



IQWiG-Berichte – Nr. 1654

Magnetische Sphinkter- Augmentation bei gastro- ösophagealer Refluxkrankheit

Potenzialbewertung

Auftrag: E21-06
Version: 2.0
Stand: 28.01.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Magnetische Sphinkter-Augmentation bei gastro-ösophagealer Refluxkrankheit

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.09.2021

Interne Auftragsnummer

E21-06

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simone Ohlwein
- Ulrich Grouven
- Thomas Jakubeit
- Julia Kreis
- Marie Kumpf
- Ulrike Lampert
- Stefan Sauerland

Schlagwörter: Laparoskopie, Ösophagussphinkter – Unterer, Gastroösophagealer Reflux, Potenzialbewertung

Keywords: Laparoscopy, Esophageal Sphincter – Lower, Gastroesophageal Reflux, Assessment of Potential

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der Antragsunterlagen	2
2.1 Fragestellung	2
2.1.1 Darlegung des Antragstellers	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	4
2.2 Informationsbeschaffung	6
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	6
2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers.....	6
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	7
2.2.2 Suche in Studienregistern.....	7
2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers.....	7
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	7
2.2.3 Studienselektion	7
2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers.....	7
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	7
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	7
2.3 Studienliste	7
2.3.1 Darlegung des Antragstellers	7
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	9
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	13
2.4.1 Darlegung des Antragstellers	13
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	16
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials	18
2.5.1 Darlegung des Antragstellers	18
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	18
2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	19
2.6.1 Darlegung des Antragstellers	19
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	20

3	Potenzialbewertung	23
4	Eckpunkte einer Erprobungsstudie	24
4.1	Darlegung des Antragstellers	24
4.2	Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	24
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	27
6	Literatur	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Antragsteller
BMI	Body-Mass-Index
LF	laparoskopische Fundoplicatio
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	Gastro-(o)esophageal Reflux Disease (gastroösophageale Refluxkrankheit)
GCP	Good clinical Practice
HRQL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSA	magnetische Sphinkter-Augmentation
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UÖS	unterer ösophagealer Sphinkter
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Ösophagus-Sphinkter-Augmentation bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 17.09.2021 übermittelt.

Die Magnetische Sphinkter-Augmentation (MSA) dient laut Antragsteller (AS) dazu, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten einer fortgeschrittenen und nachgewiesenen GERD infolge eines insuffizienten unteren ösophagealen Sphinkters, GERD-Symptome zu reduzieren und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erhöhen (Population A). Eine weitere Zielgruppe sind Patientinnen und Patienten die aufgrund einer Voroperation an Magen (z. B. Magenbypass oder Schlauchmagenbildung) oder Speiseröhre nicht für die bei Population A indizierte Vergleichsintervention der laparoskopischen Fundoplicatio (LF) infrage kommen (Population B).

Für die Bewertung standen insgesamt 57 abgeschlossene Primärstudien zur Verfügung, davon 1 retrospektive vergleichende Studie zu dem für Population B relevanten Vergleich, 10 nicht randomisierte vergleichende Studien basierend auf zu dem für Population A relevanten Vergleich sowie zusätzlich 9 Metaanalysen, davon 7 zu dem für Population A und 2 zu dem für Population B relevanten Vergleich.

Population A (Vergleich MSA versus LF)

Zur Bewertung der MSA im Vergleich zur LF lagen Ergebnisse aus 1 Metaanalyse vergleichender Kohortenstudien und Ergebnisse einer (in der Metaanalyse enthaltenen) prospektiven Kohortenstudie zu späteren Auswertungszeitpunkten vor. Als patientenrelevante Endpunkte wurden gesundheitsbezogene Lebensqualität, Komplikationen im Sinne von unerwünschten Ereignissen und postoperative Morbidität, gemessen an der Krankenhausverweildauer, berichtet.

Auf Basis der eingereichten Unterlagen lässt sich bei Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener GERD und unzureichend wirksamer maximaler konservativ-medikamentöser Refluxtherapie ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, das sich über eine möglicherweise geringere postoperative Komplikationsrate mit besserem Erhalt der Fähigkeit aufzustoßen und zu erbrechen sowie eine möglicherweise geringere postoperative Morbidität mit kürzerer Krankenhausverweildauer begründet.

Eine mittelgroße randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von MSA und LF wäre erforderlich, um einen Unterschied in der postoperativen Komplikationsrate bzw. postoperativen Morbidität unter Berücksichtigung einer Nichtunterlegenheit für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nachweisen zu können.

Population B (Vergleich MSA versus andere operative Verfahren)

Für die Bewertung der MSA im Vergleich zu anderen operativen Verfahren lagen Ergebnisse aus 1 retrospektiven vergleichenden Studie vor. In dieser Studie wurden nach vorheriger Schlauchmagenbildung die MSA und der Roux-en-Y-Magenbypass verglichen. Als patientenrelevante Endpunkte wurden Komplikation im Sinne von unerwünschten Ereignissen und postoperative Morbidität, gemessen an der Krankenhausverweildauer, erneuten Hospitalisierung sowie am Gewichtsverlust, berichtet. Allerdings unterschieden sich beide Gruppen im präoperativen BMI deutlich und es gab keine Adjustierung der Analysen hinsichtlich dieser Störvariable. Folglich erscheint es wahrscheinlich, dass die statistisch signifikanten Unterschiede hierauf zurückzuführen sind.

Für Patientinnen und Patienten, die eine andere Voroperation als eine Schlauchmagenbildung erhalten haben, waren die Angaben zur Vergleichsintervention nicht hinreichend: Weder hat der AS die Vergleichsintervention benannt, noch lässt sie sich aus der vorlegten Evidenz erkennen.

Auf Basis der eingereichten Unterlagen lässt sich für die MSA bei Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener GERD und unzureichend wirksamer maximaler konservativ-medikamentöser Refluxtherapie (so wie für Population A beschrieben), die aber aufgrund einer Voroperation an Magen oder Speiseröhre nicht für eine LF infrage kommen, kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative erkennen.

Aus diesem Grund werden für die beantragte Methode in Population B keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konkretisiert.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Magnetische Sphinkter-Augmentation (MSA) bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 17.09.2021 übermittelt wurde.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die Potenzialbewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1]. Weitere Informationen zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Es wurde eine Version 2.0 erstellt, die die folgenden Änderungen enthält:

- Für die Bewertung der MSA bei Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund einer Voroperation eine Fundoplicatio nicht infrage kommt (Population B), wurden statt der maximalen konservativ-medikamentösen Therapie andere operative Verfahren als angemessene Vergleichsintervention herangezogen.

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Potenzialbewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur der Antragsunterlagen werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des Antragstellers (AS) zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. In Kapitel 3 wird die Schlussfolgerung hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials dargelegt / gezogen. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf den Antrag beziehen, ist der betroffene Abschnitt des Antrags (I bis V) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis V beziehen sich auf die vorliegende Potenzialbewertung.

2 Bewertung der Antragsunterlagen

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Der AS benennt als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet eine GERD, die entweder mit „therapierefraktären Symptomen“ oder mit „Funktionsdefekten und Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt“ assoziiert ist (Abschnitt II.4, S. 11). Mit Verweis auf die deutsche Gebrauchsanleitung spezifiziert der AS die Zielpopulation als diejenigen Patientinnen und Patienten, „bei denen eine pathologische GERD mit abnormalen pH-Werten diagnostiziert wurde und die trotz der maximalen medikamentösen Refluxtherapie weiterhin chronische GERD-Symptome aufweisen“ (Abschnitt II.4, S. 11 und IV1.1, S. 25f). Darüber hinaus beschreibt der AS Patientinnen und Patienten „nach bariatrischen Magenbeipass Operationen“, für „die eine Fundoplicatio nicht infrage kommt“ und „die auf eine doppelte PPI-Therapie nicht ansprechen“, als mögliche Zielgruppe (Abschnitt IV.1.7, S. 113).

Als kontraindiziert für die antragsgegenständliche Methode nennt der AS Patientinnen und Patienten, „die aufgrund eines Verdachts auf oder bekannter Allergien gegen Titan, Edelstahl, Nickel oder eisenhaltige Materialien für das Tragen von Implantaten ungeeignet sind“ (Abschnitte II.4, S. 11 und IV1.1, S. 25f). In der in Abschnitt III.1e zitierten technischen Gebrauchsanweisung wird unter Vorsichtsmaßnahmen darauf hingewiesen, dass „die Sicherheit und Wirksamkeit des LINX-Reflux-Managementsystems“ (...) z. B. „in Patienten mit Barrett-Ösophagus oder einer Grad C oder D (Los Angeles Einstufung) oder Grad IV (Savary-Miller) Ösophagitis“ sowie „in Patienten mit schweren Motilitätsstörungen nicht evaluiert“ wurde. Darüber hinaus ist der Einsatz der gegenständlichen Methode „in Patienten mit einer Hiatushernie > 3 cm nicht evaluiert“ und „sollte auf der Grundlage der individuellen Anamnese und dem Schweregrad der Symptome erwogen werden“. Weiterhin führt der AS einige Krankheitskonstellationen auf, für welche die „Sicherheit und Wirksamkeit“ der antragsgegenständlichen Methode „nicht nachgewiesen“ sei: „Sklerodermie“, „vermuteter oder bestätigter Speiseröhren- oder Magenkrebs“, vorhergehende Operation an Speiseröhre oder Magen, Ösophagusmotilitätsstörungen, „Dysphagie häufiger als einmal pro Woche innerhalb der letzten 3 Monate“, „Speiseröhrenstriktur oder schwere Anomalien der Ösophagusanatomie“ oder „Ösophagus- oder Fundusvarizen“ (Abschnitt III.1e, S. 13).

Das eingereichte CE-Zertifikat bezieht sich auf die Anwendung des Medizinprodukts bei der Behandlung von Verdauungs Erkrankungen.

Intervention

Der AS benennt als Intervention die „magnetische Ösophagussphinkter Augmentation (...) beruhend auf dem LINX Reflux-Managementsystem“. Das System umfasse 2 Komponenten:

das Größenbestimmungsinstrument sowie das Implantat. Bei dem Implantat handle es sich laut AS um eine „Kette aus Titanperlen mit Neodym-Eisen-Bor Dauermagnetkern, welche (...) um den unteren Ösophagussphinkter gelegt werden und damit dessen Verschluss verstärkt“. Während des laparoskopischen Eingriffs werde zunächst das Größenbestimmungsinstrument „rund um den frei liegenden äußeren Muskel gelegt“. Anschließend werde „die Größe des Ösophagus gemessen und ein entsprechend großes LINX-System ausgewählt“: Die Kette sei verfügbar mit 13, 14, 15, 16 oder 17 Perlen, „um den jeweiligen anatomischen Größenverhältnissen gerecht werden zu können“ (Abschnitt III.1e, S. 12f). Das Implantat werde „durch einen Trokar mit einem Innendurchmesser von mindestens 10 mm“ eingeführt und an die zuvor gemessene Stelle gelegt. Nachdem die Enden der Ketten verschlossen werden, schließe sich die Kette durch magnetische Anziehung.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Der AS benennt als Vergleichsintervention beziehungsweise als Standardtherapie die laparoskopisch durchgeführte Fundoplicatio (LF), welche der „Bildung einer Manschette aus dem Magenfundus um den kaudalen Abschnitt der Speiseröhre“ entspricht (Abschnitt II.4, S. 10). Die LF werde in Abhängigkeit vom Grad der Ummantelung in verschiedenen Varianten durchgeführt, „sowohl in der klassischen vollständigen Ummantelung (360°) nach Nissen-Rossetti als auch in verschiedenen partiellen Varianten“, z. B. als Toupet Fundoplicatio. Die Fundoplicatio mit ihren verschiedenen Varianten habe sich „als minimalinvasives, laparoskopisches Referenzverfahren etabliert“ (Abschnitt II.4, S. 10).

Im Kontext der Literaturrecherche, Ergebnisdarstellung und der zusammenfassenden Bewertung nennt der AS als Vergleichsintervention neben der LF auch die doppelte PPI(Protonenpumpeninhibitoren)-Gabe (Abschnitt IV.1.2). Die Gabe von PPI wird an anderer Stelle als „initiale und bei typischer klinischer Symptomatik indizierte pharmakologische Therapie“ beschrieben, welche „die zentrale primäre und auch alle invasiven Maßnahmen flankierende Säule der GERD-Behandlung“ darstellt. Es sei „gängige Praxis, Beschwerden über anhaltenden Reflux mit erhöhten PPI-Dosen zu behandeln, selbst wenn die Patienten auf einmal tägliche PPI nicht ansprechen“ (Abschnitt II.4, S. 10).

Für Patientinnen und Patientinnen nach einer bariatrischen Operation beschreibt der AS, dass „die Fundoplicatio als Therapie der GERD nicht geeignet ist, bzw. nicht infrage kommt“, weil aufgrund „der veränderten Anatomie“ der Magenfundus nicht verfügbar sei (Abschnitt IV.1.7, S. 107). Für diese existiere abgesehen von der doppelten PPI-Gabe, die „wenig sinnvoll“ sei, „derzeit keine etablierte Behandlungsmethode“ (Abschnitt IV.1.7, S. 113). Allerdings nennt der AS nach Schlauchmagenbildung die Konversion zum Magenbypass als Option (Abschnitt IV.1.7, S. 107).

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Der AS benennt als zu erwartenden patientenrelevanten Nutzen

- im Zusammenhang mit dem „Patientennutzen Lebensqualität“, dass die Patientinnen und Patienten im Gegensatz zur LF „gleich nach der OP wieder normal essen“ können sowie das reduzierte Risiko für „mögliche(n) Komplikationen einer Fundoplicatio“ wie zum Beispiel „chronische(s) Völlegefühl und Meteorismus“, sowie die „Unfähigkeit aufzustoßen (...) und (...) zu erbrechen (wenn notwendig)“ (Abschnitte II.2, S. 8 und IV.1.1c, S. 26). Neben der Lebensqualität wird auch die Patientenzufriedenheit als Kriterium erwähnt. An anderer Stelle wird eine Reduktion der „mit der GERD verbundenen Symptome“ als Behandlungsziel genannt (Abschnitt II.2, S. 7). Hierunter seien „Sodbrennen, Aufstoßen, Regurgitation von Mageninhalt, Husten, usw.“ zu verstehen (Abschnitte II.4, S. 9), wobei ein enger Zusammenhang zur Lebensqualität bestehe. Zusätzlich wird die Reduktion der postoperativen PPI-Einnahme sowie der De-Meester-Score aufgeführt (Abschnitt IV.1.2).
- Darüber hinaus sei die „Optimierung der Behandlung“ insofern zu erwarten, als dass die antragsgegenständliche Methode im Gegensatz zur LF in ihren verschiedenen Varianten ein „einfach durchzuführendes standardisiertes Verfahren“ darstelle, welches „schnell erlernt werden kann und zu zuverlässigen Ergebnissen führt“ (Abschnitte II.2, S. 8 und IV.1.1c, S. 26).
- Des Weiteren erfordere die antragsgegenständliche Methode eine „geringere Invasivität“ im Vergleich zur LF. Letztere sei durch die chirurgische Präparation des Magens und Bildung einer Manschette „ein deutlich traumatischerer Eingriff“, der „deutlich aufwendiger“ sei (Abschnitte II.2, S. 8 und IV.1.1c, S. 26). An anderer Stelle werden die Operationszeit und die Dauer des Klinikaufenthalts genannt (Abschnitt IV.1.2).
- Die antragsgegenständliche Methode sei darüber hinaus „revidierbar“ und als „relativ einfacher Eingriff“ durchführbar. Im Gegensatz dazu sei eine „Revision der Fundoplicatio mit einhergehender anatomischer Rekonstruktion deutlich aufwendiger“ (Abschnitte II.2, S. 8 und IV.1.1c, S. 26).
- Der „Patientennutzen Standardverfahren“ spiegele sich durch die Standardisierung des antragsgegenständlichen Verfahrens über die „größere Routine und Sicherheit des Operateurs (...) bei einer größeren Verbreitung der Methode“ in einer „geringeren Komplikationsrate und damit verbunden geringen Re-operationen“ wider (Abschnitte II.2, S. 8 und IV.1.1c, S. 26). Als Beispiel für Komplikationen werden Dilatation bei schwerer Dysphagie genannt (Abschnitt IV.1.2).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Den Ausführungen des AS wird weitgehend gefolgt.

Demnach ist die antragsgegenständliche Methode indiziert bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer anhand pH-Metrie nachgewiesenen GERD infolge einer Schwäche oder

Insuffizienz des unteren ösophagealen Sphinkters (UÖS), die trotz maximalen verhaltenspräventiven Maßnahmen (Gewichtsreduktion, Nahrungsumstellung, Schlafen mit erhöhtem Kopfende des Bettes, etc.) und maximaler medikamentöser Refluxtherapie entweder weiterhin unter GERD-Symptomen leiden oder bereits eine GERD-assoziierte Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt erlitten haben (im Bericht fortan als Population A bezeichnet, Abschnitte II.4, S. 11 und IV.1.1, S. 25f).

Eine weitere Zielgruppe sind Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener GERD und unzureichend wirksamer maximaler konservativ-medikamentöser Refluxtherapie (so wie für Population A beschrieben), die aber aufgrund einer Voroperation an Magen oder Speiseröhre nicht für eine Fundoplicatio infrage kommen. Diese Patientengruppe (im Bericht fortan als Population B bezeichnet) umfasst unter anderem wie vom AS beschrieben Patientinnen und Patienten, die eine bariatrische Voroperation erhalten haben. Wie vom AS korrekt dargestellt zählen zu den häufigsten bariatrischen Voroperationen die Schlauchmagenbildung (Sleeve-Gastrektomie) und der proximale Roux-en-Y Magenbypass [2,3]. Der AS hat Studien mit Patientinnen und Patienten eingereicht, die eine Schlauchmagenbildung, einen Magenbypass oder einen duodenalen Switch als bariatrische Voroperation erhalten haben. Allerdings konnte nur 1 Studie für die vorliegende Bewertung herangezogen werden, in der alle Patientinnen und Patienten nach vorheriger Schlauchmagenbildung als bariatrische Voroperation entweder eine MSA oder einen Magenbypass als Vergleichsintervention erhalten haben (siehe Abschnitt 2.3.2). Zu anderen Voroperationen waren die Angaben des AS zur Vergleichsintervention für die vorliegende Bewertung nicht hinreichend, sodass sich hieraus kein Potenzial ergeben konnte. Daher wird im Folgenden die weitere Potenzialbewertung zu Population B mit Voroperationen allein auf Patientinnen und Patienten nach einer Schlauchmagenbildung begrenzt.

Intervention

Den Aussagen des AS zur Intervention wird gefolgt. Als Kernmerkmale der Methode können die folgenden festgehalten werden:

- Über einen laparoskopischen Eingriff wird ein flexibles, ringförmiges Implantat um den unteren Ösophagussphinkter gelegt und
- dieses Implantat unterstützt über seine magnetischen Anziehungskräfte die Verschlussfunktion des unteren Ösophagussphinkters in physiologischer Weise.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Den Angaben des AS in den Abschnitten II. IV.1.1 und IV.1.7 wird gefolgt.

Für die 2 Populationen ergeben sich folgende Vergleichsinterventionen:

Für Population A ist die LF die angemessene Vergleichsintervention. Dagegen erscheint die zusätzlich vom AS genannte doppelte PPI-Gabe als Vergleichsintervention hier nicht sinnvoll. Die doppelte PPI-Gabe bzw. eine maximale konservativ-medikamentöse Therapie ist gemäß

Leitlinien innerhalb der Therapiekaskade eine Stufe vor einer invasiven Therapie empfohlen [4]. Erst wenn die konservative Therapie ausgereizt bzw. kontraindiziert ist, wird eine chirurgische Behandlung empfohlen [4].

Auch wenn für Population B keine LF infrage kommt, stehen andere operative Verfahren zur Verfügung: Insbesondere für die von persistierenden oder de novo GERD-Symptomen betroffenen Patientinnen und Patienten nach einer Schlauchmagenbildung wird der Magenbypass empfohlen [5,6].

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Den Ausführungen des AS folgend können die folgenden, teilweise ergänzten Endpunkte als patienten- und damit direkt bewertungsrelevant angesehen werden:

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- GERD-bezogene Symptome, insbesondere Sodbrennen, Regurgitationen (saures Aufstoßen), Halsschmerzen, Husten und Fremdkörpergefühl im Hals
- Komplikationen (im Sinne von unerwünschten Ereignissen [UEs]), insbesondere Dysphagie, Unfähigkeit aufzustoßen oder zu erbrechen, Meteorismus (Blähungen) und Re-Operation
- postoperative Morbidität, insbesondere die postoperative Krankenhausverweildauer, die Fähigkeit wieder essen zu können und die Rückkehr zu normalen Alltagsaktivitäten

Allenfalls als Surrogatendpunkte einzuordnen sind die postoperative PPI-Einnahme, der De-Meester-Score oder andere endoskopische pH-Messungen, die Patientenzufriedenheit, die Operationszeit, sowie die schnelle Erlernbarkeit, die einfache Durchführbarkeit, die Invasivität und die Reversibilität des Eingriffs. Sofern auf Basis der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten eine Bewertung der Methode möglich ist, werden diese Endpunkte nicht weiter berücksichtigt.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben des AS zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitte IV.1.2, IV.1.3, IV.4.1 und IV.4.2) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in bibliografischen Datenbanken gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die im Antrag dargestellte Recherche ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in Studienregistern gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Der AS gibt an, aufgrund technischer Schwierigkeiten im ICTRP Search Portal, nur eine Suche mit dem Suchbegriff „LINUX“ durchgeführt zu haben. Da das Register seit über 1 Jahr große Performanceprobleme hat und wechselnde Suchoberflächen anbietet, ist dies nachvollziehbar. Des Weiteren gibt der AS an, eine frühere Suche im ICTRP Search Portal durchgeführt zu haben, die er aber nicht dokumentiert hat. Eine Überprüfung der Suche im ICTRP Search Portal war damit nicht abschließend möglich.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS legt das Vorgehen der Studienselektion für die bibliografische Recherche und die Studienregistersuche dar (Abschnitte IV.1.2 und IV.1.3, S. 26 bis 31).

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die vorgenommene Studienselektion ist nachvollziehbar. Es ist davon auszugehen, dass aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche und der Suche in Studienregistern die relevanten Studien vollständig selektiert wurden.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Obwohl eine abschließende Prüfung des ICTRP Search Portals nicht möglich war, erscheint die Recherche insgesamt geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

2.3 Studienliste

2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Studienliste sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

Die Studienliste des AS umfasste insgesamt 57 abgeschlossene, 5 laufende und 1 abgebrochene Primärstudie(n) und zusätzlich 9 Metaanalysen (Abschnitt IV.1.4, S. 32 bis 49).

Da für die Bewertung des Potenzials – bezogen auf Fragestellung A – die Metaanalyse Skubleny 2017 [7] und die aktuellste Publikation zur Studie Riegler 2015 [8], sowie – bezogen auf Fragestellung B – die retrospektive vergleichende Studie Bellorin 2020 [9] herangezogen wurden, wird auf eine Beschreibung der übrigen vom AS dargelegten Studien verzichtet. Die Gründe für das Heranziehen und Nichtheranziehen der Studien werden im folgenden Kommentar-Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Abgeschlossene Studien

Fragestellung A (Vergleich MSA versus LF)

Die Metaanalyse Skubleny 2017 zum Vergleich MSA versus LF wurde vom AS der Evidenzstufe III zugeordnet.

Die Metaanalyse beziehe sich auf „drei Studien mit unabhängigen Patientendatensätzen von Riegler 2015, Sheu 2015 und Warren 2016“ (Abschnitt IV.1.7, S. 104). Die „Qualität der eingeschlossenen Studien wurde“ laut Antragsteller „anhand des Methodischen Index für nicht randomisierte Studien bewertet“. „Alle drei eingeschlossenen Studien“ „wurden als qualitativ hochwertig“ eingestuft (Abschnitt IV.1.7, S. 105f). Skubleny 2017 schloss insgesamt „688 Patienten“, von denen für die LF 244 und für die MSA „383 für die Nachverfolgung zur Verfügung“ standen (Abschnitt IV.1.7, S. 106). Die „mittlere Dauer der Nachverfolgung lag bei LF zwischen 7 und 16 Monaten und bei MSA zwischen 7 und 12 Monaten“ (Abschnitt IV.1.7, S. 106). Die Basischarakteristika der Behandlungsgruppen waren „weitestgehend vergleichbar“, wobei hinsichtlich Hiatushernien „bei 69,6 % der LF-Patienten mit einer mittleren Größe von 2 cm angegeben wurde, verglichen mit 68,7 % der MSA-Patienten mit einer mittleren Herniengröße von 1 cm“ (Abschnitt IV.1.7, S. 106). Als Endpunkte der Metaanalyse nennt der AS den „GERD-HRQL Index“, die „Fähigkeit zum Aufstoßen“ und „zum Erbrechen“, „Völlegefühl bzw. Meteorismus“, „keine PPI-Einnahme“, „Zufriedenheit mit der Prozedur“, „Bereitschaft den Eingriff wieder machen zu lassen“ sowie „Dilatation wegen Dysphagie“ und „Operationszeit“ (Abschnitt IV.1.7, S. 106f und Tabelle 20).

Bei der abgeschlossenen Studie Riegler 2015 handelt es sich um eine als Evidenzstufe Iib gekennzeichnete „prospektiv, multizentrisch angelegte Beobachtungs-Registerstudie mit 22 Behandlungszentren aus vier Ländern Europas“ und „abschließenden Daten für 1, 2 und 3 Jahre Nachbeobachtung von 465 MSA und 166 Patienten“ (Abschnitt IV.1.7, S. 101). Hinsichtlich der Zuteilung der Patientinnen und Patienten in die Behandlungsgruppen bemerkt der AS, dass „schwerere Erkrankungen der LF-Kohorte zugeordnet“ wurden (Abschnitt IV.1.7, S. 101). Als Endpunkte nennt der AS „mittlere[n] GERD-HRQL-Werte“, die „Zufriedenheit mit der momentanen Situation“, „GERD-bedingte Schlafstörungen“, postoperative Anteile zur „Fähigkeit aufzustoßen“, „zu erbrechen wenn nötig“, „Notwendigkeit für PPI Therapie“, „Dysphagie-Werte“, „intraoperative[n] und operationsbedingte[n] Komplikationen“, die „Bereitschaft den Eingriff wieder vornehmen zu lassen“ (Abschnitt IV.1.7, S. 101ff und

Tabelle 18), sowie den „Anteil Patienten mit Klinikaufenthalt < 24 h und > 48 h“ (Abschnitt IV.1.5, Tabelle 12, S. 74).

Fragestellung B (Vergleich MSA versus andere operative Verfahren)

Laut AS handelt es sich bei der abgeschlossenen Studie Bellorin 2020 um eine retrospektive, monozentrische, vergleichende Kohortenstudie der Evidenzstufe III. Die 3-armige Studie wurde zwischen 2015 und 2019 in den USA durchgeführt. Von den 51 Patientinnen und Patienten erhielten 18 eine MSA, 13 eine MSA nach „robot. Sleeve Gastrectomy“ und 20 einen „Roux-en-Y gastric bypass“. Als Endpunkte nennt der AS „PPI Einnahme, intraoperative Komplikationen, Operationszeit, Verweildauer Klinik, Komplikationen“ (Abschnitt IV.1.4, S. 36).

Laufende und abgebrochene Studien

Infolge der Suche in Studienregistern beschreibt der AS 7 Studien (Abschnitt IV.1.3, S. 31), von denen er 5 Studien in die Liste der Studien der abgeschlossenen Studien (Abschnitt IV.1.4, Tabelle 5) zuordnet. Folgende laufende Studien werden darüber hinaus charakterisiert (Abschnitt IV.1.4, Tabelle 5, S. 47f).

Bei der Studie **NCT04695171** [10] handelt es sich laut AS um eine „prospektiv, multizentrisch, vergleichende Kohortenstudie“ der „Evidenzstufe IIb“, die an „4 Zentren [in den USA seit] Januar 2021“ läuft und an 450 Patientinnen und Patienten die „MSA vs. LF“ untersucht (Abschnitt IV.1.4, Tabelle 5, S. 47).

Die „prospektiv, multizentrisch, 1-armig“ konzipierte Studie **NCT01940185** [11] der „Evidenzstufe IV“ untersucht an „17 Zentren [in den] USA“ die MSA bei 200 Patientinnen und Patienten hinsichtlich vielfacher Endpunkte (Abschnitt IV.1.4, Tabelle 5, S. 47).

Des Weiteren nennt der AS 3 weitere der „Evidenzstufe IV“ zugeordnete „prospektiv, multizentrisch, 1-armig“ konzipierte Studien **NCT02429830** [12], **NCT02923362** [13], **NCT04253392** [14] mit 30 bis 2500 Patientinnen und Patienten (Abschnitt IV.1.4, Tabelle 5, S. 48).

Darüber hinaus identifizierte der AS eine „chinesische(n) Veröffentlichung“ **ChiCTR-ONC-16009512** [15], in der „erste Ergebnisse mit einem ... [der MSA] ...ähnlichen chinesischen Produkt berichtet werden“ [16]. Mangels englischer Übersetzung geht der AS nicht weiter darauf ein (Abschnitt IV.1.3, S. 31).

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Studienpool

Abgeschlossene Studien

Zur **Fragestellung A (Vergleich MSA versus LF)** wurde die Metaanalyse Skubleny 2017 [7] herangezogen, die Ergebnisse aus der Studie mit der höchsten Evidenzstufe – eine prospektive Kohortenstudie (Evidenzstufe IIb, geringe Ergebnissicherheit) – sowie 2 retrospektive

Kohortenstudien (Evidenzstufe III, sehr geringe Ergebnissicherheit) berücksichtigt. In Ergänzung wurden Ergebnisse der in der Metaanalyse enthaltenen Studie Riegler 2015 [17] zu späteren Auswertungszeitpunkten (Publikation Bonavina 2021 [8]) herangezogen, die in der Metaanalyse Skubleny 2017 nicht enthalten sind.

Weitere dargelegte Metaanalysen wurden nicht herangezogen, da sie Studien geringerer Ergebnissicherheit einschlossen (Stanak 2018 [18], Huynh 2020 [19]) oder Patientendaten mehrfach beinhalten (Guidozzi 2019 [20], Aiolfi 2018 [21], Chen 2017 [22], Schizas 2020 [23]). Die Metaanalyse Skubleny 2017 berücksichtigt 3 vergleichenden Kohortenstudien (Riegler 2015 [17], Warren 2016 [24] und Sheu 2016 [25]) zum Auswertungszeitpunkt 1 Jahr. Die im Rahmen der Metaanalyse nicht enthaltenen vergleichenden Kohortenstudien der Evidenzstufe III verwendeten die Patientendaten der Studien Riegler 2015 und Warren 2016 mehrfach (Louie 2014 [26], Asti 2016 [27], Reynolds 2015 [28], Reynolds 2016 [29]), oder verfügten über eine vergleichsweise kleine Fallzahl (Nikolic 2019 [30], Richards 2018 [31]). Eine weitere als prospektiv vergleichende Kohortenstudie (Evidenzstufe Iib) eingeordnete Publikation lag als Dissertation vor und berücksichtigt Patientendaten der Studie Riegler 2015 (Fuchs 2015 [32]). Insofern werden die Erkenntnisse der einzelnen vergleichenden prospektiven (Riegler 2015; Evidenzstufe Iib) bzw. retrospektiven (Warren 2016, Asti 2016, Reynolds 2015, Louie 2014, Nicolic 2019, Richards 2018, Sheu 2015; Evidenzstufe III) Studien in der Metaanalyse Skubleny 2017 hinreichend abgebildet und werden in der Bewertung nicht separat beschrieben. Zur herangezogenen Studie Riegler 2015 werden im Studienregister-eintrag [33] ergänzende Ergebnisse präsentiert, die in der Gesamtschau den Ergebnissen der Publikation Bonavina 2021 entsprechen und daher in der Potenzialbewertung nicht weiter adressiert werden.

Zur **Fragestellung B (MSA versus andere operative Verfahren)** wurde die retrospektive vergleichende Studie Bellorin 2020 [9] (Evidenzstufe III) für die Bewertung herangezogen. Die Metaanalysen Rausa 2020 [34] und Riva 2019 [35] wurden für die Bewertung nicht herangezogen, da sie ausschließlich Fallserien und -berichte einschlossen.

Weder für **Fragestellung A** noch für **Fragestellung B** konnte die korrekt als randomisierte kontrollierte Studie (RCT) gekennzeichnete Studie Bell 2019 (Evidenzstufe Ib) herangezogen werden, da die Vergleichsintervention aus einer maximalen konservativ-medikamentösen Therapie bestand [36,37]. Des Weiteren ließen sich 15 vom AS weitgehend inkorrekt als vergleichende Studien (Evidenzstufe Iib [38], III [39-51] oder IV [52]) gekennzeichnete Studien nicht heranziehen, da keine (geeignete) Vergleichsintervention vorlag. Weitere 30 korrekt als Fallserien oder prospektive 1-armige Studien ohne Vergleichsintervention benannten Studien zu denen Ergebnisse vorliegen, weisen eine niedrigere Evidenzstufe auf bzw. erlauben keinen Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien und wurden in der Potenzialbewertung nicht dargestellt.

Laufende, geplante und abgebrochene Studien

Der vom AS vorgenommenen Einordnung der laufenden, geplanten und abgebrochenen Studien hinsichtlich Studientyp und Evidenzstufe wird weitgehend gefolgt.

Der AS benennt 5 laufende Studien. Zu 1 mit einer Nacherhebungsdauer von 5 Jahren konzipierten 1-armigen Studie (**NCT01940185** [11]), potenziell relevant für Population A, liegen bereits Zwischenergebnisse vor (Louie 2019 [53], PMCF-Bericht). Vor dem Hintergrund des Evidenzkörpers der bereits vorliegenden Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien ist die Studie für die vorliegende Potenzialbewertung nicht weiter relevant.

Zur laufenden Studie **ChiCTR-ONC-16009512** [15], potenziell relevant für Population A, die bei 80 Patientinnen und Patienten in Shanghai die MSA u. a. hinsichtlich Lebensqualität untersucht, liegen Zwischenergebnisse mit chinesischem Volltext [16] vor. Die Studie ist ebenfalls wegen ihrer niedrigen Evidenzstufe nicht geeignet, weitere Erkenntnisse zu liefern.

2 weitere laufenden Studien (potenziell relevant für Population A: **NCT04253392** [14]; potenziell relevant für Population B: **NCT02429830** [12]) verfügen über ein 1-armiges Studiendesign und werden aufgrund der im Vergleich zu den herangezogenen Studien untergeordneten Evidenzstufe nicht in der Bewertung adressiert.

Die vom AS berichtete Studie **NCT04695171** [10], infrage kommend für Population A, untersucht die MSA im Vergleich zur LF bei Patientinnen und Patienten mit Hiatushernien > 3 cm. Damit entspricht die Zielpopulation Patientinnen und Patienten mit erweiterter Befundkonstellation, für die die MSA bislang nur unzureichend hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit geprüft wurde. Insofern ist die Studie nur eingeschränkt geeignet, Erkenntnisse für Fragestellung A zu liefern.

Die multizentrische, prospektive Studie (**NCT02923362** / ROARS [13]), potenziell relevant für Population A, vergleicht MSA mit LF bei 2500 Patientinnen und Patienten mit und ohne zusätzlicher Diagnose einer Hiatushernie, wobei beide Verfahren optional mit der Korrektur einer Hiatushernie kombiniert werden. Die Studie ist grundsätzlich geeignet, Erkenntnisse für Fragestellung A zu liefern, mit der Einschränkung, dass der Fokus auf der zusätzlichen Behandlung einer Hiatushernie zu liegen scheint.

Bei der abgebrochenen Studie (**NCT02762487** / RELIEF [54]), die für Population A infrage kam, handelt es sich um eine 1-armige Studie und wird aufgrund dessen in der Bewertung nicht berücksichtigt.

Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Fragestellung A (Vergleich MSA versus LF)

Die Zuordnung des AS der Metaanalyse Skubleny 2017 zur Evidenzstufe III wird als korrekt gewertet. Die Ergebnissicherheit beruht auf den Evidenzstufen der 3 eingeschlossenen vergleichenden Kohortenstudien, von denen 1 prospektiv (Riegler 2015) – korrekt der

Evidenzstufe IIb zugeordnet gemäß VerFO des G-BA [1] – und 2 retrospektiv (Sheu 2015, Warren 2016) – korrekt als Evidenzstufe III bezeichnet gemäß VerFO des G-BA [1] – konzipiert wurden. Die Ergebnissicherheit der prospektiven Kohortenstudie Riegler 2015 wird aufgrund fehlender adäquater Confounderkontrolle sowie einer differenziellen Zuweisung der Patientinnen und Patienten nach Schweregrad der GERD in Interventions- bzw. Vergleichsgruppe als sehr gering eingeschätzt. Die Zuweisung in Interventions- und Kontrollgruppe erfolgte insofern differenziell, als dass Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenderem Krankheitsbild wie z. B. Barrett-Ösophagus oder größeren Hiatushernien eher eine LF durchgeführt wurde, was sich in den Basischarakteristika widerspiegelt. Die Metaanalyse Skubleny 2017 basiert somit auf 3 Studien mit sehr geringer Ergebnissicherheit. Hinzu kommt ein methodisch nicht adäquates Vorgehen bei der metaanalytischen Auswertung der eingeschlossenen Studien. Insgesamt wird die Ergebnissicherheit der metaanalytischen Ergebnisse als sehr gering eingeschätzt.

Skubleny 2017 beinhaltet hinsichtlich des bewertungsrelevanten Vergleichs Daten zu 688 Patientinnen und Patienten (MSA: n = 415; LF: n = 273). Es liegen Ergebnisse zu folgenden Endpunkten zum Erhebungszeitpunkt von rund 1 Jahr (MSA: Nachbeobachtungszeit 7 bis 12 Monate, LF: Nachbeobachtungszeit 7 bis 16 Monate) vor:

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Komplikationen inklusive der Unfähigkeit aufzustoßen und zu erbrechen, Blähungen sowie Dysphagie

Bonavina 2021 berichtet aktualisierte Daten der Studie Riegler 2015 nach 3 Jahren. Die multizentrische Registerstudie mit 22 Studienstandorten in 4 Ländern (Deutschland, Großbritannien, Italien, Österreich) umfasst 631 Patientinnen und Patienten (MSA: n = 465; LF: n = 166). Es liegen Ergebnisse zu folgenden Endpunkten nach 3 Jahren vor:

- gesundheitsbezogene Lebensqualität inklusive durch GERD assoziierte Schlafstörungen
- intra- und postoperative Komplikationen, operationalisiert als Unfähigkeit aufzustoßen und zu erbrechen, operative Eingriffe und Implantatentfernung

Darüber hinaus wurde die postoperative Morbidität operationalisiert als Krankenhausverweildauer erhoben.

Fragestellung B (Vergleich MSA versus andere operative Verfahren)

Die Zuordnung des AS der retrospektiven vergleichenden Studie Bellorin 2020 zur Evidenzstufe III gemäß VerFO des G-BA [1] ist korrekt. Die qualitative Ergebnissicherheit wird als maximal sehr gering eingestuft.

Die 3-armige, monozentrische Studie Bellorin 2020 aus den USA wertete anhand einer prospektiv geführten Datenbank retrospektiv 51 Patientinnen und Patienten mit GERD aus, die zwischen 2015 und 2019 eine der 3 folgenden Behandlungen erhielten: roboterassistierte MSA

nach vorheriger Schlauchmagenbildung (n = 13), roboterassistierter Magenbypass nach vorheriger Schlauchmagenbildung (n = 20) und roboterassistierte MSA ohne vorherige bariatrische OP (n = 18). Im Folgenden wird die letztgenannte Behandlungsgruppe nicht betrachtet, da sie für die vorliegende Bewertung nicht relevant ist. Auch wenn die MSA in dieser Studie mit Roboterassistenz durchgeführt wurde, erscheinen die Ergebnisse hinreichend auf die Berichtsfragestellung übertragbar, zumal auch im Vergleichsarm der Roboter die OP unterstützte. Wesentliches Ausschlusskriterium war die Durchführung von Begleiteingriffen (beispielsweise Cholezystektomie). Zu Baseline war der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) bei Personen mit geplanter roboterassistierter MSA deutlich geringer als bei Personen mit geplantem Magenbypass (Mittelwert [Standardabweichung]: 28,6 [3,8] versus 37,9 [7,8], kein p-Wert für den vorliegenden Vergleich angegeben).

Primärer Endpunkt war perioperative Morbidität. Sekundäre Endpunkte umfassten Dauer der Operation, Reinterventionen nach 90 Tagen, Krankenhausverweildauer, Änderung des Körpergewichts und PPI-Einnahme.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darlegung des Antragstellers

Für die Potenzialbewertung werden im Folgenden jeweils nur Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berücksichtigt (siehe dazu Abschnitt 2.1.2).

Fragestellung A (Vergleich MSA versus LF)

Im Antrag wurden sehr umfangreich Ergebnisse berichtet. Wie in Abschnitt 2.3.2 dargestellt, werden zur Bewertung des Potenzials die Metaanalyse Skubleny 2017 und die aktuellste Publikation Bonavina 2021 zur Studie Riegler 2015 herangezogen, weil sie den relevanten Vergleich auf der höchsten verfügbaren Evidenzstufe abbilden. Im Folgenden wird deshalb nur auf die vom AS dargestellten Ergebnisse dieser 2 Studien eingegangen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der AS berichtet aus beiden herangezogenen Studien – einerseits zur Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr aus Skubleny 2017, andererseits zur Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren aus Bonavina 2021 – Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität operationalisiert über den HRQL-Fragebogen (Health Related Quality of Life). „Es handelt sich um ein Instrument mit 10 Fragen, das die patientenrelevanten Aspekte Intensität und Häufigkeit von Sodbrennen, Schluckbeschwerden, Völlegefühl und Meteorismus und die Belastung durch GERD-Medikamente misst. Die Antworten werden von 1 bis 5 mit einer maximalen Gesamtpunktzahl von 50 bewertet. Dazu kommt eine Frage nach dem gegenwärtigen Befinden (zufrieden, neutral, unzufrieden). Höhere Werte entsprechen schwereren Symptomen und einer Verschlechterung der HRQL“ (Abschnitt II.4.S. 10). Aus Skubleny 2017 extrahiert der AS zur „GERD-HRQL“ den „Ausgangswert“ und den „Post OP“-Wert innerhalb der beiden Gruppen, ohne ein Maß für den Unterschied zwischen den Gruppen anzugeben (Abschnitt IV.1.5, Tabelle 7, S. 55). Aus Riegler 2015 nennt der AS die Ergebnisse hinsichtlich der „GERD-HRQL“ zu

den Erhebungszeiten „relativ zum Ausgangswert“ und stellt fest, dass „kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe“ besteht (Abschnitt IV.1.5, Tabelle 7, S. 51). Ergänzend extrahiert der AS aus Bonavina 2021 Ergebnisse einer weiteren Operationalisierung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Zufriedenheit mit der momentanen Situation“) bzw. zum mit der Lebensqualität assoziierten Symptom („GERD-bedingte Schlafstörungen“), ohne ein Maß für den Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen anzugeben oder im Text eine Einschätzung abzugeben (Abschnitt IV.1.7, Tabelle 20, S. 102).

Komplikationen – Unfähigkeit aufzustoßen

Zum Endpunkt der postoperativen „Fähigkeit aufzustoßen“ berichtet der AS Ergebnisse aus beiden herangezogenen Studien, jeweils zu den Erhebungszeitpunkten 1 Jahr (Skubleny 2017) und 3 Jahre (Bonavina 2021). In Bezug auf den „Anteil Patienten mit der Fähigkeit aufzustoßen“ verweist der AS zum Nacherhebungszeitpunkt 1 Jahr auf statistisch signifikante Effekte in Skubleny (95,2 vs. 65,9 %, $p < 0,00001$) (Abschnitt IV.1.5, Tabelle 9, S. 68), wobei der AS an anderer Stelle korrekterweise darauf hinweist, dass es „eine Diskrepanz in den Prozent-Werten im Text und in der Tabelle der Publikation“ gibt (Abschnitt IV.1.7, S. 106). In Bezug auf die Publikation Bonavina 2021 sei „kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe“ festzustellen (Abschnitt IV.1.5, Tabelle 9, S. 67); der AS stellt die Ergebnisse zum „Anteil der Patienten mit der Fähigkeit aufzustoßen“ für MSA (97,6 % [95 %-KI: 95,8 %; 99,4 %]) versus LF (91,7 % [95 %-KI: 85,8 %; 97,6 %]) rein deskriptiv dar (Abschnitt IV.1.5, Tabelle 9, S. 67).

Komplikationen – Unfähigkeit zu erbrechen

Auch zum Endpunkt der postoperativen „Fähigkeit zu erbrechen“ berichtet der AS Ergebnisse aus beiden herangezogenen Studien mit Erhebungszeitpunkten 1 Jahr (Skubleny 2017) und 3 Jahren (Bonavina 2021). Aus Skubleny 2017 extrahiert der AS Ergebnisse zum „Anteil Patienten mit der Fähigkeit zu erbrechen“ von 93,5 % für MSA vs. 49,5 % für LF mit einem statistisch signifikanten Effekt von $p < 0,00001$ (Abschnitt IV.1.5, Tabelle 10, S. 70). Zu diesem Endpunkt benennt der AS ebenfalls „eine Diskrepanz in den Prozent-Werten im Text und in der Tabelle der Publikation“ (Abschnitt IV.1.7, S. 106). Zu Bonavina 2021 berichtet der AS deskriptiv den „Anteil Patienten mit der Fähigkeit zu erbrechen“ für die Gruppen MSA (91,2 % [95 %-KI: 86,6 %; 95,8 %]) gegenüber LF (68,0 % [95 %-KI: 49,8 %; 86,2 %]) und verweist in diesem Zusammenhang auf einen signifikanten Unterschied (Abschnitt IV.1.5, Tabelle 10).

Komplikationen – Dysphagie

Zum Endpunkt der postoperativen Komplikation „Dysphagie“ berichtet der AS Ergebnisse beider herangezogener Studien für beide Erhebungszeitpunkte. Für die Studie Skubleny 2017 (Erhebungszeitpunkt 1 Jahr) extrahiert der AS zum „Anteil Patienten mit post-OP Dysphagie“ als Maß für den Unterschied einen nicht statistisch signifikanten p-Wert von 0,43 (Abschnitt IV.1.4, Tabelle 13, S. 81). Aus der Publikation Bonavina 2021 extrahiert der AS die Ergebnisse

der Gruppen wie in der Publikation dargestellt, d. h. ohne ein Effektmaß oder einen p-Wert für den Gruppenunterschied. Der AS interpretiert die Ergebnisse der Gruppen (Anteil Patienten mit Dysphagie, MSA: 3,8 % versus LF: 4,8 %) insofern, dass „kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe in der Nachverfolgung“ vorliegt (Abschnitt IV.1.5, Tabelle 13, S. 77).

Komplikationen – Völlegefühl

Der AS berichtet zum Endpunkt „Völlegefühl bzw. Meteorismus“ (Abschnitt IV.1.7, S. 106) Ergebnisse aus Skubleny 2017 zum Erhebungszeitpunkt 1 Jahr. Der AS extrahiert die prozentualen Anteile der Behandlungsgruppen und einen p-Wert von 0,06, welchen er als „starken, aber statistisch nicht signifikanten Trend“ kommentiert (Abschnitt IV.1.7, S. 106, Tabelle 20).

Komplikationen – intraoperative Komplikationen und Re-Operation

Ergebnisse zu intraoperativen Komplikationen und Re-Operation werden vom AS aus Bonavina 2021 zum Auswertungszeitpunkt 3 Jahre, operationalisiert als „Intraoperative Komplikationsrate“, „prozedurbedingte Komplikationsrate“, „Implantatentfernungen bzw. Reoperationen“ extrahiert (Abschnitt IV.1.4, Tabelle 5, S. 33). Die Ergebnisse zu den einzelnen Operationalisierungen werden vom AS für die Behandlungsgruppen deskriptiv, d. h. ohne Effektmaß oder p-Wert dargestellt und an anderer Stelle als „ähnlich“ beschrieben (Abschnitt IV.1.7, S. 103).

Postoperative Morbidität – Krankenhausverweildauer

Zum Endpunkt „Dauer Klinikaufenthalt“ berichtet der AS Ergebnisse aus Bonavina 2021, operationalisiert als „Anteil Patienten mit Klinikaufenthalt < 24 h“ sowie „> 48 h“. und extrahiert Ergebnisse der einzelnen Gruppen (< 24 h: 36,1 % vs. 11,4 %; > 48 h: 50,8 % vs. 72,3 %), ohne ein Maß für den Unterschied anzugeben oder im Text eine Einschätzung abzugeben (Abschnitt IV.1.5, Tabelle 12, S. 74).

Fragestellung B (Vergleich MSA versus andere operative Verfahren)

Komplikationen – intraoperative und postoperative Komplikationen

Dem AS zufolge traten keine intraoperativen Komplikationen auf. Postoperative Komplikationen ereigneten sich hingegen mit 15,4 % bzw. 15 % nach MSA bzw. nach Magenbypass. Es bleibt in der Darstellung des AS unklar, ob sich der p-Wert von 0,60 auf den relevanten Vergleich oder auf die Auswertung der 3 Gruppen bezieht (Abschnitt IV.1.5, S. 88).

Postoperative Morbidität – Krankenhausverweildauer

Laut AS betrug die Krankenhausverweildauer nach MSA „1 (1–3)“ Tag und nach Magenbypass „2 (1–5)“ Tage. Erläuterungen zum Lageparameter und zum Maß für die Streuung fehlen. Zudem bleibt in der Darstellung des AS unklar, ob sich der p-Wert von 0,003 auf den relevanten Vergleich oder auf die Auswertung der 3 Gruppen bezieht (Abschnitt IV.1.5, S. 75).

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Fragestellung A (Vergleich MSA versus LF)

Der AS hat die Ergebnisse weitgehend korrekt und vollständig extrahiert. Angaben zu Effekten und Signifikanzen lagen in den Publikationen teilweise nicht vor. Der AS hat an diesen Stellen im Antrag zumeist den Eintrag „keine Angabe“ vorgenommen. Statistische Tests wurden daher im Rahmen der vorliegenden Bewertung ggf. nachträglich selbst durchgeführt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der AS hat die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über das Instrument „GERD-HRQL“, sowohl in der Metaanalyse Skubleny 2017 mit Daten zum Erhebungszeitpunkt von etwa 1 Jahr als auch in der Studie Riegler 2015 / Publikation Bonavina zum Erhebungszeitpunkt 3 Jahre korrekt berichtet. In beiden Publikationen werden innerhalb der beiden Gruppen prä- vs. postoperativ signifikante Verbesserungen der Lebensqualität gezeigt. Es fehlen Angaben zum Effektmaß und zum p-Wert zum Vergleich der Behandlungsgruppen. Es ist davon auszugehen, dass der AS hinsichtlich der Ergebnisse der Publikation Bonavina 2021 korrekt einschätzt, dass zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den GERD-HRQL-Fragebogen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vorliegt. Die in Bonavina 2021 berichteten Ergebnisse zu den ergänzenden Operationalisierungen „Zufriedenheit mit der momentanen Situation“ (entnommen aus dem GERD-HRQL-Fragebogen), sowie den eng mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziierten GERD-bedingten Schlafstörungen sind vom AS ebenfalls korrekt wiedergegeben inklusive prozentualer Anteile pro Gruppe und Konfidenzintervalle. Auch für diese Endpunkte fehlen in der Publikation Effektmaße und p-Wert für den Gruppenvergleich.

Komplikationen – Unfähigkeit aufzustoßen

Der AS gibt die Ergebnisse zur postoperativen Komplikation Fähigkeit zum Aufstoßen zu beiden herangezogenen Studien korrekt wieder und weist auf eine Diskrepanz von berichteten Ergebnissen in Tabelle vs. Text in der Publikation Skubleny 2017 hin. Der AS extrahiert Ergebnisse zur Fähigkeit aufzustoßen aus dem Text der Publikation (Anteil nach MSA: 95,2 %, Anteil nach LF: 65,9 %), während in der Tabelle der Publikation Anteile von 97,3 % vs. 73,3 % berichtet werden. Da sowohl die Ergebnisse aus der Tabelle als auch aus dem Text statistisch signifikante Gruppenunterschiede mit $p < 0,0001$ ergeben, wird die Ergebnissicherheit nicht relevant beeinflusst. Ein Effektmaß ist nicht dargestellt. Für Bonavina 2021 liegt zu diesem Endpunkt weder Effektmaß noch p-Werte für den Gruppenvergleich vor.

Komplikationen – Unfähigkeit zu erbrechen

Auch zur postoperativen Komplikation Fähigkeit zum Erbrechen gibt der AS die Ergebnisse beider herangezogener Studien korrekt wieder und weist zusätzlich auf Diskrepanzen innerhalb der Publikation Skubleny 2017 hin. Die Diskrepanz zum Anteil der postoperativen Fähigkeit zu erbrechen beläuft sich auf 93,0 % (MSA) versus 73,3 % (LF) gemäß Tabelle gegenüber 93,5 % (MSA) versus 49,5 % (LF) gemäß Text der Publikation. Die Diskrepanz zu diesem Endpunkt hat ebenfalls keinen Einfluss auf den statistisch signifikanten Gruppenunterschied

von $p < 0,0001$, sodass die Ergebnissicherheit bestehen bleibt. Auch zu diesem Endpunkt ist kein Effektmaß angegeben. Zur Publikation Bonavina 2021 sind weder Effektmaß noch p-Werte berichtet.

Komplikationen – Dysphagie

Der AS gibt die Ergebnisse der herangezogenen Publikationen Skubleny 2017 und Bonavina 2021 korrekt wieder. In keiner der beiden Studien ist ein Effektmaß angegeben; in der Publikation Skubleny 2017 wird ein nicht statistisch signifikanter p-Wert von 0,43 berichtet.

Komplikationen – Völlegefühl

Die Ergebnisse zum Endpunkt Völlegefühl werden vom Antragsteller korrekt aus der Publikation Skubleny 2017 berichtet. In der Publikation ist kein Effektmaß angegeben, der p-Wert zeigt einen knapp nicht statistisch signifikanten Effekt ($p = 0,06$).

Komplikationen – intraoperative Komplikationen und Re-Operation

Ergebnisse zu intraoperativen und prozedurbedingten Komplikationsrate aus der Studie Riegler 2015 werden vom AS korrekt wiedergegeben. Die vom AS berichteten Ergebnisse zum zusammengefassten Endpunkt „Implantatentfernungen bzw. Reoperationen“ (Abschnitt IV.1.5, Tabelle 14, S. 87) findet sich in der Publikation unter dem Endpunkt chirurgische Intervention wieder, während Implantatentfernungen in der Publikation separat berichtet werden. An anderer Stelle sind die Ergebnisse zu chirurgischen Interventionen korrekt vom AS berichtet (Abschnitt IV.1.7, S. 103). Zu den genannten Operationalisierungen des Endpunkts werden in den beiden Publikationen weder Effektmaße noch p-Werte berichtet.

Postoperative Morbidität – Krankenhausverweildauer

Zur postoperativen Morbidität, gemessen an einer Krankenhausverweildauer von weniger als 24 Stunden sowie mehr als 48 Stunden, berichtet der AS korrekt die Ergebnisse der Publikation Bonavina 2021. In der Publikation sind weder Effektmaß noch p-Wert angegeben, eigene Berechnungen (Fishers exakter Test) zeigen für beide Zeitpunkte einen statistisch signifikanten Effekt ($p < 0,001$) zugunsten von MSA.

Fragestellung B (Vergleich MSA versus andere operative Verfahren)

Komplikationen – intraoperative und postoperative Komplikationen

Der AS hat die Ergebnisse korrekt wiedergegeben. Der p-Wert von 0,60 bezieht sich nicht auf den relevanten Vergleich, sondern auf die Auswertung der 3 Gruppen.

Postoperative Morbidität – Krankenhausverweildauer

Der AS hat die Ergebnisse korrekt wiedergegeben. Es handelt es sich um Median und Spannweite. Der p-Wert von 0,003 bezieht sich nicht auf den relevanten Vergleich, sondern auf die Auswertung der 3 Gruppen. Zudem lagen keine adjustierten Auswertungen vor. Die Anwendung geeigneter statistischer Verfahren für die Auswertung wäre allerdings erforderlich gewesen, da sich die Gruppen deutlich im BMI zu Studienbeginn unterscheiden (wie in

Abschnitt 2.3.2 beschrieben). Folglich erscheint es wahrscheinlich, dass die statistisch signifikanten Unterschiede hierauf zurückzuführen sind.

Postoperative Morbidität – Erneute Hospitalisierung

In der Publikation sind Angaben zu einer erneuten Hospitalisierung verfügbar, die der AS nicht extrahiert hat. Demnach war eine erneute Hospitalisierung innerhalb von 90 Tagen bei jeweils 2 Personen nach MSA (15,4 %) und nach Magenbypass (10 %) erforderlich. Der p-Wert von 0,89 bezieht sich nicht auf den relevanten Vergleich, sondern auf die Auswertung der 3 Gruppen.

Postoperative Morbidität – Gewichtsverlust in den nicht krankhaften Bereich

In der Publikation sind Angaben zur BMI-Änderung verfügbar, die der AS nicht extrahiert hat. Die BMI-Änderung, also der Gewichtsverlust in den nicht krankhaften Bereich von $< 30 \text{ kg} / \text{m}^2$, kann grundsätzlich im Kontext von morbider Adipositas als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden. Die Ergebnisse fielen zuungunsten der MSA aus: Patientinnen und Patienten nach Magenbypass hatten nach 3 ($p < 0,0001$), 6 ($p = 0,001$) und 12 Monaten ($p = 0,007$) den höchsten Gewichtsverlust im Vergleich zu den anderen Gruppen. Die p-Werte beziehen sich nicht auf den relevanten Vergleich, sondern auf die Auswertung der 3 Gruppen. Zudem lagen keine adjustierten Auswertungen vor. Die Anwendung geeigneter statistischer Verfahren für die Auswertung wäre allerdings erforderlich gewesen, da sich die Gruppen deutlich im BMI zu Studienbeginn unterscheiden (wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben). Folglich erscheint es wahrscheinlich, dass die statistisch signifikanten Unterschiede hierauf zurückzuführen sind.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials

2.5.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zu weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials in Abschnitt IV.1.6 sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Der AS verweist in Abschnitt IV.1.6 auf 1 Stellungnahme [19], 1 Sicherheits- und Wirksamkeitsanalyse [55] und eine Experten-Empfehlung [56], zu denen er jeweils einige Hauptaussagen zusammenfassend darstellt.

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die vom AS aus den angeführten Quellen zitierten Aussagen finden sich in den Dokumenten wieder.

Die Stellungnahme der American Foregut Society [57] nennt u. a. Operationsindikationen sowie präoperative diagnostische Verfahren für chirurgische Eingriffe beim GERD. Aus der Stellungnahme ergaben sich keine zusätzlichen Informationen, die Einfluss auf die Einschätzung des Potenzials gehabt hätten.

Des Weiteren bringen weder die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalyse der Amerikanischen Gesellschaft gastrointestinaler und endoskopischer Chirurgen [55] inklusive Literaturrecherche und Evidenzsynthese, noch die Empfehlungen eines Panels von 14 US-Gastroenterologen [56] zu Therapieempfehlungen bei verschiedenen Diagnosekonstellationen zusätzliche Erkenntnisse für die Bewertung des Potenzials.

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.6.1 Darlegung des Antragstellers

Fragestellung A (Vergleich MSA versus LF)

Der AS stellt basierend auf der prospektiven Kohortenstudie Bonavina 2021 fest, dass „ein mindestens vergleichbares Nutzen-Risiko-Profil der jeweils eingesetzten Verfahren der laparoskopischen Fundoplicatio und der Magnetischen Ösophagussphinkter Augmentation“ (Abschnitt IV.1.7, S. 101) vorliege. Mit Verweis auf die Ergebnisse aus Metaanalysen folgert der AS, dass „sowohl die LF als auch die MSA bis zu einem Jahr Nachverfolgung sicher und effektiv sind“ und in Bezug auf den „Erhalt der Fähigkeit des Patienten zum Aufstoßen und Erbrechen und die Verringerung der Symptome von Völlegefühl und Meteorismus (...) einen statistisch signifikanten Vorteil der MSA gegenüber der LF“ zeigen (Abschnitt IV.1.7, S. 111).

In Bezug auf Ergebnisse zur Sicherheitsanalyse über 10 Jahre im Rahmen von 1-armigen Studien nennt der AS eine „sichere Anwendbarkeit des Produkts und den sicheren und komplikationslosen Umgang im Fall notwendiger Korrekturingriffe“ (Abschnitt IV.1.7, S. 110). Zur „Dysphagie“ berichtet der AS von einer „deutlich höheren Rate (...) im Vergleich zur Fundoplicatio zum Zeitpunkt 3 Monate“, was der AS damit begründet, dass „MSA-Patienten ausdrücklich instruiert“ werden, sich postoperativ „normal zu ernähren“, wohingegen „nach einer Fundoplicatio“ „gezielt das Auftreten von Dysphagie gelindert“ wird, „indem ein Monat oder länger postoperativ eine flüssige und weiche Diät verschrieben wird“ (Abschnitt IV.1.7, S. 112).

Des Weiteren weist der AS in Bezug auf Krankenhausaufenthalt auf eine „kürzere Verweildauer bei MSA (...) gegenüber (...) LF“ hin (Abschnitt IV.1.7, S. 113). Darüber hinaus benennt er den Vorteil, dass die MSA „dem Chirurgen und Patienten ein schnelleres, einfacheres und weniger invasives Instrument zur wirksamen Behandlung von GERD“ sei (Abschnitt IV.1.7, S. 113). Im Vergleich dazu sei die LF „ein deutlich schwierigeres Verfahren, dessen Ergebnisse von den Fähigkeiten und Erfahrungen des Chirurgen abhängen“ (Abschnitt IV.1.7, S. 113).

Fragestellung B (Vergleich MSA versus andere operative Verfahren)

Im Abschnitt IV.1.7. berichtet der AS: „Erste Berichte und Ergebnisse deuten darauf hin, dass die MSA [...] eine sinnvolle Behandlungsoption für GERD-Patienten ist, für die eine Fundoplicatio nicht infrage kommt, wie etwa Patienten nach bariatrischen Magenbeipass

Operationen und die auf eine doppelte PPI Therapie nicht ansprechen. Für diese Patienten existiert derzeit keine etablierte Behandlungsmethode“ (Abschnitt IV.1.7, S. 113).

Zusammenfassung

Aus Sicht des AS ergibt sich gemäß den Kriterien des G-BA „unstreitig das Potenzial der Magnetischen Ösophagus-Sphinkter Augmentation (MSA) [...] als erforderlichen Behandlungsalternative bei GERD und eine entsprechende Erprobungsstudie könnte durchgeführt werden.“ (Abschnitt IV.1.7, S. 113f).

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Zur Bewertung wurden insgesamt 57 abgeschlossene Primärstudien vorgelegt, davon 10 vergleichende Kohortenstudien zu dem für Population A relevanten Vergleich und 1 retrospektive vergleichende Studie zu dem für Population B relevanten Vergleich. Zusätzlich wurden 9 Metaanalysen genannt, davon 7 zu dem für Population A und 2 für Population B relevanten Vergleich. Alle weiteren vorgelegten Studien waren für die Potenzialbewertung entweder nachrangig oder ungeeignet, weil diese Studien entweder eine niedrigere Evidenzstufe aufwiesen oder für beide Fragestellungen keine relevanten Informationen enthielten.

Fragestellung A (Vergleich MSA versus LF)

Die Zielgruppe umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer nachgewiesenen gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) infolge einer Schwäche oder Insuffizienz des unteren ösophagealen Sphinkters (UÖS). Zur Bewertung der Methode für Fragestellung A lagen Ergebnisse aus der Metaanalyse Skubleny 2017 sowie der aktuellsten Publikation Bonavina 2021 zur prospektiven vergleichenden Kohortenstudie Riegler 2015 hinsichtlich des Vergleichs der MSA mit der LF vor. Die Ergebnisse beider Studien waren geeignet, das Potenzial für die MSA bei GERD festzustellen (siehe dazu unter a). Weitere vorgelegte Metaanalysen und vergleichende Kohortenstudien zum relevanten Vergleich waren nicht geeignet, über die herangezogenen Studien Skubleny 2017 und Bonavina 2021 hinaus zusätzliche Erkenntnisse zu liefern bzw. ein Potenzial aufzuzeigen (siehe dazu unter b).

a) Bewertung der herangezogenen Studien Skubleny 2017 und Bonavina 2021

Die herangezogenen Studien Skubleny 2017 und Bonavina 2021 wiesen jeweils eine sehr geringe Ergebnissicherheit auf.

In der Metaanalyse Skubleny 2017 mit Ergebnissen zum Nacherhebungszeitpunkt 1 Jahr zeigen sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (ohne Angabe eines Effektmaßes) insgesamt offenbar ähnlicher Verbesserungen der Behandlungsgruppen. In Bezug auf postoperative Komplikationen ergeben sich signifikante Unterschiede zugunsten der MSA hinsichtlich der Fähigkeit aufzustoßen und zu erbrechen ($p < 0,00001$). Zu weiteren Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse der Studie Bonavina 2021 zum Nacherhebungszeitpunkt 3 Jahre weisen in dieselbe Richtung wie die in Skubleny 2017: In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität deuten sich keine Unterschiede an, wohingegen sich hinsichtlich der postoperativen Fähigkeit zu erbrechen und aufzustoßen Vorteile zugunsten der MSA erkennen lassen. Darüber hinaus zeigten sich im Hinblick auf die postoperative Krankenhausverweildauer statistisch signifikante Vorteile ($p < 0,001$) zugunsten der MSA.

b) Weitere vom AS genannte Studien

Weitere Metaanalysen waren nicht geeignet, da sie Studien geringerer Ergebnissicherheit einschlossen (Stanak 2018, Huynh 2020) oder Patientendaten mehrfach verwendeten (Guidozzi 2019, Aiolfi 2018, Chen 2017, Schizas 2020).

Weitere, über die in der herangezogenen Metaanalyse hinaus berücksichtigten vergleichenden Kohortenstudien zum relevanten Vergleich (eingeschlossen wurden Riegler 2015, Warren 2016 und Sheu 2016) wurden nicht herangezogen, da sie Patientendaten der Studien Riegler 2015 und Warren 2016 (Louie 2014, Asti 2015, Reynolds 2015, Reynolds 2016) mehrfach beinhalten oder über eine vergleichsweise kleine Fallzahl verfügen (Nikolic 2019, Richards 2018). Eine weitere vergleichende Kohortenstudie in Form einer Dissertation berücksichtigt ebenfalls Patientendaten aus Riegler 2015 (Fuchs 2015). Insofern waren die o.g. Studien nicht geeignet, über die herangezogenen Studien hinaus Aussagen zum Potenzial zu treffen.

Insgesamt lässt sich für Population A basierend auf den 2 herangezogenen Studien ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die MSA ableiten. Dieses Potenzial beruht auf den Erkenntnissen zur Reduktion postoperativer Komplikationen hinsichtlich der postoperativen Unfähigkeit, aufzustoßen und zu erbrechen sowie auf einer Reduktion der postoperativen Morbidität, gemessen an der Krankenhausverweildauer.

Ein Beleg für den Nutzen der Methode kann auf Basis der vorliegenden Daten aus verschiedenen Gründen nicht abgeleitet werden. Zum einen ist die Ergebnissicherheit der herangezogenen Studien sehr gering; zum anderen ist kein Vorteil in Bezug auf primär relevante Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Symptomverbesserung erkennbar.

Fragestellung B (Vergleich MSA versus andere operative Verfahren)

Die Zielgruppe für die Fragestellung B umfasst Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener GERD und unzureichend wirksamer maximaler konservativ-medikamentöser Refluxtherapie (so wie für Population A beschrieben), die aber aufgrund einer Voroperation an Magen oder Speiseröhre nicht für eine LF infrage kommen (Population B). Zur Bewertung der Methode für die Fragestellung B lagen Ergebnisse aus 1 retrospektiven vergleichenden Studie zum Vergleich der magnetischen Ösophagussphinkter Augmentation (MSA) mit einem anderen operativen Verfahren (Roux-en-Y Magenbypass) vor. Alle Patientinnen und Patienten hatten eine Schlauchmagenbildung als Voroperation. Die Ergebnisse der Studie Bellorin 2020 waren nicht geeignet, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die MSA bei

GERD festzustellen. Die qualitative Ergebnissicherheit wird als maximal sehr gering eingestuft.

Die Studie Bellorin 2020 zeigt statistisch signifikante Unterschiede für die postoperative Krankenhausverweildauer zugunsten der MSA, jedoch für den postoperativen Gewichtsverlust in den nicht krankhaften Bereich zuungunsten der MSA. Es lagen keine adjustierten Auswertungen vor, allerdings wäre die Anwendung geeigneter statistischer Verfahren für die Auswertung erforderlich gewesen, da sich die Gruppen deutlich im BMI zu Studienbeginn unterscheiden. Folglich erscheint es wahrscheinlich, dass die statistisch signifikanten Unterschiede hierauf zurückzuführen sind.

Für Patientinnen und Patienten, die eine andere Voroperation als eine Schlauchmagenbildung erhalten haben, waren die Angaben zur Vergleichsintervention nicht hinreichend: Weder hat der AS die Vergleichsintervention benannt, noch lässt sie sich aus der vorlegten Evidenz erkennen.

Insgesamt lässt sich für Population B basierend auf der herangezogenen Studie kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die MSA ableiten.

3 Potenzialbewertung

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e SGB V für die Methode Ösophagus-Sphinkter-Augmentation (MSA) bei Patientinnen und Patienten mit GERD.

Population A (Vergleich MSA versus LF)

Zur Bewertung der MSA im Vergleich zur LF lagen Ergebnisse aus 1 Metaanalyse vergleichender Kohortenstudien und Ergebnisse einer (in der Metaanalyse enthaltenen) prospektiven Kohortenstudie zu späteren Auswertungszeitpunkten vor. Als patientenrelevante Endpunkte wurden gesundheitsbezogene Lebensqualität, Komplikationen im Sinne von unerwünschten Ereignissen und postoperative Morbidität, gemessen an der Krankenhausverweildauer, berichtet.

Auf Basis der eingereichten Unterlagen lässt sich bei Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener GERD und unzureichend wirksamer maximaler konservativ-medikamentöser Refluxtherapie ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, das sich über eine möglicherweise geringere postoperative Komplikationsrate mit besserem Erhalt der Fähigkeit aufzustoßen und zu erbrechen sowie eine möglicherweise geringere postoperative Morbidität mit kürzerer Krankenhausverweildauer begründet.

Population B (Vergleich MSA versus andere operative Verfahren)

Für die Bewertung der MSA im Vergleich zu anderen operativen Verfahren lagen Ergebnisse aus 1 retrospektiven vergleichenden Studie vor. In dieser Studie wurden nach vorheriger Schlauchmagenbildung die MSA und der Roux-en-Y-Magenbypass verglichen. Als patientenrelevante Endpunkte wurden Komplikation im Sinne von unerwünschten Ereignissen und postoperative Morbidität, gemessen an der Krankenhausverweildauer, erneuten Hospitalisierung sowie am Gewichtsverlust, berichtet. Allerdings unterschieden sich beide Gruppen im präoperativen BMI deutlich und es gab keine Adjustierung der Analysen hinsichtlich dieser Störvariable. Folglich erscheint es wahrscheinlich, dass die statistisch signifikanten Unterschiede hierauf zurückzuführen sind.

Für Patientinnen und Patienten, die eine andere Voroperation als eine Schlauchmagenbildung erhalten haben, waren die Angaben zur Vergleichsintervention nicht hinreichend: Weder hat der AS die Vergleichsintervention benannt, noch lässt sie sich aus der vorlegten Evidenz erkennen.

Auf Basis der eingereichten Unterlagen lässt sich für die MSA bei Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener GERD und unzureichend wirksamer maximaler konservativ-medikamentöser Refluxtherapie (so wie für Population A beschrieben), die aber aufgrund einer Voroperation an Magen oder Speiseröhre nicht für eine LF infrage kommen, kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative erkennen.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

Folgende Eckpunkte einer Erprobungsstudie und die Erfolgsaussichten der Erprobung beziehen sich auf die Fragestellung A (Vergleich MSA versus LF). Für Fragestellung B (Vergleich MSA versus andere operative Verfahren) ließ sich auf Basis der eingereichten Unterlagen für die Methode kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsmethode erkennen. Daher wurden keine Eckpunkte für eine Erprobungsstudie einschließlich Erfolgsaussichten skizziert.

4.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS hat zu den Eckpunkten einer Erprobungsstudie keine Angaben gemacht.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Da sich für die beantragte Methode ein Potenzial ergibt, werden im Folgenden Eckpunkte einer denkbaren Erprobungsstudie skizziert.

Studientyp

Es sollte eine randomisierte kontrollierte Studie mit verblindeter Endpunkterhebung durchgeführt werden. Auf eine Verblindung der Patientinnen und Patienten könnte verzichtet werden, weil die Durchführung von Diagnostik per Magnetresonanztomografie nach LF problemlos, nach MSA jedoch nur eingeschränkt möglich ist, sodass eine Entblindung für Notfallsituationen ermöglicht werden müsste, was organisatorisch und rechtlich zu erheblichem Mehraufwand führen würde.

Zielpopulation

Die Zielpopulation der Studie bilden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer anhand pH-Metrie nachgewiesenen GERD infolge einer Schwäche oder Insuffizienz des unteren ösophagealen Sphinkters, die trotz maximaler konservativ-medikamentöser Refluxtherapie entweder weiterhin unter GERD-Symptomen leiden oder bereits eine GERD-assoziierte Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt erlitten haben.

Auszuschließen sind Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen für die Prüf- oder Vergleichsintervention.

Prüfintervention

In der Prüfgruppe erfolgt die MSA gemäß der antragsgegenständlichen Methode.

Angemessene Vergleichsintervention(en)

Die LF stellt die angemessene Vergleichsintervention dar.

Studienplanung

Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer anhand pH-Metrie nachgewiesenen GERD die MSA im Vergleich zur LF hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht unterlegen ist.

Als primärer Endpunkt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels eines validierten Instruments (z. B. GERD-HRQL), vorgeschlagen.

Die Nachbeobachtung sollte einen Zeitraum von 1 Jahr ab Randomisierung umfassen.

Als sekundäre Endpunkte werden insbesondere vorgeschlagen:

- 1) GERD-bezogene Symptome (insbesondere Sodbrennen und Regurgitationen)
- 2) postoperative Morbidität (insbesondere die Fähigkeit wieder essen zu können und die Rückkehr zu normalen Alltagsaktivitäten)
- 3) Rehospitalisierungen
- 4) unerwünschte Ereignisse (insbesondere die Unfähigkeit aufzustoßen oder zu erbrechen)

Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte (beispielsweise die Einnahme von PPI) sollten dokumentiert werden.

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen.

- Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden.
- Zur Schätzung der Fallzahl ist die Nichtunterlegenheitsfragestellung zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität maßgeblich und hierbei insbesondere die Wahl der Nichtunterlegenheitsgrenze. Es ist davon auszugehen, dass eine Studiengröße, die zum Nachweis einer zwischen MSA und LF vergleichbaren gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausreicht, auch hinreichend sicher zeigen kann, dass die MSA gegenüber der LF Vorteile in Bezug auf die postoperative Morbidität und die unerwünschten Ereignisse (insbesondere die Unfähigkeit aufzustoßen oder zu erbrechen) hat.
- Für die Prüfung auf Nichtunterlegenheit wird die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g angewendet. Die Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,25 wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels GERD-HRQL) als adäquat betrachtet. Hieraus ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl von ca. 400 Patientinnen und Patienten, was der Kategorie einer mittleren Studiengröße (100 bis < 500) entspricht. Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Unter den Annahmen einer 6-monatigen Studienvorbereitung, eines 1-jährigen Rekrutierungszeitraums, einer 1-jährigen Nachbeobachtung und einer 6-monatigen Auswertung sind nach etwa 3 Jahren aussagekräftige Ergebnisse zu erwarten.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Studienkosten

Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier ca. 400 Patientinnen und Patienten) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 2,2 Million € berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Verfügbarkeit der Studienzentren und von Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien für die Erprobungsstudie in Deutschland erfüllen können, wird wie auch vom AS dargestellt (Abschnitt II.5) als ausreichend zur Realisierung der geschätzten Fallzahl eingeschätzt. Gemäß Krankenhausstatistik wird die LF jährlich etwa 18 000-mal durchgeführt, sodass sich erwartbar mehrere Tausend Patientinnen und Patienten pro Jahr für eine Studienteilnahme eignen würden. Da die MSA im Vergleich zur LF keine zusätzliche chirurgisch-operative Expertise oder spezielle technische Rahmenbedingungen erfordert, dürfte es auch keinen Mangel an infrage kommenden Studienzentren in viszeral- und allgemein-chirurgischen Kliniken geben.

Die Bereitschaft der Patientinnen und Patienten zur Randomisierung zu einem der beiden operativen Verfahren wird als ausreichend hoch eingeschätzt, auch wenn ein Nachweis dieser Annahme in Form einer abgeschlossenen oder laufenden RCT zum hier vorgeschlagenen Vergleich der MSA mit der LF fehlt.

Insgesamt werden die Erfolgsaussichten einer Erprobung als sehr gut angesehen.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. D'Urso A, Vix M, Perretta S et al. Indications and Long-Term Outcomes of Conversion of Sleeve Gastrectomy to Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 2021; 31(8): 3410-3418. <https://dx.doi.org/10.1007/s11695-021-05444-4>.
3. Vilallonga R, Sanchez-Cordero S, Umpiérrez Mayor N et al. GERD after Bariatric Surgery. Can We Expect Endoscopic Findings? *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(5). <https://dx.doi.org/10.3390/medicina57050506>.
4. Koop H, Fuchs KH, Labenz J et al. [S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the German Society of Gastroenterology: AWMF register no. 021-013]. *Z Gastroenterol* 2014; 52(11): 1299-1346. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1385202>.
5. Assalia A, Gagner M, Nedelcu M et al. Gastroesophageal Reflux and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Results of the First International Consensus Conference. *Obes Surg* 2020; 30(10): 3695-3705. <https://dx.doi.org/10.1007/s11695-020-04749-0>.
6. Tian P, Fu J, Liu Y et al. Current status of gastroesophageal reflux disease after sleeve gastrectomy: Still a long way to go. *Biosci Trends* 2021; 15(5): 305-312. <https://dx.doi.org/10.5582/bst.2021.01288>.
7. Skubleny D, Switzer NJ, Dang J et al. LINX((R)) magnetic esophageal sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2017; 31(8): 3078-3084. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-016-5370-3>.
8. Bonavina L, Horbach T, Schoppmann SF et al. Three-year clinical experience with magnetic sphincter augmentation and laparoscopic fundoplication. *Surg Endosc* 2021; 35(7): 3449-3458. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-020-07792-1>.
9. Bellorin O, Dolan P, Vigiola-Cruz M et al. Robotic-assisted approaches to GERD following sleeve gastrectomy. *Surg Endosc* 2021; 35(6): 3033-3039. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-020-07753-8>.
10. Foregut Research Foundation. LINX Reflux Management System or Fundoplication Clinical Study in Patients With Hiatal Hernia >3 cm [online]. 2021 [Zugriff: 12.10.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04695171>.
11. Torax Medical Incorporated. A Post-Approval Study of the LINX Reflux Management System [online]. 2021 [Zugriff: 12.10.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01940185>.
12. Torax Medical Incorporated. LINX Reflux Management System in Subjects With GERD Who Have Previously Undergone a Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (RELIEF) [online]. 2021 [Zugriff: 12.10.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02429830>.

13. Heartburn Foundation. Registry of Outcomes From AntiReflux Surgery (ROARS) [online]. 2020 [Zugriff: 12.10.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02923362>.
14. Ethicon Endo-Surgery. RETHINK REFLUX Registry [online]. 2021 [Zugriff: 12.10.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04253392>.
15. Shanghai Chest Hospital. Minimally invasive Magnetic Sphincter Augmentation Device for Gastroesophageal Reflux [online]. 2016 [Zugriff: 12.10.2021]. URL: <https://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=16285>.
16. Sun YF, Jiang HY, Gu HY et al. [Preliminary results of Chinese magnetic sphincter augmentation in treating gastroesophageal reflux disease]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2020; 58(9): 691-696. <https://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn112139-20200224-00133>.
17. Riegler M, Schoppman SF, Bonavina L et al. Magnetic sphincter augmentation and fundoplication for GERD in clinical practice: one-year results of a multicenter, prospective observational study. *Surg Endosc* 2015; 29(5): 1123-1129. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-014-3772-7>.
18. Stanak M, Erdos J, Hawlik K et al. Novel Surgical Treatments for Gastroesophageal Reflux Disease: Systematic Review of Magnetic Sphincter Augmentation and Electric Stimulation Therapy. *Gastroenterology Res* 2018; 11(3): 161-173. <https://dx.doi.org/10.14740/gr1024w>.
19. Huynh P, Konda V, Sanguansataya S et al. Mind the Gap: Current Treatment Alternatives for GERD Patients Failing Medical Treatment and Not Ready for a Fundoplication. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2020; 31(2): 264-276. <https://dx.doi.org/10.1097/SLE.0000000000000888>.
20. Guidozzi N, Wiggins T, Ahmed AR et al. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and pooled analysis. *Dis Esophagus* 2019; 32(9). <https://dx.doi.org/10.1093/dote/doz031>.
21. Aiolfi A, Asti E, Bernardi D et al. Early results of magnetic sphincter augmentation versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018; 52: 82-88. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.02.041>.
22. Chen MY, Huang DY, Wu A et al. Efficacy of Magnetic Sphincter Augmentation versus Nissen Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease in Short Term: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017; 2017: 9596342. <https://dx.doi.org/10.1155/2017/9596342>.
23. Schizas D, Mastoraki A, Papoutsis E et al. LINX((R)) reflux management system to bridge the "treatment gap" in gastroesophageal reflux disease: A systematic review of 35 studies. *World J Clin Cases* 2020; 8(2): 294-305. <https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v8.i2.294>.
24. Warren HF, Reynolds JL, Lipham JC et al. Multi-institutional outcomes using magnetic sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for chronic gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2016; 30(8): 3289-3296. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-015-4659-y>.

25. Sheu EG, Nau P, Nath B et al. A comparative trial of laparoscopic magnetic sphincter augmentation and Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 2015; 29(3): 505-509. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-014-3704-6>.
26. Louie BE, Farivar AS, Shultz D et al. Short-term outcomes using magnetic sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for medically resistant gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Surg* 2014; 98(2): 498-505. <https://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.04.074>.
27. Asti E, Bonitta G, Lovece A et al. Longitudinal comparison of quality of life in patients undergoing laparoscopic Toupet fundoplication versus magnetic sphincter augmentation: Observational cohort study with propensity score analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(30): e4366. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000004366>.
28. Reynolds JL, Zehetner J, Wu P et al. Laparoscopic Magnetic Sphincter Augmentation vs Laparoscopic Nissen Fundoplication: A Matched-Pair Analysis of 100 Patients. *J Am Coll Surg* 2015; 221(1): 123-128. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.02.025>.
29. Reynolds JL, Zehetner J, Nieh A et al. Charges, outcomes, and complications: a comparison of magnetic sphincter augmentation versus laparoscopic Nissen fundoplication for the treatment of GERD. *Surg Endosc* 2016; 30(8): 3225-3230. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-015-4635-6>.
30. Nikolic M, Schwameis K, Paireder M et al. Tailored modern GERD therapy - steps towards the development of an aid to guide personalized anti-reflux surgery. *Sci Rep* 2019; 9(1): 19174. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-55510-2>.
31. Richards WO, McRae C. Comparative Analysis of Laparoscopic Fundoplication and Magnetic Sphincter Augmentation for the Treatment of Medically Refractory GERD. *Am Surg* 2018; 84(11): 1762-1767.
32. Fuchs M. Evaluierung einer neuen Operationsmethode zur Antirefluxchirurgie (Magnetisches Antirefluxband, LINX Reflux Management System, Torax Medical, Shoreview, MN, USA) - Machbarkeit, Symptomkontrolle, Lebensqualität [online]. 2015 [Zugriff: 11.10.2021]. URL: <https://hss-opus.ub.ruhr-uni-bochum.de/opus4/files/4601/diss.pdf>.
33. Torax Medical Incorporated. Observational Study of Anti-Reflux Surgery [online]. 2021 [Zugriff: 12.10.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624506>.
34. Rausa E, Manfredi R, Kelly ME et al. Magnetic Sphincter Augmentation Placement for Recalcitrant Gastroesophageal Reflux Disease Following Bariatric Procedures: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2021; 31(9): 1034-1039. <https://dx.doi.org/10.1089/lap.2020.0763>.
35. Riva CG, Asti E, Lazzari V et al. Magnetic Sphincter Augmentation After Gastric Surgery. *JLS* 2019; 23(4). <https://dx.doi.org/10.4293/JLS.2019.00035>.

36. Bell R, Lipham J, Louie B et al. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus double-dose proton pump inhibitors for management of moderate-to-severe regurgitation in GERD: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2019; 89(1): 14-22.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2018.07.007>.
37. Bell R, Lipham J, Louie BE et al. Magnetic Sphincter Augmentation Superior to Proton Pump Inhibitors for Regurgitation in a 1-Year Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(8): 1736-1743.e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.056>.
38. Kuckelman JP, Phillips CJ, Derickson MJ et al. Esophageal Magnetic Sphincter Augmentation as a Novel Approach to Post-bariatric Surgery Gastroesophageal Reflux Disease. *Obes Surg* 2018; 28(10): 3080-3086. <https://dx.doi.org/10.1007/s11695-018-3292-y>.
39. Allman R, Speicher J, Rogers A et al. Fundic gastropexy for high risk of recurrence laparoscopic hiatal hernia repair and esophageal sphincter augmentation (LINX) improves outcomes without altering perioperative course. *Surg Endosc* 2021; 35(7): 3998-4002. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-020-07789-w>.
40. Ayazi S, Chowdhury N, Zaidi AH et al. Magnetic sphincter augmentation (MSA) in patients with hiatal hernia: clinical outcome and patterns of recurrence. *Surg Endosc* 2020; 34(4): 1835-1846. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-019-06950-4>.
41. Ayazi S, Zheng P, Zaidi AH et al. Magnetic Sphincter Augmentation and Postoperative Dysphagia: Characterization, Clinical Risk Factors, and Management. *J Gastrointest Surg* 2020; 24(1): 39-49. <https://dx.doi.org/10.1007/s11605-019-04331-9>.
42. Broderick RC, Smith CD, Cheverie JN et al. Magnetic sphincter augmentation: a viable rescue therapy for symptomatic reflux following bariatric surgery. *Surg Endosc* 2020; 34(7): 3211-3215. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-019-07096-z>.
43. Clapp B, Dodoo C, Harper B et al. Magnetic sphincter augmentation at the time of bariatric surgery: an analysis of the MBSAQIP. *Surg Obes Relat Dis* 2021; 17(3): 555-561. <https://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2020.10.024>.
44. Irribarra MM, Blitz S, Wilshire CL et al. Does Treatment of the Hiatus Influence the Outcomes of Magnetic Sphincter Augmentation for Chronic GERD? *J Gastrointest Surg* 2019; 23(6): 1104-1112. <https://dx.doi.org/10.1007/s11605-019-04180-6>.
45. Kuckelman JP, Phillips CJ, Hardin MO et al. Standard vs Expanded Indications for Esophageal Magnetic Sphincter Augmentation for Reflux Disease. *JAMA Surg* 2017; 152(9): 890-891. <https://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2017.1606>.
46. Leeds SG, Ebrahim A, Potter EM et al. The role of preoperative workup in predicting dysphagia, dilation, or explantation after magnetic sphincter augmentation. *Surg Endosc* 2020; 34(8): 3663-3668. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-020-07664-8>.
47. Leeds SG, Ngov A, G OO et al. Safety of magnetic sphincter augmentation in patients with prior bariatric and anti-reflux surgery. *Surg Endosc* 2021; 35(9): 5322-5327. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-020-08025-1>.

48. Rona KA, Reynolds J, Schwameis K et al. Efficacy of magnetic sphincter augmentation in patients with large hiatal hernias. *Surg Endosc* 2017; 31(5): 2096-2102. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-016-5204-3>.
49. Schwameis K, Nikolic M, Castellano DGM et al. Crural Closure improves Outcomes of Magnetic Sphincter Augmentation in GERD patients with Hiatal Hernia. *Sci Rep* 2018; 8(1): 7319. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-24322-1>.
50. Schwameis K, Ayazi S, Zheng P et al. Efficacy of Magnetic Sphincter Augmentation Across the Spectrum of GERD Disease Severity. *J Am Coll Surg* 2021; 232(3): 288-297. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.11.012>.
51. Tatum JM, Alicuben E, Bildzukewicz N et al. Minimal versus obligatory dissection of the diaphragmatic hiatus during magnetic sphincter augmentation surgery. *Surg Endosc* 2019; 33(3): 782-788. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-018-6343-5>.
52. Alicuben ET, Tatum JM, Bildzukewicz N et al. Regression of intestinal metaplasia following magnetic sphincter augmentation device placement. *Surg Endosc* 2019; 33(2): 576-579. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-018-6367-x>.
53. Louie BE, Smith CD, Smith CC et al. Objective Evidence of Reflux Control After Magnetic Sphincter Augmentation: One Year Results From a Post Approval Study. *Ann Surg* 2019; 270(2): 302-308. <https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000002789>.
54. Torax Medical Incorporated. RELIEF Europe Study [online]. 2017 [Zugriff: 12.10.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02762487>.
55. Telem DA, Wright AS, Shah PC et al. SAGES technology and value assessment committee (TAVAC) safety and effectiveness analysis: LINX((R)) reflux management system. *Surg Endosc* 2017; 31(10): 3811-3826. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-017-5813-5>.
56. Yadlapati R, Vaezi MF, Vela MF et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(7): 980-986. <https://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0045-4>.
57. American Foregut Society. American Foregut Surgery Statement on Appropriate Patient Selection and Use of Magnetic Sphincter Augmentation (LINX) [online]. [Zugriff: 06.10.2021]. URL: <https://www.americanforegutsociety.org/wp-content/uploads/sites/21/2021/04/AFS-LINX-Final.pdf>.