

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2013-05-01-D-065 Linaclofid**

Stand: 14.08.2012

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Linaclotid [Anwendungsgebiet abgekürzt]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	siehe Übersicht II Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet:
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Ärztliche Beratung
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	Es liegen keine Beschlüsse vor
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	nicht angezeigt
• [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Linaclotid ATC-Code Constella®	Constella® ist indiziert für die symptomatische Behandlung des moderaten bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen
Mebeverin A03AA04 Duspatal®	Duspatal® 135mg ist ein Mittel, das Krämpfe im Bereich der unwillkürlichen Muskulatur im Magen-Darm-Trakt löst (muskulotropes Spasmolytikum). Duspatal® 135mg wird angewendet bei Reizdarmsyndrom, d. h. abdominale Schmerzen in Verbindung mit Defäkationsstörungen sowie Meteorismus
Butylscopolamin A03BB01 Buscopan®	Zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Spasmen des Magen-Darm-Traktes, sowie zur Behandlung spastischer Abdominalbeschwerden beim Reizdarmsyndrom
Flohsamenschalen A06AC01 z.B. Mucofalk®	Reizdarmsyndrom
Kombination pflanzlicher Wirkstoffe Iberogast®	Funktionelle u. motilitätsbed. Magen-Darm-Erkrank. wie Reizmagen u. Reizdarm, Magen- u. Darmspasmen u. Gastritis

## Inhalt

<a href="#">Indikation für die Recherche:</a> .....	4
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe:</a> .....	4
<a href="#">Systematische Recherche:</a> .....	4
<a href="#">Literatur</a> .....	7

Indikation für die Recherche:

Reizdarmsyndrom mit Obstipation

Berücksichtigte Wirkstoffe:

in Deutschland zugelassene Wirkstoffe, Ernährung, Psychotherapie

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Reizdarmsyndrom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2007-2012 eingeschränkt und die Recherche am 02.08.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 191 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Eingeschlossen wurden systematische Reviews (bzw. auf systematischen Reviews beruhende Leitlinien/HTA) zur Therapie des Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O). Es wurden 9 Quellen eingeschlossen.

Leitlinien	
<b>Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM).</b> S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Stand: September 2009. Z Gastroenterol 2011; 49 237-93.	<p><b>[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑ , starker Konsens]:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ballaststoffe in Form der wasserlöslichen Gelbildner wie z.B. Flohsamenschalen (Psyllium) sollten bei RDS-O versucht werden</li><li>• Probiotika können bei Patienten mit RDS-O versucht werden.</li><li>• Spasmolytika können auch zur Therapie von Patienten mit RDS-O eingesetzt werden.</li></ul> <p><b>[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑ , starker Konsens]:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Osmotische Laxanzien vom Macrogoltyp können bei RDS-O gegeben werden.</li><li>• Die Pflanzenmischung STW-5 kann bei RDS-O versucht werden.</li><li>• SSRI können bei therapierefraktärem RDS-O, insbesondere bei im Vordergrund stehenden Schmerzen und/oder psychischer Komorbidität, versucht werden.</li></ul> <p><b>[Evidenzgrad C, Empfehlungsstärke ↑ , starker Konsens]:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Neben Macrogol können bei RDS-O auch andere osmotische</li></ul>

	oder stimulierende Laxanzien versucht werden.
<b>National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care.</b> Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. Stand: Februar 2008. London (UK): NICE, 2008 Clinical Guideline; no 61)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laxatives should be considered for the treatment of constipation in people with IBS, but people should be discouraged from taking lactulose. <i>(Evidenz überwiegend indirekt aus Studien zu Obstipation)</i> <i>(Keine getrennten Auswertungen für RDS-O bei den anderen Therapieoptionen.)</i></li> </ul>
<b>McKenzie YA et al.</b> British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. J Hum Nutr Diet 2012; 25 (3): 260-74.	<ul style="list-style-type: none"> <li>For individuals with IBS-C, dietary supplementation of ground linseeds can be recommended for a 3-month trial. [Grade of recommendation: D]</li> </ul>
<b>Spiller R, Aziz, Q., Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N., Whorwell P.</b> Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut 2007; 56: 1770-98.	<ul style="list-style-type: none"> <li>First Line Therapy: Ispaghula (Flohsamen) [Quality of Evidence: High, Strength of Recommendation: Definitive]</li> <li>Second Line Therapy: 5-HT<sub>4</sub> agonist [Quality of Evidence: High, Strength of Recommendation: Definitive]</li> </ul>

<b>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</b>	
<b>Chouinard LE.</b> The role of psyllium fibre supplementation in treating irritable bowel syndrome. Canadian Journal of Dietetic Practice and Research 2011; 72 (1): e107-e114.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Psyllium fibre may provide modest global symptom relief, especially in constipation-predominant IBS <i>(keine explizite Subgruppenanalyse für RDS-O)</i></li> </ul>
<b>Enck P, Junne F, Klosterhalfen S, Zipfel S, Martens U.</b> Therapy options in irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22 (12): 1402-11.	<ul style="list-style-type: none"> <li>First-line therapy may include probiotics and eventually also fiber supplements – despite their low efficacy – because of their low side-effects in patients with constipation-predominant IBS <i>(keine explizite Subgruppenanalyse für RDS-O)</i></li> </ul>
<b>Shen YH, Nahas R.</b> Complementary and alternative medicine for treatment of irritable bowel syndrome. Can Fam Physician 2009; 55 (2): 143-8.	<ul style="list-style-type: none"> <li>there is good evidence that soluble but not insoluble fibre improves constipation and global IBS symptoms. There is less evidence to support its effect on abdominal pain.</li> </ul>
<b>Shi J, Tong Y, Shen JG, Li HX.</b> Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. World Journal of Gastroenterology 2008; 14 (3): 454-62.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Based on this evaluation, we concluded that herbal medicines could not be reliably recommended because of methodological flaws in the studies. <i>(3 Studien mit verschiedenen pflanzlichen Wirkstoffen bei RDS-O Patienten).</i></li> </ul>

<b>Trinkley KE, Nahata MC.</b> Treatment of irritable bowel syndrome. J Clin Pharm Ther 2011; 36 (3): 275-82.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medications that have been shown to be efficacious for treating the symptoms of IBS-C include lubiprostone, fluoxetine and dicyclomine.  <i>(Lubiproston nicht in D verfügbar.)</i></li> </ul>
--	---

Details zur Recherchestrategie

### Cochrane Library am 02.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Irritable Bowel Syndrome explode all trees	349
#2	"irritable bowel syndrome" OR ibs	1073
#3	(#1 OR #2), from 2007 to 2012	399

Cochrane Reviews [90] | Other Reviews [36] | Trials [255] | Methods Studies [5] | Technology Assessments [4] | Economic Evaluations [8] | Cochrane Groups [1]

9 Cochrane Reviews, 36 Other Reviews, 2 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

### MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 02.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "irritable bowel syndrome"[MeSH Terms]	3330
#2	Search "irritable bowel syndrome" OR IBS	8609
#3	Search (#1) OR #2	8609
#4	Search (#1) OR #2 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	3701
#5	Search (#1) OR #2 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Practice Guideline	6
#6	Search (#1) OR #2 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Guideline	6
#8	Search guideline[Title]	6320
#9	Search (#8) AND #4	1
#10	Search ((#9) OR #6) OR #5	7

7 Leitlinien importiert

### MEDLINE (PubMed) am 02.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "irritable bowel syndrome"[MeSH Terms]	3330
#2	Search (irritable bowel syndrome[Title/Abstract]) AND ibs[Title/Abstract]	3319
#3	Search (#1) OR #2	4804
#4	Search (#1) OR #2 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	2556
#5	Search (#1) OR #2 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Systematic Reviews	158

#6	Search (#1) OR #2 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Meta-Analysis	44
#7	Search HTA[Title/Abstract]	1182
#8	Search technology assessment*[Title/Abstract]	3053
#9	Search technology report*[Title/Abstract]	14
#10	Search systematic [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]	50434
#11	Search meta-analysis[Title/Abstract]	37229
#12	Search meta-analyt*[Title/Abstract]	2930
#13	Search meta[Title/Abstract] AND analysis[Title/Abstract]	40578
#14	Search ((((((#7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13	84547
#15	Search (#14) AND #4	101
#16	Search ((#15) OR #6) OR #5	171

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC und mit der freien Internetsuche per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Reizdarmsyndrom, RDS, irritable bowel syndrome, IBS, constipation, Obstipation in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 191 Quellen.

#### Literatur:

**Chouinard LE.** The role of psyllium fibre supplementation in treating irritable bowel syndrome. Canadian Journal of Dietetic Practice and Research 2011; 72 (1): e107-e114.

**Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V.(DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM).** S 3 Leitlinie Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden. Stand: April 2012. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/051-001l\\_S3\\_Nicht-spezifische\\_funktionelle\\_somatoforme\\_Koerperbeschwerden\\_2012-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-001l_S3_Nicht-spezifische_funktionelle_somatoforme_Koerperbeschwerden_2012-04.pdf), Zugriff am 31.07.2012.

**Enck P, Junne F, Klosterhalfen S, Zipfel S, Martens U.** Therapy options in irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22 (12): 1402-11.

**McKenzie YA, Alder A, Anderson W, Wills A, Goddard L, Gulia P, Jankovich E, Mutch P, Reeves LB, Singer A, Lomer MC.** British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. J Hum Nutr Diet 2012; 25 (3): 260-74.

**National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care.** Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. Stand: Februar 2008. London (UK): NICE, 2008. (Clinical Guideline; no 61). <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11927>, Zugriff am 31.07.2012.

**Shen YH, Nahas R.** Complementary and alternative medicine for treatment of irritable bowel syndrome. Can Fam Physician 2009; 55 (2): 143-8.

**Shi J, Tong Y, Shen JG, Li HX.** Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14 (3): 454-62.

**Spiller R, Aziz, Q., Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N., Whorwell P.** Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56: 1770-98.

**Trinkley KE, Nahata MC.** Treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36 (3): 275-82.