsofagitt grad 2 eller høyere).

Akuttbehandling (8): Flere pasienter behandlet med PPIer hadde tilheling av sår etter fire ukers behandling sammenliknet med H2-antagonister, henholdsvis 79 og 44 % (45).

Vedlikeholdsbehandling (9): Pasienter med dokumentert erosiv øsofagitt ble behandlet med PPIer og deretter randomisert til vedlikeholdsbehandling med PPI eller H2-antagonister. I disse studiene var det et konsistent funn at pasienter behandlet med H2-antagonister hadde økt risiko for tilbakefall av sår (øsofagitt grad 2) i løpet av en periode på inntil 12 mnd sammenlignet med PPI-behandling (49-54). Effektestimat fra de individuelle studiene mht. grad 2 eller alvorligere øsofagitt varierte. Dette kan bl.a. skyldes ulike populasjoner, ulike definisjoner og ulik oppfølgingstid. Metz og medarbeidere fant at 33 % av pasienter behandlet med H2-antagonister og 68-82 % behandlet med PPI (doseavhengig) var uten tilbakefall av sår (grad 2 øsofagitt) (54). Andelen med grad 2 øsofagitt etter seks måneders vedlikeholdsbehandling var 19 % etter behandling med H2-blokkere og 11 % etter behandling med PPIer (49). Fordi Cochrane-oversikten hadde sammenstilt resultater for tilbakefall av øsofagitt, men ikke for tilbakefall av sår, var disse resultatene hentet ut fra de enkelte studiene som inngår i oversikten.

Innsendte studier fra firmaene

Flere pasienter behandlet med PPIer hadde tilheling av sår etter fire og åtte uker sammenliknet med H2-antagonister (55). Etter fire ukers behandling ble det observert tilheling av sår hos 64 % av pasientene behandlet med PPIer og 55 % av pasienter behandlet med H2-antagonister. Etter åtte uker var resultatene henholdsvis 95 % og 78 %. Analysene var rapportert per protokoll og ikke ”intention to treat”, en analysemetode som tenderer til å overestimere effekt.

Ved vedlikeholdsbehandling i 12 mnd var det flere pasienter behandlet med PPIer uten tilbakefall av sår sammenliknet med H2-antagonister (56). Studien analyserte ulike doseringsregimer av PPIer (10, 20 og 40 mg pantoprazole) sammenliknet med H2-antagonister (ranitidin). Andel pasienter uten tilbakefall av sår (grad 2 øsofagitt) var 21 % i gruppen behandlet med H2-antagonister og 59 %, 78 % og 76 % for henholdsvis 10, 20 og 40 mg pantoprazol.

3.3.2 Effekt på reduksjon av symptomer - PPIer versus H2-antagonister

Det var et konsistent funn at PPI hadde raskere og bedre effekt på symptomer ved GØRS eller øsofagitt, enten gitt som kortidsbehandling (4 uker) eller for vedlikeholdsbehandling.

Cochrane-oversikten (8) sammenliknet effekt av H2-antagonister med PPI på reduksjon av symptomer, inkludert halsbrann, hos pasienter med GØRS med eller uten endoskopiske funn. Behandlingen var gitt i to eller fire uker. Resultatene i de fem inkluderte studiene viste at flere pasienter fikk tilbakefall av halsbrann ved behandling med H2-antagonister (69 %) sammenliknet med PPI (49 %), RR 0,69 (0,61-0,77) (45, 54-57). Effekten var statistisk signifikant i alle studiene og resultatene konsistente. Tre studier hadde separate analyser for pasienter med endoskopi-negativ GØRS (48, 58, 59). Effektestimatet antydte bedre effekt av PPI sammenliknet med H2-antagonister og var statistisk signifikant i én studie (58), men ikke i de to andre (48,60). Samlet sett var det 47 % tilbakefall i PPI-gruppen og 58 % i H2-antagonister, RR 0,74 (0,53-1,03).

LFN-rapporten konkluderte med at flere pasienter hadde god effekt av PPIer (84 %) sammenliknet med H2-reseptorantagonister (52 %), ved behandling av akutte symptomer.

Innsendte studier fra firmaene

Tre studier var innsendt fra Pfizer: (55,61,62). Konklusjon og størrelse på effekt (symptomlindring og bivirkninger) i disse studiene samsvarte med studiene som var vurdert i Cochrane-oversikten.

Pasienter behandlet med PPI hadde bedre effekt på symptomer sammenliknet med pasienter behandlet med ranitidin etter fire uker. Kaspari et. al (62) rapporterte behandlingens effekt på livskvalitet basert på SF-36. Analysene var rapportert per protokoll og ikke intention to treat og var statistisk signifikante i favør av PPIer kun for et av subdomenene (vitalitet).

3.3.3 Effekt på forebyggelse av tilbakefall - PPIer versus H2-antagonister

Cochrane-oversikten (9) baserte sine analyser på ti RCTer som sammenliknet PPI med H2-antagonister ved behandling av øsofagitt i minst 12 uker. Analysene var gjort separat for behandlingsdose og vedlikeholdsdose. Det var et konsistent og statistisk signifikant funn i alle studiene at pasienter behandlet med PPI-hemmere hadde mindre risiko for tilbakefall av øsofagitt og symptomer enn pasienter behandlet med H2-antagonister. Risiko for tilbakefall av symptomer etter behandlingsdose var 22 % i PPI-gruppen sammenliknet med 44 % i H2-reseptorantagonistgruppen, RR 0,48 0,39-0,60 (49 - 52). I metaanalysen var den samlede risiko for tilbakefall av øsofagitt estimert til 23 % for pasienter behandlet med PPIer sammenliknet med 58 % for pasienter behandlet med H2-antagonister.

Seks studier sammenliknet PPI-hemmere med H2-antagonister ved vedlikeholdsbehandling (8). Resultatene fra studiene viste en konsistent og statistisk signifikant lavere risiko for tilbakefall av øsofagitt ved behandling med PPIer (39 %) sammenliknet med H2-antagonister (66 %), RR 0,57 (0,47-0,69). Det var også lavere risiko for tilbakefall av symptomer for pasienter behandlet med PPI (31 %) sammenliknet med H2-antagonister (57 %), RR 0,55 (0,47-0,65).

Innsendte studier fra firmaene

To av de innsendte RCT`ene fra firmaene omfattet langtidsbehandling med PPI versus H2-antagonister (56,64). Den ene studien var åpen, og resultatene kan derfor være preget av at pasientene hadde innsikt i hvilken behandling som ble gitt. For øvrig var resultatene fra disse studiene sammenfallende med resultatene fra studiene i Cochrane-oversikten.

3.4 Uønskede medisinske hendelser

3.4.1 Uønskede medisinske hendelser - PPI versus PPI

Dokumentasjonen vedrørende sammenlikning av langtidsbivirkninger var begrenset. Det eksisterte ingen sammenliknende langtidsstudier som spesifikt var designet til å følge opp bivirkninger. Drug Class oversikten fant to langtidsstudier (48 uker og 5 år) der omeprazol og lansoprazol var fulgt i vedlikeholdsbehandling. Disse studiene fant ingen forskjeller i bivirkninger eller frafall fra behandling på grunn av bivirkninger. En annen seks-måneders studie av esomeprazol 20 mg versus lansoprazol 15 mg fant heller ingen forskjeller i bivirkningsrater. Sammenliknende studier med kort oppfølgingstid indikerte at forekomsten av alvorlige bivirkninger og frafall av behandling på grunn av bivirkninger var lav. Det ble ikke observert noen konsistente forskjeller mellom PPIene i disse studiene.

Alle PPIene hadde problemer med hensyn til legemiddelinteraksjoner basert på at økt gastrisk pH kan endre absorpsjonshastigheten på enkelte legemidler. Omeprazol var kjent for å ha legemiddelinteraksjon med enkelte legemidler som metaboliseres via CYP2C19 og CYP3A4 enzym systemene. Det kan være nødvendig å vurdere justering av dosen til det andre legemidlet. Lansoprazol kan muligens ha interaksjon med teofyllin. Pantoprazol, rabeprazol og esomeprazol hadde ingen dokumenterte klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner (10).

3.4.2 Uønskede medisinske hendelser - PPIer versus H2-antagonister

Vi har vurdert bivirkninger og konsekvenser av bivirkninger på bakgrunn av studiene fra Cochrane-oversiktene og relevante studier fra firmaene. Rapporterte bivirkninger var hodepine, magesmerte, diaré, forstoppelse, oppkast og svimmelhet. Enkelte studier anga forekomst av bivirkninger i hver gruppe, andre studier anga kun at det ikke var statistisk signifikante forskjeller. Det var ikke registrert forskjeller i bivirkninger mellom PPIer og H2-antagonister ved behandling i 4 – 12 uker, RR 0,93 (0,78-1,10) for alle hendelser. Syv av 11 studier som evaluerte langtidsbehandling med PPI og H2-antagonister rapporterte alle bivirkninger. Studiene var ikke konsistente. Disse studiene gir derfor et usikkert grunnlag for å konkludere om bivirkninger ved langtidsbruk for PPIer og H2-antagonister. (vedlegg 8).

Frafall knyttet til bivirkninger i studier som vurderte kortidsbehandling med PPIer og H2-antagonister var på henholdsvis 2,7 og 3,6 % (vedlegg 8). Ved langtidsbehandling med henholdsvis PPIer og H2-antagonister var frafall knyttet til bivirkninger henholdsvis 5,9 og 5,8 %. Få studier hadde rapportert frafall på grunn av manglende effekt (vedlegg 8).

Det var ikke registrert forskjeller i alvorlige bivirkninger i studiene (54, 56), og i de fleste studier var alvorlige bivirkninger ikke knyttet til de aktuelle medikamentene (59, 50, 51).

4. Diskusjon av resultatene

4.1 Generell diskusjon av dokumentasjonsgrunnlaget med hensyn til effekt

Omfang og kvalitet på dokumentasjonsgrunnlaget

Det er gjennomført mange sammenliknende randomiserte kontrollerte studier der ulike PPIer er vurdert mot hverandre. De fleste inkluderte studier var av kort varighet da hovedfokus var akutt behandling av erosiv GØRS. I disse studiene var det primære endepunktet tilheling av refluksøsofagitt etter fire og åtte uker. For studier med H2-reseptorantagonister var studier av akutt behandling av opptil 12 ukers varighet, mens studier som har vurdert vedlikeholdsbehandling etter akutt behandling av erosiv GØRS har hatt oppfølging i inntil 1 år.

Det er et problem at flere studier kun inkluderte pasienter med GØRS-symptomer uten å verifisere sår eller erosjoner med endoskopi og uten en pH provokasjonstest. Det er derfor mulig at populasjonene i disse studiene også omfattet pasienter med andre typer syrerelatert sykdom.

Retning på effekten - PPI versus H2-reseptorantagonister

Det var et konsistent funn at PPI hadde raskere og bedre effekt på symptomer ved GØRS både gitt som korttidsbehandling og vedlikeholdsbehandling. I Cochrane-oversikten som inkluderte seks studier ble PPIer sammenliknet med H2-reseptorantagonister ved vedlikeholdsbehandling. Resultatene fra studiene viste en konsistent og statistisk signifikant bedre effekt ved behandling med PPIer (39 %) sammenliknet med H2-reseptorantagonister (66 %) når det gjaldt risiko for tilbakefall av øsofagitt.

Retning på effekten - PPI versus en annen PPI

De systematiske oversiktene pekte alle i samme retning og konkluderte med at det var god dokumentasjon for at det ikke var noen forskjell mellom omeprazol, lansoprazol, pantoprazol og rabeprazol når det gjaldt effekt på tilheling av øsofagitt eller symptomlindring.

Esomeprazol 40 mg hadde noe bedre effekt på tilheling av øsofagitt sammenliknet med omeprazol 20 mg og lansoprazol 30 mg. Esomeprazol 40 mg hadde en noe høyere 4- og 8-ukers tilhelingsrate sammenliknet med omeprazol 20 mg ved behandling av erosiv GØRS. Tre studier sammenliknet esomeprazol 40 mg versus lansoprazol 30 mg. I de to studiene som rapporterte tilheling etter fire uker var den absolutte forskjellen 5 % høyere i favør av esomeprazol. Én av tre studier fant en statistisk

signifikant høyere tilhelingsrate for esomeprazol etter åtte uker, mens de to andre studiene viste ekvivalente tilhelingsrater etter 8 uker. Det var ingen statistisk signifikant forskjell ved det sammenslåtte estimatet fra de tre studiene.

LFN-rapporten oppsummerte at esomeprazol hadde en bedre effekt enn de øvrige PPIer, og at effekten innebar at 4 % til 11 % færre av pasientene hadde symptomer. LFN-rapporten spesifiserte at det ikke var vist noen forskjell ved behandling av symptomatisk GØRS. LFN-rapporten konkluderte at resultat fra erosiv GØRS ikke uten videre kan overføres til symptomatisk GØRS, da dosen til behandling av symptomatisk GØRS er lavere (20 mg versus 40 mg).

Metodespørsmål

Valg av endepunkter:

Halsbrann, søvnnvanser, sure oppstøt og livskvalitet er eksempler på kliniske endepunkter som pasienten vil kunne føle eller erfare direkte. En pH-verdi eller en AUC-verdi kan betraktes som et surrogatendepunkt for symptomer og ble derfor ikke tatt med i protokollen. De fleste inkluderte studiene benyttet seg også av endoskopisk tilheling, eller endoskopisk verifisert bedring av øsofagitt, som et endepunkt for forskningsspørsmålet. Årsaken til dette er at alvorlighetsgrad av symptomer ikke er en gyldig indikasjon på tilstedeværelse av øsofagitt. For å diagnostisere øsofagitt er det nødvendig å gjøre endoskopi. Tilheling av øsofagitt målt med endoskopi er vanligvis definert som fullstendig re-epitelisering av sår. Endoskopisk tilheling er et intermediært endepunkt, og ikke et endepunkt knyttet til subjektivt opplevd helse, da pasienten ikke nødvendigvis kan føle øsofagitten. Det er dårlig samsvar mellom grad av symptomer og endoskopifunn.

Når vurdering av effekt er basert på et intermediært endepunkt er det viktig å vurdere hvor sterkt det intermediære endepunktet er relatert til de aktuelle helserelevante endepunktene. Øsofagitt kan føre til dannelse av arrvev og innsnevring av øsofagus eller til en tilstand kalt Barrett's øsofagus som er en risikofaktor for kreft i spiserøret. Ideelt sett ville en kunnskapsbasert oversikt ha som mål å sammenlikne PPIer basert på hvor godt langtidsbruk av de forskjellige preparatene forebygget disse komplikasjonene. Det var ikke data tilgjengelig for å sammenlikne effekten av de ulike PPIer når det gjaldt å forebygge langtidskomplikasjoner. I de fleste inkluderte studiene hadde pasienter med øsofagitt før behandlingstart foretatt en endoskopisk vurdering fire eller åtte uker etter start for å vurdere tilheling av sår. Det var ikke noen dokumentasjon for at tilhelingsrater etter fire eller åtte uker var assosiert med risiko for strikturer eller kreft i spiserøret på lang sikt. Den kliniske betydningen av små forskjeller i tilhelingsrater etter fire og åtte uker var ikke godt dokumentert. I studiene ble pasienter som hadde klinisk signifikante forbedringer klassifisert som ikke tilhelet.

Kunnskapscenteret mottok i sin tilbakemelding fra et av legemiddelfirmaene innspill om å inkludere syresekresjonshemming som endepunkt. Argumentasjonen var at effekt på symptomer var direkte relatert til den syresekresjonshemmende effekten av legemiddelet, og at legemidler som har samme syresekresjonshemming ville gi samme kliniske effekt. Den klinisk dokumentasjon talte for et 2:1 forhold mellom omeprazol og esomeprazol når det gjaldt effekt på syresekresjon.

Variasjon i doser i klinisk praksis

Basert på denne diskusjonen argumenterte firmaet for at forbruket av medikamenter i klinisk praksis gjenspeiler effekt på syresekresjon. Firmaet sendte inn enkelte studier som viste faktisk tablettforbruk, men i studiene var ikke omeprazol og esomeprazol sammenliknet direkte (Vedlegg 9). Indirekte sammenlikninger på grunnlag av enkeltstudier på tvers av hverandre er beheftet med usikkerhet, blant annet fordi pasientpopulasjonen og utgangskaraktistikk til pasientene før behandling kan være ulik.

Det ble også argumentert for at ved et eventuelt bytte fra esomeprazol til annen protonpumpehemmer, måtte pasienten forventes å kompensere dårligere effekt gjennom å øke legemiddelforbruket inntil tilsvarende kontroll med syresekresjonen ble oppnådd. I praksis ville dette innebære en tilnærmet dobling av tablettforbruket. Det eksisterte per i dag ingen studier som kan besvare dette spørsmålet på en god måte. Det ville likevel være nyttig å undersøke om omeprazol i klinisk praksis benyttes i en mye høyere dose enn det som er brukt i studiene. For Norge ville dette kanskje la seg gjøre ved å benytte data fra reseptregisteret og vurdere på individnivå antall solgte definerte døgndoser (DDD) av de ulike medikamentene som er refundert på blåreseptpunkt 41.

4.2 Generell diskusjon av dokumentasjonsgrunnlaget med hensyn til sikkerhet

Omfang på dokumentasjonsgrunnlaget

Den sammenliknende effekten når det gjaldt langtidsbivirkninger er begrenset. Det eksisterte ingen sammenliknende langtidsstudier som spesifikt var designet til å følge opp slike bivirkninger.

PPIer versus H2-antagonister

Bivirkninger som var rapportert var hodepine, magesmerter, diare, forstoppelse, oppkast og svimmelhet. Det var ingen forskjell i risiko for disse bivirkninger for pasienter behandlet med PPI eller H2-antagonister. Det var ikke registrert forskjeller i alvorlige bivirkninger i studiene, og i de fleste studier var alvorlige bivirkninger ikke knyttet til de aktuelle medikamentene. Frafall knyttet til bivirkninger var på rundt 3 % ved kortidsbehandling og nærmere 6 % ved vedlikeholdsbehandling.

PPIer versus annen PPI

To langtidsstudier (48 uker og 5 år) der omeprazol og lansoprazol var fulgt i vedlikeholdsbehandling fant ingen forskjeller i bivirkninger, eller i frafall av behandling på grunn av bivirkninger. En annen seks måneders studie av esomeprazol 20 mg versus lansoprazol 15 mg fant heller ingen forskjeller i bivirkningsrater. Sammenliknende studier med kort oppfølgingstid indikerte at forekomsten av alvorlige bivirkninger og frafall av behandling pga. bivirkninger var lav. Det ble ikke observert noen konsistente forskjeller mellom PPIene i disse studiene. De mest vanligste bivirkningene som var rapportert i studiene var hodepine, diaré, mavesmerter, kvalme, flatulens, sinusitt, forstoppelse og luftveisinfeksjoner.

Interaksjoner

Legemiddelinteraksjoner var belyst i de systematiske oversiktene. PPIer hadde et problem i forhold til legemiddelinteraksjon basert på at økt gastrisk pH kan endre absorpsjonshastigheten på enkelte legemidler. Omeprazol var kjent for å ha legemiddelinteraksjon med enkelte legemidler som metaboliseres via cytokrom P450 systemet (CYP2C19 og CYP3A4 enzym systemene). Det kan være nødvendig å vurdere en justering av dosen til det andre legemidlet. Lansoprazol kunne muligens ha interaksjon med teofyllin. Pantoprazol og esomeprazol hadde ingen dokumenterte klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner, men for pantoprazol som også omdannes via CYP450 systemet kan man ikke utelukke at dette kan påvirke andre legemidler som omdannes via samme system.

5. Konklusjon

Vi har foretatt en omfattende systematisk gjennomgang av det eksisterende dokumentasjonsgrunnlaget med hovedvekt på eksisterende systematiske oversikter.

- Det var et konsistent funn at PPIer versus H2-antagonister hadde raskere og bedre effekt på symptomer ved GØRS både ved akuttbehandling og vedlikeholdsbehandling.
- De systematiske oversiktene pekte alle i samme retning og konkluderte med at det var god dokumentasjon for at det ikke var noen forskjeller mellom omeprazol, lansoprazol, pantoprazol når det gjaldt symptomlindring eller tilheling av øsofagitt.
- Esomeprazol 40 mg viste bedre effekt sammenliknet med omeprazol 20 mg og lansoprazol 30 mg. Esomeprazol 40 mg hadde en noe høyere tilhelingsrate etter fire og åtter uker sammenliknet med omeprazol 20 mg ved behandling av erosiv GØRS.
- De inkluderte studiene gir ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å konkludere om eventuelle forskjeller mellom esomeprazol 40 mg og pantoprazol 40 mg.
- Den sammenliknende effekten når det gjaldt langtidsbivirkninger var begrenset. Det eksisterte ingen sammenliknende langtidsstudier som spesifikt var designet til å følge opp bivirkninger.
- Sammenliknende studier med kort oppfølgingstid indikerte at forekomsten av alvorlige bivirkninger og frafall av behandling på grunn av bivirkninger var lav. Det ble ikke observert noen konsistente forskjeller mellom PPIene eller mellom H2-antagonister og PPIer.

6. Referanser

1. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44 (suppl 2):S1–S16.
2. Clinical evidence
http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/dsd/0403/0403_background.jsp
3. www.legemiddelhandboken.no
4. Johannesen T. i Hunskaar S red: Allmenntmedisin. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2003, s. 206-7
5. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr.
<http://www.lovdata.no/for/sf/ho/ho-19970418-0330.html>
6. www.kunnskapscenteret.no
7. Wessling A, Lundin D. Slutrapport - Solna: LFN , 2006.
(http://www.lfn.se/upload/genomgangen/ Slutrapport_magsyra_slutversion.pdf (20.05.06).)
8. 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. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3.
9. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4.
10. McDonagh MS, Carson SM. Drug Class Review on Proton Pump Inhibitors. Final Report.
http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/documents/PPI_Final_Report_u2.pdf 2004
11. Ont i magen – Metoder för diagnos och behandling av dyspepsi, Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU, Rapport nr. 150, Stockholm 2000.
12. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2002; 97(3):575-83.
13. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2000;14(10):1249-58.
14. AstraZeneca. Clinical Study #174. 2005
15. AstraZeneca. Clinical Study #173. 2005
16. Scholten T, Gatz G, Hole U. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;18(6):587-94.
17. Richter JE, Kahrilas PJ, Sontag SJ, et al. Comparing lansoprazole and omeprazole in onset of heartburn relief: results of a randomized, controlled trial in erosive esophagitis patients.[comment]. *American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(11):3089-98.
18. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(3):656-65.
19. Mulder CJ, Westerveld BD, Smit JM, et al. 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. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2002;14(6):649-56.
20. Mulder CJ, Dekker W, Gerretsen M. Lansoprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II, III and IVa (a Dutch multicentre trial). Dutch Study Group. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1996;8(11):1101-6.
21. Mee AS, Rowley JL. Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1996;10(5):757-63.
22. Kao AW, Sheu BS, Sheu MJ, et al. On-demand therapy for Los Angeles grade A and B reflux esophagitis: esomeprazole versus omeprazole. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2003;102(9):607-12.
23. Korner T, Schutze K, van Leendert RJ, et al. Comparable efficacy of pantoprazole and omeprazole in patients with moderate to severe reflux esophagitis. *Digestion*. 2003;67(1-2):6-13.

24. Howden CW, Ballard EDI, Robieson W. Evidence for therapeutic equivalence of lansoprazole 30mg and esomeprazole 40mg in the treatment of erosive oesophagitis. *Clinical Drug Investigation*. 2002;22(2):99-109.
25. Holtmann G, Bytzer P, Metz M, et al. A randomized, double-blind, comparative study of standard-dose rabeprazole and high-dose omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2002;16(3):479-85.
26. Gillissen A, Beil W, Modlin IM, et al. 40 mg pantoprazole and 40 mg esomeprazole are equivalent in the healing of esophageal lesions and relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2004;38(4):332-40.
27. Hatlebakk JG, Berstad A, Carling L, et al. Lansoprazole versus omeprazole in short-term treatment of reflux oesophagitis. Results of a Scandinavian multicentre trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1993;28(3):224-28.
28. 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 gastroesophageal reflux disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2000;35:1245-50.
29. Dupas JL, Houcke P, Samoyeau R, et al. Pantoprazole versus lansoprazole in French patients with reflux esophagitis. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 2001;25(3):245-50.
30. Dekkers CPM, Beker JA, Thjodleifsson B, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1999;13(1):49-57.
31. Castell DO, Richter JE, Robinson M, et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. *American Journal of Gastroenterology*. 1996;91(9):1749-57.
32. Corinaldesi R, Valentini M, Belaiche J, et al. Pantoprazole and omeprazole in the treatment of oesophagitis: a European multicenter study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1995;9:667-71.
33. Bardhan KD, Van Rensburg C. Comparable clinical efficacy and tolerability of 20 mg pantoprazole and 20 mg omeprazole in patients with grade I reflux oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2001;15(10):1585-91.
34. Adachi K, Hashimoto T, Hamamoto N, et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2003;18(12):1392-98.
35. Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C, et al. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005;21(4):455-63.
36. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005;21(6):739-46.
37. Hellström P, Vitols S: The choice of Proton Pump Inhibitor: Does it matter? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004, 94, 106-11.
38. 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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;18(6):559-68.
39. Körner T, Schütze K, van Leendert R J M et al Comparable efficacy of pantoprazole and omeprazole in patients with moderate to severe reflux esophagitis *Digestion* 2003; 67: 1-8
40. Lauritsen K, Jaup B, Carling L et al Efficacy of pantoprazole compared with omeprazole in prevention of relapse of reflux esophagitis: double-blind, randomized multicenter trial *Gastroenterology* 2000; 118: suppl 2 (abs)
41. 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. *Clinical Therapeutics*. 2001;23(7):998-1017.
42. 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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;18(6):559-68.
43. Klok RM, Postma MJ, van Hout BA, et al. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;17(10):1237-45.
44. Raghunath AS, Green JRB, Edwards SJ. A review of the clinical and economic impact of using esomeprazole or lansoprazole for the treatment of erosive esophagitis. *Clinical Therapeutics*. 2003;25(7):2088-101.

45. Vakil NB, Shaker R, Johnson DA et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Jul;15(7):927-35.
46. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo- controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jan;96(1):27-34. Erratum in: *Am J Gastroenterol* 2001 Mar;96(3):942.
47. Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K et al. The role of acid suppression in patients with endoscope-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:413-21.
48. Armstrong D, Paré P, Pericak D, Pyzyk M, Canadian Pantoprazole GERD Study Group. A randomized, controlled comparison of pantoprazole and nizatidine in a mixed patient population with erosive esophagitis or endoscopy-negative reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2001;96:2849-57.
49. Annibale B, Franceschi M, Fusillo M, Beni M, Cesana B, Dell Fave G. Omeprazole in patients with mild or moderate reflux esophagitis induces lower relapse rates than ranitidine during maintenance treatment. *Hepato-Gastroenterology* 1998;45:742-51.
50. Dent J, Yeomans ND, Mackinnon N, Reed W, Narielvala FM, Hetzel DJ, et al. Omeprazole versus ranitidine for prevention of relapse in reflux oesophagitis. A controlled double blind trial of their efficacy and safety. *Gut* 1994;35(5):590-98.
51. Gough AL, Long RG, Cooper BT, Fosters CS, Garrett AD, Langworthy CH. Lansoprazole versus ranitidine in the maintenance treatment of reflux oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1996;10(4):529-39.
52. Hallerback B, Unge P, Carling L, Edwin B, Glise H, Havu N, et al. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1994;107(5):1305-11.
53. Lundell L, Backman L, Ekstrom P, Enander L-K, Falkmer S, Fausa O, et al. Prevention of relapse of reflux esophagitis after endoscopic healing: the efficacy and safety of omeprazole compared with ranitidine. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1991;26(3):248-56.
54. Metz DC, Bochenek WJ, The Pantoprazole USGERD Study Group. Pantoprazole maintenance therapy prevents relapse of erosive oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003;17:155-64.
55. van Zyl J, 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: 197-202
56. Richter JE, Prevention of erosive oesophagitis relapse with pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:567-575
57. Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, Hosie J, et al. Symptomatic gastro oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. *BMJ* 1999;318:502-7.
58. Bate CM, Green JRB, Axon ATR, Murray FE, Tildesley G, Emmas CE, et al. 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1997;11:755-63.
59. Talley NJ, Moore MG, Sprogis A, Katelaris P. Randomised controlled trial of pantoprazole versus ranitidine for the treatment of investigated heartburning primary care. *The medical journal of Australia* 2002;177:423-27.
60. 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. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1997;32:965-73.
61. 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;70:61-69
62. Kaspari S, Biederman A, Mey J. Comparison of pantoprazole 20 mg to ranitidine 150 mg b.i.d. in the treatment of mild gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2001;63:163-170
63. Lauritsen K, Deviere J, Bigard MA et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:333-41

64. Hansen AN, Bergheim R, Fagertun H, Lund H, Wiklund I, Moum B, Long-term management of patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease -- a Norwegian randomised prospective study comparing the effects of esomeprazole and ranitidine treatment strategies on health-related quality of life in a general practitioners setting. *Int J Clin Pract.* 2006; 60: 15-22

Vedlegg 1 Kritisk vurdering av systematiske oversiktsartikler¹

		JA DELVIS	UKLART	NEI
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne kunnskapsgrunnlaget (primærforskningen) ut fra problemstillingen(e) gitt?			
2	Er litteratursøket så omfattende at det er sannsynlig at alle studier er funnet (språk, flere databaser, referanselister, forfattere/eksperter kontaktet)?			
3	Er det klart beskrevet hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (design, deltakere, intervensjoner, endepunkter) ?			
4	Har forfatterne sikret seg mot systematiske skjevheter (bias) når de valgte ut studier (eksplisitte seleksjonskriterier, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
5	Har forfatterne klart beskrevet kriteriene de brukte for å vurdere validiteten av de inkluderte studiene?			
6	Er validiteten av alle studiene forfatterne refererer til i teksten vurdert ved hjelp av relevante kriterier (enten ved seleksjon av studier eller i analysen av studiene som blir sitert)?			
7	Har forfatterne klart beskrevet metodene de har brukt til å sammenfatte resultatene (for å konkludere)?			
8	Ble resultatene fra de ulike studiene sammenfattet forsvarlig i forhold til problemstillingen oversikten omhandler?			
9	Støttes forfatternes konklusjoner av data og/eller analyser beskrevet/ rapportert i oversikten?			
10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	Lav Moderat Høy		

¹ Scientific Quality Assessment of Review, Cochrane EPOC group.
Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol 1991a;44:1271-1278

Scientific Quality assessment of Review

Fra EPOC (revised version):

Summary score A (innhenting av data) omhandler de første seks spørsmål som gjelder søk, inklusjon og vurdering av validitet av studier i oversikten. Hvis "uklart/ delvis" er brukt én eller flere ganger på spørsmål 1-6, har oversikten i beste fall middels/ moderat kvalitet. Hvis "nei" alternativet er brukt på spørsmål 2, 4 eller 6, er det sannsynlig at metodisk kvalitet er lav.

Summary score B (analyse av data) omhandler spørsmål 7-9 og gjelder kombinasjon av data fra flere studier og analysen av funnene i studiene. Hvis "uklart/delvis" er brukt en eller flere ganger på spørsmål 7-9, er oversiktens metodiske kvalitet i beste fall moderat. Hvis "nei" blir brukt på spørsmål 8, er det sannsynlig at oversikten har store begrensninger og lav metodisk kvalitet.

Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (Ingen begrensninger)	Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes.
Middels kvalitet (Noen begrensninger)	Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes.
Lav kvalitet (Alvorlige begrensninger)	Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan forandres.

Vedlegg 2. Kritisk vurdering av randomiserte, kontrollerte studier²

		JA	UKLART	NEI
1	Er utvalget tilfeldig fordelt (randomisert) til tiltaks- og kontrollgruppe?			
2	Er denne randomiseringen skjult (skjult allokeringprosedyre)?			
3	Er gruppene like ved oppstart av studien (lik fordeling av prognostiske faktorer?)			
4	Er gruppene behandlet likt bortsett fra for tiltaket som evalueres?			
5	Er deltakere/ pasienter uvitende (blindet) om hvilken gruppe de er i?			
6	Er behandlere uvitende om hvem som er i hvilken gruppe?			
7	Er den som vurderte resultatene og evt analyserte dataene uvitende om hvilken behandling deltakerne fikk?			
8	Er deltakerne analysert ut fra sin opprinnelige gruppe? (intention –to treat)?			
9	Er det gjort rede for alle deltakerne ved slutten av studien?			
10	Er alle relevante utfall/ endepunkter målt standardisert, gyldig og pålitelig?			
11	Hvor presise er resultatene? (Hva er konfidensintervallet eller p-verdiene?)			

Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (Ingen begrensninger)	Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes
Middels kvalitet (Noen begrensninger)	Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes
Lav kvalitet (Alvorlige begrensninger)	Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan forandres

² Basert på Users' guides to the medical literature. Choosing Evidence Worksheet 1B1 Therapy www.usersguides.org

Vedlegg 3. Sammenliknende studier av PPIer inkludert i Drug Class oversikten

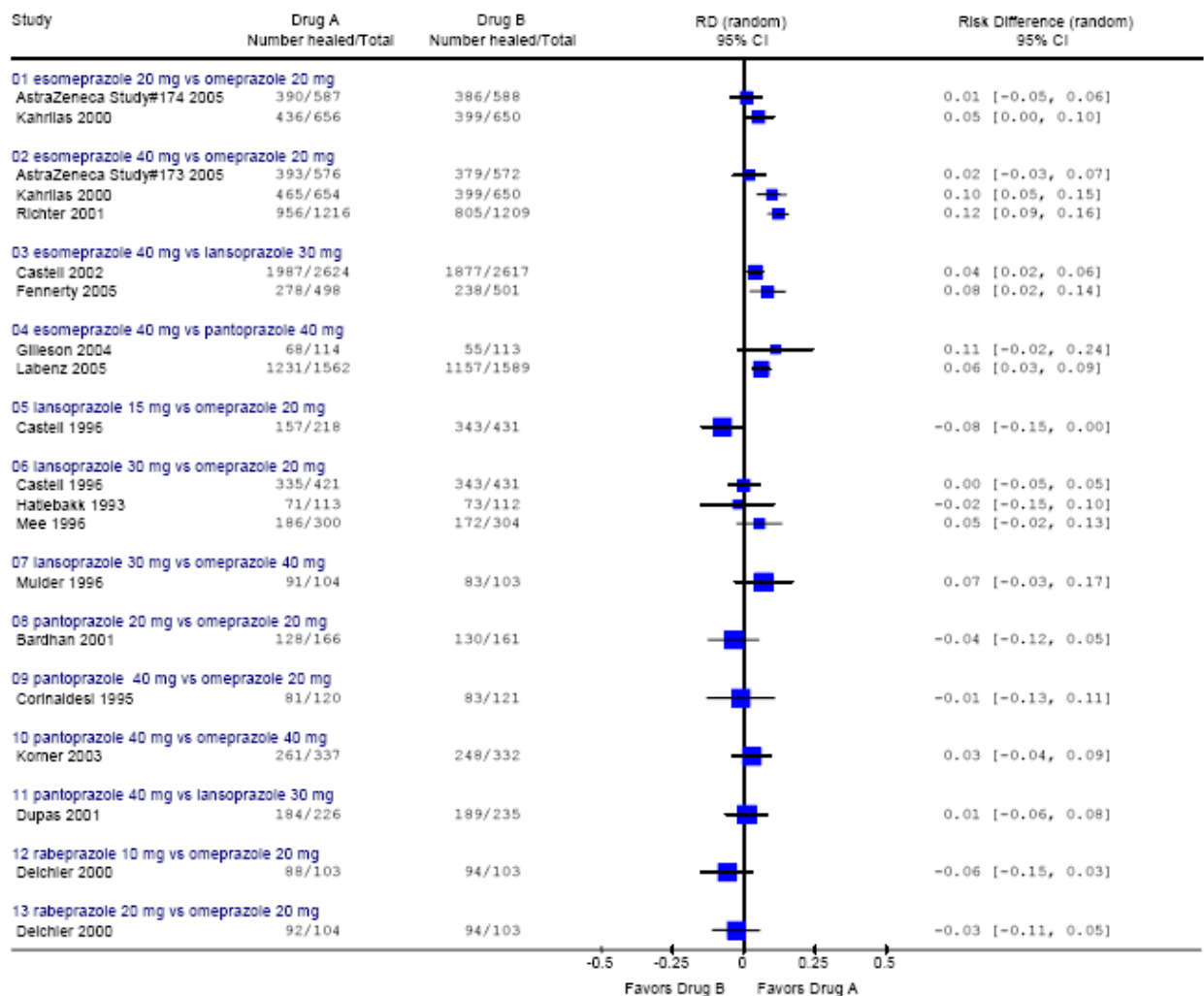
Behandling	Forfatter, år	Diagnose	Varighet (uker)	Land	N	Utfall
Esomeprazol 40 mg Lansoprazol 30 mg	Castell DO 2002 (12)	Erosiv Øsofagitt, Endoskopiverifisert Gradert etter alvorlighetsgrad	8 uker	USA	5241	Tilheling av refluksøsofagitt
Esomeprazol 40 mg Esomeprazol 20 mg Omeprazol 20 mg	Kahrilas PJ 2000 (13)	Erosiv Øsofagitt, Endoskopiverifisert	8 uker	USA	1960	Tilheling av refluksøsofagitt
Pantoprazol 40 mg Esomeprazol 40 mg	Scholten 2003 (16)	GØRS, Endoskopiverifisert, grad B/C	4 uker	Tyskland	217	Tid til reduksjon av symptomer
Lansoprazol 30 mg Omeprazol 20 mg	Richter 2001 (17)	Erosiv Øsofagitt + minst en episode moderat til alvorlig halsbrann	8 uker	USA	3510	Prosent symptomfri dager, netter og grad av alvorlighet av symptomer
Esomeprazol 40 mg Omeprazol 20 mg	Richter 2001 (18)	Erosiv Øsofagitt Helicobacter pylori negativ	8 uker	USA	2425	Tilheling av refluksøsofagitt
Omeprazol 20 mg MUPS Lansoprazol 30 mg Pantoprazol 40 mg	Mulder 2002 (19)	Grad I - IV symptomatisk GØRS	8 uker	Nederland	461	Pasienters tilfredshet og symptomer etter 8 uker
Lansoprazol 30 mg Omeprazol 40 mg	Mulder 1996 (20)	Grad II and III - IVa GØRS	8 uker	Nederland	211	Tilheling av refluksøsofagitt etter 4 eller 8 uker
Lansoprazol 30 mg Omeprazol 20 mg	Mee 1996 (21)	Endoskopiverifisert GØRS nylig sykehistorie med halsbrann	8 uker	UK	604	Tilheling av refluksøsofagitt etter 4 eller 8 uker

Behandling	Forfatter, år	Diagnose	Varighet (uker)	Land	N	Utfall
Esomeprazol 40 mg Omeprazol 20 mg	Kao 2003 (22)	GØRS Los Angeles Grad A/B	8 uker	Taiwan	100	Raten på SSR
Pantoprazol 40 mg Omeprazol 40 mg MUPS	Korner 2003 (23)	Endoskopverifisert moderat til alvorlig GØRS	4 og 8 uker	Global, Multicenter	669	Tilheling av refluksøsofagitt etter 4 eller 8 uker
Lansoprazol 30 mg Esomeprazol 40 mg	Howden 2002 (24)	Erosiv GØRS	8 uker	Multicenter	277	Tilheling av refluksøsofagitt Symtomlindring
Rabeprazol 20 mg Omeprazol 40 mg	Holtmann 2002 (25)	Erosiv GØRS Endoskopverifisert	8 uker	Multicenter	251	Symptomlindring av halsbrann etter 3 dager
Pantoprazol 40 mg Esomeprazol 40 mg	Gillesen 2004 (26)	GØRS, grad B/C Endoskopverifisert	10 uker	Multicenter	227	Tilheling av refluksøsofagitt
Lansoprazol 30 mg Omeprazol 20 mg	Hatlebakk 1993 (27)	GØRS, endoskopverifisert, grad I og II	8 uker	Skandinavisk	229	Tilheling av endoskopiske endringer
Rabeprazol 20 mg Rabeprazol 2 x 10 mg Omeprazol 20 mg	Delchier 2000 (28)	Erosiv GØRS Grad II eller mer	8 uker	Fransk	310	Tilheling av refluksøsofagitt
Pantoprazol 40 mg Lansoprazol 30 mg	Dupas 2001 (29)	GØRS Grad II - III (Savary Miller)	8 uker	Frankrike	461	Tilheling av refluksøsofagitt
Rabeprazol 20 mg Omeprazol 20 mg	Dekkers 1999 (30)	3 måneders historie med GØRS, Grad II (Hetzel - Dent)	8 uker	Europeisk	202	Tilheling av refluksøsofagitt
Lansoprazol 30 mg Lansoprazol 15 mg Omeprazol 20 mg	Castell 1996 (31)	Erosiv GØRS Grad II eller mer	8 uker	Amerikansk	1284	Tilheling av refluksøsofagitt
Pantoprazol 40 mg Omeprazol 20 mg	Corinaldesi 1995 (32)	GØRS Grad II - III (Savary Miller)	8 uker	Europeisk	241	Tilheling av refluksøsofagitt

Behandling	Forfatter, år	Diagnose	Varighet (uker)	Land	N	Utfall
Pantoprazol 20 mg Omeprazol 20 mg	Bardhan 2001 (33)	GØRS Grad I (Savary Miller)	8 uker	Multicenter Europa, Sør Afrika	328	Tilheling av refluksøsofagitt
Omeprazol 20 mg Lansoprazol 30 mg Rabeprazol 20 mg	Adachi 2003 (34)	Erosiv GØRS	8 uker	Multicenter, Japansk	85	Symptomer på halsbrann
Esomeprazol 40 mg Lansoprazol 30 mg	Fennerty 2005 (35)	Moderat til alvorlig Los Angeles grad C eller D	8 uker	Multicenter Amerikansk	498 +501	Tilheling av refluksøsofagitt
Esomeprazol 40 mg Pantoprazol 40 mg	Labenz 2005 (36)	Erosiv GØRS	4 og 8 uker	Multicenter	3170	Tilheling av erosiv øsofagitt etter 4 og 8 uker

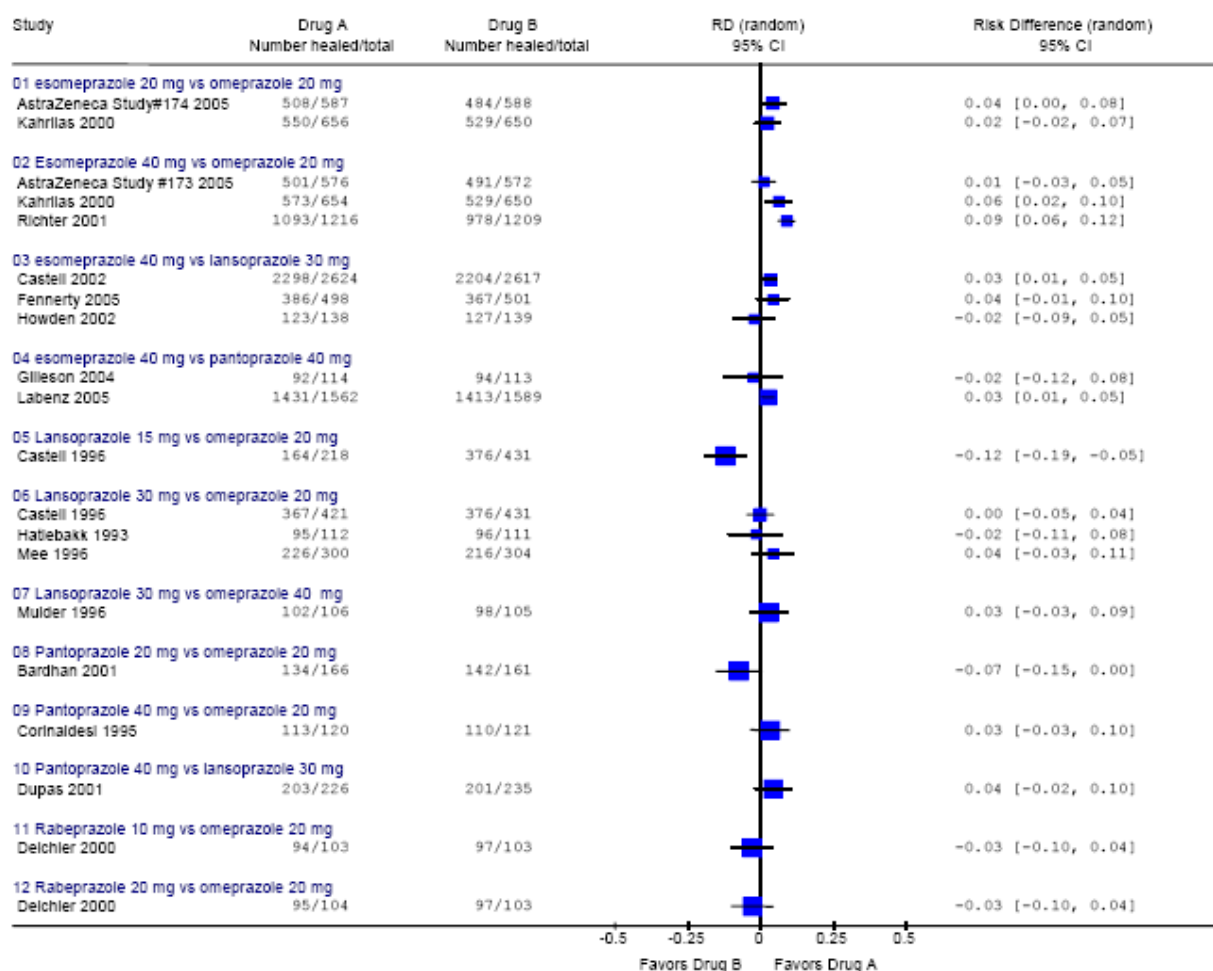
Vedlegg 4. Tilhelingsrater etter 4 uker i sammenliknende studier med PPIer

Figure 1. Esophagitis healing rates at 4 weeks in head-to-head trials of PPIs (risk difference, 95% CI)



Vedlegg 5. Tilhelingsrater etter 8 uker i sammenliknende studier med PPIer

Figure 2. Esophagitis healing rates at 8 weeks in head-to-head trials of PPIs (risk difference, 95% CO)



Vedlegg 6. Studier med kortidsbehandling av GØRS - PPI versus H2-antagonister

Studier inkludert i Cochrane oversikten

Studie	Behandling	Diagnose	Antall	Utfall
Armstrong 2001 (48)	Pantoprazole 40 mg vs nizatidine 28 dager	Symptomatisk GØRS grad 0-3	106 vs 102	Symptomer Tilheling Bivirkninger
Bate 1997 (58)	Omeprazole 20 mg vs Cimetidine 400 mg 4 uker	Øsofagitt grad 0-3	112 vs 109	Symptomer Pasienttilfredshet Bivirkninger
Bardhan 1999 (57)	Omeprazole 10 eller 20 mg vs Rantidine 300 mg	GØRS	448 vs 229	Symptomer Annet*
Richter 2000	Lanzoprazole 15 eller 30 mg vs Rantidin 300 mg 8 uker	Øsofagitt grad 0 eller 1 endoskopiverifisert	276 vs 277 vs 278	Symptomer Bivirkninger
Talley 2002 (59)	Pantoprazole 20 mg vs Rantidine 300 mg 12 mnd	GØRS symptomer	154 vs 153	Symptomer Bivirkninger
Venables 1997 (60)	Omeprazole 10 eller 20 mg vs rantidine 150 mg 4 uker	GØRS symptomer	330 vs 338 vs 326	Symptomer Tilheling Bivirkninger

Studier innsendt fra firmaene

Kaspari 2001 (62)	Pantoprazole 20 mg vs Rantidine 150 mg 4 uker	GØRS grad 0-1 – endoskopisk verifisert	181 vs 175	Symptomer Livskvalitet Bivirkninger
Van zyl 2004 (61)	Pantoprazole 20 mg vs Rantidin 300 mg 28 dager	GØRS symptomer	167 vs 171	Symptomer Bivirkninger
Van Zyl 2000 (55)	Pantoprazole 20 mg vs Rantidin 300 mg 4 uker + 4 uker ved manglende effekt	GØRS grad 1 endoskopisk verifisert	101 vs 100	Symptomer Tilheling av øsofagitt Bivirkninger

Vedlegg 7. Studier med langtidsbehandling av GØRS - PPI versus H2-antagonister

Studier inkludert i Cochrane oversikten

Studie	Behandling	Diagnose	Antall	Utfall
Annibale 1998 (49)	Omeprazole 20 mg i 4-12 uker etterfulgt av omeprazole 20 mg vs rantidin 300mg i 6 mnd	Tilhelet erosiv øsofagitt	114 vs 117	Symptomer Tilbakefall Bivirkninger
Dent 1994 (50)	Omeprazole 20 mg i 4-8 uker deretter omeprazole 20 mg vs rantidin 300mg i 12 mnd	Øsofagitt grad 2	53 vs 51	Symptomer Tilbakefall Bivirkninger
Gough 1996 (51)	Lanzoprazole 30 mg i 8 uker deretter Lanzoprazole 15 eller 30 mg vs Rantidine 300 mg i 12 mnd	Øsofagitt grad 2	75 vs 74	Symptomer Tilbakefall Bivirkninger
Endo 2000	Lansoprazole 15 mg vs 30 mg vs Famotidine 20 mg	Øsofagitt	22 vs 25	Tilbakefall
Hallerback 1994 (52)	Omeprazole 20 mg i 4-12 uker deretter Omeprazole 10 eller 20 mg vs Rantidin 300 mg 12 mnd	Øsofagitt <=grad 1	133 vs 131 vs 128	Symptomer Tilbakefall Bivirkninger
Lundell 1991 (53)	Omeprazole 40 mg vs rantidin 600mg i 4-12 uker deretter Omeprazole 20 mg vs Rantidin 300 mg inntil 12 mnd	Øsofagitt grad 2	51 vs 47	Tilbakefall Bivirkninger
Metz 2003 (54)	Pantoprazole 10, 20 eller 40 mg vs rantidin 300 mg inntil 36 mnd	Tilhelet erosiv øsofagitt	89 vs 93 vs 94 vs 95	Symptomer Tilbakefall Bivirkninger

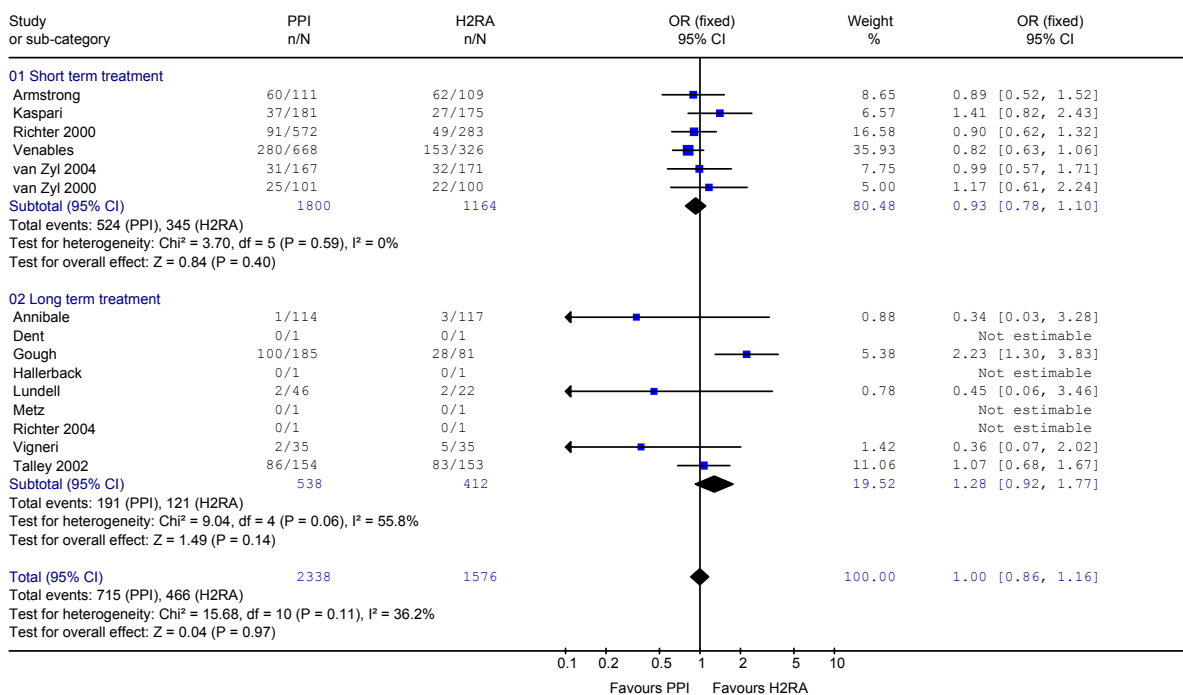
Studier innsendt fra firmaene

Richter 2004 (56)	Pantoprazole 10, 20 eller 40 mg vs Rantidin 300 mg 12 mnd	GØRS endoskopisk verifisert tilheling	87 vs 89 vs 85 vs 89	Symptomer Tilbakefall erosiv øsofagitt Bivirkninger
-------------------	---	---------------------------------------	----------------------	---

Vedlegg 8. Metaanalyser bivirkninger - PPI versus H2-antagonister

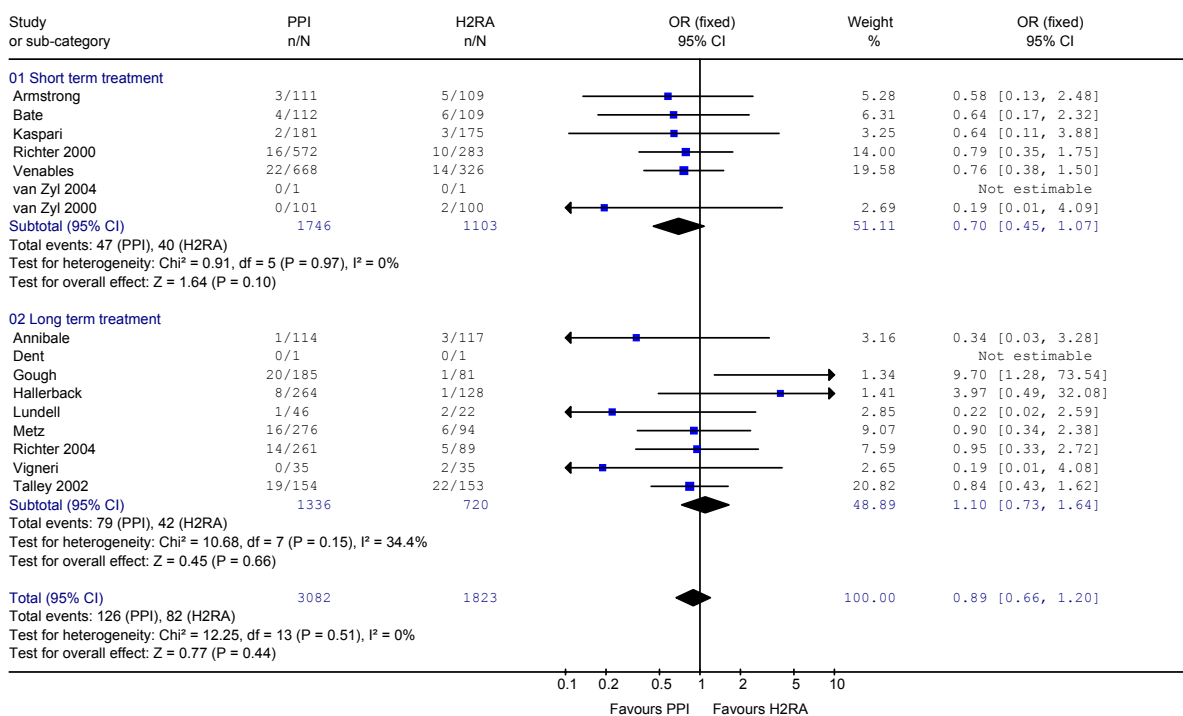
Totalt antall bivirkninger registrert i studiene

Review: PPI
 Comparison: 02 Adverse events
 Outcome: 01 adverse events any



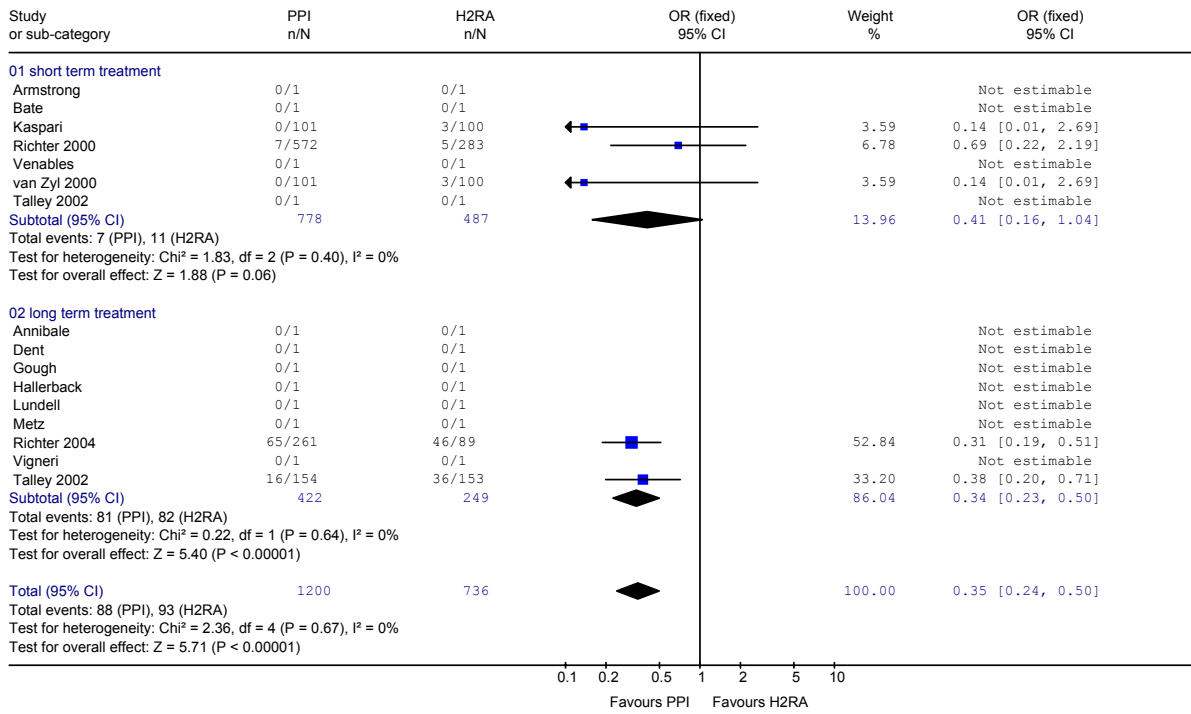
Frafall knyttet til bivirkninger

Review: PPI
 Comparison: 01 Withdrawals
 Outcome: 01 Adverse events



Frafall knyttet til manglende effekt

Review: PPI
 Comparison: 01 Withdrawals
 Outcome: 02 lack of effect



Vedlegg 9. Mottatte artikler fra Pfizer og AstraZeneca

Behandling	Forfatter, år	Diagnose	Varighet (uker)	Land	N	Utfall	Kommentar
Pantoprazol 40 mg Esomeprazol 40 mg	Scholten 2003	GØRS, Endoskopiverifisert, grad B/C	4 uker	Tyskland	217	Tid til reduksjon av symptomer	Allerede inkludert i Drug Class oversikten
Pantoprazol 40 mg Omeprazol 40 mg MUPS	Korner 2003	Endoskopiverifisert moderat til alvorlig GØRS	4 og 8 uker	Global, Multicenter	669	Tilheling av refluksøsofagitt etter 4 eller 8 uker	Allerede inkludert i Drug Class oversikten
Pantoprazol 40 mg Esomeprazol 40 mg	Gillessen 2004	GØRS, grad B/C Endoskopiverifisert	10 uker	Multicenter	227	Tilheling av refluksøsofagitt	Allerede inkludert i Drug Class oversikten
Esomeprazol 40 mg Pantoprazol 40 mg	Labenz 2005	Erosiv GØRS	4 og 8 uker	Multicenter	3170	Tilheling av erosiv øsofagitt etter 4 og 8 uker	Allerede inkludert i Drug Class oversikten
Esomeprazol 20 mg Pantoprazol 20 mg	Labenz 2005	Forebygging av tilbakefall av Erosiv GØRS	6 måneder	Multicenter	2766	Tilheling av erosiv øsofagitt etter 4 og 8 uker	Allerede inkludert i LFN-rapporten
Pantoprazol 20 mg Esomeprazol 20 mg	Mønnikes 2005	Endoskopi-negativ GØRS Mild	4 uker	Tyskland	529	Tid til symptomlindring. Vedvarende symptomlindring	Ikke inkludert i oversikten, kun pasienter med MILD GERD
Omeprazol 20mg b.i.d Lansoprazol 30mg b.i.d Pantoprazol 40 mg b.i.d	Jaspersen 1998	Alvorlig øsofagitt, Erosiv GØRS	4 uker		40	Remisjon	Inkludert i Drug Class Oversikten. Vedlikeholdsbehandling av alvorlig øsofagitt
Pantoprazol 40 mg Esomeprazol 40 mg	Bardhan 2005	Erosiv GØRS	12 uker	Tyskland	581	Tilheling av øsofagitt Fullstendig remisjon etter 12 uker	Ikke inkludert pga. kun abstrakt. Non inferiority studie
Pantoprazol 20 mg Esomeprazol 20 mg	Goh K 2005	Endoskopi verifisert GØRS Los Angeles Grad A-D	6 måneder	Multicenter	1452	Fullstendig remisjonstrate etter 12 uker	Ikke inkludert pga. kun abstrakt. Non-inferiority

Behandling	Forfatter, år	Diagnose	Varighet (uker)	Land	N	Utfall	Kommentar
Pantoprazol 40 mg Esomeprazol 40 mg	Glatzel 2005	Endoskopi verifisert GØRS Los Angeles Grad A-D	4 uker	Tyskland	561	Symptomlindring	Ikke inkludert pga. kun abstrakt. Non-inferiority
Pantoprazole 20 mg Ranitidine 150 mg	Kaspari 2002	GØRS grad 0-1 – endoskopisk verifisert	4 uker		356	Symptomer Livskvalitet Bivirkninger	Inkludert i rapporten
Pantoprazole 20 mg Ranitidin 300 mg	Van zyl 2004	GØRS symptomer	4 uker		338	Symptomer Bivirkninger	Inkludert i rapporten
Pantoprazole 20 mg Ranitidin 300 mg	Van Zyl 2000	GØRS grad 1 endoskopisk verifisert	4 uker + 4 uker		201	Symptomer Tilheling av øsofagitt Bivirkninger	Inkludert i rapporten
Pantoprazol 10,20 og 40 mg Ranitidin 300mg	Richter 2004	Tilhelt Erosiv GØRS	1, 3, 6 og 12 måneder	USA	349	Tilheling av erosiv øsofagitt	Inkludert i rapporten
Pantoprazol 20 mg Ranitidin 300mg	Talley 2002	Halsbrann i Allmenn- helsetjenesten	1, 2, 6 og 12 måneder	Australia	307	Symptomkontroll	Inkludert i Cochrane
Pantoprazol 20 mg Pantoprazol 40 mg Omeprazol 20 mg	Lauritsen 2000	Tilhelt GØRS grad 0-1 endoskopiverifisert	12 måneder	Multisenter	639	Tilbakefall av symptomer og øsofagitt	Inkludert i LFN- rapporten. Kun abstract.
Pantoprazol 40 mg Esomeprazol 40 mg Omeprazol 20 mg Nizatidin 150mg b.i.d Placebo	Janz 2004	Erosiv GØRS	56 dager	Ikke rapportert	1998	Nattlig halsbrann ved erosiv GERD og assosierte symptomer	Resultater fra 6 kliniske studier slått sammen. Ekskludert, kun abstract
Pantoprazol 20 mg Omeprazol 20 mg	Bardhan 2001	Mild GØRS, Grad I	4 – 8 uker	Multicenter Europa, Sør Afrika	328	Tilheling av erosiv øsofagitt Effekt og toleranse ved refluksøsofagitt	Inkludert i Drug Class Oversikten

Behandling	Forfatter, år	Diagnose	Varighet (uker)	Land	N	Utfall	Kommentar
Pantoprazol 20 mg Omeprazol 10 mg MUPS	Holtmann 2000	Mild GØRS	2 uker	Multicenter	519	Tid og tilheling av milde GØRS symptomer	Ekskludert, kun abstract
Pantoprazol 20 mg Omeprazol 10 mg	Barrisson 2001	Pasienter med tilheling GØRS	52 uker	Ikke oppgitt	197	Tilbakefalls profylakse hos pasienter med tilheling refluxsøfagitt	Ekskludert, kun abstract Per protokoll analyse
Esomeprazol versus Lansoprazol	Johnson DA 2005	Symptomatisk GØRS	10 dager, crossover design	USA	45	Kontroll av intragastrisk pH	Ekskludert pga. surrogatendepunkt
Esomeprazol 40 mg Lansoprazol 30 mg, Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg Rabeprazol 20 mg	Rohss K 2004	Symptomatisk GØRS	5 dager, crossover design	Sverige	141	Kontroll av intragastrisk pH	Ekskludert pga. surrogatendepunkt. 4 cross over studier i samme artikkel
Esomeprazol 40 mg Lansoprazol 30 mg Rabeprazol 20 mg	Wilder-Smith C 2003	Symptomatisk GØRS	5 dager, crossover design	Sveits	47	Kontroll av intragastrisk pH i friske frivillige	Ekskludert. Ikke pasienter, surrogatendepunkt 2 cross over studier i samme artikkel
Esomeprazol 40 mg Lansoprazol 30 mg, Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 rabeprazol 20 mg	Miner 2003	Symptomatisk GØRS	5 dager crossover design	USA	34	Kontroll av intragastrisk pH	Ekskludert pga. surrogatendepunkt 5 cross over studier
Omeprazol 20 mg omeprazol 40 mg lansoprazol 30 mg	Katz 2001	Helicobacter negative friske frivillige	7 dager Crossover design	USA	36	Kontroll av intragastrisk pH i friske frivillige	Ekskludert. Ikke pasienter, surrogatendepunkt 2 cross over studier i samme artikkel
Omeprazol 20 mg bid lansoprazol 30 mg	Katz 2000	Friske frivillige	7 dager Crossover design	USA	20	Kontroll av intragastrisk pH i friske frivillige	Ekskludert ikke pasienter og surrogatendepunkt

Behandling	Forfatter, år	Diagnose	Varighet (uker)	Land	N	Utfall	Kommentar
Lansoprazol 30 mg Omeprazol 20 mg	Janczewska 1998	Endoskopi verifisert GØRS	5 dager Crossover design	Sverige	14	Kontroll av intragastrisk pH	Ekskludert pga. surrogatendepunkt
Esomeprazol 20 mg ved behov Esomeprazol 20 mg od Ranitidin 300mg od	Hansen 2005	Pasienter med symptomer på GØRS	6 måneder	Norge	1902	Livskvalitet	Kommentert i rapporten Ved behov
Pantoprazol 20 mg ved behov eller placebo	Kaspari 2005	Endoskopi verifisert GØRS grad 0 eller I	6 måneder	Europeisk Multisenter	439	Symptomkontroll	Ekskludert pga. sammenligning versus placebo
Pantoprazol 20 mg eller Pantoprazol 40 mg versus Placebo	Scholten 2004	Endoskopi verifisert GØRS grad 0 eller I	6 måneder	Multisenter	634	Symptomkontroll	Ekskludert pga. sammenligning versus placebo
Esomeprazol 40 mg i 4 uker, deretter Esomeprazol 20 mg ved behov, Esomeprazol 20 mg vedlikehold vs Ranitidin 300 mg vedlikehold	Norman Hansen 2005	Pasienter med symptomer på GØRS	6 måneder	Norge	2156	Symptomkontroll Pasienttilfredshet	Kommentert i rapporten Ved behov, samme studie som nevnt tidligere
Esomeprazol 40 mg i 4 uker, deretter Esomeprazol 20 mg ved behov, Esomeprazol 20 mg vedlikehold vs Ranitidin 300 mg vedlikehold	Norman Hansen 2005	Pasienter med symptomer på GØRS	6 måneder	Norge	2156	Kostnader	Kommentert i rapporten Ved behov, samme studie som nevnt tidligere
Esomeprazol 20 mg ved behov versus Lansoprazol 15 mg daglig	Tsai 2004	Endoskopi-negativ GØRS	6 måneder	Multisenter	622	Villig til å fortsette med behandling Pasienttilfredshet	Ekskludert. Ulik doseringsintervall pasientene ikke blindet

Behandling	Forfatter, år	Diagnose	Varighet (uker)	Land	N	Utfall	Kommentar
IV Esomeprazol 40 mg og 20 mg Oral Esomeprazol 40 mg og 20 mg	Wilder-Smith C 2005	Friske frivillige	1 dag og 5 dager crossover	Sveits	64	Kontroll av intragastrisk pH i friske frivillige	To studier i samme artikkel. Ekskludert pga. ikke pasienter, surrogatendepunkt, ikke relevant sammenligning
Intravenous Esomeprazol	Keating G 2004	Friske frivillige	5 dager	New Zealand	246	Kontroll av intragastrisk pH i friske frivillige	Legemiddelprofil, omtale flere studier. Ekskludert pga. ikke pasienter og surrogatendepunkt, og ikke relevant sammenligning
Pantoprazol versus Esomeprazol	Simon 2003	Pasienter med symptomatisk GØRS	7 dager	Tyskland	48	Kontroll av intragastrisk pH	Ekskludert pga. surrogatendepunkt.
Review artikkel kontroll av gastrisk pH	Kahrilas 2004			USA		Kontroll av intragastrisk pH	Ekskludert pga. surrogatendepunkt. Ikke systematisk oversikt. Review artikkel.
Esomeprazol 20 mg versus Lansoprazol 20 mg versus Rabeprazol 10 mg versus Pantoprazol 20 mg	Rhöss 2004	Friske frivillige	5 dager	Sverige	108	Kontroll av intragastrisk pH i friske frivillige	Ekskludert ikke pasienter og surrogatendepunkt, og ikke relevant sammenligning
Esomeprazol versus Lansoprazol review	Raghunath 2003						Inkludert i Drug Class Oversikten
Omeprazole 10 mg versus Placebo	Lundell 1997	Endoskopi-negativ GØRS. Pasienter med symptomer på halsbrann i minst 12 måneder	6 måneder	Sverige	495	Livskvalitet	To studier. Den ene inkludert i Cochrane. Den andre ekskludert pga. placebo. Ekskludert fra Drug Class Oversikten

Behandling	Forfatter, år	Diagnose	Varighet (uker)	Land	N	Utfall	Kommentar
PPI versus H2 antagonist ved behov og peritodevis dosering	Zacny, J	Pasienter med Erosiv GØRS og Pasienter med symptomer på halsbrann				Stor variasjon i endepunkter	Ekskludert pga variasjon og ulik dosering. Resultater kan ikke slås sammen, kvalitativ analyse
Systematisk Oversikt over studier med dosering ved behov	Lee 2004						Ekskludert pga. inklusjon av placebo kontrollerte studier. Ingen konklusjoner per enkelt substans gis
Legemiddelinformasjons artikkel angående alternerende dosering av omeprazol.	Bieszk 1999						Ekskludert ikke studie
Lansoprazol 15 mg ved behov versus Omeprazol 20mg ved behov	Johnsson 2002	Pasienter med GØRS	6 måneder	Sverige	300	Symptomer Tablett inntak	Ekskludert. Studie angående tablett inntak Kommentert i diskusjonsdel.
Omeprazole 20 mg ved behov Omeprazole 10 mg ved behov versus Placebo	Lind 1999	Pasienter med vanskelig halsbrann endoskopi negativ	6 måneder	Multicenter	424	Tilbakefall Tablett inntak	Ekskludert pga. placebo Kommentert i diskusjonsdel.
Esomeprazol 20 mg ved behov versus Placebo	Talley 2001	Endoskopi-negativ GØRS	6 måneder	Multicenter	342	Sykdomskontroll Tablett inntak	Ekskludert pga. placebo Kommentert i diskusjonsdel.
Esomeprazol 40 mg ved behov Esomeprazol 20 mg ved behov versus Placebo	Talley 2002b	Endoskopi-negativ GØRS	6 måneder	Multicenter	721	Symptomer Frafall av behandling	Ekskludert pga. placebo Kommentert i diskusjonsdel.

Behandling	Forfatter, år	Diagnose	Varighet (uker)	Land	N	Utfall	Kommentar
Lansoprazol 30mg ved behov Omeprazol 20mg MUPS ved behov	Dohmen 2002	Symtomatisk GØRS	5 uker	Tyskland	21 + 120	Varighet av refluks Tablett inntak	Ikke inkludert pga kun abstrakt. Beskrivelse av to studier.
Artikkel angående metodologiske aspekter om Livskvalitet	Dimenaz 1993						Ikke inkludert, ikke studie
Artikkel angående klinisk farmakologi og sikkerhet av esomeprazol	Tonini 2001						Ikke inkludert, ikke studie
Farmakokinetikk av Esomeprazol og intragastrisk pH	Junghard 2002						Ikke inkludert, surrogat endepunkt omtaler to studier, ikke studie
IV . Esomeprazol 40 mg IV pantoprazol 40 mg	Wilder-Smith 2004	Friske frivillige	1 dag og 5 dager	Sverige	25	Intragastrisk pH	Ekskludert ikke pasienter og surrogatendepunkt
Farmakokinetiske data	Studie 1030						Ikke inkludert, surrogat endepunkt, ikke studier i henhold til protokoll