

**Endoskopische biliodigestive Diversion  
mittels Kunststoffconduit  
zur Behandlung von  
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2  
und / oder Adipositas**

Aktualisierung des Primärgutachtens vom 10.06.2014

**SEG 7  
Sozialmedizinische Expertengruppe  
„Methoden- und Produktbewertung“**

**19. März 2015**

---

## **Autoren des Aktualisierungsgutachtens**

**PD Dr. Annegret Herrmann-Frank**

**Stephan Rieks, MSc**

MDS (Essen)

Bereich Evidenzbasierte Medizin

## **Autoren des Primärgutachtens vom 10.06.2014**

**Dr. med. Christoph Kreck**

Facharzt für Innere Medizin

GB Ambulante Versorgung, Team Spezifische Produkte

MDK Hessen (Oberursel)

**Stephan Rieks, MSc**

MDS (Essen)

Bereich Evidenzbasierte Medizin

## **Literaturrecherche**

**Corina Preuß**

MDS (Essen)

Bereich Evidenzbasierte Medizin

## **Review**

**Dr. med. Christoph Kreck<sup>a</sup>**

Facharzt für Innere Medizin

MDK Hessen (Oberursel)

GB Ambulante Versorgung, Team Spezifische Produkte

**Dr. med. Thomas Grimmsmann, MPH<sup>a,b</sup>**

MDK Mecklenburg-Vorpommern (Schwerin)

Referat Arzneimittel & Methoden

**Dr. Sandra Janatzek<sup>a,b</sup>**

**Dr. med. Monika Lelgemann<sup>b</sup>**

MDS (Essen)

Bereich Evidenzbasierte Medizin

<sup>a</sup> Aktualisierungsgutachten, <sup>b</sup> Primärgutachten

**Herausgeber:**

Medizinischer Dienst  
des Spitzenverbandes Bund  
der Krankenkassen e.V. (MDS)  
Theodor-Althoff-Straße 47  
D-45133 Essen  
Telefon: 0201 8327-0  
Telefax: 0201 8327-100  
E-Mail: [office@mds-ev.de](mailto:office@mds-ev.de)  
Internet: <http://www.mds-ev.de>

Da die Verwendung der geschlechtlichen Paarformen die Verständlichkeit und Klarheit des Textes erheblich einschränken würde, wird auf die Nennung beider Formen verzichtet. Die verwendeten Personenbezeichnungen gelten deshalb jeweils auch in ihrer weiblichen Form.

## 1 Zusammenfassung

### Fragestellung / Auftrag

Es handelt sich um eine Aktualisierung des Gutachtens „EndoBarrier zur Behandlung von Typ-2-Diabetes und / oder Adipositas“ vom 10.06.2014.

Ziel des Gutachtens war eine Nutzen-Schadenbewertung der Untersuchungs- und Behandlungsmethode „Endoskopische biliodigestive Diversion“ zur Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und / oder Adipositas.

### Methode und Indikation

Im Rahmen der Medizinprodukte-Recherche wurde ein Produkt identifiziert: EndoBarrier® der Firma GI Dynamics. Es handelt sich um ein System für die gastrointestinale Auskleidung, das gemäß Gebrauchsanleitung für die Behandlung adipöser Typ-2-Diabetiker (BMI  $\geq$  30), adipöser Patienten mit Komorbiditäten (BMI  $\geq$  30) oder adipösen Patienten ohne Komorbiditäten (BMI  $\geq$  35) bestimmt ist. Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) bezeichnet die Methode als „Endoskopische biliodigestive Diversion mittels Kunststoffconduit“, verwendet werden auch Begriffe wie „Endo Sleeve“, „Duodenal-jejunal bypass sleeve (DJBS)“ sowie aktuell „Schlauchendoprothese“ (OPS-2013) und „Endobarriere“ (Aufstellung des InEK zu den NUB-Entgelten seit 2014).

Es handelt sich um eine minimal-invasive Methode, bei der ein Kunststoffschlauch in den oberen Dünndarm eingebracht wird, der dann die Darmwand abdecken soll. Ziel ist eine Gewichtsreduktion und Verbesserung des Stoffwechsels bei Diabetes mellitus Typ 2. Nach spätestens 12 Monaten soll der Kunststoffschlauch wieder entfernt werden.

### Vorgehensweise

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche nach randomisierten und nicht-randomisierten prospektiven kontrollierten Studien sowie nach systematischen Reviews. Darüber hinaus wurden weitere HTA-Berichte und Horizon Scanning-Reports sowie Unterlagen des Herstellers GI Dynamics einbezogen. Alle Referenzen wurden nach vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit überprüft.

### Ergebnisse

Es wurden 5 kontrollierte Studien identifiziert, in denen das System, im Folgenden kurz EndoBarrier® genannt, evaluiert wurde. In 4 dieser Studien, 3 davon zur Indikation Gewichtsabnahme vor bariatrischer Operation, eine zu adipösen Diabetikern, wurde ein EndoBarrier® der 1. Generation eingesetzt. In nur einer Studie wurde der derzeit im Markt verfügbare EndoBarrier® der 2. Generation verwendet. Die Indikation in dieser Studie war die Behandlung adipöser Typ-2-Diabetiker. Für die Beurteilung des Nutzens und des Schadens von EndoBarrier® wurden primär die Ergebnisse dieser Studie genutzt.

In dieser Studie wurde bei insgesamt n=77 Patienten mit Adipositas (BMI im Mittel ca. 35) und Diabetes mellitus Typ 2 der Einsatz des EndoBarrier® plus Diät mit einer rein diätetischen Therapie verglichen. Der EndoBarrier® wurde nach 6 Monaten explantiert.

Nach 6 Monaten zeigte sich hinsichtlich des HbA1c-Wertes ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit EndoBarrier® gegenüber reiner Kalorienreduktion, nach 12 Monaten (6 Monate nach Entfernung des EndoBarrier®) bestand zwar weiter ein Trend zugunsten des EndoBarrier®, aber die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht mehr statistisch signifikant. Der HbA1c-Wert betrug nach 12 Monaten 7,3% in der EndoBarrier®-Gruppe versus 8% bei den Patienten ohne EndoBarrier®-Implantation (p=0,95).

Ein ähnliches Ergebnis zeichnete sich für den Gewichtsverlust bzw. BMI ab. Während sich bei diesen Zielgrößen nach 6 Monaten statistisch signifikante Unterschiede ergaben, blieben diese Unterschiede nach 12 Monaten nur noch für den prozentualen totalen und „Excess“-Gewichtsverlust statistisch signifikant. Nach 12 Monaten hatte der BMI in der mit EndoBarrier® behandelten Patientengruppe um 2,2 abgenommen, in der Gruppe ohne EndoBarrier® um 1,3 (p=0,06), das totale Körpergewicht um 6,8 kg versus 4,0 kg (p=0,07).

In beiden Gruppen kam es – vermutlich infolge zu strikter Diabeteseinstellung – bei ca. 25 % der Patienten zu Hypoglykämien. In beiden Gruppen machten 8 unerwünschte Ereignisse eine stationäre Aufnahme erforderlich. In der EndoBarrier®-Gruppe stehen von diesen allerdings 5 direkt in Zusammenhang mit dem implantierten Produkt, darunter ein Verschluss des Conduits, der eine vorzeitige Explantation erforderlich macht. Es trat eine schwere unerwünschte Wirkung in Form einer Verletzung des Ösophagus bei der geplanten Explantation des Conduits auf.

Unabhängig von den Ergebnissen der vorgenannten Studie ist auch die aktuelle Meldung der FDA zu beachten, dass die Rekrutierung der zur Zeit größten laufenden randomisierten Studie nach dem Einschluss von bereits 325 von 500 geplanten Patienten gestoppt wurde, da die erwartete Anzahl bakterieller Leberinfektionen einschließlich Leberabszessen überschritten wurde<sup>1</sup>.

Auf Grund der eingeschränkten Sicherheit der Ergebnisse, methodischer Unklarheiten und möglicher Verzerrung durch selektive Berichterstattung – in Verbindung mit nur einer einzigen verfügbaren kontrollierten Studie mit kleiner Patientenzahl für das zur Zeit auf dem Markt befindliche Produkt – lässt sich keine hinreichend sichere Abwägung von Nutzen und Schaden der Methode vornehmen.

## **Fazit**

EndoBarrier® stellt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und / oder Adipositas nach eigener Auswertung von 5 RCTs und unter Einbeziehung weiterer aktueller Übersichtsarbeiten und Leitlinien nach Einschätzung der Autoren dieses Gutachtens bisher kein Behandlungsverfahren dar, das bereits ausreichend evaluiert ist. Auch für eventuelle Subgruppen dieser Patientenpopulationen liegen derzeit keine Erkenntnisse auf Basis kontrollierter Studien vor.

---

<sup>1</sup> <http://www.fiercemedicaldevices.com/story/fda-puts-hold-pivotal-gi-dynamics-trial-obesity-device-due-bacterial-infect/2015-03-06> [letzter Zugriff 09.03.2015]

Eine hinreichend sichere Abwägung von Nutzen und Schaden der Methode erscheint zur Zeit nicht möglich. Diese Einschätzung wird auch dadurch gestützt, dass die weitere Rekrutierung für eine in den USA laufende randomisierte Studie mit einer repräsentativen Anzahl von 500 Patienten soeben von der FDA gestoppt, da die erwartete Anzahl bakterieller Leberinfektionen einschließlich Leberabszesse überschritten wurde<sup>1</sup>. Die weitere Entwicklung bleibt somit abzuwarten.

Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass Methoden zur Diabetesbehandlung auch einer Langzeitevaluation bedürfen, um eine verlässliche Abschätzung von Nutzen und Schaden zu ermöglichen.

---

## 2 Verzeichnisse

### 2.1 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Verzeichnisse .....</b>	<b>7</b>
2.1	Inhaltsverzeichnis .....	7
2.2	Tabellenverzeichnis.....	9
2.3	Abbildungsverzeichnis .....	9
2.4	Abkürzungsverzeichnis.....	10
<b>3</b>	<b>Fragestellung / Auftrag.....</b>	<b>11</b>
3.1	Änderungen im Vergleich zum Primärgutachten .....	11
<b>4</b>	<b>Beschreibung des medizinischen Hintergrundes .....</b>	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens .....</b>	<b>15</b>
5.1	Technische Grundlagen, Wirkprinzip, Indikationen, Kontraindikationen, unerwünschte Ereignisse, Zulassung .....	15
5.2	Anwendungsvoraussetzungen und Anwendungsbedingungen.....	19
<b>6</b>	<b>Rechtliche Aspekte.....</b>	<b>21</b>
<b>7</b>	<b>Beschreibung des Vorgehens .....</b>	<b>22</b>
7.1	Informationsbeschaffung.....	22
7.1.1	Systematische Literaturrecherche.....	22
7.1.2	Umfeldrecherche .....	22
7.1.3	Vorgelegte Unterlagen .....	22
7.2	Auswahl der Studien anhand der Auswahlkriterien .....	23
<b>8</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
8.1	Ergebnis der Recherche .....	25
8.1.1	Abgeschlossene Studien .....	25
8.1.2	Laufende und geplante Studien.....	25
8.2	Darstellung der eingeschlossenen Studien, laufenden Studien, Leitlinien, Reviews und HTA-Berichte.....	25
8.2.1	Eingeschlossene Studien.....	25
8.2.2	Studiencharakteristika, Ergebnissicherheit und Ergebnisse der eingeschlossenen kontrollierten Studien.....	25
8.2.3	Darstellung der laufenden Studien.....	45

8.2.4	Systematische Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte und Positionspapiere.....	49
8.2.5	Leitlinien .....	51
8.2.6	Zusammenfassende Darstellung und Diskussion .....	52
<b>9</b>	<b>Fazit und zusammenfassende sozialmedizinische Empfehlung.....</b>	<b>55</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>57</b>
<b>11</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>59</b>



## 2.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einschlusskriterien.....	23
Tabelle 2	Studiencharakteristika der kontrollierten Primärstudie zur Indikation der Behandlung adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem EndoBarrier® der 2. Generation .....	28
Tabelle 3	Verzerrungsaspekte der kontrollierten Primärstudie zur Indikation der Behandlung adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem EndoBarrier® der 2. Generation .....	29
Tabelle 4	Übersicht wesentlicher Ergebnisse zum Körpergewicht der kontrollierten Primärstudie zur Indikation adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (EndoBarrier® der 2. Generation) .....	29
Tabelle 5	Übersicht wesentlicher Ergebnisse zu Diabetes-relevanten Endpunkten der kontrollierten Primärstudie zur Indikation adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (EndoBarrier® der 2. Generation).....	30
Tabelle 6	Übersicht wesentlicher Ergebnisse zu kardiovaskulär relevanten Endpunkten aus der kontrollierten Primärstudie zur Indikation adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (EndoBarrier® der 2. Generation) .....	31
Tabelle 7	Studiencharakteristika der kontrollierten Primärstudie zur Indikation der Behandlung adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem EndoBarrier® der 1. Generation .....	34
Tabelle 8	Verzerrungsaspekte der kontrollierten Primärstudie zur Indikation der Behandlung adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem EndoBarrier® der 1. Generation .....	34
Tabelle 9	Übersicht wesentlicher Ergebnisse zu Diabetes-relevanten Endpunkten aus der kontrollierten Primärstudie zur Indikation adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (EndoBarrier® 1. Generation) .....	35
Tabelle 10	Übersicht wesentlicher Ergebnisse zum Körpergewicht aus der kontrollierten Primärstudie zur Indikation adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (EndoBarrier® der 1. Generation) .....	36
Tabelle 11	Übersicht über Studiencharakteristika der kontrollierten Primärstudien zur Indikation der Gewichtsreduzierung vor bariatrischer Operation (EndoBarrier® der 1. Generation) .....	40
Tabelle 12	Verzerrungsaspekte der kontrollierten Primärstudien zur Indikation der Gewichtsreduzierung vor bariatrischer Operation (EndoBarrier® der 1. Generation) .....	42
Tabelle 13	Übersicht wesentlicher Ergebnisse der kontrollierten Primärstudien zur Indikation der Gewichtsreduzierung vor bariatrischer Operation (EndoBarrier® 1. Generation) .....	43
Tabelle 14	Laufende Studien in denen der EndoBarrier® untersucht wird.....	46

## 2.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EndoBarrier® (Kunststoffconduit) GI Dynamics 2013.....	15
Abbildung 2: EndoBarrier®: Lage im Duodenum, GI Dynamics 2013.....	15

---

## 2.4 Abkürzungsverzeichnis

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ANZHSN	Australian and New Zealand Horizon Scanning Network
ASS	Acetyl-Salicylsäure
BMI	Body Mass Index
BSG	Bundessozialgericht
CA-ADIP	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Adipositastherapie
CE	Communauté européenne
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DJBS	Duodenal-jejunal bypass sleeve / surgery
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EWL	Excess Weight Loss (prozentuale Reduzierung des <i>Übergewichts</i> )
FDA	US Food and Drugs Administration
FPG	Fasting plasma glucose (Nüchtern glukose)
GI-Trakt	Gastrointestinal-Trakt
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	mit Zucker beladener Anteil des Hämoglobins - Abbildung des langfristigen Blutzuckerspiegels
HTA	Health Technology Assessment
ITT-Analyse	Intention-to-Treat-Analyse
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V.
NHS	National Health Service
NHSC	National Horizon Scanning Centre
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug (nicht-steroidale, anti-inflammatorische Substanzen)
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
RCT	Randomized controlled trial
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SEG	Sozialmedizinische Expertengruppe
SGB	Sozialgesetzbuch
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

### **3 Fragestellung / Auftrag**

Nutzen-Schadenbewertung der Untersuchungs- und Behandlungsmethode „Endoskopische biliodigestive Diversion“ zur Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und / oder Adipositas.

Es handelt sich um eine Aktualisierung des Gutachtens zu „EndoBarrier® zur Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und / oder Adipositas“ der Sozialmedizinischen Expertengruppe Methoden- und Produktbewertung (SEG 7) der MDK Gemeinschaft von Juni 2014. Grund für die Aktualisierung war eine neue randomisierte Studie, die kurz nach Veröffentlichung des Primärgutachtens publiziert wurde.

#### **3.1 Änderungen im Vergleich zum Primärgutachten**

Im Rahmen der Aktualisierung des Gutachtens wurde eine ergänzende Literaturrecherche durchgeführt und aktuelle Produktinformationen des Herstellers einbezogen. Die neue o.g. randomisierte Studie von Kohestanie [15] wurde in das Gutachten aufgenommen, aktuelle Empfehlungen deutscher Fachgesellschaften wurden diskutiert. Schlussfolgerungen und Fazit wurden auf dieser Basis angepasst. Die anderen ursprünglichen Kapitel des Primärgutachtens wurden – soweit notwendig im Rahmen der Aktualisierung – redaktionell überarbeitet.

## 4 Beschreibung des medizinischen Hintergrundes

### Behandlung bei Adipositas und bei adipösen Diabetikern

Bei Europäern wird Adipositas in Grad 1 (BMI 30 bis < 35 kg/m<sup>2</sup>), Grad 2 (BMI 35 bis < 40 kg/m<sup>2</sup>) und Grad 3 (BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) unterteilt. Patienten mit einem BMI von > 50 kg/m<sup>2</sup> werden häufig als super- oder mega-adipös bezeichnet [6];[7].

Es ist nicht eindeutig geklärt, ob Adipositas Grad 1 (BMI 30 bis < 35 kg/m<sup>2</sup>) bei Personen ohne Begleiterkrankungen mit einer ungünstigeren Lebenserwartung verbunden ist<sup>2</sup> (siehe auch [10]).

Bei Adipositas Grad 2 mit BMI 35 bis < 40 kg/m<sup>2</sup> besteht Behandlungsbedarf, die Wahl der eingesetzten Methoden hängt insbesondere von den Folge-/Begleiterkrankungen ab.

Zur Behandlung der Adipositas und von Diabetikern mit Adipositas werden primär konservative Methoden wie ärztliche Beratung, Diätetik, Bewegungs-/Trainingstherapie, Verhaltenstherapie und Lebensstilmodifikation sowie Arzneimittel, oft in Kombination bzw. in strukturierten Programmen eingesetzt.

Die chirurgische Therapie der Adipositas unterscheidet restriktive, malabsorptive und kombinierte Verfahren. Die restriktiven Behandlungsmaßnahmen führen über eine Verkleinerung des Magenvolumens und eine verlangsamte Magenpassage zu einer verminderten Nahrungs- und Energiezufuhr. Ein Sättigungsgefühl tritt frühzeitiger ein. Bei den malabsorptiven und maldigestiven Operationsmethoden besteht eine verminderte Energieaufnahme. Hierbei wird durch die Schaffung eines Kurz- bzw. Blinddarmsyndroms die Darmoberfläche, die für die Resorption zur Verfügung steht, im Bereich des Jejunums und Ileums reduziert. Eine dritte Verfahrensgruppe kombiniert in unterschiedlicher Gewichtung restriktive und malresorptive Komponenten.

Weniger invasive Techniken sollen eine Lücke zwischen den meist nur wenig wirksamen konservativen und den zwar bei vielen Patienten wirksamen, aber eingreifenden chirurgischen Methoden schließen. Verdam et al [26] stellen in einer Übersicht verschiedene weniger invasive Techniken vor: Magenballons, transorale Magenoperationen mit Hilfe eines Staplers, Botulinumtoxininjektionen, Magenschrittmacher, Vagus Nervenstimulation und Eingriffe zum Ausschalten des Dünndarms mit EndoBarrier<sup>®</sup> und einem zweiten Implantat, ValenTx. Im Resümee betonen die Autoren, es sei wichtig zu bedenken, dass die Methoden als experimentell zu betrachten seien bis überzeugende Evidenz publiziert sei.

### Chirurgie des Diabetes

Im Folgenden werden die Empfehlungen der aktualisierten S3 Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas“ vom April 2014 [7] zusammengefasst. Unter der Voraussetzung, dass die konservativen Therapieoptionen erschöpft sind, sind folgende Empfehlungen hinsichtlich der Indikation für einen adipositaschirurgischen Eingriff mit einem Empfehlungsgrad A (LoE 4 (Level of Evidence)) versehen:

---

<sup>2</sup> <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/52889/Adipositas-Paradoxon-Uebergewicht-senkt-Sterblichkeit-ein-wenig>.  
[letzter Zugriff 17.12.2014]

- Adipositas Grad III (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) oder
- Adipositas Grad II (BMI  $\geq 35$  und  $< 40$  kg/m<sup>2</sup>) mit erheblichen Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus Typ 2) oder
- Adipositas Grad I (BMI  $> 30$  und  $< 35$  kg/m<sup>2</sup>) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Sonderfälle).

Dieser Empfehlung kann sich die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) nicht anschließen, weil die Definition von „erschöpft“ unzureichend bzw. unrealistisch ist, solange es keinerlei konservative Gewichtsreduktionsmaßnahmen gibt, die im Mittel eine Gewichtsreduktion von  $> 20$  % erreichen. Damit würde empfohlen werden, dass alle Patienten mit einem BMI  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> operiert werden müssten und dass der Versuch einer konservativen Therapie kaum eine Chance auf Erfolg hätte. Die DGEM schlägt deshalb statt „erschöpft“ die Formulierung „ohne befriedigenden Erfolg vor“, was realistisch definiert werden sollte: Eine chirurgische Intervention ist indiziert, wenn die konservativen Behandlungsmöglichkeiten durch eine multimodale konservative Therapie innerhalb von kumulativ 6 Monaten in den letzten 2 Jahren das Therapieziel nicht erreicht haben. Bei Patienten mit einem BMI von  $> 35$  kg/m<sup>2</sup> gelten  $> 10$  % Reduktion des Ausgangsgewichts innerhalb von 6 Monaten als Erfolg einer konservativen Gewichtsreduktionsmaßnahme, denn dies entspricht dem realistischen Ziel (vgl. Empfehlung 5.3 der Leitlinie). Bei Bedarf und Wunsch des Patienten kann eine erfolgreiche konservative Gewichtsreduktionsmaßnahme wiederholt oder verlängert werden. Wird durch eine 6-monatige konservative Gewichtsreduktionsmaßnahme weniger als 10 % Gewichtsreduktion erreicht, sollte bei einem BMI von  $> 40$  ohne Komorbiditäten bzw. BMI  $> 35$  kg/m<sup>2</sup> mit Komorbiditäten eine chirurgische Intervention empfohlen werden. Weiterhin kann die DGEM der Teil-Empfehlung zur Operation bei Patienten mit Adipositas Grad I mit dem Empfehlungsgrad A nicht folgen. Wesentlicher Grund ist, dass in den Studien, die der Empfehlung zugrunde liegen, nicht konservative Adipositas therapie, sondern medikamentöse Diabetestherapie versus bariatrische Chirurgie verglichen wurde (Empfehlung 5.44 der Leitlinie).

Wichtig ist es an dieser Stelle anzumerken, dass die Empfehlungen, ab wann eine Maßnahme der bariatrischen Chirurgie angemessen erscheint, im Wesentlichen auf Expertenmeinungen beruhen und divergente Einschätzungen zwischen den Fachgesellschaften bestehen.

Bezüglich differenzierter Empfehlungen zur Adipositaschirurgie wird auf die S3-Leitlinie „Chirurgie der Adipositas“ aus dem Jahr 2010 verwiesen [6].

Nach einem Statement der International Diabetes Federation (März 2011) kommen chirurgische Methoden u.a. in Betracht, wenn die Therapieziele nicht mit anderen Methoden erreicht werden können [14].

### **Zweizeitige interventionelle Konzepte (Stufenkonzepte)**

Bei einzelnen Patienten kommt vor einer definitiven adipositaschirurgischen Operation mit meist malabsorptiver Komponente ein zweizeitiges Konzept (Stufenkonzept) zum Einsatz. Durch das temporäre Implantieren eines Magenballons oder die Durchführung einer endoskopischen Schlauchmagen-OP kann eine kurzfristige, vorbereitende Gewichtsreduktion erzielt werden. Hierdurch kann das perioperative Risiko gesenkt werden. Ein solches Stufenkonzept kommt besonders bei

Patienten mit Extremformen der Adipositas ( $\text{BMI} > 50 \text{ kg/m}^2$ ) und / oder erheblicher Komorbidität zur Anwendung [6].

### **Endoskopische biliodigestive Diversion (DJBS)**

Für das in diesem Gutachten zu prüfende Verfahren der DJBS wurde ein CE-zertifiziertes Produkt in der Produktrecherche identifiziert. Der sogenannte EndoBarrier<sup>®</sup> ist gemäß Gebrauchsanweisung des Herstellers GI Dynamics zur Behandlung von adipösen Typ-2-Diabetikern und/oder Adipositas vorgesehen: adipöse Typ-2-Diabetiker mit einem  $\text{BMI} \geq 30$ , oder adipöse Patienten mit einem  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  und einer Komorbidität oder adipösen Patienten mit einem  $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ . Gemäß eines aktuellen Positionspapiers deutscher Fachgesellschaften ist die DJBS als Therapiealternative für die Behandlung erwachsener adipöser Diabetesprieten (Diabetes mellitus Typ 2 +  $\text{BMI} 25\text{-}45 \text{ kg/m}^2$ ; alternativ  $\text{BMI} 30\text{-}45 \text{ kg/m}^2$ ) medizinisch indiziert, wenn diese Patienten unter Anwendung einer Pharmaka-Zweifachkombination oder mit (erhöhten) Insulindosis ihre persönlichen individuellen Therapieziele über einen Zeitraum von 3 – 6 Monaten nicht erreichen konnten [22]. Somit wäre prinzipiell, d.h. vom theoretischen Ansatz her, die Implantation eines EndoBarrier<sup>®</sup> unter bestimmten Voraussetzungen als Alternative zu verschiedenen o.g. chirurgischen Verfahren zu betrachten.

## 5 Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens

### 5.1 Technische Grundlagen, Wirkprinzip, Indikationen, Kontraindikationen, unerwünschte Ereignisse, Zulassung

Im Rahmen der Medizinprodukte-Recherche wurde das sogenannte EndoBarrier-System<sup>®</sup> der Firma GI Dynamics identifiziert (<http://www.endobarrier.de/> [letzter Zugriff 09.12.2014])<sup>3</sup>. Es handelt sich um eine gastrointestinale Auskleidung, die die Wirkungsweise eines Roux-en-Y-Magenbypasses nachahmt. Ähnlich wie im Falle eines Magenbypasses beeinflusst der EndoBarrier<sup>®</sup> die Fortbewegung von Nahrungsmitteln im Verdauungssystem, indem er eine physikalische Barriere zwischen den gegessenen Nahrungsmitteln und der Darmwand erstellt. Man geht davon aus, dass diese Barriere die vom Darm ausgehenden Neurohormonsignale verändert<sup>4</sup>.



Abbildung 1: EndoBarrier<sup>®</sup> (Kunststoffconduit)  
GI Dynamics 2013<sup>5</sup>



Abbildung 2: EndoBarrier<sup>®</sup>: Lage im Duodenum, GI Dynamics 2013

Die Idee, die Resorption der aufgenommenen Nahrung bei Adipositas und bei übergewichtigen bzw. adipösen Diabetikern zu mindern und hormonelle Faktoren zu beeinflussen, ist bereits bei der Arzneimitteltherapie und bei der bariatrischen Chirurgie relevant. Operationen bewirken eine Gewichtsreduktion durch die anatomische Restriktion der Nahrungszufuhr (restriktive Verfahren), die Hemmung der Energieaufnahme durch Verkleinerung der Resorptionsfläche (malabsorptive Verfahren) und die Senkung Appetit-steigernder Hormone (z. B. Ghrelin bei

---

<sup>3</sup> Die Internet-Präsentation des Herstellers wurde Anfang 2015 verändert. Informationen zum System finden sich nun auf folgender Seite: <http://www.endobarrier.com/endobarrier-overview-germany/>

<sup>4</sup> <http://www.endobarrier.de/fachkreise/der-endobarrier/wie-der-endobarrier-funktioniert.html> [letzter Zugriff 09.12.2014]. Siehe auch Hinweis in Fußnote 3.

<sup>5</sup> Die Abbildungen wurden den Autoren von GI-Dynamics für dieses Gutachten überlassen.

Ausschaltung/Verkleinerung des Magens) sowie der Anstieg sättigender Hormone (z. B. Peptid YY). Zudem führt eine Veränderung der gastrointestinalen Hormone nach Bypass-Operation auch zu einer raschen Verbesserung des Glucosestoffwechsels, der durch die Gewichtsreduktion nicht vollständig erklärt werden kann [3].

Dem OPS-Antrag der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) ist folgende detaillierte Beschreibung zu entnehmen, die im Folgenden gekürzt wiedergegeben wird [8]:

„Die Hauptkomponenten (Einmalmaterialien) sind: Kunststoffconduit (...) mit Verankerungssystem am proximalen Ende (...) (Anm.: engl. = Liner für innere Auskleidung, Länge 60 cm), koaxialer Katheter mit Spanndraht im inneren Anteil, Kapsel, wo der Conduit mit Ankerring komprimiert verpackt ist, am distalen Ende des äußeren Anteils des koaxialen Katheters. Mehrere Funktionsgriffe zum Verschieben des Conduit, Ausbringen des Ankerrings etc. am proximalen Ende des Katheters. Katheter mit Rückholhaken und Schutzvorrichtung zur gewebeschonenden Entfernung des Schlauchs.

Die Prozedur wird im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes in Intubationsnarkose durchgeführt. Zunächst wird (...) das Gastroskop eingeführt. Im nächsten Schritt wird ein Führungsdraht bis ins Duodenum vorgeschoben. Der Conduit mit seinem Ankerring befindet sich in einer schmalen Kapsel, die über den Führungsdraht bis in den Pylorus vorgeschoben wird. (...). Aus der Kapsel kann nun (...) der ca. 60 cm lange, undurchlässige Conduit (...) ins Jejunum entfaltet werden. An der Spitze befindet sich eine „Führungskugel“, die nach erfolgreicher Entfaltung des (...) abgetrennt und auf natürlichem Weg ausgeschieden wird. Nach vollständiger Entfaltung des Conduits (...) wird der Ankerring (...) ausgebracht, der sich selbstständig im Bulbus duodeni entfaltet und der Befestigung an der Darmwand dient. Abschließend wird die Lage des Kunststoffconduit unter Durchleuchtung mit Röntgenkontrastmittel kontrolliert (...).“

Das aktuell verfügbare Produkt ist für eine maximale Implantationsdauer von 12 Monaten vorgesehen<sup>6</sup>.

Darüber hinaus ist der Gebrauchsanweisung zu entnehmen, dass der Patient 3 Tage vor Implantation und bis 2 Wochen nach Entfernung des EndoBarriers<sup>®</sup> einen Protonenpumpeninhibitor einnehmen muss. Zur Verringerung des Infektionsrisikos muss zudem eine einmalige Dosis von 2 g Ceftriaxon 1 bis 2 Stunden vor der Platzierung der Vorrichtung intravenös verabreicht werden. Die Einnahme von Antikoagulanzen ist ab 10 Tagen vor der Implantation und während der gesamten Implantationsdauer nicht erlaubt<sup>6</sup>.

Unmittelbar nach der Platzierung müssen Patienten eine Diät einhalten, die derjenigen von Patienten nach Roux-en-Y-Magenbypass entspricht<sup>6</sup>.

Patienten müssen auch danach stark dazu angehalten werden, ihr Gewicht, ihre Nahrungsmittelaufnahme und ihren Aktivitätspegel regelmäßig aufzuzeichnen und diese Aufzeichnungen mit dem behandelnden Arzt zu besprechen. Gewicht, die Blutglukosewerte und

---

<sup>6</sup> Information aus der Gebrauchsanweisung



andere Parameter müssen während der gesamten Zeit der Behandlung des Patienten mit dem EndoBarrier® überwacht werden<sup>7</sup>.

#### **Indikation / Anwendungsgebiete** gemäß Gebrauchsanweisung

Das EndoBarrier® System ist für die Behandlung von adipösen Typ-2-Diabetikern (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), adipösen Patienten mit Komorbiditäten (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) oder adipösen Patienten (BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>) bestimmt. Es kann für maximal 12 Monate eingesetzt bleiben.

#### **Gegenanzeigen** gemäß Gebrauchsanweisung

Die EndoBarrier® gastrointestinale Auskleidung ist kontraindiziert bei Patienten mit folgenden Befunden:

- Erfordernis einer verschreibungspflichtigen Antikoagulationstherapie
- Vorgeschichte einer entzündlichen Darmerkrankung oder Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Pankreatitis
- Unkontrollierte Refluxkrankheit
- Symptomatische koronare Herzerkrankung oder Lungenfunktionsstörung
- Vorgeschichte einer Koagulopathie
- Hämorrhagische Diathese, Blutungserkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts
- Teleangiektasie
- Frühere gastrointestinale Operation, welche die Platzierungsmöglichkeit des Implantats oder die Funktion des Implantats beeinträchtigen könnte
- Eisenmangel und/oder Eisenmangelanämie
- Aussetzung nichtsteroidaler, antiinflammatorischer Substanzen (NSAIDs) während der Implantationsdauer nicht möglich
- etc.

#### **Mögliche unerwünschte Ereignisse** gemäß Gebrauchsanweisung:

Mögliche Komplikationen während der Platzierung:

- Risswunde des GI-Trakts
- Oropharyngeale Perforation
- Ösophagealen Perforation
- Magenperforation

---

<sup>7</sup> <http://www.endobarrier.de/fachkreise/das-endobarrier-patienten-betreuungsteam/den-fortschritt-von-patienten-im-auge-behalten.html> [letzter Zugriff 09.12.2014]. Siehe auch Hinweis in Fußnote 3.

- Darmperforation
- Blutung
- Aspiration
- Infektion
- etc.

Mögliche **Komplikationen während der Behandlungsdauer** gemäß Gebrauchsanweisung:

- Obstruktion des Dünndarms
- Migration des Implantats
- Erosionen
- Blutungen
- Vitamin- und Mineralienmangel
- Diarrhöe
- Infektion
- Hypoglykämie
- Hyperglykämie
- Refluxkrankheit
- Ösophagitis
- Übelkeit/Erbrechen
- GI-Schmerzen/-Krämpfe
- Peptisches Ulkus
- Duodenitis
- Perforation des Magens oder Darms
- Abdominale Schmerzen
- Bezoar
- Leberabszess
- etc.

Mögliche **Komplikationen nach der Entfernung der Vorrichtung** gemäß Gebrauchsanweisung:

- Risswunde des GI-Trakts
  - Oropharyngeale Perforation
  - Ösophageale Perforation
  - Magenperforation
  - Darmperforation
  - Blutungen
  - Aspiration
-

- Adynamischer Ileus
- Infektionen
- etc.

### **Zertifizierung/Zulassung (FDA):**

Eine erste CE-Zertifizierung erfolgte in 5/2010 [17].

Ein aktuelles CE-Zertifikat für den Zeitraum 27.01.2014 bis 27.01.2019 liegt für das Implantations- und für das Entfernungssystem vor (Risikoklasse IIb).

Eine Zulassung der FDA liegt nicht vor.

Ein technisch ähnliches Produkt ist ValenTx, dieses ist aber nach Kenntnis der Autoren zur Zeit nicht im Markt verfügbar [26].

## **5.2 Anwendungsvoraussetzungen und Anwendungsbedingungen**

### **OPS 2015**

5-469.q\*\*Einlegen oder Wechsel eines Kunststoffconduits zur biliodigestiven Diversion  
[Subklassifikation - 6. Stelle: 3]

Inkl.: Schlauchendoprothese

5-469.r\*\* Entfernung eines Kunststoffconduits zur biliodigestiven Diversion

[Subklassifikation - 6. Stelle: 3]

Inkl. Schlauchendoprothese<sup>8</sup>

### **Anwendungsvoraussetzungen**

Das Produkt darf nur von Ärzten verwendet werden, die in endoskopischen Behandlungsverfahren ausgebildet sind<sup>6</sup>. Nach Angaben des Herstellers können nur Zentren den EndoBarrier<sup>®</sup> bestellen, die zuvor an einer durch den Hersteller durchgeführten Schulung teilgenommen haben<sup>9</sup>. Die über 30 Behandlungszentren, die auf der Internetseite des Herstellers aufgeführt werden, haben diese Schulung vermutlich durchgeführt<sup>10</sup>.

Die Fachgesellschaften fordern in ihrem Positionspapier, dass der EndoBarrier<sup>®</sup> vorzugsweise in Zentren angewendet werden soll, in denen ein multidisziplinärer Behandlungsansatz erfolgreich

---

<sup>8</sup> <http://www.dimdi.de/static/de/klasi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2015/block-5-42...5-54.htm> [letzter Zugriff 13.02.2015]

<sup>9</sup> Mitteilung von GI-Dynamics vom 27.05.2013

<sup>10</sup> (<http://www.endobarrier.de/patientenbereich/die-endobarrier-therapie/ein-endobarrier-zentrum-finden.html?id=135>) [letzter Zugriff 24.11.2014]. Siehe auch Hinweis in Fußnote 3.

verwirklicht werden kann und die auf eine Behandlung der betroffenen Patientengruppe spezialisiert sind [22].

### **Anwendung in Deutschland**

**Register:** Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE Hamburg, Federführung PD J. Aberle) führt ein „EndoBarrier®-Register“, in dem alle EndoBarrier®-Fälle (DJBS) in Deutschland über die nächsten Jahre erfasst werden sollen. Die Laufzeit des Registers beträgt zunächst 5 Jahre, kann aber bei Bedarf verlängert werden<sup>11</sup>. Eine entsprechende Information ist auch den „UKE news“ aus August/September 2013 zu entnehmen.

### **Kosten**

Gemäß OPS-Antrag der DGVS [8] belaufen sich die Kosten auf 4.613,23 €. Sie setzen sich zusammen aus den Kosten für das Implantat (3.986,50 €) sowie für die endoskopische Implantation (569,75 €) und den Infrastrukturzuschlag (56,98 €). Dazu kommen noch die Kosten für die stationäre Versorgung (i. d. R. auf Normalstation) für eine Dauer von typischerweise 3 – 4 Tagen. In Einzelfällen (z. B. bei sehr adipösen Patienten) kann es nach der bei dem Verfahren durchgeführten Vollnarkose notwendig sein, die Patienten auf einer Intensivstation oder einer Intermediate Care Station zu überwachen. Die zusätzlichen Kosten der stationären Behandlung (Normalstation, Intensivstation) belaufen sich auf ca. 1.000.- € bis max. 2.000.- €. Insgesamt fallen also Kosten von ca. 5.613 € bis 6.613 € an.

---

<sup>11</sup> Mitteilung von GI Dynamics vom 06.11.2013

## 6 Rechtliche Aspekte

EndoBarrier® kann theoretisch ambulant eingesetzt und entfernt werden, wenngleich der Hersteller derzeit nur die stationäre Einsetzung vorsieht.

Für eine ambulante Anwendung zu Lasten der GKV fehlt die Überprüfung und ggf. Anerkennung nach § 135 SGB V (Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) und damit auch eine Abrechnungsoption im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM). Eine Befürwortung im Einzelfall kommt nach der Begutachtungsanleitung „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden NUB“<sup>12</sup> selbst unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts vom 06.12.2005 - 1 BvR 347/98 in Anbetracht der vom Hersteller angegebenen Indikationen kaum in Betracht.

Soweit die Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung besteht, ist eine spezifische rechtliche Konstellation zu berücksichtigen (§ 137c SGB V). Im Unterschied zur Rechtslage in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung verzichtet das Gesetz bei Krankenhausleistungen auf einen Erlaubnisvorbehalt für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit der Konsequenz, dass im klinischen Bereich neuartige Verfahren vor ihrem Einsatz nicht automatisch einer Überprüfung und Bewertung im Hinblick auf die Erfüllung der geforderten Versorgungsstandards unterzogen werden. In seiner neueren Rechtsprechung betont das Bundessozialgericht (BSG), dass die Regelung des § 137c SGB V nicht die Geltung des Qualitätsgebots aus § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V auch im stationären Bereich außer Kraft setzt (BSG Urteil vom 28.07.2008 [Az: B 1 KR 5/08 R], zuletzt Urteil vom 21.3.2013 [B 3 KR 2/12 R]).

In der Rechtsprechung zur Adipositaschirurgie erläutert das BSG, dass untersucht werden muss, ob nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Diskussion aus medizinischer Sicht die Voraussetzungen für eine chirurgische Intervention gegeben sind. In diesem Zusammenhang hatte das BSG explizit Bezug genommen auf die Leitlinien deutscher und internationaler Fachgesellschaften (mehrere Urteile vom 19.02.2003, B 1 KR 37/01 R; u. a. und Urteil vom 16.12.2008, Az: B 1 KR 2/08 R).

Diese Rechtsprechung ist zumindest in den Konstellationen relevant, in denen der Einsatz des EndoBarrier®-Systems Teil eines geplanten zweizeitigen Vorgehens vor geplanter Adipositaschirurgie ist.

In besonderen Konstellationen ist ferner die Rechtsprechung des BSG zu notstandsähnlichen Situationen (siehe Begutachtungsanleitung NUB<sup>12</sup>) potentiell relevant.

---

<sup>12</sup> Begutachtungsanleitung Außervertragliche „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB)“ (ohne Fertigarzneimittel): [http://www.mds-ev.de/media/pdf/BegAnl\\_NUB\\_2008-10-08.pdf](http://www.mds-ev.de/media/pdf/BegAnl_NUB_2008-10-08.pdf) [Letzter Zugriff: 17.02.2015]

## 7 Beschreibung des Vorgehens

### 7.1 Informationsbeschaffung

#### 7.1.1 Systematische Literaturrecherche

Die primäre Literaturrecherche wurde im Juni 2013 in den folgenden Quellen durchgeführt:

- **Elektronische bibliographische Datenbanken:** Medline via PubMed, Cochrane Library via DIMDI, Health Technology Assessment Database via DIMDI
- **HTA-Datenbanken:** CRD
- **Leitlinienseiten:** ÄZQ, AWMF, NICE, SIGN, NGC, NZGG, NHMRC, CMA und AMA
- **Laufende/geplante Studien:** clinicaltrials.gov, WHO ICTRP

Die letzte Aktualisierungsrecherche erfolgte im November 2014 in den angegebenen Datenbanken mit Ausnahme der Leitlinienseiten.

Es erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums auf die Zeit von 2005 bis dato und der Publikationssprache auf englisch und deutsch. Präklinische Studien wurden ausgeschlossen. In der primären Recherche wurde die Suche auf kontrollierte Studien sowie Übersichtsarbeiten (einschließlich Meta-Analysen) beschränkt; die Aktualisierungsrecherche wurde ohne einen Studienfilter durchgeführt.

Details der Suchstrategie sind im Anhang aufgeführt.

#### 7.1.2 Umfeldrecherche

Die Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Studien wurden nach relevanten HTA-Berichten / Übersichtsarbeiten sowie Stellungnahmen relevanter Fachgesellschaften durchsucht. Darüber hinaus wurde eine orientierende Suche im Internet nach relevanten HTA-Berichten durchgeführt.

Ferner wurden von den Autoren bekannte aktuelle Leitlinien zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und der chirurgischen Therapie der Adipositas berücksichtigt.

#### 7.1.3 Vorgelegte Unterlagen

Es wurde eine Anfrage beim Hersteller GI Dynamics nach relevanten Unterlagen, u.a. der Gebrauchsanleitung des EndoBarrier® durchgeführt. Der Hersteller stellte die Gebrauchsanleitung sowie weitere Unterlagen zur Verfügung, die auf ihre Relevanz für das Gutachten gesichtet wurden. Vorgelegte Studien wurden dann in das Gutachten aufgenommen, wenn sie die definierten Einschlusskriterien erfüllten.

Für das Aktualisierungsgutachten wurden seitens des Herstellers und beteiligter Fachgesellschaften das „Positionspapier der Fachgesellschaften zur Anwendungsempfehlung der endoskopischen biliodigestiven Diversion in Deutschland“ vorgelegt sowie der neue RCT von Kohestanie et al [15], der nach Veröffentlichung des Erstgutachtens publiziert wurde. Darüber hinaus wurde vom Hersteller im Januar 2015 die überarbeitete neue Version der Gebrauchsanweisung übermittelt.

## 7.2 Auswahl der Studien anhand der Auswahlkriterien

Eine Studie bzw. Publikation wurde berücksichtigt, falls sie alle in der folgenden Tabelle aufgeführten Kriterien erfüllte:

**Tabelle 1 Einschlusskriterien**

Indikation	- Diabetes mellitus Typ 2 alleine oder in Kombination mit Adipositas - Adipositas
Prüfintervention	EndoBarrier® + Ernährungs- bzw. Lebensstilberatung
Kontrollintervention	- Scheinbehandlung - Scheinbehandlung + Ernährungs- bzw. Lebensstilberatung - alleinige Ernährungs- bzw. Lebensstilberatung
Endpunkte	- Gewichtsreduktion - Reduktion des Übergewichtes - Veränderung des BMI - Veränderung des HbA1c-Wertes - Nüchtern-Blutzuckeränderung - Lebensqualität - Komplikationen und unerwünschte Ereignisse - Komplikationsrate bei nachfolgender bariatrischer OP - langfristige Endpunkte wie kardiovaskuläre Mortalität
Studientyp	Randomisierte oder nicht-randomisierte prospektive kontrollierte Studien Ergänzend: HTA- und Horizon-Scanningberichte und systematische Reviews und Leitlinien
Sprache	Englisch oder deutsch
Sonstiges	Als vertraulich gekennzeichnete Informationen wurden nicht einbezogen.

Es wurde die Entscheidung getroffen, nur randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) in die Analyse aufzunehmen und in dem Fall, dass kein RCT bzw. kein RCT mit ausreichender Ergebnissicherheit identifiziert werden kann, auch nicht-randomisierte, prospektive, vergleichende Studien mit paralleler Kontrollgruppe einzubeziehen. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da es in der Regel anhand von Studien mit einem Studiendesign, das der randomisierten, kontrollierten Studie hierarchisch unterlegen ist, nicht möglich ist, den Beleg für den Nutzen einer Methode zu erbringen. Insbesondere mit einer Fallserie ist es nicht möglich, Kausalität festzustellen, was auf die fehlende Vergleichsgruppe von mit der Standardtherapie behandelten Patienten zurückzuführen ist (vgl. IQWiG-Methodenpapier 4.1 [13]). Ohne eine solche Vergleichsgruppe ist nicht auszuschließen, dass Veränderungen im Krankheitsstatus auf einen natürlichen Verlauf, persönliche oder andere Gründe der ausgewählten Patienten zurückzuführen sind.

Die durch die systematische Recherche identifizierten Abstracts wurden von einem Reviewer hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Studien, deren Abstracts als potentiell relevant erachtet wurden, wurden im Volltext gesichtet und als relevant bzw. nicht relevant klassifiziert. Die Literaturverzeichnisse der als relevant bewerteten Publikationen und HTA-Berichte wurden dahingehend geprüft, ob sie Informationen zu weiteren Studien oder ergänzende Informationen zu bereits identifizierten Studien enthielten.

Insgesamt wurden auf diesem Wege 5 prospektive kontrollierte Studien identifiziert, die die Einschlusskriterien erfüllten.



## **8 Ergebnisse**

### **8.1 Ergebnis der Recherche**

#### **8.1.1 Abgeschlossene Studien**

Die Literaturrecherche unter Einbeziehung der angegebenen Datenbanken ergab insgesamt 81 Treffer. Nach Sichtung der Abstracts sowie der Literaturverzeichnisse der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Arbeiten und HTA-Berichte bzw. systematischen Übersichtsarbeiten konnten 5 Primärstudien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

In das Erstgutachten wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien 4 Studien eingeschlossen. Berücksichtigt wurden außerdem 4 aktuelle Leitlinien, 7 (systematische) Reviews sowie ein aktuelles Positionspapier.

#### **8.1.2 Laufende und geplante Studien**

Eine Suche nach laufenden und / oder geplanten Studien auf [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) und ICTRP der WHO lieferte insgesamt 10 relevante Treffer, darunter 5 laufende RCT.

### **8.2 Darstellung der eingeschlossenen Studien, laufenden Studien, Leitlinien, Reviews und HTA-Berichte**

#### **8.2.1 Eingeschlossene Studien**

Die 5 eingeschlossenen Studien unterteilen sich in 3 Studien zur Indikation „Gewichtsabnahme vor bariatrischer Operation“ und 2 Studien zur Indikation „Behandlung adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2“. In den nachfolgenden Tabellen werden die wesentlichen Charakteristika und Ergebnisse dieser Studien – getrennt nach den beiden Indikationen – dargestellt.

Nur eine Studie untersuchte das zur Zeit auf dem Markt befindliche Produkt zur Gewährleistung der endoskopischen biliodigestiven Diversion (EndoBarrier®), die Ergebnisse wurden daher in gesonderten Tabellen dargestellt.

#### **8.2.2 Studiencharakteristika, Ergebnissicherheit und Ergebnisse der eingeschlossenen kontrollierten Studien**

##### **8.2.2.1 Primärstudie zur Indikation adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (EndoBarrier® der 2. Generation)**

Es konnten 2 Studien identifiziert werden, in denen die Wirkung des EndoBarriers® in der Therapie adipöser Typ-2 Diabetiker analysiert wurde. In der Studie von Rodriguez [20] wurde dabei ein EndoBarrier® der 1. Generation und in der Studie von Koehestanie [15] ein EndoBarrier® der 2. Generation verwendet - dem zur Zeit in Deutschland zertifizierten und auf dem Markt befindlichen Produkt.

In der Studie von Koehestanie [15] wurde die Behandlung adipöser Typ-2-Diabetiker (BMI 30–50 kg/m<sup>2</sup>) mit einem EndoBarrier<sup>®</sup> der 2. Generation (+Verordnung von PPI + Beschränkung der kcal-Aufnahme und Empfehlung zur körperlichen Aktivität) mit der Behandlung in einem Kontrollarm (Beschränkung der kcal-Aufnahme und Empfehlung zur körperlichen Aktivität) verglichen. Die genaue Medikation der Patienten zu Studienbeginn ist nicht bekannt, sodass nicht eindeutig zu beurteilen ist, welchen Schweregrad der Diabetes bei den eingeschlossenen Patienten hatte. Die Dosierung aller Glukose-senkenden Medikamente mit Ausnahme von Metformin wurde zu Beginn der Studie bei allen Studienteilnehmern um 50 % gesenkt. Die geplante Implantationsdauer betrug 6 Monate. Details siehe Tabelle 2.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil Patienten in jedem Studienarm, in dem eine Senkung des HbA1c-Wertes um 0,5 %-Punkte nach 6 Monaten oder zum Zeitpunkt der Explantation erreicht werden konnte. Die Ergebnisse zum HbA1c-Wert wurden in der Publikation allerdings nicht wie hier beschrieben und im Studienprotokoll vorab festgelegt, sondern in einer anderen Form berichtet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung einzelner Endpunkte erscheint deshalb nicht gewährleistet.

Die Patienten wurden den Studienarmen in einer 1:1-Randomisierung zugeteilt, ohne dass der Randomisierungsalgorithmus beschrieben wurde. Ebenso fehlen Angaben, die eine Aussage bzgl. einer verdeckten Zuordnung (Concealment) zulassen. Hinsichtlich wichtiger Patientencharakteristika scheinen die Patienten in den beiden Studiengruppen vergleichbar. Eine Verblindung der Patienten wurde nicht vorgenommen. Ebenso wurde eine verblindete Endpunkterhebung nicht durchgeführt (Details siehe Tabelle 3). Das Verzerrungspotential der Studie wird auf dieser Basis für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Eine ITT-Analyse wurde nicht durchgeführt. In der Interventionsgruppe wurde der EndoBarrier<sup>®</sup> 33 von 38 randomisierten Patienten wie geplant nach 6 Monaten entnommen. Nur für diese 33 Patienten liegen die 6-Monatsresultate vor. Bei 3 der übrigen Patienten konnte der EndoBarrier<sup>®</sup> nicht erfolgreich implantiert werden, 1 Patient zog seine Einwilligung wegen abdominaler Schmerzen zurück und bei 1 Patienten musste der EndoBarrier<sup>®</sup> wegen einer Verstopfung des EndoBarrier<sup>®</sup> frühzeitig explantiert werden. Es werden damit selektiv die Ergebnisse von denjenigen Patienten berichtet, bei denen die EndoBarrier<sup>®</sup>-Behandlung erfolgreich durchgeführt werden konnte. Nach der Explantation wurden die 33 Patienten für weitere 6 Monate nachbeobachtet. Für den gesamten Beobachtungszeitraum liegen die Ergebnisse von 31 Patienten vor, da 2 weitere Patienten zwischen dem 6. und dem 12. Monat nicht mehr nachbeobachtet werden konnten (Lost-to-Follow-up).

In der Kontrollgruppe konnten 37 von 39 randomisierten Patienten über 6 Monate nachbeobachtet werden; 2 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück. In der Nachbeobachtungszeit zwischen dem 6. und dem 12. Monat zogen 2 weitere Patienten ihre Einwilligung zurück und 1 weiterer Patient konnte nicht mehr nachbeobachtet werden (Lost-to-Follow-up). Somit müssten für den gesamten Beobachtungszeitraum die Ergebnisse von 34 Patienten vorliegen. Allerdings wird in der Publikation (graphisch) angegeben, dass 35 Patienten über 12 Monate nachbeobachtet werden konnten.

Die Ergebnisse in der Studie von Koehestanie (siehe auch Tabelle 4, Tabelle 5) wurden, sofern nicht anders angegeben, als Mittelwert und Inter-Quartilsabstand berichtet. Dies gilt auch für die nachfolgende Darstellung.

Nach 6 Monaten lag der HbA1c-Wert im EndoBarrier<sup>®</sup>-Arm bei im Mittel 7,0 % (6,4-7,5) und im Kontrollarm bei 7,9 % (6,6-8,3) ( $p < 0,05$ ). Die Werte für die Nüchtern glukose im Plasma nach 6 Monaten lagen im EndoBarrier<sup>®</sup>-Arm bei 8,5 mmol/L (7,4-10,5) und im Kontrollarm bei 10,0 mmol/L (7,6-11,5) ( $p = 0,10$ ).

Nach 12 Monaten lag der HbA1c-Wert im EndoBarrier<sup>®</sup>-Arm im Mittel bei 7,3 % (6,6-8,0) und im Kontrollarm bei 8,0 % (6,8-8,8) ( $p = 0,95$ ). Die Werte für den Nüchtern glukose im Plasma nach 12 Monaten lagen im EndoBarrier<sup>®</sup>-Arm bei 9,0 mmol/L (7,4-11,1) und im Kontrollarm bei 9,7 mmol/L (8,4-12,3) ( $p = 0,41$ ).

In der EndoBarrier<sup>®</sup>-Gruppe wurde das Gewicht nach 6 Monaten um 10,6 kg (7,4-12,6) und in der Kontrollgruppe um 5,3 kg (1,9-10,6) gesenkt ( $p < 0,05$ ). Die prozentuale Senkung betrug 10,0 % (6,8-12,3) bzw. 4,7% (1,5-9,6) ( $p < 0,05$ ). Der BMI im EndoBarrier<sup>®</sup>-Arm verringerte sich um 3,3 (2,2-4,2) und im Kontrollarm um 1,8 (0,7-3,4) ( $p < 0,05$ ). Durch den Gewichtsverlust konnte das Übergewicht im EndoBarrier<sup>®</sup>-Arm um 32,0 % (22,0-46,7) und im Kontrollarm um 16,4 % (4,1-34,6) gesenkt werden ( $p < 0,05$ ).

Nach 12 Monaten betrug die Werte für die Gewichtsreduktion 6,8 kg (3,3-12,0) bzw. 4,0 kg (0,8-8,6) ( $p = 0,07$ ). Die prozentuale Senkung betrug 5,8% (2,8-11,1) bzw. 3,5% (0,6-8,6) ( $p < 0,05$ ). Im Vergleich zu den Baseline-Werten verringerte sich der BMI nach 12 Monaten um 2,2 (1,2-3,4) bzw. um 1,3 (0,3-2,8) ( $p = 0,06$ ). Die Reduktion des Übergewichts betrug im EndoBarrier<sup>®</sup>-Arm 19,8% (10,6-45,0) und 11,7% (1,4-25,4) im Kontrollarm ( $p < 0,05$ ).

Weitere in der Studienpublikation dargestellte Ergebnisse zu anderen Endpunkten werden in Tabelle 6 aufgeführt. Es zeigt sich, dass sich die Behandlungsgruppen nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten hinsichtlich in keinem dieser Endpunkte statistisch signifikant unterschieden.

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Studienarmen auf:

Im EndoBarrier<sup>®</sup>-Arm erlitten 76,3 % mindestens ein unerwünschtes Ereignis, von denen ein Großteil nicht als schwerwiegend eingestuft wurde. Eine hypoglykämische Episode erlitten insgesamt 23,7 % der Patienten. Von den unerwünschten Ereignissen machten 8 einen Krankenhausaufenthalt nötig, wobei 5 dieser Ereignisse implantatbezogen waren. Ohne Folgeschäden verliefen dabei eine Meläna und Schmerz in der epigastrischen Region, abdominales Unwohlsein und Dehydration sowie symptomatische Gallensteine. In einem Fall kam es zu einer Verstopfung des EndoBarriers<sup>®</sup>, die eine Explantation nötig machte; bei einem weiteren Patienten wurde während der Explantation eine 6 cm lange, transmurale Verletzung des Ösophagus durch einen der Anker verursacht wurde. Zusätzlich zog ein Patient nach 10 Tagen wegen abdominaler Schmerzen sein Einverständnis zurück; ob ihm der EndoBarrier<sup>®</sup> zu diesem Zeitpunkt bereits implantiert wurde, ist nicht eindeutig ersichtlich.

Im Kontrollarm erlitten 59,0 % der Patienten mindestens 1 unerwünschtes Ereignis. Eine hypoglykämische Episode erlitten insgesamt 25,6 % der Patienten. Von den unerwünschten Ereignissen machten 8 einen Krankenhausaufenthalt nötig.

**Tabelle 2 Studiencharakteristika der kontrollierten Primärstudie zur Indikation der Behandlung adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem EndoBarrier® der 2. Generation**

Studie	Design	Zentren	Prüfintervention	Kontrollintervention	Indikation und BMI	Patientenzahl (n)	Beobachtungsdauer
Koehestanie, 2014 [15]	Randomisierte kontrollierte Studie	3 Zentren (Arnheim, Maastricht, Heerlen, NL)	Implantation des EndoBarrier® (2. Generation); Verordnung eines PPI; Beschränkung der kcal-Aufnahme (Frauen: 1200 kcal, Männer: 1500 kcal); Flüssigkost während der 1. Woche; Empfehlung die körperliche Aktivität zu steigern  Geplante Implantationsdauer: 6 Monate	Beschränkung der kcal-Aufnahme (Frauen: 1200 kcal, Männer: 1500 kcal); Flüssigkost während der 1. Woche; Empfehlung die körperliche Aktivität zu steigern	Behandlung adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 BMI: 30-50 kg/m <sup>2</sup>	<u>Prüfintervention:</u> n= 38 (Daten nur zu n=34 Patienten berichtet) <u>Kontrolle:</u> n =39 (Es wurden n=38 Patienten in den EndoBarrier®-Arm randomisiert; Daten nur zu n=34 bzw. 35 (genaue Anzahl unklar) Patienten berichtet)	12 Monate: Ergebnisdarstellung nach der 6-monatigen Behandlung sowie 6 Monate nach Explantation

**Tabelle 3 Verzerrungsaspekte der kontrollierten Primärstudie zur Indikation der Behandlung adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem EndoBarrier® der 2. Generation**

Studie	Details zur Randomisierung	Allocation Concealment	Vergleichbarkeit der Gruppen	Verblindung: Patient? Behandler? Endpunkterhebung?	ITT-Analyse
Koehestanie, 2014 [15]	Randomisierung im Verhältnis 1:1 Keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz	Unklar (keine Angaben)	Weitestgehend vergleichbar	Nein Nein Nein	Nicht durchgeführt

**Tabelle 4 Übersicht wesentlicher Ergebnisse zum Körpergewicht der kontrollierten Primärstudie zur Indikation adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (EndoBarrier® der 2. Generation)**

Studie	Veränderung totales Körpergewicht (bzw. Baselinewert)			Prozentuale Veränderung totales Körpergewichtes (bzw. Baselinewert)			Excess weight loss			Veränderung BMI (bzw. Base-line-wert)		
	Intervention	Kontrolle	p-Wert	Intervention	Kontrolle	p-Wert	Intervention	Kontrolle	p-Wert	Intervention	Kontrolle	p-Wert
Koehestanie, 2014* [15]	Baseline (n=34) 105,4 kg (98,2-116,1)	Baseline (n=39) 110,8 kg (99,7-129)	0,29	Baseline (n=34) 105,4 kg (98,2-116,1)	Baseline (n=39) 110,8 kg (99,7-129)	0,29	Baseline (n=34) k.A.	Baseline (n=39) k.A.		Baseline (n=34) 34,6 kg/m <sup>2</sup> (32,4-38,1)	Baseline (n=39) 36,8 kg/m <sup>2</sup> (32,6-42,0)	0,16
	6 Monate (n=33) -10,6 kg (7,4-12,6)	6 Monate (n=37) -5,3 kg (1,9-10,6)	<0,05	6 Monate (n=33) -10% (6,8-12,3)	6 Monate (n=37) -4,7% (1,5-9,6)	<0,05	6 Monate (n=33) 32,0% (22,0-46,7)	6 Monate (n=37) 16,4% (4,1-34,6)	<0,05	6 Monate (n=33) -3,3 kg/m <sup>2</sup> (2,2-4,2)	6 Monate (n=37) -1,8 kg/m <sup>2</sup> (0,7-3,4)	<0,05
	12 Monate (n=31) -6,8 kg (3,3-12,0)	12 Monate (n=34) -4,0 kg (0,8-8,6)	0,07	12 Monate (n=31) -5,8% (2,8-11,1%)	12 Monate (n=34) -3,5% (0,6-8,6)	<0,05	12 Monate (n=31) 19,8% (10,6-45,0)	12 Monate (n=34) 11,7% (1,4-25,4)	<0,05	12 Monate (n=31) -2,2 kg/m <sup>2</sup> (1,2-3,4)	12 Monate (n=34) -1,3 kg/m <sup>2</sup> (0,3-2,8)	0,06

\*Angaben als Mittelwert und Inter-Quartilsabstand

k.A.: keine Angabe

**Tabelle 5 Übersicht wesentlicher Ergebnisse zu Diabetes-relevanten Endpunkten der kontrollierten Primärstudie zur Indikation adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (EndoBarrier® der 2. Generation)**

Studie	HbA1C-Level			Nüchtern-glukose im Plasma			Nüchtern-Insulin-Level			Anteil Patienten, der eine Reduktion des „Postprandial Glucose Excursion“ erreichte		
	Intervention	Kontrolle	p-Wert	Intervention	Kontrolle	p-Wert	Intervention	Kontrolle	p-Wert	Intervention	Kontrolle	p-Wert
Koehestanie, 2014* [15]	<u>Baseline</u> (n=34) 8,3% (7,7-9,0)	<u>Baseline</u> (n=39) 8,3% (7,7-8,9)	0,82	<u>Baseline</u> (n=34) 11,0 mmol/L (9,4-13,0)	<u>Baseline</u> (n=39) 11,0 mmol/L (9,3-13,1)	0,87	<u>Baseline</u> (n=34) 15,0 mU/L (9,0-21,0)	<u>Baseline</u> (n=39) 17,0 mU/L (13,0-36)	0,11	<u>Baseline</u> (n=34) k.A.	<u>Baseline</u> (n=39) k.A.	k.A.
	<u>6 Monate</u> (n=33) 7,0% (6,4-7,5)	<u>6 Monate</u> (n=37) 7,9% (6,6-8,3)	<0,05	<u>6 Monate</u> (n=33) 8,5 mmol/L (7,4-10,5)	<u>6 Monate</u> (n=37) 10,0 mmol/L (7,6-11,5)	0,10	<u>6 Monate</u> (n=33) 11,1 mU/L (7,0-17,8)	<u>6 Monate</u> (n=37) 14,0 mU/L (10,0-19,8)	0,40	<u>6 Monate</u> (n=33) 85,3% (Inter-Quartilsabstand: k.A.)	<u>6 Monate</u> (n=37) 48,7% (Inter-Quartilsabstand: k.A.)	<0,05
	<u>12 Monate</u> (n=31) 7,3% (6,6-8,0)	<u>12 Monate</u> (n=34) 8,0% (6,8-8,8)	0,95	<u>12 Monate</u> (n=31) 9,0 mmol/L (7,4-11,1)	<u>12 Monate</u> (n=34) 9,7 mmol/L (8,4-12,3)	0,41	<u>12 Monate</u> (n=31) 15,0 mU/L (8,0-19,5)	<u>12 Monate</u> (n=34) 15,7 mU/L (8,6-23,6)	0,73	<u>12 Monate</u> k.A.	<u>12 Monate</u> k.A.	k.A.

\*Angaben als Mittelwert und Inter-Quartilsabstand

k.A.: keine Angabe

**Tabelle 6 Übersicht wesentlicher Ergebnisse zu kardiovaskulär relevanten Endpunkten aus der kontrollierten Primärstudie zur Indikation adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (EndoBarrier® der 2. Generation)**

Systolischer Blutdruck			Diastolischer Blutdruck			Cholesterol-Level			LDL-Level			HDL-Level			Triglyceride		
Interven-tion	Kontrolle	p-Wert	Inter-ven-tion	Kontrolle	p-Wert	Interven-tion	Kontrolle	p-Wert	Interven-tion	Kontrolle	p-Wert*	Interven-tion	Kontrolle	p-Wert*	Interven-tion	Kontrolle	p-Wert*
<u>Baseline**</u> 147 mmHg (139-156)	<u>Baseline**</u> 152mmHg (138-160)	≥0,05	<u>Baseline**</u> 92 mmHg (82-96)	<u>Baseline**</u> 90 mmHg (82-96)	≥0,05	<u>Baseline</u> 4,4 mmol/L (3,9-5,0)	<u>Baseline</u> 4,4 mmol/L (3,6-5,3)	≥0,05	<u>Baseline</u> 2,3 mmol/L (1,9-3,1)	<u>Baseline</u> 2,4 mmol/L (1,8-3,0)	≥0,05	<u>Baseline</u> 1,1 mmol/L (0,9-1,4)	<u>Baseline</u> 1,2 mmol/L (0,9-1,3)	≥0,05	<u>Baseline</u> 1,8 mmol/L (1,3-3,3)	<u>Baseline</u> 2,0 mmol/L (1,5-3,0)	≥0,05
<u>6 Monate</u> 132 mmHg (122-140)	<u>6 Monate</u> 137mmHg (124-148)	0,25	<u>6 Monate</u> 81 mmHg (72-90)	<u>6 Monate</u> 82 mmHg (77-90)	0,29	<u>6 Monate</u> 3,7 mmol/L (3,4-4,1)	<u>6 Monate</u> 4,5 mmol/L (3,9-5,1)*	0,02	<u>6 Monate</u> 2,0 mmol/L (1,5-2,3)	<u>6 Monate</u> 2,3 mmol/L (1,8-2,8)	<0,05	<u>6 Monate</u> 1,0 mmol/L (0,8-1,2)	<u>6 Monate</u> 1,2 mmol/L (0,9-1,4)	≥0,05	<u>6 Monate</u> 1,5 mmol/L (1,2-2,0)	<u>6 Monate</u> 1,8 mmol/L (1,2-2,4)	≥0,05
<u>12 Monate</u> 130 mmHg (124-144)	<u>12 Monate</u> 140 mmHg (122-148)	0,31	<u>12 Monate</u> 82 mmHg (77-90)	<u>12 Monate</u> 85 mmHg (78-90)	0,38	<u>12 Monate</u> 4,4 mmol/L (4,0-5,3)	<u>12 Monate</u> 4,4 mmol/L (3,9-5,1)	0,79	<u>12 Monate</u> 2,4 mmol/L (1,9-3,2)	<u>12 Monate</u> 2,3 mmol/L (1,9-3,0)	≥0,05	<u>12 Monate</u> 1,1 mmol/L (0,9-1,3)	<u>12 Monate</u> 1,1 mmol/L (1,0-1,4)	≥0,05	<u>12 Monate</u> 2,0 mmol/L (1,0-2,8)	<u>12 Monate</u> 1,7 mmol/L (1,2-2,5)	≥0,05

Angaben als Mittelwert und Inter-Quartilsabstand

\*Die Angaben in der Publikation zum p-Wert beziehen sich wahrscheinlich auf den Gruppenvergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Eine eindeutige Aussage hierzu fehlt jedoch.

\*\*Zu Studienbeginn nahmen 34% der Patienten in der Interventionsgruppe und 41 % der Patienten in der Kontrollgruppe blutdrucksenkende Medikamente ein.

### **8.2.2.2 Primärstudie zur Indikation adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (EndoBarrier® der 1. Generation)**

In der Studie von Rodriguez [20] wurde ein Vorgehen mit EndoBarrier® (Ernährungstagebuch + Coaching + EndoBarrier®-Therapie) mit einem Vorgehen ohne EndoBarrier® (Ernährungstagebuch + Coaching + Sham-Intervention) in der Therapie adipöser Typ-2-Diabetiker (BMI 30–50 kg/m<sup>2</sup>) verglichen. Primär wurden die beiden Therapieansätze hinsichtlich des Glukose-Spiegels verglichen.

Die geplante Implantationsdauer betrug zunächst 24 Wochen. Im Laufe der Studie wurde die Studiendauer auf 52 Wochen ausgedehnt, wobei aus der Publikation Studie nicht eindeutig ersichtlich ist, ob lediglich die Nachbeobachtungszeit nach Explantation oder auch die Implantationsdauer verlängert wurde.

Die Randomisierung der Patienten wurde im Verhältnis 2:1 durchgeführt, ohne dass der Randomisierungsalgorithmus beschrieben wurde. Ebenso fehlen Angaben, die eine Aussage bzgl. einer verdeckten Zuordnung (Concealment) zulassen. Hinsichtlich wichtiger Patientencharakteristika scheinen die Patienten in den beiden Studiengruppen vergleichbar.

In den Studiengruppen wurden die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie nicht ausgeschöpft. So wurden von den 12 randomisierten Patienten im EndoBarrier®-Arm 7 nur mit Metformin und 5 mit Metformin + Sulfonylharnstoffen behandelt. Die Einnahme der Sulfonylharnstoffe wurde zu Studienbeginn im EndoBarrier®-Arm um 50 % gesenkt.

Zur Verblindung der Patienten wurde in der Kontrollgruppe – im Sinne einer Sham-Intervention - eine endoskopische gastrointestinale Untersuchung durchgeführt, bei der kein EndoBarrier® implantiert wurde. Eine verblindete Endpunkterhebung fand nicht statt.

In der Interventionsgruppe konnten 9 von 12 randomisierten Patienten und in der Kontrollgruppe 4 von 6 randomisierten Patienten über 24 Wochen nachverfolgt werden. Den 3 Patienten der Interventionsgruppe, die nicht 24 Wochen nachbeobachtet wurden, wurde der EndoBarrier® vorzeitig explantiert. In der per-Protocol-Analyse wurden also lediglich die Ergebnisse der Patienten der Interventionsgruppe aufgeführt, bei denen die EndoBarrier®-Behandlung wie geplant durchgeführt werden konnte. Für die ITT-Analyse wurden keine Angaben zur Methodik zur Imputation fehlender Werte gemacht. Das Verzerrungspotential der Studie wird aus dieser Basis für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Details zu den Studiencharakteristika und zum Verzerrungspotenzial der Studie sind Tabelle 7 und Tabelle 8 zu entnehmen.

In dieser Studie konnten unter den Patienten, die 24 Wochen nachverfolgt wurden, keine statistisch signifikant unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich des HbA1c-Wertes und des Wertes für die Nüchternglukose im Plasma zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe erzielt werden ( $p > 0,05$ ). In der ITT-Analyse konnten diese Werte in der Interventionsgruppe um 2,4 % ( $\pm 2,4$ ) und 83 mg/dl ( $\pm 135,1$ ) gesenkt werden, während in der Kontrollgruppe eine Reduktion um 0,8 % ( $\pm 1$ ) bzw. eine Steigerung um 16 mg/dl ( $\pm 103,8$ ) beobachtet werden konnte. Auch diese Unterschiede waren für beide Zielgrößen nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ) (siehe auch Tabelle 9).



Bezüglich des primären Endpunkts konnte damit keine Überlegenheit der EndoBarrier®-Behandlung festgestellt werden. Darüber hinaus bleibt die klinische Bedeutung der erreichten Ergebnisse insbesondere im Hinblick auf Langzeiteffekte unklar.

Tabelle 10 sind in Ergänzung die Übersicht wesentlicher Ergebnisse zum Körpergewicht zu entnehmen.

Die Explantation des EndoBarriers® wurde bei 3 Patienten innerhalb von 24 Wochen vorgenommen. Die Studie sollte bis zu 52 Wochen laufen und bei allen Patienten musste der EndoBarrier® vor Abschluss der Beobachtungszeit explantiert werden. Während der Explantation wurde festgestellt, dass der EndoBarrier® bei 7 Patienten wie geplant verankert war, dass bei 4 Patienten eine Implantat-Migration stattgefunden hatte und dass bei 1 Patienten sowohl eine Migration als auch eine Verdrehung des EndoBarriers® auftrat. Insgesamt berichteten 100 % der Patienten in der Interventionsgruppe leichte bis mäßig schwere unerwünschte Ereignisse.

**Tabelle 7 Studiencharakteristika der kontrollierten Primärstudie zur Indikation der Behandlung adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem EndoBarrier® der 1. Generation**

Studie	Design	Zentren	Prüfintervention	Kontrollintervention	Indikation und BMI	Patientenzahl (n)	Beobachtungsdauer
Rodriguez, 2009 [20]	Prospektive, randomisierte kontrollierte Studie	1 Zentrum (Chile)	Ernährungstagebuch + Coaching bzgl. Ernährung, Training, Lebensstiländerungen + EndoBarrier® (einschließlich Ernährungsumstellung in den ersten 2 Wochen und anschließender Empfehlung bzgl. Kalorieneinnahme)  Zunächst geplante Implantationsdauer: 24 Wochen (verlängert bis 52 Wochen*)  Es kam ein Prototyp des EndoBarriers® und nicht die aktuelle Ausführung zur Anwendung!	Ernährungstagebuch + Coaching bzgl. Ernährung, Training, Lebensstiländerungen + Sham-Intervention (einschließlich Ernährungsumstellung in den ersten 2 Wochen und anschließender Empfehlung bzgl. Kalorieneinnahme)	Behandlung adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2  BMI: 30-50 kg/m <sup>2</sup>	<u>Prüfintervention:</u> n= 12 <u>Kontrolle:</u> n =6	24 Wochen (wenn nicht anders angegeben)

\*Unklar, ob lediglich die Nachbeobachtungszeit oder die geplante Implantationsdauer auf 52 Wochen verlängert wurde.

**Tabelle 8 Verzerrungsaspekte der kontrollierten Primärstudie zur Indikation der Behandlung adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem EndoBarrier® der 1. Generation**

Studie	Details zur Randomisierung	Allocation Concealment	Vergleichbarkeit der Gruppen	Verblindung: Patient? Behandler? Endpunkterhebung?	ITT-Analyse
Rodriguez, 2009 [20]	Randomisierung im Verhältnis 2:1 Keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz	Unklar (keine Angaben)	Weitestgehend vergleichbar	Ja Nein Nein	Ja (keine Angabe zum Umgang mit fehlenden Daten)

**Tabelle 9 Übersicht wesentlicher Ergebnisse zu Diabetes-relevanten Endpunkten aus der kontrollierten Primärstudie zur Indikation adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (EndoBarrier® 1. Generation)**

Studie	HbA1c-Level			Nüchtern-glukose im Plasma			Nüchtern-Insulin-Level			Anteil Patienten, der eine Reduktion des „Postprandial Glucose Excursion“ erreichte			
	Intervention	Kontrolle	p-Wert	Intervention	Kontrolle	p-Wert	Intervention	Kontrolle	p-Wert	Intervention	Kontrolle	p-Wert	
Rodriguez, 2009* [20]	<u>Baseline</u> 9,2% ±1,7	<u>Baseline</u> 9,0% ±2,0	>0,05	<u>Baseline</u> 199 mg/dL ±71	<u>Baseline</u> 185 mg/dL ±94	>0,05	k.A.	k.A.	k.A.	<u>Baseline</u> -	<u>Baseline</u> -		
	<b>Completer (n=9)</b> <u>24 Wochen</u> ca. -2,4% (graphische Darstellung)	<b>Completer (n=4)</b> <u>24 Wochen</u> ca. -0,8% (graphische Darstellung)	k.A.	<b>Completer (n=10)</b> <u>24 Wochen</u> ca. -45% (graphische Darstellung)	<b>Completer (n=4)</b> <u>24 Wochen</u> ca. +32% (graphische Darstellung)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	<b>ITT</b> <u>24 Wochen</u> -2,4% ± 0,7	<b>ITT</b> <u>24 Wochen</u> -0,8% ± 0,4	>0,05	<b>ITT</b> <u>24 Wochen</u> -83 mg/dL ± 39	<b>ITT</b> <u>24 Wochen</u> +16 mg/dL ± 42	>0,05	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

\* Angaben zu dieser Studie als Mittelwert ± SD (SD wurde teilweise anhand des in der Publikation angegebenen Standardfehlers selbst berechnet)

Tabelle 10 Übersicht wesentlicher Ergebnisse zum Körpergewicht aus der kontrollierten Primärstudie zur Indikation adipöser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (EndoBarrier® der 1. Generation)

Studie	Veränderung totales Körpergewicht (bzw. Baselinewert)			Prozentuale Veränderung totales Körpergewichtes (bzw. Baselinewert)			Veränderung BMI (bzw. Baseline-wert)			„Excess weight loss“		
	Intervention	Kontrolle	p-Wert	Intervention	Kontrolle	p-Wert	Intervention	Kontrolle	p-Wert	Intervention	Kontrolle	p-Wert
Rodriguez, 2009* [20]	Baseline 103,4 kg (±21,3)	Baseline 106,2 kg (±21,6)	>0,05	Baseline 103,4 kg (±21,3)	Baseline 106,2 kg (±21,6)	>0,05	Baseline 38,9 (±5,9)	Baseline 39,0 (±7,2)	>0,05	k.A.	k.A.	k.A.
	<b>Completer (n=10)</b> 24 Wochen (ca.) -11kg (graphische Darstellung)**	<b>Completer (n=3)</b> 24 Wochen (ca.) -10 kg (graphische Darstellung)**	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

\* Angaben zu dieser Studie als Mittelwert ± SD

\*\*Angabe als Median

k.A.: keine Angabe

### 8.2.2.3 Primärstudien zur Indikation der Gewichtsreduzierung vor bariatrischer Operation (EndoBarrier® der 1. Generation)

In der Studie von **Tarnoff [25]** wurde ein Vorgehen mit EndoBarrier® (Beratung + EndoBarrier®-Therapie) mit einem Vorgehen ohne EndoBarrier® (alleinige Beratung) zur Gewichtsreduktion vor einer bariatrischen Operation verglichen. Der BMI betrug 40–60 oder  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> für Patienten mit Komorbiditäten und erfolgloser konservativer Therapie. In der Studie war eine Implantationsdauer von 12 Wochen vorgesehen (siehe auch Tabelle 11).

In dieser Studie wurde keine korrekte Randomisierung durchgeführt, was auch eine verdeckte Zuordnung der Patienten verhinderte: Es erfolgte eine wissentliche Zuordnung von 15 Patienten zur Prüfindervention. Die beiden Studiengruppen waren hinsichtlich wichtiger Patientencharakteristika vergleichbar. Im EndoBarrier®-Arm waren 12% (3/26) und im Kontrollarm 7% (1/14) der Patienten Diabetiker. Eine Verblindung der Patienten oder der Personen, die die Behandlungsergebnisse überprüften, wurde nicht angestrebt. Es bestand eine hohe Drop-out rate (17/40 bei allen, 7/26 in der Interventionsgruppe). Bei den Patienten, deren Behandlungsergebnis nicht berichtet wurde, konnte der EndoBarrier® entweder nicht implantiert werden oder musste vorzeitig explantiert werden. Für die Interventionsgruppe wurden also nur die Ergebnisse derjenigen Patienten berichtet, bei denen die Behandlung mit dem EndoBarrier® wie geplant durchgeführt werden konnte. In der Kontrollgruppe lag der Anteil der nachbeobachteten Patienten mit 4 von 14 sehr niedrig, ohne dass Gründe für diesen extrem hohen Ausfall angegeben wurden. Das Verzerrungspotential dieser Studie wird für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt (siehe auch Tabelle 12).

In der Studie konnte das Übergewicht in der Interventionsgruppe stärker gesenkt werden als in der Kontrollgruppe (EWL<sup>13</sup>: 22,1 % ( $\pm 8$ ) vs. 5,3 % ( $\pm 6,6$ ),  $p=0,02$ ). Bei 1 Patienten war die Implantation gar nicht und bei 5 weiteren Patienten erst nach mehreren Versuchen erfolgreich. Bei 5 Patienten kam es zudem zu einer vorzeitigen Explantation. Diese Patienten konnten trotzdem bariatrisch operiert werden. Unerwünschte Ereignisse traten bei 16 Patienten (62 %) in der Interventionsgruppe auf, wobei 5 dieser Ereignisse (gastrointestinale Blutungen (3), abdominale Schmerzen (1), Erbrechen (1)) als schwerwiegend klassifiziert wurden (siehe auch Tabelle 13). Ergebnisse zum Verlauf der anschließenden bariatrischen OP werden nicht berichtet.

In der Studie von **Gersin [11]** wurde ein Vorgehen mit EndoBarrier® (Beratung + EndoBarrier®-Therapie + Verordnung von PPI) mit einem Vorgehen ohne EndoBarrier® (Beratung + Sham-Intervention + Verordnung von PPI) zur Gewichtsreduktion vor einer bariatrischen Operation verglichen. Der BMI betrug 40–60 oder  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> für Patienten mit Komorbiditäten und erfolgloser konservativer Therapie. In der Studie war eine Implantationsdauer von 12 Wochen vorgesehen (siehe auch Tabelle 11).

In dieser Studie wurde die Randomisierungssequenz Computer-gestützt generiert. Angaben bzgl. einer verdeckten Zuteilung wurden allerdings nicht gemacht. Patienten in der Interventionsgruppe waren häufiger männlich, weiß und kränker als Patienten in der Kontrollgruppe. Beispielhaft waren im Kontrollarm 67 % (14/21) und im EndoBarrier®-Arm 46 % (12/26) der Patienten Diabetiker. Bei

---

<sup>13</sup> Excess Weight Loss

Diabetes-Patienten im EndoBarrier®-Arm wurde die Dosierung der Sulfonylharnstoffe zum Zeitpunkt der Implantation um 50 % gesenkt. Eine Verblindung der Patientenpopulation wurde durch eine Endoskopie ohne Implantation des EndoBarriers® (im Sinne einer Sham-Intervention) in der Kontrollgruppe erreicht. Eine verblindete Endpunkterhebung wurde hingegen nicht durchgeführt. Von den 56 Patienten, die auf die Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden, konnten lediglich 37 über einen Zeitraum von 12 Wochen nachbeobachtet werden. In der per-Protocol-Analyse wurden nur die Ergebnisse von 13 der 27 Patienten in der Interventionsgruppe berichtet: 2 Patienten zogen ihr Einverständnis vor Implantation des EndoBarriers® zurück, 4 Patienten konnte der EndoBarrier® nicht implantiert werden und weiteren 8 Patienten musste der EndoBarrier® vorzeitig explantiert werden. In der Kontrollgruppe wurden die Ergebnisse von 24 der 29 Patienten berichtet: 3 Patienten zogen ihr Einverständnis vor Beginn der Scheinbehandlung zurück, 1 Patient zog nach der Scheinbehandlung sein Einverständnis zurück und eine Patientin wurde wegen Schwangerschaft aus der Studie ausgeschlossen. Die Behandlungsergebnisse werden nur für die Patienten angegeben, die, wie für die Interventions- bzw. Kontrollgruppe geplant, behandelt und nachbeobachtet werden konnten. Zusätzlich zur per-Protocol-Analyse wurde laut Publikation auch eine ITT-Analyse durchgeführt, deren Ergebnisse allerdings nicht berichtet wurden. Das Verzerrungspotential der Studie wird für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt (siehe auch Tabelle 12).

In dieser Studie konnte bei denjenigen Patienten, die 12 Wochen nachverfolgt wurden, das Übergewicht in der Interventionsgruppe stärker gesenkt werden als in der Kontrollgruppe (EWL<sup>13</sup>: 11,9 % (± 5) vs. 2,7 % (± 9,8),  $p < 0,001$ ). Der Anteil Patienten, bei denen eine mindestens 10 %-ige EWL erzielt werden konnte, war in der Interventionsgruppe ebenfalls statistisch signifikant höher (62%) als in der Kontrollgruppe (17%) ( $p = 0,01$ ) (siehe auch Tabelle 13). Ergebnisse zum Verlauf der anschließenden bariatrischen OP werden nur unzureichend berichtet.

Allerdings konnte der EndoBarrier® bei 4 Patienten nicht wie geplant implantiert werden und bei 8 Patienten musste eine vorzeitige Explantation vorgenommen werden. Bei einer Anzahl von 25 Patienten, bei denen eine Implantation zumindest versucht wurde, macht dieses einen Anteil von 48 % aus. In der Interventionsgruppe kam es in insgesamt 108 Fällen zu unerwünschten Ereignissen, wobei zumindest 2 gastrointestinale Blutungen als schwerwiegend eingestuft wurden.

In der Studie von **Schouten [21]** wurde ein Vorgehen mit EndoBarrier® (Ernährungsplan + EndoBarrier®-Therapie + Verordnung von PPI) mit einem Vorgehen ohne EndoBarrier® (alleiniger Ernährungsplan) zur Gewichtsreduktion vor einer bariatrischen Operation verglichen. Der BMI betrug 40–60 oder  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> für Patienten mit Komorbiditäten. Die geplante Implantationsdauer betrug zunächst 12 Wochen. Falls keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auftraten, sollte die Implantationsdauer für die letzten 10 Patienten auf 24 Wochen verlängert werden. (siehe auch Tabelle 11).

In dieser Studie wurde eine Computer-gestützte Randomisierung im Verhältnis 3:1 durchgeführt. Da ein Patient aus der Interventionsgruppe nach Bekanntwerden der Gruppenzuteilung sein Einverständnis zurückzog, wurde ein weiterer Patient wissentlich der Interventionsgruppe zugeordnet. Für diesen Patienten wurde also keine korrekte Randomisierung durchgeführt, was zumindest in diesem Fall auch eine verdeckte Zuordnung verhinderte. Ob für die übrigen Patienten eine verdeckte Zuordnung stattgefunden hat, kann der Publikation nicht entnommen werden. Zu Studienbeginn litten

die Patienten in der Interventionsgruppe tendenziell öfter unter Adipositas-bedingten Krankheiten als Patienten in der Kontrollgruppe. Es wurde weder eine Verblindung von Patienten noch eine verblindete Endpunkterhebung vorgenommen. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Wochen konnten die Ergebnisse von 35 der 42 Patienten ausgewertet werden. In der Interventionsgruppe wurden die Ergebnisse von 24 der 31 Patienten ausgewertet, bei denen die EndoBarrier®-Therapie wie geplant durchgeführt werden konnte. In der Kontrollgruppe wurden die Ergebnisse aller Patienten ausgewertet. Eine ITT-Analyse sollte zwar durchgeführt werden, allerdings wurden keine Ergebnisse hierzu berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotential dieser Studie für alle Endpunkte als hoch eingeschätzt (siehe auch Tabelle 12).

In dieser Studie wurde das Übergewicht in der Interventionsgruppe mit 19 % ( $\pm 10,9$ ) im Vergleich mit 6,9 % ( $\pm 6,1$ ) in der Kontrollgruppe statistisch signifikant gesenkt ( $p < 0,002$ ). Auch der Anteil Patienten mit einer mindestens 10 %-igen EWL<sup>13</sup> war mit 88 % vs. 27,3 % in der Interventionsgruppe statistisch signifikant höher ( $p < 0,05$ ). Am Ende der Nachbeobachtungszeit war der BMI nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (siehe auch Tabelle 13). Ergebnisse zum Verlauf der anschließenden bariatrischen OP werden nicht berichtet.

4 Implantationsversuche gelangen nicht, 4 vorzeitige Explantationen waren aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen und einer Implantatmigration (um 30 cm) erforderlich. In der Interventionsgruppe erlitten 100 % der Patienten zumindest 1 unerwünschtes Ereignis, wovon keines als schwerwiegend eingestuft wurde.

**Tabelle 11 Übersicht über Studiencharakteristika der kontrollierten Primärstudien zur Indikation der Gewichtsreduzierung vor bariatrischer Operation (EndoBarrier® der 1. Generation)**

Studie	Design	Zentren	Prüfintervention	Kontrollintervention	Indikation und BMI	Patientenzahl (n)	Beobachtungsdauer
Tarnoff, 2009 [25]	Prospektive, kontrollierte Studie	Multi-zentrische Studie	Beratung zur Gewichtsabnahme + EndoBarrier® - Behandlung (einschließlich Ernährungsumstellung in den ersten 2 Wochen) Geplante Implantationsdauer: 12 Wochen + Verordnung eines PPI  Es kam ein Prototyp des EndoBarriers® und nicht die aktuelle Ausführung zur Anwendung!	Beratung zur Gewichtsabnahme + Ernährungsumstellung in den ersten 2 Wochen	Gewichtsreduzierung vor bariatrischer Operation BMI: 40-60 oder $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> für Patienten mit Komorbiditäten und erfolgloser konservativer Therapie	Prüfintervention: n= 26 Kontrolle: n= 14  <u>T2DM- Patienten</u> Prüfintervention: n= 3 (12%) Kontrolle: n= 1 (7%)	12 Wochen
Gersin, 2010 [11]	Prospektive, randomisierte kontrollierte Studie	4 Zentren (USA)	Beratung zur Gewichtsabnahme + EndoBarrier® - Behandlung (einschließlich Ernährungsumstellung in der 1. Woche und anschließender Empfehlung bzgl. Kalorieneinnahme) Geplante Implantationsdauer: 12 Wochen + Verordnung eines PPI  Es kam ein Prototyp des EndoBarriers® und nicht die aktuelle Ausführung zur Anwendung!	Beratung zur Gewichtsabnahme + Sham-Intervention (einschließlich Ernährungsumstellung in der 1. Woche und anschließender Empfehlung bzgl. Kalorieneinnahme) + Verordnung eines PPI	Gewichtsreduzierung vor bariatrischer Operation BMI: 40-60 oder $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> für Patienten mit Komorbiditäten und erfolgloser konservativer Therapie	Prüfintervention: n= 27 (25)* Kontrolle: n= 29 (26)**  <u>T2DM- Patienten</u> Prüfintervention: unklar Kontrolle: unklar	12 Wochen



Studie	Design	Zentren	Prüfintervention	Kontrollintervention	Indikation und BMI	Patientenzahl (n)	Beobachtungsdauer
Schouten, 2010 [21]	Prospektive, randomisierte kontrollierte Studie	2 Zentren (Niederlande)	Ernährungsplan (vorbereitende kalorienarme Ernährung, flüssige in der 1. Studienwoche, Vorschrift bzgl. der max. Kalorieneinnahme während der restlichen Studienzeit) + EndoBarrier®  Zunächst geplante Implantationsdauer: 12 Wochen, (im Fall ausbleibender schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, für die letzten 10 Patienten 24 Wochen) + Verordnung eines PPI und Vitamin-Supplementen  Es kam ein Prototyp des EndoBarriers® und nicht die aktuelle Ausführung zur Anwendung!	Ernährungsplan (vorbereitende kalorienarme Ernährung, flüssige in der 1. Studienwoche, Vorschrift bzgl. der max. Kalorieneinnahme während der restlichen Studienzeit)	Gewichtsreduzierung vor bariatrischer Operation BMI: 40-60 oder $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> für Patienten mit Komorbiditäten	Prüfintervention: n= 31 (30)*** Kontrolle: n= 11  <u>T2DM- Patienten</u> Prüfintervention: 8 (27%) Kontrolle: 2 (18%)	Ergebnisse nach 12 Wochen Nachbeobachtung (sofern nicht anders gekennzeichnet)

\*2 Patienten zogen nach der Randomisierung ihr Einverständnis zurück.

\*\* 2 Patienten zogen nach der Randomisierung ihr Einverständnis zurück; 1 Patient: lost-to-follow-up

\*\*\* 1 Patient zog nach der Randomisierung sein Einverständnis zurück.

T2DM: Diabetes mellitus Typ 2

**Tabelle 12 Verzerrungsaspekte der kontrollierten Primärstudien zur Indikation der Gewichtsreduzierung vor bariatrischer Operation (EndoBarrier® der 1. Generation)**

Studie	Details zur Randomisierung	Allocation Concealment	Vergleichbarkeit der Gruppen	Verblindung: Patient? Behandler? Endpunkterhebung?	ITT-Analyse
Tarnoff, 2009 [25]	- Computer-gestützt für die Patienten, die randomisiert zugeteilt wurden - Wissentliche Zuordnung von n= 15 Patienten zur Prüfintervention →Keine korrekte Randomisierung	Nicht gewährleistet	Patienten in den Studienarmen sind weitestgehend vergleichbar	Nein Nein Nein	Nein
Gersin, 2010 [11]	- Computer-gestützt - permutierende Blockgröße - Stratifiziert für die einzelne Zentren	Unklar (keine Angaben)	Patienten im EndoBarrier®-Arm mit tendenziell mehr Komorbiditäten	Ja Nein Nein	Nein
Schouten, 2010 [21]	- Computer-gestützt im Verhältnis 3:1 - permutierende Blockgröße - Stratifiziert für die einzelne Zentren - Wissentliche Zuordnung von n= 1 oder 2 (unklar) Patienten zu den Behandlungsgruppen →Für diese keine korrekte Randomisierung	Unklar (keine Angaben; wissentliche Zuordnung von zumindest einem Patienten)	Patienten im EndoBarrier®-Arm mit tendenziell mehr Komorbiditäten	Nein Nein Nein	Nein

**Tabelle 13 Übersicht wesentlicher Ergebnisse der kontrollierten Primärstudien zur Indikation der Gewichtsreduzierung vor bariatrischer Operation (EndoBarrier® 1. Generation)**

Studie	Reduktion des Körpergewichtes, Mittelwert (SD)	Anteil Patienten mit 10%iger EWL	Übergewicht, Mittelwert (SD)	Verbesserung T2DM			Fehlgeschlagene Implantation und vorzeitige Explantation
				HbA1c-Level, Mittelwert (SD)	Nüchternblutglukose im Plasma, Mittelwert (SD)	Anpassung orale Diabetes-Medikation	
Tarnoff, 2009*[25]	Nach 12 Wochen <u>Prüfintervention</u> (n= 19/20(?)): 10,3 kg (± 3,2) <u>Kontrolle</u> (n= 4) 2,6 kg (± 3,5)  p = n.g.	k.A	Nach 12 Wochen <u>Prüfintervention</u> (n= 19/20(?)): 22,1 % (± 8) <u>Kontrolle</u> (n=4) 5,3 % (± 6,6)  p = 0,02	k.A	k.A	Nach 12 Wochen <u>Prüfintervention</u> (n= 3): Reduktion der Medikation bei allen Patienten <u>Kontrolle</u> (n= 1) Reduktion der Medikation bei allen Patienten	<u>Nach 12 Wochen</u> Implantation nicht erfolgreich: 1x Mehrere Implantationsversuche nötig: 5x Vorzeitige Explantation: 5x
Gersin, 2010*[11]	Nach 12 Wochen <u>Prüfintervention</u> (n= 13): 8,2 kg (± 4,7)** 5,8 % (± 2,5)** <u>Kontrolle</u> (n= 24) 2,0 kg (± 5,4)** 1,5 % (± 4,5)**  p= 0,002	Nach 12 Wochen <u>Prüfintervention</u> (n= 13): 62 %  <u>Kontrolle</u> (n= 24): 17 %  p= 0,01	Nach 12 Wochen <u>Prüfintervention</u> (n= 13): 11,9 % (± 5)**  <u>Kontrolle</u> (n= 24) 2,7 % (± 9,8)**  p < 0,001	k.A	k.A	k.A	<u>Nach 12 Wochen</u> Implantation nicht erfolgreich: 4x Vorzeitige Explantation: 7x

Studie	Reduktion des Körpergewichtes, Mittelwert (SD)	Anteil Patienten mit 10%iger EWL	Übergewicht, Mittelwert (SD)	Verbesserung T2DM			Fehlgeschlagene Implantation und vorzeitige Explantation
				HbA1c-Level, Mittelwert (SD)	Nüchternblutglukose im Plasma, Mittelwert (SD)	Anpassung orale Diabetes-Medikation	
Schouten, 2010*[21]	k.A	Nach 12 Wochen <u>Prüfintervention</u> (n= 24) 88 % <u>Kontrolle (n= 11)</u> 27,3 %  p < 0,05	Nach 12 Wochen <u>Prüfintervention</u> (n=24): 19 % (± 10,9) <u>Kontrolle (n= 11):</u> 6,9 % (± 6,1)  p < 0,002	Baseline  <u>Prüfintervention</u> (n= 8) 8,8% (± 1,7) <u>Kontrolle (n= 2)</u> 7,3% (± 0,1)  p=0,04  Nach 12 Wochen <u>Prüfintervention</u> (n= 8) 7,7% (± 1,8) <u>Kontrolle (n= 2)</u> 6,9% (± 0,6)  p=0,32	Baseline  <u>Prüfintervention</u> (n= 8) 11,1 mmol/L (± 4,3) <u>Kontrolle (n= 2)</u> 7,6 mmol/L (± 2,4)  p=0,23  Nach 12 Wochen <u>Prüfintervention</u> (n= 8) 9,3 mmol/L (± 3,8) <u>Kontrolle (n= 2)</u> 6,7 mmol/L (± 1,1)  p=0,13	k.A	<u>Nach 24 Wochen</u> Implantation nicht erfolgreich: 4x Vorzeitige Explantation: 4x Explantation vor der 24. Woche aus Sicherheitsgründen: 4x

\* Angaben zu dieser Studie als Mittelwert ± SD

\*\*Die Standardabweichung wurde auf Basis des in der Studie angegebenen Standardfehlers berechnet.

T2DM: Diabetes mellitus Typ 2; k.A: keien Angaben

### 8.2.3 Darstellung der laufenden Studien

Insgesamt werden bei clinicaltrials sowie ICTRP 18 Studien aufgelistet, in denen der EndoBarrier® eingesetzt wird. In einer dieser Studien wird die Wirkung des EndoBarrier® nicht untersucht, die Ergebnisse von 3 Studien werden bereits im Gutachten aufgeführt, 4 Einträge berichten bereits abgeschlossene Fallserien. Ohne diese 8 Einträge werden 10 laufende Studien in Tabelle 14 aufgeführt. Bei 5 der aufgeführten laufenden Studien handelt es sich um kontrollierte Studien, bei denen in einem Studienarm der EndoBarrier® implantiert wird und im anderen Arm nicht

Zu beachten ist die aktuelle Meldung der FDA<sup>14</sup>, dass die Rekrutierung der zur Zeit größten laufenden randomisierten Studie nach dem Einschluss von bereits 325 von 500 geplanten Patienten gestoppt wurde, da die erwartete Anzahl bakterieller Leberinfektionen überschritten wurde:

NCT01728116 Safety and Efficacy of EndoBarrier in Subjects with Type 2 Diabetes Who Are Obese (ENDO).

---

<sup>14</sup> <http://www.fiercemedicaldevices.com/story/fda-puts-hold-pivotal-gi-dynamics-trial-obesity-device-due-bacterial-infect/2015-03-06> [letzter Zugriff 09.03.2015]

**Tabelle 14 Laufende Studien in denen der EndoBarrier® untersucht wird**

Studie	Status	(Voraussichtlicher) Studienabschluss	Patienten	Indikation	Kontrolle	Randomisierung	Bemerkung
A randomized controlled trial of a duodenal sleeve bypass device (EndoBarrier) compared with standard medical therapy for the management of obese subjects with type 2 diabetes. EndoBarrier TM Gastrointestinal Liner Diabetes Trial ISRCTN30845205	Ongoing/recruiting	Keine Angaben	160	Diabetes HbA1c 7,5-10% BMI 30-50	Medikamentöse Standardtherapie	ja	Es ist unklar, welches EndoBarrier®-Modell eingesetzt wird  Via WHO ICTRP identifiziert
Safety and Efficacy of EndoBarrier in Subjects With Type 2 Diabetes Who Are Obese (ENDO) NCT01728116	Die weitere Rekrutierung wurde nach Einschluss von 325 Patienten von der FDA gestoppt, da die erwartete Anzahl bakterieller Leberinfektionen einschließlich Leberabszessen überschritten wurde.	2016	500	Typ-2-Diabetes & BMI 30-55	Sham Procedure	ja	Im Gutachten kurz dargestellt  Es ist unklar, welches EndoBarrier®-Modell eingesetzt wird
Randomisation to EndoBarrier Alone Versus With Incretin Analogue in SustainEd Diabetes (REVISE-Diabetes) NCT02055014	This study is currently recruiting participants	2016	72	Typ-2-Diabetes & BMI ≥ 35	Einnahme von Liraglutid	ja	Es ist unklar, welches EndoBarrier®-Modell eingesetzt wird

Studie	Status	(Voraussichtlicher) Studienabschluss	Patienten	Indikation	Kontrolle	Randomisierung	Bemerkung
EndoBarrier Versus Intra gastric Balloon in Obese Diabetic Patients NCT01848795	This study is currently recruiting participants.	2017	90	Typ-2-Diabetes & BMI > 30	Intra gastric Balloon	ja	Es ist unklar, welches EndoBarrier®-Modell eingesetzt wird
ENDOBARRIER® and Conventional Therapy in the Management of Metabolic Syndrome in Obese Patients (ENDOMETAB) NCT02297555	This study is currently recruiting participants	2017	174	BMI>30 Metabolisches Syndrom (min. 3 der 5 bestimmenden Faktoren)	Leitliniengemäße Medikation und Lebensstilberatung	ja	Es ist unklar, welches EndoBarrier®-Modell eingesetzt wird
Effects of Obesity Treatments on Food Preferences and Metabolism (FPS) NCT01724060	The recruitment status of this study is unknown because the information has not been verified recently.  Last updated: November 8, 2012	2014	400	Typ-2-Diabetes & BMI ≥ 30	insgesamt 8 unterschiedliche Studiengruppen	-	Es ist unklar, welches EndoBarrier®-Modell eingesetzt wird
Study for Short Term Weight Loss in Candidates for Bariatric Surgery NCT00985491	This study is ongoing, but not recruiting participants.	2016	180	BMI > 35 (with co-morbidities) BMI 41-59 (without co-morbidities)	-	-	Es ist unklar, welches EndoBarrier®-Modell eingesetzt wird

## Ergebnisse

Studie	Status	(Voraussichtlicher) Studienabschluss	Patienten	Indikation	Kontrolle	Randomisierung	Bemerkung
Treatment of Morbidly Obese Adolescents with a Duodeno-jejunal Liner NCT02183935	This study is currently recruiting participants	2016	10	Alter 16-20 BMI über dem 99% Perzentil (jeweils für Alter und Geschlecht) Diabetes (?)	Lebensstilberatung + ggf. Metformin	nein	Es ist unklar, welches EndoBarrier®-Modell eingesetzt wird
EndoBarrier Treatment in Obese Subjects With T2DM NCT01718457	This study is ongoing, but not recruiting participants.	2018	45	Typ-2-Diabetes & BMI ≥ 30	-	-	Es ist unklar, welches EndoBarrier®-Modell eingesetzt wird
An Open-Label Extension to Protocol 09-1, Efficacy and Safety Study of the EndoBarrier® Gastrointestinal Liner System (OLE) NCT02293720	This study is not yet open for participant recruitment	2018	167	HbA1c 7,5%-10% BMI 30-55	-	-	Eintrag ist eine Protokollergänzung zur ENDO-Studie (NCT01728116) → Patienten wurde bereits im Rahmen der ENDO-Studie der EndoBarrier® implantiert



#### **8.2.4 Systematische Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte und Positionspapiere**

Keinem der nachfolgend genannten Berichte konnten zusätzliche, über unser Rechercheergebnis hinaus, prospektiv vergleichende Studien entnommen werden, welche die Einschlusskriterien unserer Nutzenbewertung erfüllten. Kein Bericht enthält infolge des Publikationsdatums eine Darstellung und Auswertung der Studie von Koehestanie et. al. [15], in welcher das zur Zeit verfügbare Produkt untersucht ist.

Vor diesem Hintergrund wurden die Schlussfolgerungen der einzelnen Berichte nur kurz zusammengefasst.

##### NHSC (National Horizon Scanning Centre), 2012 [17]

Es wird berichtet, dass EndoBarrier® eine kurzfristige, aber nur temporäre Verbesserung der Blutzucker-Kontrolle mit Reduzierung von Gewicht, Blutdruck und Cholesteroll bewirkt. Der Platz von EndoBarrier in der Betreuung von Typ-2-Diabetikern muss noch bestimmt werden. Weitere Studien sind erforderlich.

##### American College of Surgeons, 2010 [2]

Die frühe Evidenz zu der Methode wird als ermutigend beschrieben. Allerdings wird aufgeführt, dass Patienten nach einem Follow-up von 21 Wochen keine statistisch signifikant größere Gewichtsreduktion erzielen konnten als Patienten mit einer Scheinintervention. Es werden mehr vergleichende Studien gefordert.

##### ANZHSN (Australian and New Zealand Horizon Scanning Network), 2010 [4]

Es wird berichtet, dass einem höheren Gewichtsverlust und eine Verbesserung von Diabetes-Zielparametern bei einer Behandlung mit dem EndoBarrier® im Vergleich mit einer Kontrollintervention eine hohe Anzahl an vorzeitigen Explantationen und Nebenwirkungen entgegenstehen. Es wird gefolgert, dass eine EndoBarrier®-Behandlung die Möglichkeit eröffnet, eine Gewichtsreduktion und eine Verbesserung der Diabetes-Symptome zu erzielen. Allerdings werden weitere vergleichende Studien inklusive Langzeitergebnissen gefordert.

##### AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), 2012 [1]

Dem EndoBarrier® wird die Möglichkeit, einen moderaten, zeitweisen Gewichtsverlust zu bewirken, zugestanden. Allerdings bestehen beträchtliche Bedenken hinsichtlich der berichteten Nebenwirkungen. Es wird auch die Unsicherheit beschrieben, ob mit dem EndoBarrier® der Anteil Patienten, die für eine erfolgreiche bariatrische Operation in Frage kommen, erhöht werden kann.

##### NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), 2013 [18]

Es handele sich um eine neue Methode mit ungewisser Sicherheit und Wirksamkeit. Die Studien seien klein und berücksichtigten einen Implantationszeitraum von 3 – 12 Monaten. Es bestehe ein Mangel an Daten zum Management nach der Explantation sowie zur Frage, wie lange mögliche vorteilhafte Effekte nach der Entfernung von EndoBarrier® anhielten.

Health Policy Advisory Committee on Technology, 2012 [12]

Auf Basis von 2 Studien mit insgesamt 66 Patienten wird eine moderate Reduktion des Körpergewichts und eine signifikante Reduzierung von Diabetes mellitus Typ 2 Markern, einschließlich des HbA1c-Wertes, unter einer EndoBarrier®-Behandlung abgeleitet.

Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment, 2013 [9]

Die Autoren kommen zur Schlussfolgerung und Empfehlung, dass die analysierten Studien darauf hindeuten, dass der EndoBarrier® bei hochgradig adipösen Patienten kurzfristig das Körpergewicht zu reduzieren vermag. Die Evidenz ist jedoch nicht ausreichend, um valide Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Technologie zur Behandlung von Adipositas oder Diabetes mellitus Typ 2 zu treffen.

Fast alle Studien untersuchten einen Prototyp des Produktes, während zur kommerzialisierten Version noch keine veröffentlichten Ergebnisse vorliegen. Dennoch wird der EndoBarrier® bereits in mehreren (europäischen) Ländern im klinischen Betrieb verwendet.

Zusammengefasst handele es sich beim EndoBarrier® um einen neuen, interessanten Ansatz. Zum jetzigen Zeitpunkt stelle diese jedoch keine ausreichend evaluierte Methode zur Behandlung von Adipositas oder Diabetes mellitus Typ 2 dar.

Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und Deutsche Gesellschaft für Viszeralchirurgie [22]

Ebenso wie in den oben zitierten Übersichtsarbeiten, werden die Ergebnisse aus der aktuellen Kohectanie-Studie [15] in diesem Positionspapier noch nicht diskutiert. Da es den Autoren dieses Gutachtens allerdings explizit vorlegt wurde und ein relevanter Einfluss auf die derzeitige Diskussion rund um die Bewertung einer EndoBarrier®-Behandlung angenommen werden kann, wird es an dieser Stelle ausführlicher vorgestellt.

In dem Positionspapier der Fachgesellschaften wird die EndoBarrier®-Behandlung vorgestellt. Neben einer Beschreibung des Produktes wird auf die Indikationsstellung, die technische Durchführung und nötige Nachbehandlung sowie die therapeutische Wirkung eingegangen. Darüber hinaus werden wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweise zu Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel berichtet, die sich auf die Auswertung von 7 Fallserien und 3 RCT stützen. Es wird zusammengefasst, dass u.a. folgende Verbesserungen mit einer EndoBarrier®-Behandlung erzielt werden können:

- Senkung des Nüchternblutzuckers
- Verbesserung der Glukosetoleranz
- Senkung des HbA1c-Wertes
- Senkung des Nüchterninsulins
- Verbesserung der Insulinresistenz
- Dosisreduktion bzw. Absetzen der bestehenden Diabetesmedikation

Es wird allerdings eingeschränkt, dass wegen fehlender Ergebnisse noch keine eindeutigen Aussagen zu Langzeitauswirkungen nach der Explantation des EndoBarriers® gemacht werden können.

Außerdem wird nach Auswertung weiterer Studien ein gewichtsreduzierender Effekt sowie eine Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren berichtet.

Hinsichtlich möglicher Risiken entnehmen die Autoren den ausgewerteten Studien, dass schwere Nebenwirkungen nicht zu erwarten seien, obwohl in den eingeschlossenen Studien der EndoBarrier® anscheinend auch wegen stärker ausgeprägter Nebenwirkungen explantiert werden musste.

Zusammenfassend kommen die Fachgesellschaften in dem Positionspapier zu folgender Empfehlung: „Wir empfehlen die DJBS als Therapiealternative für die Behandlung erwachsener Patienten (Mindestalter: 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 und Übergewicht (BMI 30-45) in Erwägung zu ziehen, wenn diese Patienten unter den Therapiealgorithmen nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ihre persönlichen individuellen Therapieziele über einen Zeitraum von 3-6 Monaten nicht erreichen können.“

Darüber hinaus wird eine EndoBarrier®-Behandlung für morbid adipöse Patienten (BMI 45-60) als medizinisch sinnvoll erachtet, wenn eine bariatrische Operation indiziert ist, aber wegen eines erhöhten Operationsrisikos zur Vorbereitung eine präoperative Gewichtsreduktion klinisch erforderlich ist.

### **8.2.5 Leitlinien**

Die in Zusammenarbeit relevanter Fachgesellschaften verfasste S3-Leitlinie „Chirurgie der Adipositas“ (2010) bezeichnet endoskopische Verfahren wie „Endo Sleeve“ als „experimentell/ Außenseiterverfahren“ [6]. Anzumerken ist, dass die Leitlinie bereits 2010 publiziert wurde. Nach Auskunft der AWMF wird diese Leitlinie derzeit aktualisiert.

In der neuen interdisziplinären S3 Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas“, die 2014 publiziert wurde, werden keine Empfehlungen hinsichtlich einzelner Verfahren gegeben [7].

Die aktuelle US-amerikanische Leitlinie chirurgischer und endokrinologischer Fachgesellschaften „Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 update“ (2013) schreibt, dass zu Methoden wie EndoBarrier® keine ausreichende Evidenz ihrer Wirksamkeit vorliege, dass sie weiter zu prüfen seien und daher nicht einbezogen werden [16]. Anzumerken ist, dass diese Leitlinie die aktuelle Studienlage nicht berücksichtigt hat.

Das Statement der International Diabetes Federation zu „Bariatric Surgical and Procedural Interventions in the Treatment of Obese Patients with Type 2 Diabetes“ bewertet EndoBarrier® und andere endoskopische Methoden als experimentell bzw. in Erprobung [14]. Anzumerken ist, dass diese Leitlinie die aktuelle Studienlage nicht berücksichtigt hat.

Die Nationale Versorgungs-Leitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ (2013) erwähnt die chirurgischen Methoden nicht als Option der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [5].

### 8.2.6 Zusammenfassende Darstellung und Diskussion

In der zusammenfassenden Bewertung von Nutzen und Schaden der Untersuchungs- und Behandlungsmethode „Endoskopische biliodigestive Diversion“ zur Therapie von Patienten mit Adipositas und / oder Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas, stützen wir uns in erster Linie auf die randomisiert kontrollierte Studie, die mit dem zur Zeit in Deutschland auf dem Markt befindlichen zugehörigen Medizinprodukt durchgeführt wurde. Zertifiziert für die Anwendung in Deutschland ist der EndoBarrier® (Kunststoffconduit) der Firma GI Dynamics 2013.

Für dieses Produkt liegt eine randomisiert kontrollierte Studie vor [15], in der bei insgesamt n= 77 Patienten mit Adipositas (BMI im Mittel ca. 35 kg/m<sup>2</sup>) und Diabetes mellitus Typ 2 der Einsatz des EndoBarrier® plus Diät mit einer rein diätetischen Therapie verglichen wurde.

Nach 6 Monate zeigte sich hinsichtlich des HbA1c-Wertes ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit EndoBarrier® gegenüber reiner Kalorienreduktion. Nach 12 Monaten (6 Monate nach Entfernung des EndoBarrier®) bestand zwar weiter ein Trend zugunsten des EndoBarrier®, aber die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht mehr statistisch signifikant. Der HbA1c-Wert betrug nach 12 Monaten 7,3 % in der EndoBarrier®-Gruppe versus 8 % bei den Patienten ohne EndoBarrier®.

Ein ähnliches Ergebnis zeichnete sich für den Gewichtsverlust bzw. BMI ab. Während sich bei diesen Zielgrößen nach 6 Monaten statistisch signifikante Unterschiede ergaben, blieben diese Unterschiede nach 12 Monaten nur noch für den prozentualen totalen und „Excess“-Gewichtsverlust statistisch signifikant. Nach 12 Monaten hatte der BMI in der mit EndoBarrier® behandelten Patientengruppe um 2,2 abgenommen, in der Gruppe ohne EndoBarrier® um 1,3, das Körpergewicht um 6,8 kg versus 4,0 kg.

In beiden Gruppen kam es vermutlich infolge strikter Diabeteseinstellung bei ca. 25 % der Patienten zu Hypoglykämien, in beiden Gruppen machten 8 unerwünschte Ereignisse eine stationäre Aufnahme erforderlich. In der EndoBarrier®-Gruppe stehen von diesen allerdings 5 direkt in Zusammenhang mit dem implantierten Produkt, ist darunter 1 Verschluss des Conduits, der eine vorzeitige Explantation erforderlich macht. Es trat eine schwere unerwünschte Wirkung in Form einer Verletzung des Ösophagus bei der geplanten Explantation des Conduits auf.

In der EndoBarrier®-Gruppe war darunter n=1 Verschluss des Conduits, der eine vorzeitige Explantation erforderlich machte. Es trat eine schwere unerwünschte Wirkung in Form einer Verletzung des Ösophagus bei der Explantation des Conduits auf.

Auf Grund des natürlichen Verlaufs des Diabetes mellitus und der Adipositas und deren langfristig auftretenden Begleit- und Folgeerkrankungen sind die Ergebnisse nach Entfernung des Conduits aus dem Dünndarm und idealerweise Langzeitergebnisse von besonderer Bedeutung. In den in dieses Gutachten einbezogenen Studien wurde das Kunststoffconduit jedoch nicht für die maximal vorgesehene Zeit von 12 Monaten eingesetzt, sondern lediglich 6 Monate. Daten für die Nachbeobachtungszeit nach Explantation des Konduits sind bisher auch auf maximal 6 Monate begrenzt.

Für die abschließende Bewertung von Nutzen und Schaden ist neben der Größe des Effekts auch die Sicherheit der Aussage relevant. Grundsätzlich wird die Aussagesicherheit dadurch eingeschränkt, dass wir nur eine randomisiert kontrollierte Studie mit dem auf dem Markt befindlichen Produkt

identifizieren konnten. Die Ergebnissicherheit der Studie selbst ist eingeschränkt, da ein erhebliches Verzerrungspotenzial auf Grund methodischer Einflussfaktoren nicht ausgeschlossen werden kann: Fehlende Verblindung der Patienten (in der Vorgängerstudie [20] wurde eine Scheinbehandlung in der Kontrollgruppe durchgeführt), fehlende verblindete Endpunkterhebung, keine Angaben zur Verdeckung der Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen. Es kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten in der EndoBarrier®-Gruppe sich besser an die strengen Diätvorschriften gehalten haben, da sie darauf hingewiesen wurden, dass bei Nichtbeachtung die Verstopfung des Conduits droht. Allerdings spricht möglicherweise der nicht vorliegende Unterschied in der Anzahl schwerer Hypoglykämien dagegen.

Ebenfalls kritisch ist die Tatsache einzuschätzen, dass die Ergebnisse für den in der Fallzahlplanung zu Grunde gelegten primären Endpunkt „Anteil Patienten, mit einer Senkung des HbA1c-Wertes um mindestens 0,5%-Punkte“, der auch in der Eintragung im Studienregister angegeben war, nicht in der vorgesehenen Weise berichtet werden. Eine selektive Berichterstattung, welche die Ergebnissicherheit weiter schwächt, kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend ist ein kleiner, statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie adipöser Diabetiker hinsichtlich der Gewichtsabnahme und der Blutzuckereinstellung für einen Zeitraum von 6 Monaten zu beobachten. Nach 12 Monaten lässt sich der statistisch signifikante Vorteil bei fast allen betrachteten Zielgrößen nicht mehr nachweisen. Dem Vorteil stehen unerwünschte Ereignisse, die auf die EndoBarrier®-Implantation zurückzuführen sind, gegenüber. In einem Fall kam es zu einer schweren unerwünschten Wirkung, einer Verletzung der Speiseröhre bei der Explantation.

Auf Grund der eingeschränkten Sicherheit der Ergebnisse, methodischer Unklarheiten und möglicher Verzerrung durch selektive Berichterstattung – in Verbindung mit nur einer einzigen verfügbaren kontrollierten Studie – lässt sich keine hinreichend sichere Abwägung von Nutzen und Schaden der Methode vornehmen.

Dass weiterer Bedarf an der Evaluierung des Verfahrens besteht, geht auch daraus hervor, dass vom Hersteller eine große randomisierte Studie mit 500 Patienten in den USA initiiert wurde, in der die Implantation des EndoBarriers® mit einer Scheinbehandlung verglichen wird. Die Scheinbehandlung ist aus unserer Sicht essentiell, damit ausgeschlossen werden kann, dass Änderungen von z.B. Essgewohnheiten (s.o.) in nur einer Behandlungsgruppe Auswirkungen auf die Studienergebnisse haben. Die weitere Rekrutierung für diese Studie wurde jedoch soeben von der FDA gestoppt, da die erwartete Anzahl bakterieller Leberinfektionen einschließlich Leberabszesse überschritten wurde<sup>15</sup>. Die weitere Entwicklung bleibt damit abzuwarten.

Die Ergebnisse der anderen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien sollen – wie zuvor beschrieben – nur ergänzend betrachtet werden. Folgende Ergebnisse und Aspekte sind nach unserer Einschätzung für die Gesamtbeurteilung des Verfahrens relevant:

- Die Ergebnisse der kontrollierten Studien in der Indikation der präoperativen Gewichtsabnahme beziehen sich auf einen Beobachtungszeit von lediglich 12 Wochen. Eine weitere Nachbeobachtung nach Explantation des Endobarrier® erfolgte nicht.

---

<sup>15</sup> <http://www.fiercemedicaldevices.com/story/fda-puts-hold-pivotal-gi-dynamics-trial-obesity-device-due-bacterial-infect/2015-03-06> [letzter Zugriff 09.03.2015]

- Bei allen kontrollierten Studien bestehen erhebliche Verzerrungspotentiale für alle Endpunkte, da teilweise keine korrekte Randomisierung nachzuvollziehen ist, von einer verdeckten Zuordnung nicht ausgegangen werden kann, eine Verblindung nicht angestrebt wurde bzw. aus nachvollziehbaren Gründen nicht möglich war. Teilweise wurden nur die Ergebnisse derjenigen Patienten berichtet, bei denen EndoBarrier® erfolgreich implantiert werden konnte. Hinzu kommen teilweise hohe Drop-out-Raten bzw. erhebliche Unterschiede in den Drop-out-Raten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Die Loss-to-Follow-up-Rate betrug 17–52 % in den Interventionsgruppen der 4 kontrollierten Studien.
- In den drei kontrollierten Studien zur präoperativen Gewichtsabnahme [25];[11];[21] wurde jeweils eine statistisch signifikante Reduzierung des Übergewichts bei Behandlung mit dem EndoBarrier® (Beratung + EndoBarrier®) im Vergleich zu einer Behandlung ohne EndoBarrier® (alleinige Beratung oder Beratung + Sham-Intervention) erzielt. Ob diese Gewichtsreduzierung für die Patienten relevant war, d. h. ob sie mit reduzierten Raten von Komplikationen bei nachfolgender bariatrischer Operation einhergehen, ist den Studien nicht zu entnehmen.
- In allen kontrollierten Studien wurden nicht erfolgreiche Implantationen und erforderliche wiederholte Implantationsversuche berichtet.
- Vorzeitige Explantation wurden in den kontrollierten Studien für insgesamt 19 Patienten berichtet, denen ein EndoBarrier® der 1. Generation implantiert wurde.

Auch diese Studien zeigen, dass eine Therapie unter Implantation des EndoBarriers® mit Unsicherheiten und Fragen behaftet ist und eine abschließende Nutzen-/ Schadenabwägung nicht zulässt.

Es sind uns keine Erkenntnisse bekannt, ob EndoBarrier® erneut implantiert werden kann. Ebenso sind uns keine kontrollierten Studien zum Vergleich mit optimaler Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, zum Vergleich primärer bariatrischer Operation oder zum Vergleich zum Einsatz eines Magenballons bei Hochrisiko-Patienten bekannt.

Die Implantation erfordert gute interventionelle und endoskopische Fertigkeiten. Den Studien ist nicht zu entnehmen, ob die Rate misslungener Implantationen und vorzeitiger Explantation mit der Erfahrung der Implanteure abnimmt, d. h., ob eine Lernkurve besteht. Die Implantation erfolgte in den Studien unter Vollnarkose stationär. Potentiell kann die Methode auch unter Sedierung teilstationär oder ambulant durchgeführt werden. Hierzu liegen uns keine publizierten Daten aus kontrollierten Studien vor. (vgl. u. a. [19]).

Erkenntnisse im Vergleich zu bisherigen lebensstilmodifizierenden und medikamentösen Standardinterventionen liegen uns aus diesen Studien ebenso wenig vor, wie Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität, kardio-vaskulären Ereignissen und Lebensqualität.

## 9 Fazit und zusammenfassende sozialmedizinische Empfehlung

EndoBarrier<sup>®</sup> bzw. die endoskopische Implantation einer gastrointestinalen Auskleidung des Dünndarms zur Resorptionshemmung ist eine neue Methode, die seit ca. 2007 evaluiert wird und für die seit 2010 eine CE-Zertifizierung vorliegt. Eine Zulassung durch die US-amerikanische FDA besteht nicht. Die Anwendung des Systems ist auf ein Jahr beschränkt, danach muss das EndoBarrier<sup>®</sup>-System explantiert werden. Grundsätzlich ist von der Methode her eine Ausweitung auf den ambulanten Bereich denkbar. Der Hersteller sieht derzeit die Anwendung nur im stationären Setting vor.

Vier der kontrollierten Studien wurden mit einer früheren Version des EndoBarrier<sup>®</sup>, der nur für eine Implantationsdauer von 26 Wochen vorgesehen war, durchgeführt. Zur jetzt kommerziell erhältlichen, CE-zertifizierten Version liegen Ergebnisse aus einer kontrollierten Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr vor. In dieser Studie betrug die Behandlungszeit mit dem EndoBarrier<sup>®</sup> 6 Monate und die Nachbeobachtungszeit nach Explantation weitere 6 Monate, so dass keine Ergebnisse für die angestrebte maximale Behandlungszeit von 12 Monaten vorliegen.

Zusammenfassend zeichnet sich in dieser Studie ein kleiner, statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie adipöser Diabetiker hinsichtlich der Gewichtsabnahme und der Blutzuckereinstellung für einen Zeitraum von 6 Monaten ab. Nach 12 Monaten lässt sich der statistisch signifikante Vorteil bei fast allen betrachteten Zielgrößen nicht mehr nachweisen. Dem Vorteil stehen unerwünschte Ereignisse, die auf den EndoBarrier<sup>®</sup> zurückzuführen sind, gegenüber. In einem Fall kam es zu einer schweren unerwünschten Wirkung, einer Verletzung der Speiseröhre bei der Explantation.

EndoBarrier<sup>®</sup> wird in den identifizierten Übersichtsarbeiten überwiegend als interessanter bis revolutionärer Ansatz beschrieben, der aber weiterer Evaluation bedarf. Ausnahmen sind das Health Policy Advisory Committee on Technology, 2012, das – allerdings nur auf Basis von 2 Fallserien - zu einer positiven Bewertung kommt [13] sowie die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und die Deutsche Gesellschaft für Viszeralchirurgie, die in einem gemeinsamen Positionspapier empfehlen, die EndoBarrier<sup>®</sup>-Behandlung unter bestimmten Voraussetzungen in Erwägung zu ziehen [22]. The Agency for Healthcare Research and Quality 2012 kommt zu einer zurückhaltenden Bewertung der Möglichkeiten, die diese Methode ggf. bieten könnte [1]. Konkrete Empfehlungen für ein nationales Versorgungssystem enthält der HTA des Ludwig Boltzmann Instituts aus 2013 [9], der derzeit keine Aufnahme in den österreichischen Leitungskatalog empfiehlt. Diese bisher zurückhaltende Positionierung kommt auch in weiteren aktuellen Übersichtsarbeiten ([19],[24],[26]) zum Ausdruck.

Im 2014 publizierten Positionspapier der Fachgesellschaften zur endoskopischen biliodigestiven Diversion wird eine positive Bilanz bzgl. des Nutzen-Schadenverhältnisses gezogen, wobei die Rationale für diese Bewertung letztendlich offen bleibt. Es wird aber auch darauf verwiesen, dass sich zur Auswirkung nach Explantation des EndoBarriers<sup>®</sup> noch keine eindeutige Aussage ableiten lässt. In die Überlegungen der Fachgesellschaften wurden allerdings noch nicht die kürzlich erschienene Publikation von Koehestanie et al. [15] einbezogen werden, in dem die Ergebnisse bis zu 6 Monaten nach Explantation berichtet wurden. Wie dargestellt lässt daraus aus unserer Sicht keine verlässliche Nutzen-/ Schadenbilanz ableiten.

## **Fazit**

EndoBarrier® stellt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und / oder Adipositas nach eigener Auswertung von 5 RCTs und unter Einbeziehung weiterer aktueller Übersichtsarbeiten und Leitlinien nach Einschätzung der Autoren dieses Gutachtens bisher kein Behandlungsverfahren dar, das bereits ausreichend evaluiert ist. Auch für eventuelle Subgruppen dieser Patientenpopulationen liegen derzeit keine Erkenntnisse auf Basis kontrollierter Studien vor.

Eine hinreichend sichere Abwägung von Nutzen und Schaden der Methode erscheint zur Zeit nicht möglich. Diese Einschätzung wird auch dadurch gestützt, dass die weitere Rekrutierung für eine in den USA laufende randomisierte Studie mit einer repräsentativen Anzahl von 500 Patienten soeben von der FDA gestoppt, da die erwartete Anzahl bakterieller Leberinfektionen einschließlich Leberabszesse überschritten wurde<sup>1</sup>. Die weitere Entwicklung bleibt somit abzuwarten.

Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass Methoden zur Diabetesbehandlung auch einer Langzeitevaluation bedürfen, um eine verlässliche Abschätzung von Nutzen und Schaden zu ermöglichen.



## 10 Literaturverzeichnis

- [1] Agency for Healthcare Research and Quality. Priority Area 10: Obesity. AHRQ Healthcare Horizon Scanning System - Potential High-Impact Interventions Report.2012
- [2] American College of Surgeons. Horizon Scanning in Surgery: Application to surgical education and practice.2010
- [3] Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Informationen und Stellungnahme zu bariatrisch-chirurgischen Maßnahmen bei Jugendlichen mit extremer Adipositas.2012; online Juli 2013: [http://www.aga.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Adipositas/XXL\\_Stellungnahme\\_zu\\_bariatrisch-chirurgischen\\_Eingriffen\\_bei\\_Jugendlichen\\_finale\\_Version\\_AGA\\_Vorstand.pdf](http://www.aga.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Adipositas/XXL_Stellungnahme_zu_bariatrisch-chirurgischen_Eingriffen_bei_Jugendlichen_finale_Version_AGA_Vorstand.pdf)
- [4] Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. EndoBarrier® Gastrointestinal Liner for obesity.2010
- [5] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung.2013; Version 1.0
- [6] Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Adipositaschirurgie, Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin. Chirurgie der Adipositas. S3-Leitlinie.2010
- [7] Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas".2014; AWMF-Register Nr. 050/001
- [8] Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. OPS Änderungsvorschlag 2014.2013; online 03.12.13: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/ops/vorschlaege/vorschlaege2014/010-endobiliodigdivers-schepp.pdf>
- [9] Fischer, S., Zechmeister-Koss, I., Huic, M. Duodenojejunal bypass liner bei Adipositas mit/ohne Diabetes Mellitus Typ 2.2013; Decision Support Dokument Nr. 67. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment
- [10] Flegal, K.M., Kit, B.K., Orpana, H., Graubard, B.I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. J Am Med Assoc, 2013; 309 (1): 71-82
- [11] Gersin, K.S., Rothstein, R.I., Rosenthal, R.J., Stefanidis, D., Deal, S.E.et al. Open-label, sham-controlled trial of an endoscopic duodenojejunal bypass liner for preoperative weight loss in bariatric surgery candidates. Gastrointest Endosc, 2010; 71 (6): 976-982
- [12] Health Policy Advisory Committee on Technology. EndoBarrier® gastrointestinal liner for obesity. Technology brief: update.2012
- [13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden.2013; Version 4.1 vom 28.11.13
- [14] International Diabetes Federation. Bariatric surgical and procedural interventions in the treatment of obese patients with Type 2 Diabetes. A position statement from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention.2011
- [15] Koehestanie, P., de, J.C., Berends, F.J., Janssen, I.M., Bouvy, N.D.et al. The Effect of the Endoscopic Duodenal-Jejunal Bypass Liner on Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus, a Multicenter Randomized Controlled Trial. Ann Surg, 2014; ePub DOI: 10.1097/SLA.0000000000000794
- [16] Mechanick, J.I., Youdim, A., Jones, D.B., Timothy, G.W., Hurley, D.L.et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Surg Obes Relat Dis, 2013; 9 (2): 159-191
- [17] National Horizon Scanning Centre. Endobarrier® for type 2 diabetes mellitus with obesity. Update.2012
- [18] National Institute for Health and Clinical Excellence. Implantation of a duodenal-jejunal bypass sleeve for the management of obesity.2013; online Juli 2013: <http://guidance.nice.org.uk/IP/986>

- [19] Patel, S.R., Hakim, D., Mason, J., Hakim, N. The duodenal-jejunal bypass sleeve (EndoBarrier Gastrointestinal Liner) for weight loss and treatment of type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis*, 2013; 9 (3): 482-484
- [20] Rodriguez, L., Reyes, E., Fagalde, P., Oltra, M.S., Saba, J.et al. Pilot clinical study of an endoscopic, removable duodenal-jejunal bypass liner for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2009; 11 (11): 725-732
- [21] Schouten, R., Rijs, C.S., Bouvy, N.D., Hameeteman, W., Koek, G.H.et al. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg*, 2010; 251 (2): 236-243
- [22] Siegel, E., Kähler, G., Schepp, W. Positionspapier der Fachgesellschaften zur Anwendungsempfehlung der endoskopischen biliodigestiven Diversion in Deutschland - DDG/DGAV/DGVS -. *Z Gastroenterol*, 2014; 52 (6): 606-612
- [23] Sozialmedizinische Expertengruppe Methoden- und Produktbewertung (SEG 7) der MDK-Gemeinschaft. Begutachtungsleitfaden Bariatrische Chirurgie (Adipositaschirurgie) bei Erwachsenen.2009
- [24] Swidnicka-Siergiejko, A., Wroblewski, E., Andrzej, D. Endoscopic treatment of obesity. *Can J Gastroenterol*, 2011; 25 (11): 627-633
- [25] Tarnoff, M., Rodriguez, L., Escalona, A., Ramos, A., Neto, M.et al. Open label, prospective, randomized controlled trial of an endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve versus low calorie diet for pre-operative weight loss in bariatric surgery. *Surg Endosc*, 2009; 23 (3): 650-656
- [26] Verdum, F.J., Schouten, R., Greve, J.W., Koek, G.H., Bouvy, N.D. An update on less invasive and endoscopic techniques mimicking the effect of bariatric surgery. *J Obes*, 2012; 2012: 597871

## 11 Anhang

### Literaturrecherche

#### Primärrecherche 2013

##### Recherche in den „NHS CRD-Datenbanken“

Datum	12.06.13
Datenbank(en)	DARE, NHS EED, HTA ( <a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd/">http://www.york.ac.uk/inst/crd/</a> )

##### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(endobarrier)	1
2	(duodenal jejunal bypass)	1
3	(gastrointestinal liner)	0
4	(endoscopic duodenal-jejunal bypass)	0
5	(endoscopic device OR endoscopic devices)	2
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4
7	(diabetes OR obesity OR adiposity OR adiposis)	3794
8	#6 AND #7	2
9	(#8) FROM 2005 TO 2013	2

##### Recherche in PubMed

Datum	12.06.13
Datenbank(en)	NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> )

##### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	endobarrier	8
2	duodenal jejunal bypass	294
3	gastrointestinal liner	17

4	endoscopic duodenal-jejunal bypass	21
8	"endoscopic device" OR "endoscopic devices"	145
9	((((endobarrier) OR duodenal jejunal bypass) OR gastrointestinal liner) OR endoscopic duodenal-jejunal bypass) OR ("endoscopic device" OR "endoscopic devices")	448
14	diabetes OR obesity OR adiposity OR adiposis	577393
15	(((((endobarrier) OR duodenal jejunal bypass) OR gastrointestinal liner) OR endoscopic duodenal-jejunal bypass) OR ("endoscopic device" OR "endoscopic devices")) AND (diabetes OR obesity OR adiposity OR adiposis)	145
16	((#15) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2005"[Date - Publication] : "2013"[Date - Publication])	104
17	animals[mesh] NOT humans[mesh]	3788282
18	((((#15) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2005"[Date - Publication] : "2013"[Date - Publication]))) NOT (animals[mesh] NOT humans[mesh])	75
20	randomized controlled trial[pt]	344964
21	controlled clinical trial[pt]	85661
22	controlled clinical trials as topic[mesh]	89309
23	random*[tiab]	658899
24	placebo[tiab]	149279
25	((((randomized controlled trial[pt]) OR controlled clinical trial[pt]) OR controlled clinical trials as topic[mesh]) OR random*[tiab]) OR placebo[tiab]	901975
26	(((((#15) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2005"[Date - Publication] : "2013"[Date - Publication]))) NOT (animals[mesh] NOT humans[mesh])) AND (((((randomized controlled trial[pt]) OR controlled clinical trial[pt]) OR controlled clinical trials as topic[mesh]) OR random*[tiab]) OR placebo[tiab])	14
27	meta-analysis as topic[mesh]	12600
28	review literature as topic[mesh]	6719
29	meta-analysis[pt]	38977
30	meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab]	54126
31	medline[tiab]	51706
33	systematic review[tiab]	39452
34	(((((meta-analysis as topic[mesh]) OR review literature as topic[mesh]) OR meta-analysis[pt]) OR (meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab])) OR medline[tiab]) OR systematic review[tiab]	129925
35	(((((#15) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2005"[Date - Publication] : "2013"[Date - Publication]))) NOT (animals[mesh]	2

	NOT humans[mesh])) AND ((((((meta-analysis as topic[mesh]) OR review literature as topic[mesh]) OR meta-analysis[pt]) OR (meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab])) OR medline[tiab]) OR systematic review[tiab])	
36	(((((#15) AND ("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2005"[Date - Publication] : "2013"[Date - Publication]))) NOT (animals[mesh] NOT humans[mesh])) AND (((((randomized controlled trial[pt]) OR controlled clinical trial[pt]) OR controlled clinical trials as topic[mesh]) OR random*[tiab]) OR placebo[tiab])) OR ((((((#15) AND ("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2005"[Date - Publication] : "2013"[Date - Publication]))) NOT (animals[mesh] NOT humans[mesh])) AND ((((((meta-analysis as topic[mesh]) OR review literature as topic[mesh]) OR meta-analysis[pt]) OR (meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab])) OR medline[tiab]) OR systematic review[tiab]))	16

Schritt 20-25: Medline Suchfilter CTs (spezifischer) (basierend auf Cochrane (2008 revision: sensitivity- and precision-maximizing version) updated March 2011, (Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. New York: Wiley; 2008. S. 95-150) und PubMed)

Schritt 27-34: Medline systematische Reviews Suchfilter (spezifischer) (basierend auf CRD (Strategy 2.2), health-evidence.ca (systematic review methodology filter) und Montori (balanced query, sp>sn) in: Lee E, An optimal search filter for retrieving systematic reviews and meta-analyses. BMC Medical Research Methodology 2012, 12:51)

### Recherche in Dimdi (Cochrane, INAHTA)

Datum	12.06.13
Datenbank(en)	CCTR93, CDSR93, INAHTA ( <a href="http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html">http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html</a> )

### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	CCTR93 CDSR93 INAHTA	718371
2	FT=endobarrier	4
3	FT=duodenal jejunal bypass	4
4	FT=gastrointestinal liner	2
5	FT=endoscopic duodenal-jejunal bypass	1
6	FT=("endoscopic device" ; "endoscopic devices" )	4
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	9
8	FT=(diabetes ; obesity ; adiposity ; adiposis )	25997
9	7 AND 8	6
10	9 AND PY=2005 to 2013 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)	6

**Recherche nach laufenden Studien**

Datum	12.06.13
Datenbank(en)	Clinical Trials ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a> ) WHO ICTRP ( <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> )

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	endobarrier	22

**Aktualisierung 2014****Recherche in den „NHS CRD-Datenbanken“**

Datum	24.11.14
Datenbank(en)	DARE, NHS EED, HTA ( <a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd/">http://www.york.ac.uk/inst/crd/</a> )

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(endobarrier)	1
2	(duodenal jejunal bypass)	3
3	(gastrointestinal liner)	0
4	(endoscopic duodenal-jejunal bypass)	0
5	(endoscopic device OR endoscopic devices)	2
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6
7	(diabetes OR obesity OR adiposity OR adiposis)	4516
8	#6 AND #7	4
9	(#8) FROM 2013 TO 2014	2

**Recherche in PubMed**

Datum	24.11.14
Datenbank(en)	NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> )

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	endobarrier	12
2	duodenal jejunal bypass	353
3	gastrointestinal liner	25
4	endoscopic duodenal-jejunal bypass	34
5	"endoscopic device" OR "endoscopic devices"	167
6	((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5	530
7	diabetes OR obesity OR adiposity OR adiposis	646699
8	(#6) AND #7	194
9	animals[mesh] NOT humans[mesh]	3949259
10	(#8) NOT #9	143
11	((#10) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2014"[Date - Publication] : "2014"[Date - Publication])	26

**Recherche in DIMDI (Cochrane)**

Datum	24.11.14
Datenbank(en)	CCTR93, CDSR93, INAHTA ( <a href="http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html">http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html</a> )

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	Datenbankauswahl: CCTR93, CDSR93, INAHTA	829818
2	FT=endobarrier	4
3	FT=duodenal jejunal bypass	8

4	FT=gastrointestinal liner	2
5	FT=endoscopic duodenal-jejunal bypass	1
6	FT=("endoscopic device" ; "endoscopic devices" )	6
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	15
8	FT=(diabetes ; obesity ; adiposity ; adiposis )	34091
9	7 AND 8	11
10	CT D animals NOT CT D humans	1092
11	9 NOT 10	11
12	11 AND PY=2012 to 2014 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)	2

#### Recherche nach laufenden Studien

Datum	24.11.14
Datenbank(en)	Clinical Trials ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a> ) WHO ICTRP ( <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> )

#### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	endobarrier	29