

# Dyspepsie: step-up oder step-down behandeln?

Studie aus der Allgemeinpraxis in den Niederlanden

**In einer pragmatischen Studie wurden zwei Vorgehensweisen der empirischen Therapie – die eine beginnend mit einem Antazidum, die andere mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) als Erstmedikament – bei neu aufgetretener Dyspepsie hinsichtlich Effekt und Kosteneffektivität verglichen.**

## THE LANCET

«Dyspepsie» ist in der Grundversorgung ein überaus häufiges Beratungsergebnis, dessen Management viel Zeit beansprucht und gesamthaft betrachtet hohe Kosten verursacht. Noch sind die Empfehlungen in verschiedenen Konsensuspapieren und Guidelines mit Blick auf die Kosteneffektivität der empirischen Strategie durchaus widersprüchlich. Diese pragmatische Untersuchung in der anerkannten Tradition der interessanten Praxisstudien aus den Niederlanden wollte hier mehr Klarheit schaffen.

### Methodik

Zwischen 2003 und 2006 willigte eine repräsentative Stichprobe von 312 Hausärztinnen und -ärzten ein, mit ihren Patienten an der DIAMOND (Dutch study on Initial Management Of Newly diagnosed Dyspepsia)-Studie teilzunehmen. Die Patienten mussten 18 Jahre oder älter sein und ihren Hausarzt

wegen neu aufgetretener Dyspepsie-Symptomatik aufgesucht haben. Als «Dyspepsie» wurde definiert: Schmerz oder Unbehagen im Epigastrium, der im Urteil des Arztes vom oberen Gastrointestinaltrakt ausging und von Symptomen wie Regurgitation, Sodbrennen, Übelkeit oder Blähungsgefühl begleitet sein konnte. Da Patienten erfahrungsgemäss ganz unterschiedlich lange warten, bis sie mit solchen Symptomen den Arzt aufsuchen, wurde für die vorangegangene Symptombdauer keine Grenze festgelegt. Ausschlusskriterien waren Gastroskopie oder säureunterdrückende Therapie in den vorangegangenen drei Monaten sowie die bekannten Alarmsymptome (Dysphagie, Gewichtsverlust, Anämie, Hämatemesis).

Insgesamt 664 Patientinnen (54%) und Patienten (46%) wurden randomisiert entweder zu einer Step-up-Behandlung (Antazidum, bei Nichtausreichen H<sub>2</sub>-Antagonist, schliesslich PPI) oder zu diesen Medikamentengruppen in umgekehrter Reihenfolge (= step-down). Jeder dieser Behandlungsschritte dauerte vier Wochen, die nächsthöhere Therapiestufe war erst vorgesehen, wenn die Symptome anhielten oder innert der vier Wochen rezidierten. Als primäre Outcomes der Intention-to-treat-Analyse waren die Symptomlinderung und die Kosteneffektivität nach sechs Monaten definiert.

### Ergebnisse

332 Patienten in der Step-up- und 313 in der Step-down-Gruppe erreichten einen Endpunkt mit ausreichenden Daten. Hauptgrund für Drop-outs waren Follow-up-Verluste. Ein Behandlungserfolg wurde erreicht bei 72 Prozent in der

Step-up- und bei 70 Prozent in der Step-down-Gruppe (Odds Ratio 0,92, 95%-Konfidenzintervall 0,7–1,3). Die durchschnittlichen Behandlungskosten waren in der Step-up-Gruppe etwas tiefer (€228 vs. €245; p = 0,0008), was fast ausschliesslich auf die Medikamentenkosten zurückzuführen war, die mehr als die Hälfte der Gesamtaufwendungen ausmachten. Wurden den Berechnungen für die PPI Generikapreise zugrunde gelegt, blieb zwar noch eine Kostendifferenz zugunsten der Step-up-Strategie, aber der Unterschied zwischen den mittleren Behandlungs- und den Gesamtkosten (inkl. Produktivitätseinbusse usw.) war nicht mehr signifikant. Auch die Meldungen über Nebenwirkungen waren in den beiden Gruppen absolut vergleichbar und klinisch geringfügig (Aufreten anderer dyspeptischer Symptome, Diarrhö, Obstipation, schlechter Geschmack/trockener Mund).

### Diskussion

Idealerweise sollte eine Dyspepsie-Behandlung rasch und bequem die Symptome bessern und gleichzeitig den Verbrauch an Ressourcen im Gesundheitswesen auf ein Minimum reduzieren. In dieser Untersuchung war die Step-up-Behandlung mit einem Antazidum als erster Therapiestufe kosteneffektiver als die direkte Verschreibung eines PPI. Die klinische Effektivität – hier gemessen als Behandlungserfolg, Sym-

## Merksätze

- In einer randomisierten kontrollierten Studie führte die Step-up- und Step-down-Therapie mit verschiedenen stark säurehemmenden Medikamenten bei neu aufgetretener Dyspepsie zu ähnlichen Behandlungserfolgen.
- Für das heute meistens propagierte Vorgehen mit einem Protonenpumpenhemmer als empirischer Initialtherapie spricht jedoch das raschere Einsetzen der Symptomkontrolle.

ptomschwere und Lebensqualität nach sechs Monaten – war für die Step-up-gleich wie für die Step-down-Strategie. Bei Behandlung mit einem PPI-Generikum – und unter der Annahme, dass damit dieselbe Effektivität erzielt wird wie mit einem Markenprodukt, wie die Autoren anmerken – sinken die medizinischen Behandlungskosten. Dann fällt sicher auch ins Gewicht, dass bei der Step-down-Strategie der Behandlungserfolg signifikant früher eintritt.

Diese Ergebnisse stimmen mit denjenigen früherer Studien nicht ganz überein. Dort wurde im Allgemeinen eine Überlegenheit der PPI festgestellt. Allgemein gelten aber PPI bei Dyspepsie zur Symptomlinderung als weniger effektiv als bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD). Die Autoren erklären die Diskrepanzen in erster Linie mit einer unterschiedlichen Auswahl der Patienten, die in früheren Studien überwiegend Sodbrennen aufwiesen oder wegen Dyspepsiesymptomen zur Endoskopie überwiesen oder beim Gastroenterologen behandelt wurden, während hier ein unausgelesenes Patientengut aus der Primärversorgung beobachtet wurde.

### Was bedeutet dies nun für die Praxis?

Ein Begleitkommentar in «The Lancet» hält sich zunächst ans Positive: pragmatische Studien aus der Primärversorgung sind Mangelware, insbesondere auch bei neu diagnostizierter Dyspepsie oder GERD, diese Untersuchung ist somit hoch willkommen und wichtig. Den Gegebenheiten der Praxis trug auch die Methodik Rechnung, indem eine sehr breite Definition des Beschwerdebildes benutzt wurde. Wohl um der Klarheit willen wurde ein Ansprechen auf die Therapie als adäquate Symptomlinderung nach sechs Monaten definiert, wodurch sich allerdings eine Effektgrösse nicht

fassen lässt, da eine Bestimmung der Symptomschwere zu Beginn und am Studienende nicht möglich ist. Ausserdem bleibt unklar, welcher Prozentsatz der Patienten nach sechs Monaten völlig beschwerdefrei war. Ebenfalls als Schwäche der Untersuchung ist zu bemängeln, dass sie über die Frequenz der Symptome keine Auskunft gibt, denn eine hohe Frequenz ist ein diagnostisches Kriterium bei GERD.

In der DIAMOND-Studie benötigte nur ein Drittel der Patienten eine Fortsetzung der Therapie über alle drei vorgesehenen Stufen, was darauf hindeutet, dass doch viele Patienten mit der angebotenen Initialbehandlung zufrieden waren oder an selbstlimitierenden Beschwerden litten. Eindeutiger Schwachpunkt der Studie, so der Kommentar, ist aber, dass heute in aller Regel als Initialbehandlung ein vier- bis achtwöchiger Versuch mit der potentesten Säurehemmung, also mit einem PPI, steht, womit schnell zu eruieren ist, ob die Beschwerden säurebedingt sind oder nicht. «Das Design von DIAMOND ist zwar interessant, im wirklichen Leben würde aber niemand einen Step-down zu einem H<sub>2</sub>-Antagonisten und womöglich zu einem Antazidum vollziehen, wenn der PPI initial keine adäquate Therapieantwort gebracht hat.» Dass die beiden Behandlungsstrategien so ähnliche Erfolgsraten hatten, lässt sich am ehesten damit erklären, dass ein gewichtiger Anteil der Patienten einfach nicht an säurebedingten Beschwerden litt oder dass ein Rückfall rasch, das heisst innert vier Wochen erfolgte. Das Studiendesign erlaubt diese Unterscheidung allerdings nicht.

Für die Praxis bedeutet dies, dass eine sofortige empirische PPI-Behandlung bei Dyspepsie in der allgemeinärztlichen Praxis Sinn macht, zumal auch in dieser Studie der Anteil der Patienten, die nur einen Therapieschritt benötigten, höher

war als beim umgekehrten Vorgehen (47% vs. 41%). Auch Kostenüberlegungen sprechen heute nicht mehr gegen dieses Vorgehen, denn diese ökonomische Analyse fand zwar einen – geringen – Kostenunterschied von 8 Prozent bei den Medikamentenkosten zugunsten des Step-up-Vorgehens, diese «Einsparung» verschwand aber, wenn Generika zum Einsatz kamen. So kommt der Kommentar zum Schluss: «Die Daten sind zwar interessant, werden aber das heutige Management kaum ändern. In der Primärversorgung ist eine breite Dyspepsiedefinition, die auch Sodbrennen und Regurgitation einschliesst, zu bevorzugen. Arzt und Patient sollten sich einig sein, dass die Symptome wahrscheinlich vom oberen Magendarmtrakt stammen. Dann sollten solche Patienten für vier bis acht Wochen einen PPI erhalten. Patienten sollten entweder völlig beschwerdefrei oder praktisch asymptomatisch werden oder bei schweren und häufigen Symptomen eine gesamthaft grosse Verbesserung erfahren. Spricht der Patient auf diese Behandlung an, soll sie beendet und als Langzeittherapie nur wieder aufgenommen werden, wenn die Symptome rezidivieren.» ■

Corine van Marrewijk et al.: Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H<sub>2</sub>-receptor-antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 215-225.

Sander Veldhuyzen van Zanten (Division of Gastroenterology, University of Alberta, Edmonton/CAN): Dyspepsia and reflux in primary care: rough DIAMOND of a trial. *Lancet* 2009; 373: 187-188.

Interessenlage: Für die Originalstudie werden keine Interessenkonflikte deklariert. Der Autor des Begleitkommentars deklariert Forschungsgelder und Beraterhonorare mehrerer Pharmafirmen mit Interessen auf dem Gebiet der gastrischen Säurehemmung.

**Halid Bas**