Die Behandlung der funktionellen Dyspepsie
— Eine Meta-Analyse —

Joachim Hartung, Annette Böckenhoff und Guido Knapp
Fachbereich Statistik, Universität Dortmund, D-44221 Dortmund

Zusammenfassung: Mit Hilfe einer numerischen Meta-Analyse wird gezeigt, daß in placebo-kontrollierten klinischen Studien mit vergleichbarem Studiendesign und vergleichbarer Zielvariable die Behandlung der funktionellen Dyspepsie mit einem Gastroprokinetikum (Cisaprid) erfolgreicher ist als mit H_2-Rezeptor-Antagonisten (Cimetidin und Ranitidin). Dieses Ergebnis wird auch durch die Betrachtung der nicht in der numerischen Meta-Analyse berücksichtigten Studien untermauert.

1. Einleitung

Funktionelle dyspeptische Beschwerden sind gekennzeichnet durch persistierende oder periodisch auftretende Symptome, die im Oberbauch lokalisiert sind. Zu den Symptomen der funktionellen Dyspepsie zählen: Völlegefühl, sichtbares Aufgeblähtsein, vorzeitige Sättigung, epigastrischer Druck, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Nüchternschmerz, streng lokalisierter Schmerz, Sodbrennen, saures Aufstossen, Rülpsen und Blähungen. In der Gesamtpopulation beträgt die Prävalenz dieses Symptomenkomplexes immerhin rund 25% unter der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland, vgl. Knill-Jones (1991). Gegenwärtig werden zur Behandlung der funktionellen Dyspepsie die folgenden Medikamente eingesetzt: Gastroprokinetika, H_2-Rezeptoren-Antagonisten und Antazida. Für weitere Details verweisen wir auf die Ausführungen in der Arbeit von Allescher et al. (1999), die die Grundlagen und erste Ergebnisse einer epidemiologischen Studie zu Oberbauchbeschwerden in Deutschland enthält.

In dieser Arbeit werden im wesentlichen Studien zu einem Gastroprokinetikum (Cisaprid) betrachtet und meta-analytisch ausgewertet. Dabei handelt es sich sowohl um kontrollierte klinische Studien als auch um nicht-kontrollierte Studien. Das Interesse, Cisaprid zu betrachten, liegt einerseits darin begründet, daß es sich um ein umsatzstarkes Gastroprokinetikum handelt, andererseits ist aus meta-analytisch methodischer Sicht bekannt, daß die kontrollierten Studien im wesentlichen ein einheitliches Studiendesign besitzen. Als Vergleich zu den kontrollierten Studien mit Cisaprid werden auch Studien mit zwei Substanzen aus der Klasse der H_2-Rezeptor-Antagonisten (Cimetidin und Ranitidin) betrachtet.

Insgesamt standen uns 38 Original-Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften zur Verfügung, die im wesentlichen zwischen 1985 und 1995 veröffentlicht wurden. Im Anhang B sind diese Studien von 1 bis 38 durchnummeriert in einem Literaturverzeichnis sortiert nach Medikationen zusammengestellt. Die Aufteilung der Publikationen auf die verschiedenen Medikationen und Studientypen ist in der Tabelle 1.1 dargestellt. Die größten Untergruppen bilden dabei die placebo-kontrollierten Studien mit Cisaprid und die placebo-kontrollierten Studien mit Cimetidin.

Tab. 1.1: *Aufteilung der Publikationen auf die betrachteten Medikationen*

Medikation und Studientyp	Anzahl
Placebo-kontrollierte Studien mit Cisaprid	10
Kontrollierte Studien mit Cisaprid gegen andere Substanz	5
Nicht-kontrollierte Studien mit Cisaprid	7
Placebo-kontrollierte Studien mit Cimetidin	10 (eine antazidum-kontrolliert)
Placebo-kontrollierte Studien mit Ranitidin	4
Kontrollierte Studien mit Ranitidin gegen andere Substanz	2
Gesamt	38

Darüber hinaus stehen uns für eine numerische Meta-Analyse die Ergebnisse einer Meta-Analyse von Dobrilla et al. (1989) zur Verfügung, in der Ergebnisse von 13 älteren Studien zu finden sind, wobei sieben Studien placebo-kontrollierte Studien mit Cisaprid und die übrigen Studien placebo-kontrollierte Studien mit den zwei H_2-Rezeptor-Anatgonisten sind.

Im nächsten Abschnitt werden alle Studien aus den Publikationen bezüglich ihrer Designs und Ergebnisse zusammenfassend diskutiert. Eine tabellarische, detaillierte Darstellung aller Studien ist im Anhang A vorhanden. Der dritte Abschnitt beinhaltet für das Gastroprokinetikum und die zwei H_2-Rezeptor-Antagonisten eine numerische Meta-Analyse von placebo-kontrollierten Studien mit vergleichbarer Zielvariable. Auf eine meta-analytische Zusammenfassung der kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien mit Cisaprid, wie sie z. B. in der Arbeit von Li und Begg (1994) vorgeschlagen wird, haben wir hier verzichtet, weil die kontrollierten Studien im wesentlichen placebo-kontrolliert sind.

2. Beurteilung aller Studien

2.1 Klinische Studien mit Cisaprid

2.1.1 Placebo-kontrollierte Studien

Von den 10 placebo-kontrollierten Studien sind die beiden Studien aus dem Jahre 1987 mit einem Cross-over-Design durchgeführt worden, während bei den übrigen Studien ein Parallelgruppen-Design angewendet wurde. Als Dosierungen in den einzelnen Studien wurden in der Regel 3 x 5 mg oder 3 x 10 mg täglich gewählt, wobei der Umfang der gesamten Studienpopulation zwischen 22 und 89 Patienten lag. Bezüglich der Behandlungsdauer wurden in den Studien zum Teil unterschiedliche Vorgehensweisen gewählt. In sechs Studien wurde zunächst eine sogenannte Run-in- bzw. Wash-out-Phase von zwei Wochen durchgeführt, bevor es zu der eigentlichen Behandlungsphase kam, die in diesen sechs Studien zwischen zwei und vier Wochen lag. Bei den übrigen Studien variierte die Behandlungsdauer von drei bis sechs Wochen.

Der Behandlungserfolg wurde in den Studien auf unterschiedliche Weise gemessen. Bei sechs Studien wurde die Gesamteinschätzung der Veränderung der Symptome allgemein sowie zum Teil die Veränderung der einzelnen Symptome basierend auf einem Scoring-System angegeben. Zwei weitere Studien berichteten nur die Veränderung der einzelnen Symptome basierend auf einem Scoring-System sowie einen daraus errechneten Gesamtscore. Während in den bisher beschriebenen acht Studien allein der behandelnde Arzt den Behandlungserfolg beurteilte, wurde in den Studien 5 (ausschließlich) und 9 (zusätzlich) der Behandlungserfolg durch die Patienten anhand des Visual Analogue Scale (VAS)-Scores bestimmt.

Als Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studien läßt sich festhalten, daß in sechs Studien eine signifikante Überlegenheit von Cisaprid gegenüber Placebo vorhanden war und in einer weiteren Studie Cisaprid bei Standardtherapieversagern signifikant besser war. In den übrigen drei Studien wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt, wobei dies in der Studie 8 auf einen sehr großen Placeboeffekt zurückgeführt wurde. In der Studie 3 wurde bei der Beurteilung eines Symptoms eine Verbesserung durch Cisaprid beobachtet.

2.1.2 Kontrollierte Studien gegen andere Substanz

Die fünf kontrollierten Cisaprid-Studien gegen eine andere Substanz lassen sich unterscheiden in eine Studie von Cisaprid gegen Sucralfat, zwei Studien von Cisaprid gegen ein weiteres

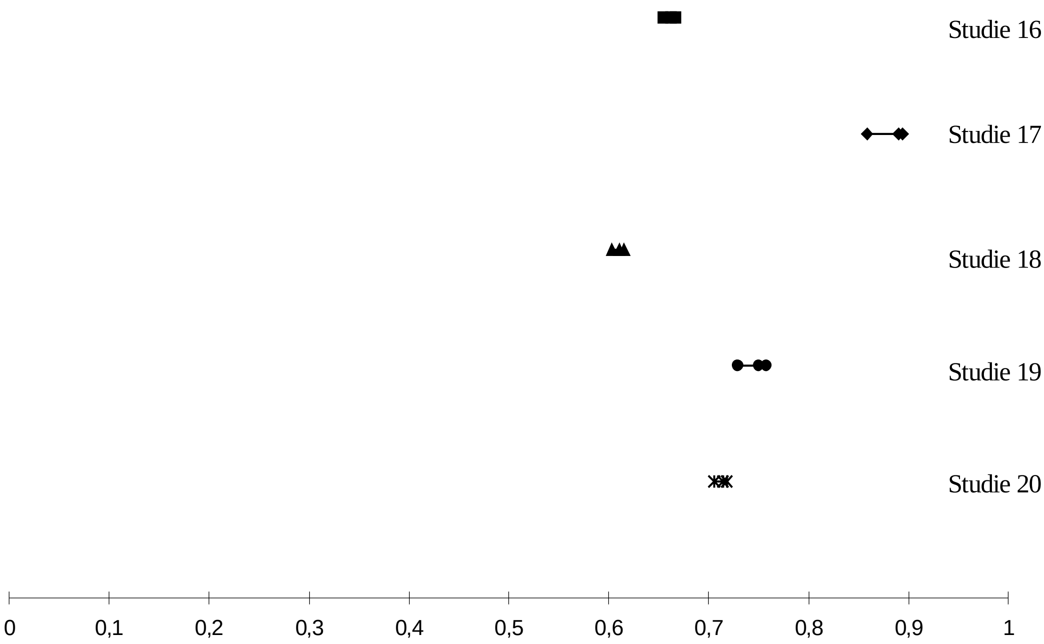
Gastroprokinetikum (1 x Clebioprid, 1 x Metoclopramid) und zwei Studien von Cisaprid gegen einen H_2-Rezeptor-Antagonisten (1 x Ranitidin, 1 x Cimetidin). In allen Studien wurde ein Parallelgruppen-Design angewendet. Auffällig sind hier zunächst die großen Unterschiede zwischen den Gesamtstudienpopulationen. Während in der Studie 11 (Cisaprid - Sulcrafat) nur insgesamt 18 Patienten waren, betrug der Stichprobenumfang in den beiden Studien gegen ein weiteres Gastroprokinetikum 48 bzw. 60 Patienten und in den beiden Studien gegen einen H_2-Rezeptor-Antagonisten sogar 137 bzw. 203 Patienten. In der Regel wurden die Patienten vier Wochen lang behandelt. In der Studie 11 betrug die Behandlungsdauer zwei Monate und die Studie 14 hatte eine flexible Behandlungsdauer von zwei, vier oder acht Wochen. Der Behandlungserfolg wurde in den Studien durch Scoren von Symptomveränderungen gemessen.

Die Ergebnisse der Studien lassen sich wie folgt beschreiben. Eine signifikante Überlegenheit von Cisaprid wurde in den beiden Studien gegen die H_2-Rezeptor-Antagonisten festgestellt und zwar nach acht Wochen bei der Studie 14 und nach vier Wochen bei der Studie 15. In der Studie 11 (Cisaprid - Sulcrafat) wurden die beiden Therapiearme getrennt ausgewertet. Dabei ergab sich für Cisaprid eine signifikante Verbesserung, während für Sucralfat dieses nicht nachgewiesen werden konnte. Ebenfalls eine getrennte Auswertung der beiden Therapiearme wurde in der Studie 12 (Cisaprid - Clebioprid) vorgenommen. Für beide Medikationen konnte dabei eine signifikante Symptomreduktion festgestellt werden. Bei der Studie 13 (Cisaprid - Metoclopramid) wurde nach vierwöchiger Behandlungsdauer kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikationen beobachtet.

2.1.3 Nicht-kontrollierte Studien

Die sieben nicht-kontrollierten Studien mit Cisaprid zeichnen sich durch einen großen Stichprobenumfang aus. Die Studie 22 umfaßt dabei sogar 9974 Patienten. In den übrigen lag die Anzahl der Patienten zwischen 109 und 599. Die Dosierung betrug in der Regel entweder 15 mg oder 30 mg täglich bei einer Behandlungsdauer von vier Wochen. Als Behandlungserfolg wurde die Beschwerdefreiheit bzw. die Symptomreduktion gewertet. Die Erfolgsraten nach vier Wochen lagen dabei zwischen 66% und 80%. Die umfangreiche Studie 22 diente der Findung von Subgruppen von Patienten. Die Erfolgsraten in den Subgruppen betrugen dabei 84% bis 92%. In der Abbildung 2.1 sind die Erfolgsraten der Studien 16 bis 20 mit zugehörigen 95%- Konfidenzintervallen graphisch dargestellt.

Abb. 2.1: *Darstellung der Erfolgswahrscheinlichkeit von Cisaprid in nicht-kontrollierten Studien mit zugehörigen 95% - Konfidenzintervall für die Studien 16 - 20*



2.2 Klinische Studien mit H_2-Rezeptor-Antagonisten

2.2.1 Placebo-kontrollierte Studien mit Cimetidin

Die kontrollierten Studien mit Cimetidin sind von sehr unterschiedlicher Struktur. Vier Studien wurden in einem Multi-Cross-over-Design, eine Studie in einem einfachen Cross-over-Design, zwei Studien in einem Parallelgruppen-Design mit zwei Kontrollgruppen (Placebo, Antacidum), zwei Studien placebo-kontrolliert im Parallelgruppen-Design und eine Studie antacidum-kontrolliert im Parallelgruppen-Design durchgeführt. Bei den Studien mit zwei Therapiearmen lag der Umfang der Studienpopulation zwischen 27 und 80 Patienten, während die Studien 23 und 27 mit drei Medikationen 159 bzw. 222 Patienten umfaßten. Sowohl bei der Dosierung als auch bei der Behandlungsdauer gab es bei den Studien kaum Gemeinsamkeiten. Dies trifft ebenso für die Zielvariable zu. Für die entsprechenden Angaben verweisen wir daher direkt auf die Tabelle 4 im Anhang A.

Als Ergebnis der Studien läßt sich unabhängig von der Zielvariablen feststellen, daß in sechs Studien eine signifikante Überlegenheit von Cimetidin beobachtet wurde und in drei Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikationen gefunden wurden.

2.2.2 Placebo-kontrollierte Studien mit Ranitidin

Von den vier placebo-kontrollierten Studien wurden zwei mit einem Parallelgruppen-Design und zwei mit einem Cross-over-Design durchgeführt. Die Dosierung war mit 2 x 150 mg täglich in allen Studien gleich. Die beiden Studien mit Parallelgruppen-Design umfaßten 652 bzw. 604 Patienten und hatten bei einer Behandlungsdauer von vier bzw. sechs Wochen das Verschwinden der Symptome als Zielvariable. Bei beiden Studien zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Ranitidin. Die Studie 35 mit 31 Patienten diente lediglich der Charakterisierung von Ranitidin-Respondern. Dieser Aufgabe wurde auch in der Studie 36 nachgegangen, wobei hier aber auch die Symptomreduktion bewertet wurde. Dabei zeigte sich Ranitidin überlegen.

2.2.3 Kontrollierte Studien mit Ranitidin gegen andere Substanz

Eine Studie mit Ranitidin wurde mit Sucralfat und die andere Studie mit einem Antazidum als Kontrolle durchgeführt. Dabei zeigte sich in der Studie 37 mit 500 Patienten und achtwöchiger Behandlungsdauer Sucralfat überlegen, während in der Studie 38 mit 879 Patienten und vierwöchiger Behandlungsdauer Ranitidin die überlegende Medikation darstellte.

3. Numerische Meta-Analyse für placebo-kontrollierte Studien

Wie aus den Ausführungen des zweiten Abschnitts ersichtlich wird, ist die Messung des Behandlungserfolges, d. h. die Zielvariable, nicht in allen Studien gleich. Da zur Durchführung einer numerischen Meta-Analyse zumindest Schätzer für gleiche Maßzahlen sowie Angaben über die Stichprobenumfänge in den unterschiedlichen Studien vorliegen müssen, beschränken wir uns in Anlehnung an die Arbeit von Dobrilla et al. (1989) im folgenden auf solche Studien, die als Hauptzielvariable eine binäre Variable mit den Ausprägungen „Zustand verbessert“ oder „Zustand nicht verbessert“ beinhalten. Damit können wir auch solche Studien aufnehmen, die als Hauptzielvariable eine Variable mit einer feineren Struktur von Ausprägungen der Art „Zustand stark verbessert“, „Zustand leicht verbessert“, „Zustand gleich geblieben“ oder „Zustand verschlechtert“ aufweisen. Somit läßt sich die vorliegende Meta-Analyse auch als Fortführung der Meta-Analyse von Dobrilla et al. verstehen.

Als Konsequenz dieses Auswahlkriteriums werden in der numerischen Meta-Analyse sieben placebo-kontrollierte Cisaprid-Studien und jeweils zwei placebo-kontrollierte Studien mit Ranitidin und Cimetidin aufgenommen. In den Tabellen 3.1 und 3.2 sind nun für die so ausgewählten Studien und für die Studien aus der Arbeit von Dobrilla et al. die Studienergebnisse inklusive der Schätzer für die Wahrscheinlichkeitsdifferenz und zugehörigem 95%-Konfidenzintervall angegeben, wobei bei der Berechnung der Konfidenzintervalle gemäß Fleiss (1973, S. 18) vorgegangen wurde.

Von den insgesamt 13 verschiedenen Cisaprid-Studien lieferte nur eine Studie einen negativen Differenzschätzer, d. h. in dieser Studie war die Erfolgsrate in der Placebo-Gruppe größer als in der Cisaprid-Gruppe. Die Ergebnisse der anderen Studien ergaben bis auf eine Ausnahme eine zum 5%-Niveau signifikante Überlegenheit von Cisaprid gegenüber Placebo. Bei den Studien mit den H_2-Rezeptor-Antagonisten wurden in zwei Studien höhere Erfolgsraten bei Placebo als bei der entsprechenden Medikation beobachtet. In vier Studien wurde eine zum 5%-Niveau signifikante Überlegenheit der Medikation gegenüber Placebo festgestellt.

Tab. 3.1: *Studienergebnisse der placebo-kontrollierten Studien von Cisaprid mit vergleichbarer Zielvariablen*

Studie	**Cisaprid** Erfolge / Gesamt	**Placebo** Erfolge / Gesamt	Differenz	95% - KI
1	14 / 22	6 / 22	0.36364	[0.04425, 0.68302]
2*	42 / 56	31 / 56	0.19643	[0.00590, 0.38695]
4	14 / 17	7 / 15	0.35686	[- 0.01665, 0.73038]
6	10 / 14	3 / 15	0.51429	[0.13383, 0.89474]
7	17 / 26	6 / 27	0.43162	[0.15298, 0.71027]
9	20 / 30	23 / 31	- 0.07527	[- 0.33650, 0.18596]
10	38 / 44	12 / 45	0.59697	[0.41025, 0.78369]
39	15 / 16	9 / 16	0.37500	[0.04203, 0.70797]
40	15 / 24	7 / 24	0.33333	[0.02599, 0.64067]
41	12 / 16	1 / 16	0.68750	[0.38193, 0.99307]
42*	42 / 56	31 / 56	0.19643	[0.00590, 0.38695]
43	29 / 34	18 / 34	0.32353	[0.08840, 0.55866]
44	44 / 54	17 / 55	0.50572	[0.32722, 0.68423]
45	7 / 8	1 / 8	0.75000	[0.30090, 1.19910]

* Diese beiden Studien sind identisch.

Tab. 3.2: *Studienergebnisse der placebo-kontrollierten Studien von H_2-Rezeptor-Antagonisten mit vergleichbarer Zielvariablen*

Studie	**H_2-Rezeptor-Antagonisten** Erfolge / Gesamt	**Placebo** Erfolge / Gesamt	Differenz	95% - KI	
25	13 / 24	16 / 26	- 0.07372	[- 0.38711,	0.23967]
27	34 / 63	21 / 55	0.15786	[- 0.03702,	0.35275]
33	127 / 254	88 / 244	0.13934	[0.04924,	0.22945]
34*	82 / 103	70 / 118	0.20290	[0.07587	0.32993]
46	155 / 201	103 / 180	0.19892	[0.10094,	0.29691]
47	21 / 34	14 / 26	0.07919	[- 0.20655,	0.36492]
48	10 / 11	5 / 10	0.40909	[- 0.03977,	0.85795]
49	22 / 44	14 / 46	0.19565	[- 0.02535,	0.41665]
50	13 / 24	16 / 25	-0.09833	[- 0.41328,	0.21662]
51*	82 / 103	70 / 118	0.20290	[0.07587,	0.32993]

* Diese beiden Studien sind identisch.

Zur meta-analytischen Kombination der Differenzschätzer im fixed-effects-Modell der Meta-Analyse wählten wir die in Snedecor und Cochran (1967, S. 253) angegebenen Gewichte, die proportional zum harmonischen Mittel der Stichprobenumfänge der beiden Medikationsgruppen in den einzelnen Studien sind bzw. proportional zur Inversen der Varianz des Wahrscheinlichkeitsdifferenzschätzers in den einzelnen Studien unter der Annahme, daß die Erfolgswahrscheinlichkeiten in den beiden Medikationsgruppen übereinstimmen. Für alle Cisaprid-Studien lieferte dieses Verfahren einen Differenzschätzer von 0.37914 (95%-KI: [0.31599, 0.44228]), während der Schätzer für die Studien mit den H_2-Rezeptor-Antagonisten 0.15530 (95%-KI: [0.10695, 0.20366]) betrug. Die zugehörigen Konfidenzintervalle sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse getrennt nach den „neueren“ Studien und den Studien aus der Arbeit von Dobrilla et al. sind weiter unten in der Tabelle 3.4 angegeben.

Unter der Homogenitätsannahme, daß die theoretischen Wahrscheinlichkeitsdifferenzen in allen Studien identisch sind, liefern die Schätzer des fixed-effects-Modells gerade die optimalen Schätzer für die Differenz. Ist diese Homogenitätsannahme jedoch verletzt, so sind die Schätzer des fixed-effects-Modells optimale Schätzer für ein gewogenes arithmetisches Mittel der zugrunde liegenden Wahrscheinlichkeitsdifferenzen in den einzelnen Studien (vgl. auch Bailey (1987)). Unter diesem Gesichtspunkt wird demnach mit der Meta-Analyse allgemein die

Frage beantwortet, ob in den vorliegenden Studien die interessierende Medikation im Durchschnitt einen positiven Nutzen gebracht hat.

Ein alternatives Vorgehen bei Verletzung des Homogenitätsannahme bildet die Analyse im random-effects-Modell (vgl. z. B. DerSimonian / Laird (1986), Whitehead / Whitehead (1991)). Dabei können die vorliegenden Studien als Stichprobe aus der Grundgesamtheit aller möglichen Studien zu dieser Thematik aufgefaßt werden, und mit der Analyse in einem random-effects-Modell läßt sich dann die Frage beantworten, ob die interessierende Medikation im allgemeinen einen positiven Nutzen bringt.

Die für die Analyse in diesem Modell benötigten Schätzer für die Variabilitäten zwischen den Studien sind in der Tabelle 3.3 zusammengestellt. Dabei ist zu erwähnen, daß für alle drei Konstellationen mit den Cisaprid-Studien die entsprechende Homogenitätshypothese verworfen wird, während dies bei den Studien mit den H_2-Rezeptor-Antagonisten nicht der Fall ist.

Tab. 3.3: *Zusammenfassende Darstellung der Schätzer für die Variabilität zwischen den Studien sowie zugehörige P-Werte des Homogenitätstests (in Klammern)*

	Studien:1,2,4,6,7,9,10	Studien 39-45	Alle Studien
Cisaprid	0.046092 (0.00025)	0.023070 (0.01116)	0.031140 (0.00012)
	Studien: 25,27,33,34	Studien 46-51	Alle Studien
H_2-Rezeptor-Antagonisten	0.000514 (0.34755)	0.001808 (0.29042)	0.001239 (0.29498)

Die meta-analytischen Schätzer für die Wahrscheinlichkeitsdifferenz im random-effects-Modell lauten für die alle Cisaprid-Studien 0.40519 (95%-KI: [0.28705, 0.52333]) sowie für alle Studien mit den H_2-Rezeptor-Antagonisten 0.15632 (95%-KI: [0.09899, 0.21364]). In der Tabelle 3.4 sind die weiteren meta-analytischen Schätzer im random-effects-Modell zusammengestellt sowie die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle. Dabei sind für die meta-analytischen Schätzer aus den Cisaprid-Studien neben den gewöhnlichen Konfidenzintervallen auch die nach Hartung (1998) vorgeschlagenen Konfidenzintervalle angegeben. Bei den Studien mit den H_2-Rezeptor-Antagonisten wurde aufgrund der sehr kleinen Variabilität zwischen den Studien auf die Berechnung nach Hartung (1998) verzichtet.

Tab. 3.4: *Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analysen: Differenzschätzer im fixed-effects-Modell und im random-effects-Modellsowie zugehörige 95%-Konfidenzintervalle*

Medikation	Studien	Modell	Schätzer	95% - KI
Cisaprid	1,2,4,6,7,9,10	fixed-effects	0.32319	[0.23832, 0.40801]
		random-effects	0.33741	[0.15261, 0.52221]
				[0.09892, 0.57589]*
	39 - 45	fixed-effects	0.38639	[0.30334, 0.46944]
		random-effects	0.43409	[0.29010, 0.57809]
				[0.24739, 0.62080]*
	Alle Studien	fixed-effects	0.37914	[0.31599, 0.44228]
		random-effects	0.40519	[0.28705, 0.52333]
				[0.27422 0.53615]*
H_2-Rezeptor-Antagonisten	25, 27, 33, 34	fixed-effects	0.14558	[0.08235 0.20881]
		random-effects	0.14810	[0.07917 0.21702]
	46 - 51	fixed-effects	0.17861	[0.11527, 0.24194]
		random-effects	0.17734	[0.09956, 0.25512]
	Alle Studien	fixed-effect	0.15530	[0.10695 0.20366]
		random-effects	0.15632	[0.09899 0.21364]

* Konfidenzintervalle nach der von Hartung (1998) vorgeschlagenen alternativen Methode

In den Abbildungen 3.1 und 3.2 sind die Ergebnisse aus den einzelnen Studien sowie die Ergebnisse der Meta-Analyse aus den fixed-effects-Modellen im Überblick graphisch veranschaulicht.

4. Diskussion der Ergebnisse der numerischen Meta-Analyse

Die numerischen Meta-Analysen zeigen sowohl im fixed-effects als auch im random-effects-Modell eine Überlegenheit von Cisaprid gegenüber Cimetidin bzw. Ranitidin bezogen auf placebo-kontrollierte Studien in der Behandlung der funktionellen Dyspepsie. Auffällig ist, daß die Differenzschätzer für den Erfolg in allen Meta-Analysen mit den Studien der H_2-Rezeptor-Antagonisten sehr stabil sind, während dies bei den Meta-Analysen mit den Cisaprid-Studien nicht der Fall ist. Die von uns „neu" betrachteten Studien liefern einen geringeren Erfolgsschätzer als die Studien aus Dobrilla et al., so daß insgesamt die Ergebnisse von Dobrilla et al. etwas nach unten korrigiert wurden.

Abb. 3.1: *Differenz der Erfolgswahrscheinlichkeiten mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen sowie der meta-analytischen Schätzer mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen aus dem fixed-effects-Modell für* ***Cisaprid*** *minus Placebo*

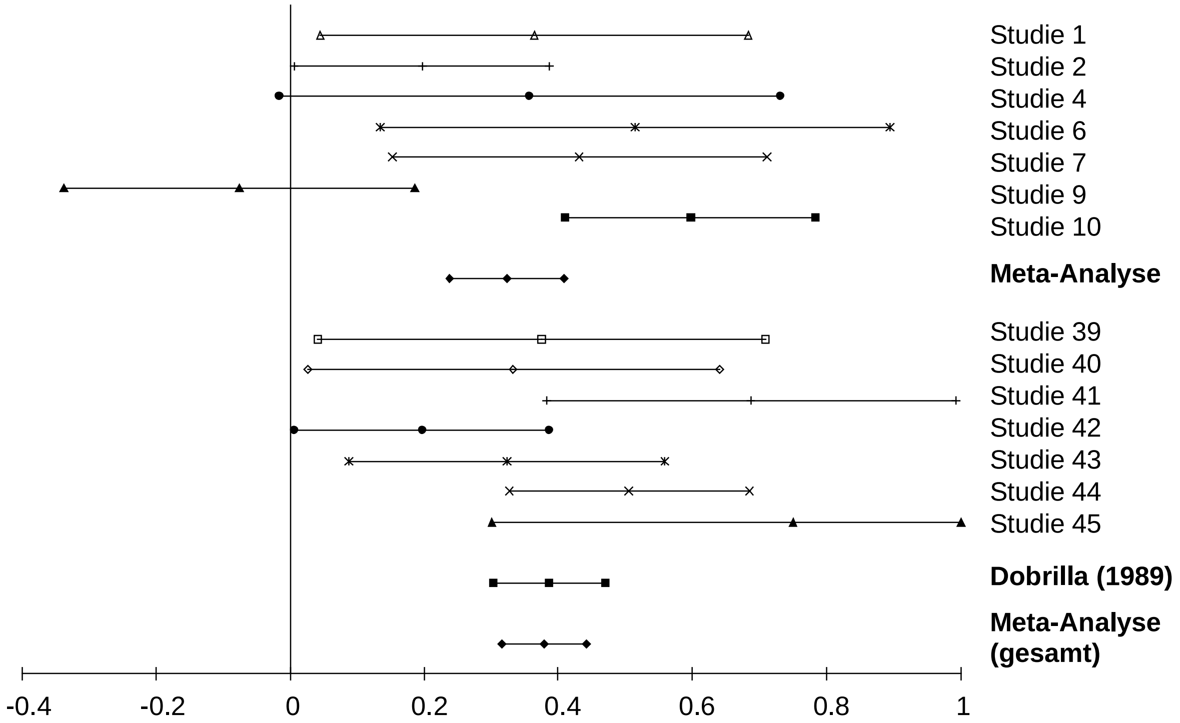
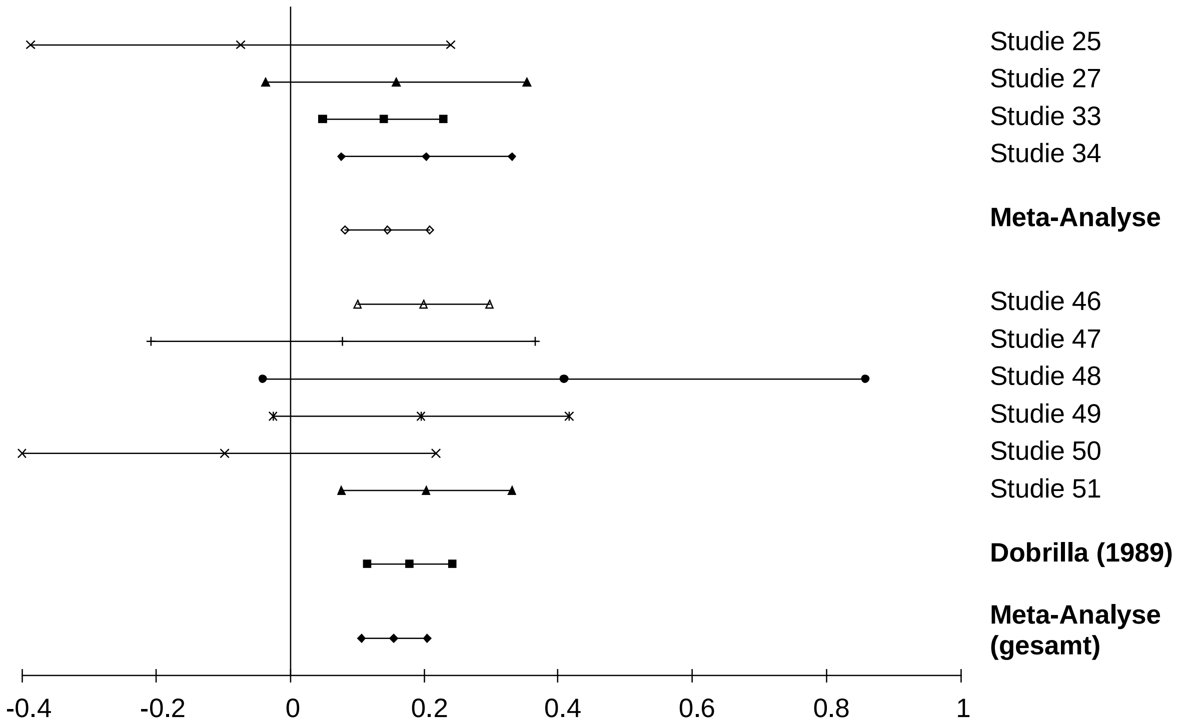


Abb. 3.2: *Differenz der Erfolgswahrscheinlichkeiten mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen sowie der meta-analytischen Schätzer mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen aus dem fixed-effects-Modell für* ***H_2-Rezeptor-Antagonisten*** *minus Placebo*



Literaturverzeichnis:

Allescher, H. H.; Adler, G.; Hartung, J.; Manns, M. P., Riemann, J. F.; Wienbeck, M.; Classen, M. (1999): Prospektive Epidemiologische Studie der Oberbauchbeschwerden (PRESTO): Grundlagen und erste Ergebnisse. Technical Report 9/1999, SFB 475, Universität Dortmund. Erscheint in: *Deutsche Medizinische Wochenschrift*.

Bailey, K. R. (1987): Inter-Study Differences: How Should They Influence the Interpretation and Analysis of Results? *Statistics in Medicine* 6, 351-358.

DerSimonian, R.; Laird, N. (1986): Meta-Analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 7, 177-188.

Dobrilla, G.; Comberlato, M.; Steele, A.; Vallaperta, P. (1989): Drug Treatment of Functional Dyspepsia. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Journal of Clinical Gastroenterology* 11, 169-177.

Fleiss, J. L. (1973): *Statistical Methods for Rates and Proportions*. Wiley, New York.

Hartung, J. (1998): An Alternative Method for Meta-Analysis. Technical Report 46/1998, SFB 475, University of Dortmund.

Knill-Jones, R. P. (1991): Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 182, 17-24.

Li, Z.; Begg, C. B. (1994): Random effects models for combining results from controlled and uncontrolled studies in a meta-analysis. Journal of the American Statistical Association 89, 1523-1527.

Snedecor, G. W.; Cochran, W. G. (1967): *Statistical Methods*, Sixth Edition. Iowa State University Press, Ames, Iowa.

Whitehead, A.; Whitehead, J. (1991): A General Parametric Approach to Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. *Statistics in Medicine* 10, 1665-1677.

A. Darstellung der wesentlichen Studiencharakteristika und Studienergebnisse

1. Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien mit **Cisaprid**

2. Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studien von **Cisaprid** gegen **andere Substanz**

3. Nicht-kontrollierte Studien mit **Cisaprid**

4. Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien mit **Cimetidin**

5. Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien mit **Ranitidin**

6. Randomisierte, doppelblinde Studien: **Ranitidin - anderes Medikament**

B. Literaturverzeichnis der meta-analytisch betrachteten Studien

Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien mit **Cisaprid**

1. Hannon, R. (1987): Efficacy of Cisapride in Patients with Nonulcer Dyspepsia. A Placebo-Controlled Study. Current Therapeutic Research 42, 814-822.
2. Deruyttere, M.; Lepoutre, L.; Heylen, H.; Samain, H.; Pennoit, H. (1987): Cisapride in the Management of Chronic Functional Dyspepsia: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Clinical Therapeutics 10, 44-51.
3. Camilleri, M.; Malagelada, J.-R.; Abell, T.L.; Brown, M.L.; Hench, V.; Zinsmeister, A.R. (1989): Effect of Six Weeks of Treatment With Cisapride in Gastroparesis and Intestinal Pseudoobstruction. Gastroenterology 96, 704-712.
4. De Nutte, N.; Van Ganse, W.; Witterhulghe, M.; Defrance, P. (1989): Relief of Epigastric Pain in Nonulcer Dyspepsia: Controlled Trial of the Promotility Drug Cisapride. Clinical Therapeutics 11, 62-68.
5. Agorastos, I.; Akriviadis E.; Goulis, G. (1991): Effect of Cisapride in Nonulcer Dyspepsia: A Placebo-Controlled Trial. Current Therapeutic Research 49, 870-877.
6. Chung, J.M. (1993): Cisapride in Chronic Dyspepsia: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Scand J Gastroenterol 28, 11-14.
7. Van Outryve, M.; De Nutte, N.; Van Eeghem, P.; Gooris, J.P. (1993): Efficacy of Cisapride in Functional Dyspepsia Resistant to Domperidone or Metoclopramide: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Scand J Gastroenterol 28, 47-53
8. Frazzoni, M.; Lonardo, A.; Grisendi, A. et al. (1993): Are Routine Duodenal and Antral Biopsies Useful in the Management of "Functional" Dyspepsia? A Diagnostic and Theapeutic Study. J Clin Gastroenterol 17, 101-108.
9. Kellow, J.E.; Cowan, H.; Shuter, B. et al. (1995): Efficacy of Cisapride Therapy in Functional Dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 9, 153-160.
10. Al-Quorain, A.; Larbi, E. B.; Al-Shedoki, F. (1995): A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Cisapride in Saudi Arabs with Functional Dyspepsia. Scand J Gastroenterol 30, 531-534.

Randomisierte, doppelblinde Studien mit **Cisaprid**

11. Del Favero, G.; Meggiato, T.; Scalon, P. et al. (1992): Sucralfate and Cisapride in the Treatment of Duodenogastric Reflux and Dyspepsia: A Randomized Study. Current Therapuetic Research 51, 604-610.
12. Sabbatini, F.; Minieri, M.; Manzi, G.; Piai, G.; D'Angelo, V.; Mazzacca; G. (1991): Clinical Efficacy and Safety of Cisapride and Clebopride in the Management of Chronic Functional Dyspepsia: A Double-Blind, Randomized Study. Ital J Gastroenterol 23, 1-4.
13. Fumagalli, I., Hammer, B. (1994): Cisapride versus Metoclopramide in the Treatment of Functional Dysepsia. Scand J Gastroenterol 29, 33-37.
14. Carvalhinhos, A.; Fidalgo, P.; Freire, A.; Matos, L. (1995): Cisapride Compared with Ranitidine in the Treatment of Functional Dyspepsia. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 7, 411-417.
15. Halter, F., Miazza, B., Brignoli, R. (1994): Cisapride or Cimetidine in the Treatment of Functional Dyspepsia. Scand J Gastroenterol 29, 618-623.

Nicht-kontrollierte Studien mit **Cisaprid**

16. Rösch, W. (1990): Cisaprid zur Behandlung des Reizmagens - Ergebnisse von zwei multizentrischen Studien. Zeitschrift für Gastroenterologie 28, 36-38.
17. Tsukamoto, Y.; Naito, Y.; Segawa, K. et al. (1992): Clinical Evaluation of Cisapride in the Treatment of Digestive Symptoms Accompanying Various Problems of Digestion. Advances in Therapy 9, 195-208.
18. Heyse, P.M., Rambaldo, R., Hazelhoff, B. (1993): Factors Affecting Short- and Long-Term Outcome of Short Therapeutic Trial with Cisapride in Dyspeptic Patients. Scand J Gastroenterol 28 (suppl 195), 15-24.
19. Verhaeghe, J.; Jaecques, N.; Rombouts, J. et al. (1993): Functional Dyspepsia Versus Other Functional Gastointestinal Disorders: A Practical Approach in Belgian General Practices. Scand J Gasroenterol 28 (suppl 195), 25-35.
20. Rösch, W. (1994): Chronic Functional Dyspepsia: Short- and Medium-Term Outcome of a Therapeutical Trial with Cisapride. Clinical Therapeutics 16, 437-445.
21. Furman, S.N.; Cheetham, R.F.; Becker, P.J.; Nixon, V. (1995): Demographic, Socioeconomic, and Stress Factors in Patients with Upper-Gastointestinal Symptoms (Dyspepsia): Impact on the Therapeutic Response to Cisapride. Current Therapeutic Research 56, 545-555.
22. Heading, R.C. and the Dyspepsia Study Group (1995): Upper Gastrointestinal Symptoms in General Practice: A Multicentre UK Study. J Drug Dev Clin Pract 7, 109-117.

Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien mit **Cimetidin**

23. Nyrén, O.; Adami, H.-O.; Bates, S. et al. (1986): Absence of Therapeutic Benefit from Antacids or Cimetidine in Non-Ulcer Dyspepsia. N Engl J Med 314, 339-343.
24. Johanessen, T.; Petersen, H.; Kristensen, P. et al. (1992): Cimetidine On-Demand in Dyspepsia. Scand J Gastroenterol 27, 189-195
25. Kelbæk, H.; Linde, J.; Eriksen, J.; Munkgaard, S.; Moesgaard, F.; Bonnevie, O. (1985): Controlled Clinical Trial of Treatment with Cimetidine for Non-ulcer Dyspepsia. Acta Med Scand 217, 281-287.
26. Johannessen, T.; Fjøsne, U.; Kleveland, P.M. et al. (1988): Cimetidine Responders in Non-Ulcer Dyspepsia. Scand J Gastroenterol 23, 327-336
27. Gotthard, R.; Bodemar, G.; Brodin, U.; Jönsson; K.-Å. (1988): Treatment with Cimetidine, Antacid, or Placebo in Patients with Dyspepsia of Unknown Origin. Scand J Gastroenterol 23, 7-18.
28. Talley, N.J., McNeil, D.; Hayden, A.; Piper, D.W. (1986): Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial of Cimetidine and Pirenzipine in Nonulcer Dyspepsia. Gastroenterology 91, 149-156.
29. Petersen, H., Larsen, S.; Sandvik, L. et al. (1985): Controlled Trials in Gastrodyspepsia: a Methodological Aspect. Scand J Gastroenterol 20 (suppl 109), 153-158.
30. Kleveland, P.M.; Larsen S.; Sandvik, L. et al. (1985): The Effect of Cimetidine in Non-Ulcer Dyspepsia. Scand J Gastroenterol 20, 19-24.
31. Gray, G.R.; Smith, I.S.; Mackenzie, I.; Gillespie, G. (1978): Long Term Cimetidine in the Management of Severe Duodenal Ulcer Dyspepsia. Gastroenterology 74, 397-401.

Randomisierte, doppelblinde Studien mit **Cimetidin**

32. Parr, S.N. (1989): Chewable cimetidine versus chewable antacid in dyspepsia: which provides faster pain relief? Current Medical Research and Opinion 11, 557-566.

Randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien mit **Ranitidin**

33. Müller, P.; Hotz, J.; Franz, E.; Simon, B. (1994): Ranitidine in the Treatment of Non-Ulcer Dyspepsia: A Placebo-Controlled Study in the Federal Republic of Germany. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 44, 1130-1132.
34. Saunders, J.H.B.; Oliver, R.J.; Higson, D.L. (1986): Dyspepsia: Incidence of Non-Ulcer Disease in a Controlled Trial of Ranitidine in General Practice.British Medical Journal 292, 665-668.
35. Farup, P.G.; Hovde, ∅.; Breder, O. (1995): Are Frequent Short Gastro-Oesphageal Reflux Episodes the Cause of Symptoms in Patients with Non-Ulcer Dyspepsia Responding to Treatment with Ranitidine? Scand J Gastroenterol 30, 829-832.
36. Farup, P.G.; Larsen, S.; Ulshagen, K.; Osnes, M. (1991): Ranitidine for Non-Ulcer Dyspepsia: A Clinical Study of the Symptomatic Effect of Ranitidine and a Classification and Characterization of the Responders to Treatment. Scan J Gastroenterol 26, 1209-1216.

Randomisierte, doppelblinde Studien mit **Ranitidin**

37. Guslandi, M. (1989): Comparison of Sucralfate and Ranitidine in the Treatment of Chronic Nonerosive Gastritis: A Randomized, Multicenter Trial. The American Journal of Medicine 86, 45-48.
38. Hotz, J.; Plein, K.; Bunke, R. (1994): Wirksamkeit von Ranitidin beim Reizmagensyndrom (funktionelle Dyspepsie) im Vergleich zu einem Antacidum. Medizinische Klinik 89, 73-80.

Aus der Arbeit von Dobrilla et al. (1989) wurden die Ergebnisse der folgenden Studien entnommen:

Randomisierte, doppelblinde Studien mit **Cisaprid**

39. Creytens, G.: (1984): Effect of the Non-Antidopaminergic Drug Cisapride on Post-Prandial Nausea. Curr Ther Res 36, 1063-1069.
40. Goethals, C.; Van de Mierop, L.: Unpublished data.
41. Milo, R. (1984): Non-Cholinergic, Non-Antidopaminergic Treatment of Chronic Digestive Symptoms Suggestive of a Motility Disorder: a Two-Step Pilot Evaluation of Cisapride. Curr Ther Res 36, 1053-1061.
42. Deruyttere, M. et al.: Unpublished data.
43. Francois, I.; De Nutte, N. (1986): Cisapride in the Treatment of Functional Non-Ulcer Dyspepsia. Digestion 34, 151.
44. Rösch, W. (1987): Cisapride in a Non-Ulcer Dyspepsia. Scand J Gastroenterol 22, 161-164.
45. Van Ganse, W.: Unpublished data.

Randomisierte, doppelblinde Studien mit **Cimetidin**

46. Delattre, M.; Malesky, M.; Prinzie, A. (1985): Symptomatic Treatment of Non-Ulcer Dyspepsia with Cimetidine. Curr Ther Res 37, 980-991.
47. Lance, P.; Filipe, M-I.; Wastell, C. (1978): Non-Ulcer Dyspepsia, Duodenitis and Cimetidine. In: Wastell, C.; Lance, P. eds.: Cimetidine. The Westminster Symposium, 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingston, 126-130.
48. Makinnon, M.; Willing, R.L.Whitehead, R. (1982): Cimetidine in the Management of Symptomatic Patients with Duodenitis. A Double-Blind Controlled Trial. Dig Dis Sci 27, 217-219.
49. Nesland, A.A.; Berstad, A. (1985): Effect of Cimetidine in Patients with Non-Ulcer Dyspepsia and Erosive Prepyloric Changes. Scand J Gastroenterol 20, 629-635.
50. Kelbæk, H.M.; Linde, J.; Eriksen, J.; Muntegaard, S.; Moesgaard, F.; Bonnevie, O. (1985): Controlled Clinical Trial of Treatment with Cimetidine for Non-Ulcer Dyspepsia. Acta Med Scand 217, 281-287.

Randomisierte, doppelblinde Studien mit **Ranitidin**

51. Saunders, J.H.B.; Oliver, R.J.; Higson, D.L. (1986): Dyspepsia: Incidence of Non-Ulcer Disease in a Controlled Trial of Ranitidine in General Practice. Br Med J 292, 655-668.