

# Duodenojejunal Bypass Liner bei Adipositas mit/ohne Diabetes Mellitus Typ 2

Systematischer Review

REVIDIERTE VERSION VOM 31.7.2013



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 67-R  
ISSN online 1998-0469



# Duodenojejunal Bypass Liner bei Adipositas mit/ohne Diabetes Mellitus Typ 2

Systematischer Review

REVIDIERTE VERSION VOM 31.7.2013



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, Juli 2013

### Projektteam

Projektleitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH

Projektbearbeitung: Dipl.-Ges.oec. Stefan Fischer

Dr. rer. soc. oec. Ingrid zechmeister-Koss

Dr. med. Mirjana Huic, MSc

### Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: PD Dr. med. Goran Marjanovic, Abteilung für Allgemein- und  
Viszeralchirurgie, Uniklinik Freiburg

Interne Begutachtung: Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH

### Korrespondenz

Dipl.-Ges.oec. Stefan Fischer, [stefan.fischer@hta.lbg.ac.at](mailto:stefan.fischer@hta.lbg.ac.at)

### Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Fischer S, Zechmeister-Koss I, Huic M. Duodenojejunal Bypass Liner bei Adipositas mit/ohne  
Diabetes Mellitus Typ 2. Decision Support Dokument Nr. 67; 2013. Wien: Ludwig Boltzmann Institut  
für Health Technology Assessment.

Dieser Bericht ist eine revidierte Version des Berichts vom 31.3.2013. Änderungen erfolgten auf der  
Basis eines im Rahmen des Europäischen HTA-Netzwerk (EUnetHTA) erstellten Berichts mit dem Titel  
„Duodenal-jejunal bypass sleeve for the treatment of obesity with or without Type 2 Diabetes Mellitus“,  
der im August 2013 auf der website des EUnetHTA ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)) veröffentlicht wird.

### Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform  
Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) bestehen.

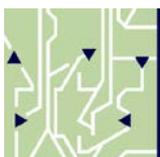
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem  
Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den  
Leistungskatalog systematisch bewertet.

### IMPRESSUM

#### Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH  
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien  
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

#### Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)  
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien  
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der  
Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal  
„<http://eprints.hta.lbg.ac.at/>“, der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 67-R

ISSN-online: 1998-0469

© 2013 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Zusammenfassung .....	5
Executive Summary .....	6
1 Technologie/Verfahren .....	7
1.1 Hintergrund .....	7
1.2 Beschreibung der Leistung .....	8
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	9
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten .....	9
2 Literatursuche und -auswahl .....	11
2.1 Fragestellung .....	11
2.2 Einschlusskriterien.....	11
2.3 Literatursuche.....	12
2.4 Literatúrauswahl .....	13
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	15
4 Datenextraktion .....	15
4.1 Darstellung der Studienergebnisse .....	15
4.2 Wirksamkeit.....	23
4.2.1 PatientInnen mit Adipositas $\geq$ Grad I (+ Komorbiditäten) .....	23
4.2.2 PatientInnen mit DM Typ 2 und Adipositas $\geq$ Grad I .....	24
4.3 Sicherheit .....	25
5 Qualität der Evidenz.....	27
6 Diskussion .....	33
7 Empfehlung.....	35
8 Literaturverzeichnis .....	37
Anhang .....	41
Appendix 1: Search strategy for Cochrane.....	41
Appendix 2: Search strategy for Embase.....	42
Appendix 3: Search strategy for Cochrane.....	43
Appendix 4: Search strategy for Centre for Reviews and Dissemination.....	44

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) .....	13
---	----

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1-1: Einteilung der Adipositasgrade.....	7
Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria .....	11
Tabelle 4.1-1: Results from controlled trials analysing the DJBL versus diet or sham procedure .....	17
Tabelle 4.1-2: Results from non-randomized single arm studies (case series) on the DJBL .....	21
Tabelle 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of duodenojejunal bypass sleeve (all patients) .....	28
Tabelle 5-2: Evidence profile: efficacy and safety of the DJBL in patients with obesity (and co-morbidities) .....	29
Tabelle 5-3: Evidence profile: efficacy and safety of the DJBL in patients with Type 2 diabetes mellitus and obesity.....	30
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage .....	35
Tabelle 7-1: Laufende und geplante Studien .....	36

## Abkürzungsverzeichnis

BMI.....	Body Mass Index
CE-Zertifizierung.....	Conformité Européenne, European Conformity
DJBL.....	Duodenojejunal Bypass Liner
DM.....	Diabetes Mellitus
EMA .....	European Medicines Agency
EU.....	Europäische Union
EWL .....	Effective Weight Loss
FDA.....	Food and Drug Administration
FPG.....	Fasting Plasma Glucose (Nüchtern-Plasmaglukosespiegel)
HbA <sub>1c</sub> .....	Glykohämoglobin
ICD-10.....	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision
RCT .....	Randomisierte kontrollierte Studie
TGA .....	Therapeutic Goods Administration
WHO .....	Weltgesundheitsorganisation

# Zusammenfassung

## Hintergrund und Fragestellung

Die vorliegende Übersichtsarbeit untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von a) PatientInnen mit Adipositas ab Grad II mit oder Grad III ohne Komorbiditäten und b) PatientInnen mit Diabetes Mellitus (DM) Typ 2 und Adipositas ab Grad I mit dem Duodenojejunal Bypass Liner (DJBL).

Der DJBL ist eine minimal-invasive Methode zur Gewichtsreduktion und Kontrolle von DM Typ 2. Dabei wird ein 60 cm langer Kunststoffschlauch endoskopisch in den Zwölffinger- und teilweise in den Dünndarm eingebracht.

## Methode

Es wurde eine systematische Literatursuche in mehreren Datenbanken durchgeführt, ergänzt durch eine Handsuche. Neben (randomisierten) kontrollierten Studien (RCT) zur Bewertung der Wirksamkeit, wurden prospektive (unkontrollierte) Fallserien zur Bewertung der Sicherheit eingeschlossen. Die Qualität der Evidenz wurde anhand von GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet.

## Ergebnisse

Es wurden 4 kontrollierte Studien und 6 Fallserien mit insgesamt 342 PatientInnen identifiziert. Die PatientInnen waren durchschnittlich 36-51 Jahre alt und 84-143 kg schwer. Die Kontrollgruppen erhielten entweder eine Diät oder eine Scheinintervention. Die meisten Studien evaluierten einen Prototyp des DJBL.

Bei hochgradig adipösen PatientInnen konnte in der DJBL-Gruppe nach 12 Wochen ein signifikant höherer prozentualer Rückgang des Übergewichts, als in den Kontrollgruppen erzielt werden. Zu allen weiteren definierten (patientInnenrelevanten) Parametern lag entweder keine Evidenz vor, oder die Ergebnisse waren uneindeutig. Bei PatientInnen mit DM Typ 2 und Adipositas ist der Nutzen des DJBL unklar.

Bei 64-100 % der PatientInnen mit DJBL traten Komplikationen auf, die überwiegend leicht bis mäßig waren. Schwerwiegende Komplikationen beschränkten sich auf gastrointestinale Blutungen bei bis zu 12 % der PatientInnen. In den Kontrollgruppen gab es eine vergleichsweise geringere Komplikationsrate mit 0-27 %. Bei einem Viertel aller PatientInnen musste der DJBL unerwartet entfernt werden.

## Schlussfolgerung und Empfehlung

Die analysierten Studien deuten darauf hin, dass der DJBL bei hochgradig adipösen PatientInnen 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 DM Typ 2 zu treffen. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird *derzeit* nicht empfohlen. Eine neuerliche Evaluierung im Jahr 2016, wenn Studienergebnisse zur kommerzialisierten Version des DJBL vorliegen, wird vorgeschlagen.

**PatientInnen mit Adipositas ± DM Typ 2**

**Duodenojejunal Bypass Liner ist minimal-invasive Methode**

**systematische Literatursuche**

**GRADE-Beurteilung der Qualität der Evidenz**

**4 kontrollierte Studien und 6 Fallserien: 342 PatientInnen**

**Wirksamkeit: Rückgang Übergewicht nach 12 Wochen bei Adipositas; Nutzen bei Diabetes unklar**

**Sicherheit: häufige aber meist leichte Komplikationen**

**Aufnahme in Leistungskatalog dzt. nicht empfohlen**

**Re-Evaluierung 2016**

## Executive Summary

### Background and research question

**obesity ± type 2  
diabetes mellitus**

This systematic review evaluates the efficacy and safety of the duodenal-jejunal bypass liner (DJBL) for the treatment of a) patients with obesity ≥ grade II with or ≥ grade III without comorbidities and b) patients with Type 2 diabetes mellitus + obesity ≥ grade I.

**duodenal-jejunal bypass  
liner is minimal-invasive  
method**

The DJBL is a minimal-invasive method to reduce body weight and to control Type 2 diabetes mellitus (Type 2 DM). The device is a 60 cm long synthetic sleeve, which is endoscopically delivered into the duodenum and a small part of the jejunum.

### Methods

**systematic literature  
search**

A systematic literature search in various databases was supplemented by a handsearch. In addition to (randomized) controlled trials (RCT) for evaluating efficacy, we included non-randomized single arm studies (case-series) to assess safety. We assessed the quality of evidence according to the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) approach.

**quality of evidence  
according to GRADE**

### Results

**4 CTs und 6 case-series:  
342 patients**

Overall, we included 4 controlled trials and 6 case-series with a total of 342 patients, who were on average 36-51 years old and weighed 84-143 kg. The control groups of the (R)CTs received diet or sham procedures. Most of the studies evaluated a prototype of the DJBL.

**efficacy:  
weight loss in obese  
people, benefit for  
diabetes unclear**

In high-grade obese patients, excess weight loss after 12 weeks was significantly higher in patients with a DJBL than in the control groups. For the remaining patient-relevant endpoints, evidence was either not available or ambiguous. In patients with Type 2 DM the benefit of the DJBL is unclear.

**safety:  
frequent but mostly  
mild complications**

Complications (mostly minor) occurred in 64-100 % patients who received the DJBL. Major complications (gastrointestinal bleeding) were observed in up to 12 % of patients. In the control groups, only 0-27 % reported complications. In a quarter of all patients the device had to be removed unexpectedly.

### Conclusion and recommendation

**currently inclusion  
into benefit catalogue  
is not recommended**

The analysed studies suggest a short-term reduction of body weight in obese patients. Overall, the available evidence is insufficient to assess the efficacy and safety of the intervention for the treatment of patients with obesity (+ comorbidities) or Type 2 diabetes mellitus + obesity. Currently, inclusion into the hospital benefit catalogue is not recommended. We propose re-evaluation in 2016 when results from studies that assess the commercialised version of the DJBL will be available.

**re-evaluation 2016**

# 1 Technologie/Verfahren

## 1.1 Hintergrund

Der Duodenojejunal Bypass Liner (DJBL) diente ursprünglich der Behandlung von Adipositas (Fettleibigkeit) und eventuell bestehender Begleiterkrankungen [1, 2]. Aufgrund von Hinweisen aus den ersten Studien, dass sich der DJBL möglicherweise positiv auf den Glukosestoffwechsel auswirkt, änderte der Hersteller die Indikation auf Diabetes Mellitus (DM) Typ 2 und/oder Adipositas [3].

Bei Fettleibigkeit kommt es zu einer exzessiven Zunahme an Körpergewicht in Form von Fett, bedingt durch ein Zusammenspiel genetischer und physiologischer Einflüsse sowie Lebensstil- und Umweltfaktoren [4, 5]. Abseits der Betrachtung als eigene Krankheit, stellt Adipositas einen Risikofaktor für eine Reihe weiterer Krankheiten dar, insbesondere für DM Typ 2 [4-7]. Zusätzlich zu den gesundheitlichen Konsequenzen physischer Natur leiden Betroffene an psychologischen Problemen, Stigmatisierung und eingeschränkter Lebensqualität [8]. Außerdem geht eine zunehmende Fettleibigkeit mit einer verkürzten Lebenserwartung einher [5, 9].

Adipositas wird anhand des body mass index (BMI) und des Bauchumfangs diagnostiziert. Die Berechnung des BMI erfolgt dabei aus der Division von Körpergewicht (in Kilogramm) durch Körpergröße (in Meter) zum Quadrat [10]:

$$\text{BMI} = \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$$

Ab einem BMI von 25 kg/m<sup>2</sup> gelten erwachsene Menschen (kaukasischer Herkunft) als übergewichtig und ab einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> als adipös [10].

Tabelle 1.1-1: Einteilung der Adipositasgrade

Kategorie	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Normalgewicht	18,5–24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25–29,9
Adipositas Grad I	30–34,9
Adipositas Grad II	35–39,9
Adipositas Grad III (Adipositas permagna oder morbide Adipositas)	≥40

Quelle: [5, 10]

DM Typ 2 resultiert aus Insulinresistenz, Hyperinsulinismus, relativen Insulinmangel und Sekretionsstörungen. [11-15]. Der primäre Risikofaktor für DM Typ 2 ist Adipositas [15]. DM Typ 2 ist mit erheblicher Langzeitmorbidität aufgrund mikro- und makrovaskulärer Komplikationen (z. B. ischaemische Herzerkrankungen, Retinopathie, Nierenfunktionsstörung) und frühzeitiger Mortalität verbunden. Die Betroffenen leiden an verschiedenen Symptomen, wie z. B. schlechter Wundheilung, Einschränkung des Sehvermögens, Ermüdung, Schwäche und allgemein eingeschränkter gesundheitsbezogener Lebensqualität [14-16].

**DJBL zur Behandlung von Adipositas und DM Typ 2**

**Adipositas ist exzessive Zunahme an Gewicht**

**erhöht Risiko für Komorbidität und verkürzt Lebenserwartung**

**Adipositas über BMI definiert**

**Adipositas bei BMI von > 30 kg/m<sup>2</sup>**

**DM Typ 2 ist Stoffwechselstörung**

**Langzeitmorbidität und verkürzte Lebenserwartung**

<b>Diagnose DM Typ 2 über Laborwerte</b>	Die Diagnose eines DM Typ 2 erfolgt über Laborwerte, wie den Nüchternblutzuckerwert, den HbA <sub>1c</sub> -Wert (Glykohämoglobin-Wert), den Gelegenheitsplasmaglukosewert sowie der oralen Glukose-Toleranz [11, 12, 17].
<b>Adipositas und DM Typ 2 sind globales Gesundheitsproblem</b>	Adipositas und DM Typ 2 sind zu einem globalen Gesundheitsproblem geworden. Europäische Prävalenzdaten zeigen, dass zwischen 5 % und 8 % der Bevölkerung adipös ist [18] und bis zu 8 % an DM erkrankt sind, wobei der größte Anteil DM Typ 2 ausmacht [19].
<b>Österreich: ca. 28 % der Erwachsenen übergewichtig, ca. 12 % adipös, 6 % DM Typ 2</b>	In Österreich sind laut dem österreichischen Ernährungsbericht von 2012 <sup>1</sup> ca. 28 % der erwachsenen (18 Jahre und älter) Bevölkerung übergewichtig und ca. 12 % adipös, wobei der Anteil übergewichtiger und adipöser Menschen in den vergangenen Jahren gestiegen ist [4]. Außerdem leiden Männer mit einer Prävalenz von 52 % häufiger als Frauen (28 %) unter Adipositas und Übergewicht [4]. Die Prävalenz von DM Typ 2 liegt in Österreich bei ca. 6 %, wobei die Rate mit zunehmenden Alter und/oder Körpergewicht ansteigt. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer [20, 21].
<b>Therapieoptionen: Lebensstiländerung, medikamentöse Unterstützung</b>	Sowohl Adipositas als auch DM Typ 2 werden in einem stufenweisen Ansatz behandelt. Im Vordergrund steht zunächst eine Lebensstiländerung in Form einer Diät bzw. Ernährungsumstellung und Bewegung. Sofern diese nicht ausreichend erfolgreich sind, werden medikamentöse Therapien eingesetzt (Lipase Inhibitoren im Management der Adipositas; Biguanide, Sulfonylharnstoffe, Meglitinide, Thiazolidindione, Alpha-glucosidase Inhibitoren, DPP-4 Inhibitoren, GLP-1 Rezeptor Agonisten oder Insuline im Management des DM Typ 2) [13, 22, 23].
<b>bariatrische Chirurgie bei erfolgloser konservativer Adipositas therapie</b>	Als Indikation für die bariatrische Chirurgie (offen oder laparoskopisch) gelten Nichterfolg einer konservativen Therapie bei Adipositas Grad II mit Komorbiditäten oder Grad III ohne Komorbiditäten. Vor dem Eingriff gilt es, den potentiellen Vorteil, die Langzeitfolgen und die Risiken abzuklären, denn nicht jede Intervention kann bei allen PatientInnen angewendet werden. Die Wahl der Operationsform (z. B. Magenballon, Magenband, Gastroplastik, diverse Bypass-Operationen etc.) ist vor allem vom BMI, dem individuellen Risiko, den Begleiterkrankungen und dem PatientInnenwunsch abhängig [8, 24].

## 1.2 Beschreibung der Leistung

<b>Duodenojejunal Bypass Liner endoskopisch in Darm eingesetzt</b>	Der Duodenojejunal Bypass Liner ist eine etwa 60 cm lange Hülle aus Fluoropolymer (ein Hochleistungskunststoff), die im eingerollten Zustand endoskopisch über den Rachen und Magen an den Eingang des Zwölffingerdarms (Duodenums) gebracht wird. Die Hülle deckt – vollständig entfaltet – die Zwölffinger- und einen Teil der Dünndarmwand ab. Durch diese Barriere soll der Glucosestoffwechsel positiv beeinflusst werden und gleichzeitig die Nährstoff- und Kalorienaufnahme reduziert werden [1, 3, 25]. Die kommerzialisierte Version des Produkts (EndoBarrier®), die aus einem Prototyp entwickelt wurde, bleibt für maximal 12 Monate implantiert und wird danach wieder endoskopisch entfernt [25-33].
--	---

<sup>1</sup> Erhebung durch Quotenstichprobe mit 1002 TeilnehmerInnen, stratifiziert nach Geschlecht, Altersgruppen und geografischen Regionen; Angleichung an die Gesamtbevölkerung mittels Gewichtungsfaktoren.

Das Einlegen und Entfernen des DJBL wird derzeit vorwiegend unter Vollnarkose durchgeführt. Es gibt aber bereits die Möglichkeit, den Eingriff unter lokaler Anästhesie vorzunehmen [34].

Laut einreichender Krankenanstalt bedarf es für die Behandlung mittels eines DJBL je einer ÄrztIn für Anästhesie und Chirurgie mit jeweils einer Assistenz sowie einer PflegerIn für den OP. Neben dem radiologisch-interventionellen Arbeitsplatz bedarf es auch Material, wie z. B. sterile Abdecktücher, Anästhetikum und ein Endoskop.

Einziger Marktanbieter des DJBL ist derzeit (Stand Februar 2013) GI Dynamics (GI Dynamics, Inc., Lexington, Massachusetts, USA) [25-33]. Der EndoBarrier® besitzt eine CE-Zertifizierung für Europa und eine TGA-Zulassung für Australien. Außerhalb Europas wird das Produkt außerdem in Chile, Qatar und Israel verwendet. In den USA wurde es bisher noch nicht zum Verkauf zugelassen [3, 35].

**Eingriff erfolgt meist unter Vollnarkose**

**personelle und infrastrukturelle Voraussetzungen**

**einziger Hersteller: GI Dynamics**

**CE-Zertifizierung, aber keine FDA-Zulassung**

### 1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Ursprünglich war eine Behandlung mit dem DJBL bei PatientInnen mit Adipositas ab Grad II mit oder Grad III ohne Komorbiditäten indiziert [2, 28, 29, 31]. Derzeit ist die Indikation definiert mit „PatientInnen mit DM Typ 2 und Adipositas ≥ Grad I nach Ausschöpfung konservativer Behandlungsmöglichkeiten“ [3].

Für die Anwendung der Intervention gibt es kaum Beschränkungen. Kontraindiziert ist der Einsatz des DJBL jedoch bei Schwangeren und PatientInnen mit anatomischen Abnormalitäten des Gastrointestinaltraktes [30, 31, 36].

Im Gegensatz zur Bariatrie erfolgt das Einsetzen des DJBL endoskopisch. Es ist somit kein invasiver Eingriff notwendig und die Entfernung ist jederzeit möglich [30, 31, 36].

Das therapeutische Ziel der Intervention war ursprünglich die Reduktion des Körpergewichts im Allgemeinen und vor operativen Eingriffen im Speziellen. Nunmehr steht die Kontrolle eines DM Typ 2 im Vordergrund, während die Gewichtsreduktion als positiver Nebeneffekt betrachtet wird [1, 3, 37].

**Indikation: DM Typ 2, Adipositas**

**kaum PatientInneneinschränkungen**

**minimal-invasiver Eingriff**

**therapeutische Ziele**

### 1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

In der einreichenden Krankenanstalt wurde die Leistung im Jahr 2011 einmal erbracht, es wird jedoch mit einer geschätzten jährlichen Häufigkeit von 30 Interventionen gerechnet. Die geschätzte jährliche Leistungserbringung in Österreich wurde mit 250 angegeben. Die Leistung wird vollstationär erbracht, wobei in der Regel 2 Belagstage (min. 2; max. 3) notwendig sind.

Zu den mit der Leistung verbundenen Kosten wurden keine Informationen übermittelt.

**Frequenz gemäß eingereichtem Vorschlag**

**keine Angaben zu Kosten**



## 2 Literatursuche und -auswahl

### 2.1 Fragestellung

Ist bei erwachsenen PatientInnen mit Adipositas  $\geq$  Grad II (mit Komorbiditäten) oder solchen mit Typ 2 Diabetes Mellitus und Adipositas  $\geq$  Grad I der DJBL im Vergleich zur konservativen Therapie, medikamentösen Therapie, zu bariatrischen Operationen oder Scheininterventionen wirksamer und sicherer im Hinblick auf Gewichtsreduktion, Verminderung von Medikamenteneinnahme, Lebensqualität, Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, diabetischer Spätfolgen, Komplikationen und Mortalität?

**PIKO-Frage**

### 2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

**Einschlusskriterien für Studien**

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria

Population	men and women ( $\geq 18$ years), with: <ul style="list-style-type: none"> <li>✱ obesity: grade III (Body Mass Index/BMI <math>\geq 40</math>) or grade II (BMI 35-39.9) with comorbidities*</li> <li>✱ Type 2 diabetes mellitus who are not adequately controlled with medication (oral and/or insulin) and lifestyle intervention (<math>HbA_{1c} \geq 7.5\%</math>) + obesity <math>\geq</math> grade I (BMI <math>\geq 30</math>)**</li> </ul>
Intervention	Duodenal-jejunal bypass liner (DJBL)/EndoBarrier® (all generations)
Comparator(s)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✱ primary comparator for indication „obesity“: bariatric surgery and endoscopic techniques (gastric band, gastric balloon, gastric bypass, etc.)</li> <li>✱ primary comparator for indication „Type 2 diabetes mellitus + obesity <math>\geq</math> grade I“: anti-diabetes pharmacotherapy and lifestyle changes</li> <li>✱ further comparators: sham procedures</li> </ul>
Outcome(s)	
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> <li>✱ weight loss (temporary, long-term &gt; 12 months to 36 months)</li> <li>✱ reduction in drug use (e.g.: diabetic medication, antihypertensive medication)</li> <li>✱ health related quality of life</li> <li>✱ reduction in cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, etc.)</li> <li>✱ reduction in diabetes-associated microangiopathic complications (diabetic nephropathy, retinopathy)</li> <li>✱ reduction in further obesity-related morbidity (e.g.: musculoskeletal morbidity)</li> <li>✱ overall mortality</li> <li>✱ surrogate parameters:  <i>primary surrogate parameters:</i> <math>HbA_{1c}</math>, fasting blood glucose, insulin levels (short term and long-term after 12 to 36 months)  <i>secondary surrogate parameters:</i> blood pressure, further markers of metabolic function: C-peptide, LDL, triglyceride levels (short term and long-term after 12 to 36 months)</li> </ul>
Safety	<ul style="list-style-type: none"> <li>✱ adverse events and serious adverse events (short term, long term) during/after implantation, after explantation (e.g. device removal, abdominal pain, procedure related mortality, etc.)</li> </ul>

\* in this subpopulation some, but not necessarily all patients may also suffer from Type 2 diabetes mellitus;

\*\* in this subpopulation Type 2 diabetes mellitus is required as inclusion criteria and thus is present in 100 % of the patients;

<b>Wirksamkeit: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität</b>	Wie in Tabelle 2.2-1 beschrieben, wurden mehrere Outcomeparameter als relevant für die Beurteilung der Wirksamkeit des DJBL definiert. Die Auswahl der Endpunkte orientiert sich an den drei Hauptkategorien „Mortalität“, „Morbidität“ und „Lebensqualität“ der „EUnetHTA guideline on clinical endpoints“ [38].
<b>Mortalität</b>	Zur Mortalität wurden die Gesamtmortalität, die DM Typ 2- bzw. Adipositas-spezifische Mortalität (da beide Erkrankungen mit vorzeitiger Sterblichkeit einhergehen) und die Mortalität aufgrund anderer Ursachen berücksichtigt.
<b>Morbidität</b>	Hinsichtlich der Morbidität prüften wir den Effekt des DJBL auf Gewichtsreduktion (absolut und als prozentueller Rückgang des Übergewichts <sup>2</sup> ), kardiovaskuläre Ereignisse, diabetes-assoziierte Komplikationen (z. B. diabetische Nephropatie) und auf weitere durch Adipositas mitverursachte gesundheitliche Folgen (z. B. für den Stütz- und Bewegungsapparat). Als klinisch relevante Gewichtsreduktion wurde eine Abnahme um mindestens 5 % bis 10 % des Ausgangsgewichts über 6 Monate definiert [5, 39, 40].
<b>Surrogatparameter</b>	Marker für die metabolische Funktion (z. B. HbA <sub>1c</sub> ) wurden ebenfalls berücksichtigt, da sie akzeptierte Parameter im Diabetesmanagement darstellen. Allerdings handelt es sich hierbei um Surrogatparameter, die nicht direkt auf das finale therapeutische Ziel extrapoliert werden können. Dies gilt auch für den Parameter „Reduktion der Medikamenteneinnahme“.
<b>Lebensqualität</b>	Im Zusammenhang mit Lebensqualität wurden sowohl die krankheitsspezifische als auch die generelle gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie die PatientInnenzufriedenheit als relevant definiert.
<b>Sicherheit</b>	Für die Beurteilung der Sicherheit wurden Studienergebnisse zu generellen interventionsassoziierten unerwünschten Ereignissen, zu schwerwiegenden interventionsassoziierten unerwünschten Ereignissen, zu unerwarteten Explantationen und zur interventionsassoziierten Mortalität herangezogen.

## 2.3 Literatursuche

<b>systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites</b>	Die systematische Literatursuche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>✿ Medline via Ovid (am 10.12.2012)</li> <li>✿ Embase (am 10.12.2012)</li> <li>✿ The Cochrane Library (am 10.12.2012)</li> <li>✿ Centre for Reviews and Dissemination (am 30.01.2013)</li> </ul>
<b>eingeschränkt auf klinische Studien in Medline und Embase</b>	Die systematische Suche wurde in Medline und Embase auf klinische Studien eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 406 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.
<b>11 Quellen durch Anfrage bei Hersteller</b>	Auf Anfrage bei dem Hersteller des Produktes (EndoBarrier® – GI Dynamics) wurden zunächst keine weiteren Quellen zu Verfügung gestellt. Im Rahmen einer EU-Collaboration zur selben Fragestellung stellte der Hersteller Literatur zur Verfügung, wovon 11 als potenziell relevant eingestuft wurden.
<b>inkl. Handsuche insgesamt 547 Treffer</b>	Durch Handsuche wurden zusätzliche 130 Arbeiten identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 547 erhöhte.

<sup>2</sup> Berechnung: Gewichtsabnahme/Übergewicht x 100

## 2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt standen 547 Quellen für die Literatursuche zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

**Literatursuche  
aus 547 Quellen**

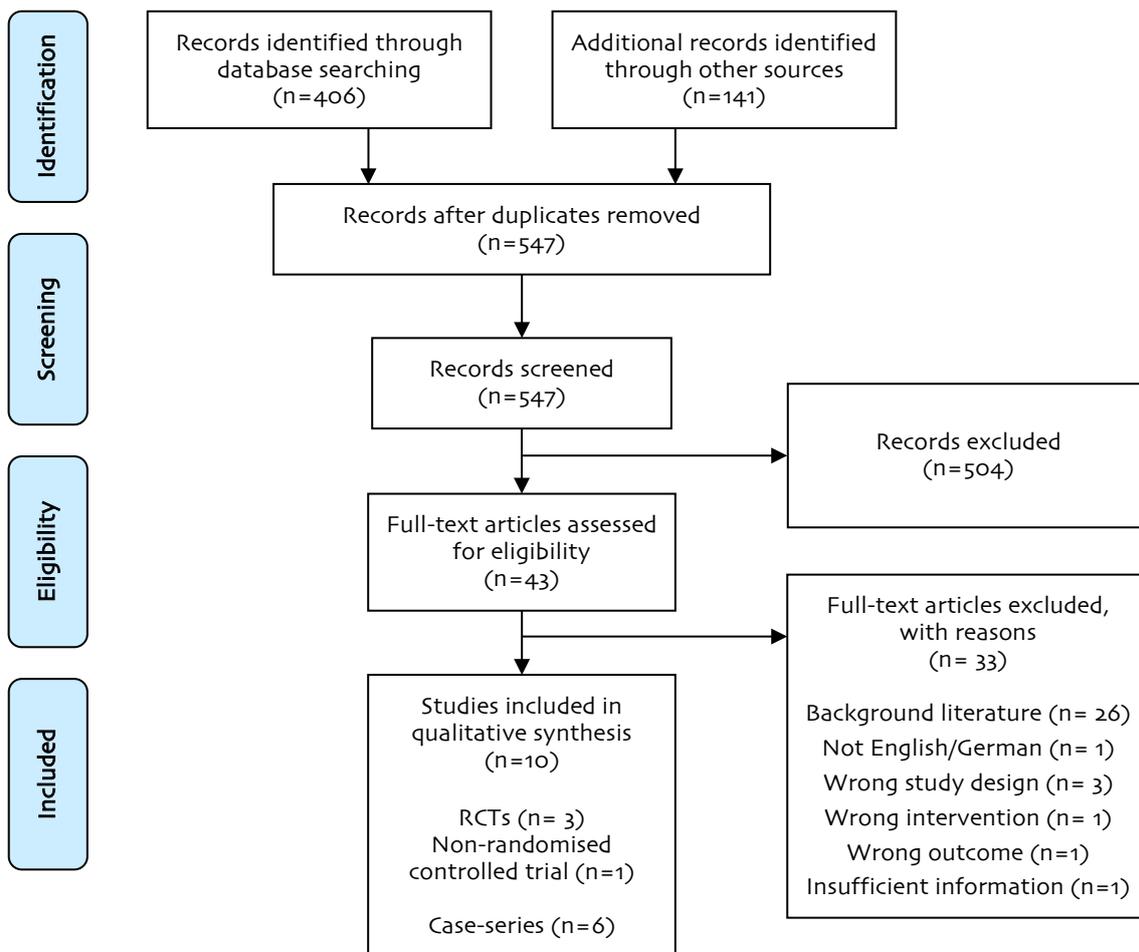


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)



### 3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [41].

**Qualitätsbeurteilung der Studien**

### 4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite Person überprüfte unabhängig die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

**Datenextraktion**

#### 4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Bewertung der Wirksamkeit liegen drei randomisierte kontrollierte Studien/RCTs [29-31] und eine nicht randomisierte kontrollierte Studie [28] mit insgesamt 155 StudienteilnehmerInnen vor. Die Studiencharakteristika und Ergebnisse dieser vier kontrollierten Studien sind in Tabelle 4.1-1 dargestellt.

**4 kontrollierte Studien zur Wirksamkeitsbeurteilung**

95 PatientInnen wurde ein DJBL implantiert. In den Kontrollgruppen erhielten 35 PatientInnen eine Scheinintervention und 25 eine Diät. In 3 Studien war die primäre Indikation „PatientInnen mit Adipositas (+ Komorbidität) und in einer wurden PatientInnen mit DM Typ 2 + Adipositas eingeschlossen. Alle 4 Studien evaluierten eine frühere Version des DJBL, die sich von der kommerzialisierten Form in der kürzeren Implantierbarkeit (3 vs. 12 Monate) und einigen technischen Details (z. B. Verankerungssystem) unterscheidet.

**Prototyp wurde in 95 PatientInnen untersucht**

Die StudienteilnehmerInnen waren in den Interventionsgruppen durchschnittlich 38 bis 45 Jahre und in den Kontrollgruppen 41-51 alt. Das Durchschnittsgewicht in den Interventionsgruppen betrug 103-143 kg (BMI 39-49 kg/m<sup>2</sup>) und in den Kontrollgruppen 106-138 kg mit dem gleichen BMI. 60-73 % der TeilnehmerInnen in den Interventionsgruppen und 50-89 % in den Kontrollgruppen waren weiblich.

**Alter: 38 – 45 Jahre, BMI 39-49, mehrheitlich weiblich**

Das Follow up betrug 12 Wochen bis auf eine Studie [30], die Ergebnisse bis 24 Wochen nach der Implantation präsentiert. 17-52 % der PatientInnen in den Interventionsgruppen und 17-71 % der TeilnehmerInnen in den Kontrollgruppen gingen in der Nachbeobachtung verloren (lost to follow-up).

**kurzes follow-up, bis zu ¾ lost to follow-up**

<b>hohes Biasrisiko</b>	Bis auf eine Studie [29] wurde das Biasrisiko in den Studien als hoch eingeschätzt und zwar aufgrund fehlender Information zur Randomisierung, fehlender Verblindung der TeilnehmerInnen oder der DatenauswerterInnen und unvollständiger Darstellung der Studienergebnisse (z. B. fehlende Angabe zur statistischen Signifikanz bei Gruppenunterschieden).
<b>Sicherheit: zusätzlich 6 unkontrollierte Studien</b>	Für die Evaluation der Sicherheit lagen zusätzlich 6 prospektive, unkontrollierte Fallserien vor [25-27, 32, 42, 43]. Die Studiencharakteristika und -ergebnisse sind in Tabelle 4.1-2 zusammengefasst. Bei 187 PatientInnen wurde ein DJBL implantiert. In 4 Studien [26, 27, 32, 42] war die primäre Indikation Adipositas (+ Komorbidität) und in den restlichen 2 Studien [25, 43] war DM Typ 2 das primäre Einschlusskriterium.
<b>Alter: 36-51, BMI: 30-45, bis zu 50 % lost to follow-up</b>	Die StudienteilnehmerInnen in den unkontrollierten Studien waren durchschnittlich 36 bis 51 Jahre alt und wogen im Mittel 84 bis 119 kg (BMI 30 bis 45 kg/m <sup>2</sup> ). Zwischen 16 % und 86 % der TeilnehmerInnen waren weiblich. Die Nachbeobachtung lag zwischen 12 und 52 Wochen und bis zu 53 % der TeilnehmerInnen gingen der Nachbeobachtung verloren. In 3 der 6 Studien wurde ein Prototyp evaluiert [26, 27, 42], in den restlichen [25, 32, 43] kam die kommerzialisierte Version zum Einsatz.

Tabelle 4.1-1: Results from controlled trials analysing the DJBL versus diet or sham procedure

Author, year, reference number	Tarnoff [28]	Gersin [31]	Schouten [29]	Rodriguez [30]
Country	CL	USA	NL	CL
Sponsor	N/A	GI Dynamics	GI Dynamics	GI Dynamics
Intervention/ Product	duodenojejunal bypass sleeve <sup>3,4</sup> , + diet/life-style advice	duodenojejunal bypass sleeve <sup>3,4</sup> + weight loss counselling (baseline)	duodenojejunal bypass sleeve <sup>3,4</sup> + diet	duodenojejunal bypass sleeve <sup>5,4</sup> + diet
Comparator	diet only	Sham (upper endoscopy with mock implantation)	diet only	Sham (gastrointestinal endoscopic examination without device implantation)
Study design	Non-randomised controlled trial	RCT	RCT	RCT
Number of pts.	total: 40 intervention: 26 control: 14	total: 56 intervention: 27 control: 29	total: 41 intervention: 30 control: 11	total: 18 intervention: 12 control: 6
Inclusion criteria	pts. between 18 and 55 yrs., BMI 40-60 kg/m <sup>2</sup> with or without comorbidities or BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> with significant comorbidities, history of failure with nonsurgical weight loss methods, candidates for Roux-en-Y gastric bypass, subjects willing to comply with study requirements, subject who signed informed consent form	pts. between 18 and 55 yrs., BMI $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup> or BMI 30-60 kg/m <sup>2</sup> for pts. with comorbidities, women: postmenopausal, surgically sterile, taking oral contraceptives	pts. between 18 and 55 yrs., BMI 40-60 kg/m <sup>2</sup> or $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> for pts. with comorbidities	pts. between 18 and 55 yrs. with T2DM for $\leq 10$ yrs., HbA <sub>1c</sub> 7-10 %, FPG $\leq 240$ mg/dL, BMI 30-50 kg/m <sup>2</sup> , women: postmenopausal, surgically sterile or not pregnant and taking oral contraceptives
Age of pts. in yrs: mean (SD)	total: N/A intervention: 38 control: 43	total: 44 ( $\pm 9$ ) intervention: 45 control: 43	total: N/A intervention: 41 control: 41	total: 47 ( $\pm 10$ ) intervention: 45 control: 51
Sex of pts. (M/F) in %	total: N/A intervention: 40/60 control: 43/57	total: 19/81 intervention: 29/71 control: 11/89	total: N/A intervention: 27/73 control: 18/82	total: 39/61 intervention: 33/67 control: 50/50
Mean baseline weight in kg (SD)	intervention: 114 $\pm$ 21 control: 108 $\pm$ 12	intervention: 131 $\pm$ 21 control: 130 $\pm$ 21	intervention: 143/114-189 <sup>6</sup> control: 138/86-160 <sup>6</sup>	intervention: 103 $\pm$ 21 control: 106 $\pm$ 22
BMI in kg/m <sup>2</sup> (SD)	intervention: 42 $\pm$ 5 control: 40 $\pm$ 4	intervention: 46 $\pm$ 5 control: 46 $\pm$ 6	intervention: 49 $\pm$ 6 control: 49 $\pm$ 7	intervention: 39 $\pm$ 6 control: 39 $\pm$ 7
Average duration of T2DM (in yrs.)	N/A	N/A	N/A	3.7 (SD $\pm$ 2.4)
Follow-up in weeks (in months)	12 (3)	12 (3)	12 (3)	24-52 (6-12) <sup>7</sup>

<sup>3</sup> For pre-operative weight loss in bariatric surgery<sup>4</sup> Prototype<sup>5</sup> For treatment of T2DM<sup>6</sup> Range<sup>7</sup> Device removal after 24-48 weeks, follow-up after removal: 0,5-4 weeks

Author, year, reference number	Tarnoff [28]	Gersin [31]	Schouten [29]	Rodriguez [30]
Loss to follow-up in n (in %) patients	intervention: 6 (23) control: 10 (71)	intervention: 14 (52) control: 5 (17)	intervention: 12 (40) control: N/A	intervention: 2 (17) <sup>8</sup> control: 2 (33) <sup>8</sup>
<b>Outcomes</b>				
<b>Efficacy</b>				
Mean weight at baseline/follow-up in kg (range)	at 12 weeks: intervention: 114/104: -10 (-4.5 to -18) control: 108/105: -3 (0 to -7.7) p=N/A	at 12 weeks: intervention: 131/123: -8 (-10.9 to -5.5) control: 130/128: -2 (-4.4 to 0.3) p=0.002	N/A	at 12 weeks/at 20 weeks: intervention: -8/-10 (SD ±1.3) control: -7/-7 (SD ±4.3) p=NS/p=N/A
EWL in %€	at 12 weeks: intervention: 22 (SD ±8) control: 5 (SD ±7) p=0.02	at 12 weeks: intervention: 12 (95 % CI: 9 to 15) control: 3 (95 % CI: -1.4 to 6.7) p<0.001	at 12 weeks: intervention: 19 (SD ±10.9) control: 7 (SD ±6.1) p<0.002	N/A
Reduction in drug use in % of pts. who ceased treatment <sup>9</sup>	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A	at 12 weeks: intervention: 42 control: 17 p=N/A at 24 weeks: intervention: 40 control: 25 p=N/A
Quality of life	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A
Reduction in cardiovascular events	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A
Reduction in diabetes-associated microangiopathic complications	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A
Overall mortality	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A

<sup>8</sup> At week 24 (month 6)

<sup>9</sup> At baseline 100% of patients in each group used oral antidiabetic drugs

Author, year, reference number	Tarnoff [28]	Gersin [31]	Schouten [29]	Rodriguez [30]
Surrogate parameters at baseline/follow-up [difference baseline-follow-up]	<p><b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>: at 12 weeks: intervention: 6.63/6.3 [-0.33] control: 12.6/7.8 [-4.8] p=N/A</p> <p><b>FPG change (mg/dL)</b>: N/A <b>TG/HDL ratio</b>: N/A</p>	<p><b>HbA<sub>1c</sub></b>: N/A <b>FPG change</b>: N/A <b>TG/HDL ratio</b>: N/A</p>	<p><b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>: at 12 weeks: intervention: 8.8 (±1.7)/7.7 (±1.8) [-1.1] control: 7.3 (±0.1)/6.9 (±0.6) [-0.4] p=N/A</p> <p><b>FPG change (mg/dL)</b>: at 12 weeks: intervention: 111/93 [-18] control: 76/67 [9] p=N/A</p> <p><b>TG/HDL ratio</b>: N/A</p>	<p><b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>: at 12 weeks: intervention: 9.2/7.9 (-1.3 ± 0.9) control: 9.0/8.2 (-0.8 ± 0.3) p&gt;0.05</p> <p>at 24 weeks: intervention: 9.2/6.8 (-2.4 ± 0.7) control: 9.0/8.2 (-0.8 ± 0.4) p&gt;0.05</p> <p><b>FPG change (mg/dL)</b>: at 12 weeks: intervention: 199/154 (-45 ± 26) control: 185/177 (-8 ± 35) p&gt;0.05</p> <p>at 24 weeks: intervention: 199/116 (-83 ± 39) control: 185/201 (+16 ± 42) p&gt;0.05</p> <p><b>TG/HDL ratio</b>: N/A</p>
<b>Safety</b>				
General adverse events in n (in %) patients	intervention: 16 <sup>11</sup> (64) control: 0 (0) p=N/A	intervention: N/A <sup>12</sup> control: N/A p=N/A	intervention: 26 <sup>13</sup> (100) control: 3 (27) p=N/A	intervention: 12 <sup>14</sup> (100) control: N/A p=N/A
Serious adverse events in n (in %) patients	intervention: 3 <sup>15</sup> (12) control: 0 (0) p=N/A	intervention: 3 <sup>16</sup> (11) control: N/A p=N/A	intervention: 0 (0) control: 0 (0) p=N/A	intervention: 0 (0) control: N/A p=N/A

<sup>10</sup> Measured in 4 patients.

<sup>11</sup> Measured in 25 patients; total number of adverse events: 56

<sup>12</sup> No precise data given; total number of adverse events: 108

<sup>13</sup> Total number of adverse events: 83

<sup>14</sup> Total number of adverse events: 64

<sup>15</sup> Measured in 25 patients, all 3 patients had gastrointestinal bleeding

<sup>16</sup> Gastrointestinal bleeding with hematemesis

Author, year, reference number	Tarnoff [28]	Gersin [31]	Schouten [29]	Rodriguez [30]
Description of intervention-associated adverse events in n (in %) patients	intervention: procedural pain: 1 (4) abdominal pain: 16 (64) nausea: 7 (28) vomiting: 8 (32) abdominal distension: 11 (44) gastrointestinal bleeding: 4 (16) constipation: 1 (4) epigastric discomfort: 1 (4) control: 0 p=N/A	intervention <sup>17</sup> : abdominal pain: 14 (52) procedural nausea: 10 (37) procedural vomiting: 6 (22) nausea: 6 (22) vomiting: 4 (15) constipation: 3 (11) gastrointestinal bleeding: 3 (11) hematemesis: 3 (11) dyspepsia: 2 (13) anemia: 2 (13) pyrexia: 2 (13) control: N/A p=N/A	intervention: abdominal pain: 13 (50) nausea: 20 (77) vomiting: 6 (23) pseudopolyp formation: 13 (50) implant site inflamm.: 10 (39) other: 19 (73) control: pain: 0 (0) nausea: 1 (9) vomiting: 0 (0) other: 1 (9) p=N/A	intervention: abdominal pain: 12 (100) procedural nausea: 3 (25) procedural vomiting: 2 (17) nausea: 5 (42) vomiting: 4 (33) flatulence: 3 (25) erosive duodenitis: 2 (17) constipation: 1 (8) diarrhea: 1 (8) gastritis: 1 (8) esophagitis: 1 (8) control: N/A p=N/A
Unexpected device explantations in n (in %) patients	intervention: 5 (20) <sup>18</sup> control: N/A	intervention: 7 (33) <sup>19</sup> control: N/A	intervention: 4 (15) <sup>20</sup> control: N/A	intervention: 5 (42) <sup>21</sup> control: N/A
Procedure-related mortality in n (in %) patients	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A	intervention: N/A control: N/A

Abbreviations: AE=adverse events; BMI=body mass index; CL=Chile; EWL=excess weight loss; FPG=fasting plasma glucose; HbA<sub>1c</sub>=haemoglobin A1c; HDL=high density lipoprotein; n=number; N/A=data not available; NL=The Netherlands; NS=not significant; pts.=patients; RCT=randomised controlled trial; SD=standard deviation; TG=triglyceride; T2DM=Type 2 diabetes mellitus; yrs.=years; <sup>‡</sup>information on calculation of excess weight loss not provided in the studies

<sup>17</sup> Measured in 27 patients

<sup>18</sup> Reasons: 3 (12%) bleeding, 1 (4%) sleeve obstruction, 1 (4%) device migration

<sup>19</sup> Reasons: 3 (14%) bleeding, 4 (19%) pain, nausea and/or vomiting

<sup>20</sup> Reasons: 2 (8%) pain, 1 (4%) nausea and vomiting, 1 (4%) device migration

<sup>21</sup> Reasons: 3 (25%) device migration, 1 (8.5%) nausea and vomiting, 1 (8.5%) pain and vomiting

Tabelle 4.1-2: Results from non-randomized single arm studies (case series) on the DJBL

Author, year, reference number	Rodriguez-Grunert [26]	Escalona <sup>22</sup> [27]	De Moura [33]	Escalona [32]	De Moura [25]	Cohen [43]
Country	US	CL	BR	CL	BR	BR
Sponsor	GI Dynamics	GI Dynamics	GI Dynamics	GI Dynamics	GI Dynamics	GI Dynamics
Intervention/Product	duodenojejunal bypass sleeve <sup>23,25</sup> + weight loss counselling	duodenojejunal bypass sleeve <sup>24,25</sup> + diet	duodenojejunal bypass sleeve <sup>26,25</sup>	duodenojejunal bypass sleeve <sup>27,28</sup> + nutritional advice	duodenojejunal bypass sleeve <sup>29,28</sup> + nutritional counselling	duodenojejunal bypass sleeve <sup>28</sup> + nutritional counselling
Comparator	none	none	none	none	none	none
Study design	non-randomised single arm study (case series)	non-randomised single arm study (case series)	non-randomised single arm study (case series)	non-randomised single arm study (case series)	non-randomised single arm study (case series)	non-randomised single arm study (case series)
Number of pts.	12	10	81 <sup>30</sup>	39	22	23
Inclusion criteria	pts. deemed candidates for gastric bypass operation in accordance with 1991 National Institutes of Health guidelines	pts. between 18 and 55 yrs., with failure of nonoperative weight loss methods, BMI 40-60 kg/m <sup>2</sup> or BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> + comorbidities; women: postmenopausal, surgically sterile or taking oral contraceptives	pts. between 18 and 65 yrs., BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> , T2DM with or without comorbidities, TG/HDL ratio ≥ 3.5 (indicating insulin resistance)	pts. between 18 and 55 yrs., BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> or BMI 40-60 kg/m <sup>2</sup> for pts. with comorbidities	pts. with T2DM, between 18 and 55 yrs. and BMI ≥ 40 and ≤ 60 kg/m <sup>2</sup>	pts. between 18 and 55 yrs., T2DM of ≤ 10 yrs. duration treated with oral glucose-lowering drugs, HbA <sub>1c</sub> 7.5-10 %, BMI 26-50 kg/m <sup>2</sup> ; women: postmenopausal, surgically sterile or taking oral contraceptives
Age of pts. (yrs): mean (SD)	41	39 (±12)	51	36 (±10)	46 (±11)	50 (±7)
Sex of pts. (M/F) in %	42/58	20/80	84/16	20/80	14/86	65/35
Mean baseline weight in kg (BMI in kg/m <sup>2</sup> )	116 (43)	108 (41)	N/A	109 (44)	119 (45)	84 (30)

<sup>22</sup> It can be ruled out that the two articles by Escalona (2010 and 2012) reported on overlapping patient groups. While the first article was submitted in May 2009, the second study was conducted from march 2009 to October 2010

<sup>23</sup> For pre-operative weight loss in bariatric surgery

<sup>24</sup> For weight loss

<sup>25</sup> Prototype

<sup>26</sup> For improvement of insulin resistance and reduction of cardiovascular risk

<sup>27</sup> For weight loss

<sup>28</sup> Commercialised version

<sup>29</sup> For improvement of metabolic function

<sup>30</sup> Only 54 patients were included in analysis

Author, year, reference number	Rodriguez-Grunert [26]	Escalona <sup>22</sup> [27]	De Moura [33]	Escalona [32]	De Moura [25]	Cohen [43]
Average duration of T2DM (in yrs.)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	6.6 (±3.1)
Follow-up in weeks (in months)	12 (3)	12 (3)	24 (6)	52 (12)	52 (12)	52 (12)
Loss to follow-up in n (in %) patients	2 (17)	0 (0)	43 (53)	15 (38)	9 (41)	7 (30)
<b>Outcomes</b>						
<b>Safety</b>						
General adverse events in n (in %) patients	12 <sup>31</sup> (100)	9 <sup>32</sup> (90)	N/A <sup>33</sup>	N/A <sup>33</sup>	22 <sup>33</sup> (100)	22 (96)
Serious adverse events in n (in %) patients	0 (0)	0 (0)	N/A <sup>33</sup>	N/A <sup>33</sup>	0 (0)	0 (0)
Description of intervention-associated adverse events in n (in %) patients	abdominal pain: N/A <sup>33</sup> nausea: N/A <sup>33</sup> vomiting: N/A <sup>33</sup> diarrhea: 1 (5) esophageal/pharyngeal tear: 2 (17) implant site inflamm.: 12 (100) pseudopolyp formation: N/A <sup>33</sup>	pain: 7 (70) procedural nausea: 4 (40) procedural vomiting: 3 (30) nausea: 2 (20) vomiting: 5 (50)	N/A	pain: 32 (81) nausea: 16 (41) vomiting: 13 (33) gastroenteritis: 2 (5)	procedural nausea: 4 (18) procedural vomiting: 3 (14) abdominal pain: 11 (50) back pain: 5 (23) nausea: 7 (32) vomiting: 7 (32) diarrhea: 1 (5)	N/A <sup>33</sup>
Unexpected device explantations, n (%)	2 (17) <sup>34</sup>	0 (0)	16 (30) <sup>35</sup>	15 (38) <sup>36</sup>	9 (41) <sup>37</sup>	4 (17) <sup>38</sup>
Procedure-related mortality, n (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Abbreviations: BMI= body mass index; BR=Brazil; n=number; CL=Chile; N/A=data not available; pts.=patients; T2DM=Type 2 diabetes mellitus

<sup>31</sup> Total number of adverse events: 71

<sup>32</sup> Total number of adverse events: 21

<sup>33</sup> No precise data given

<sup>34</sup> Reasons: 2 (17%) abdominal pain and discomfort

<sup>35</sup> Reasons: 9 (17%) device migration, 4 (7%) free device anchor, 1 (2%) bleeding, 1 (2%) request of patient, 1 (2%) decision of researcher

<sup>36</sup> Reasons: 8 (21%) device migration, 3 (8%) device obstruction, 2 (5%) pain, 1 (2%) cholecystitis, 1 (2%) request of patient

<sup>37</sup> Reasons: 3 (13%) device migration, 2 (9%) pain, 2 (9%) investigators request, 1 (5%) bleeding, 1 (5%) fever

<sup>38</sup> Reasons: 2 (9%) device migration, 1 (4%) pain, 1 (4%) investigators request

## 4.2 Wirksamkeit

### 4.2.1 PatientInnen mit Adipositas $\geq$ Grad I (+ Komorbiditäten)

#### Mortalität

Daten zur Gesamtmortalität, zur krankheitsspezifischen Mortalität und zur Mortalität aufgrund anderer Ursachen liegen aus den identifizierten Studien nicht vor.

keine Evidenz

#### Morbidität

##### Gewichtsreduktion

##### (prozentueller Rückgang des Übergewichts und Reduktion absolut in kg)

Im Vergleich zur alleinigen Diät oder zu einer Scheinintervention war 12 Wochen nach Implantation eines DJBL ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter prozentueller Rückgang des Übergewichts (12-22 % vs. 3-7 %) zu beobachten [28, 29, 31]. Der Nutzen hinsichtlich absoluter Gewichtsreduktion (in kg) im Vergleich zur alleinigen Diät oder Scheinintervention war inkonsistent [28, 31]. Die Gewichtsreduktion im Vergleich zur derzeitigen Standardversorgung bei schwer adipösen Personen mit erfolgloser konservativer Behandlung (bariatrische Chirurgie) ist unbekannt.

DJBL vs.  
Scheinintervention:  
Übergewichtsreduktion  
um 12-22 %

Reduktion im Vergleich  
zu Bariatrie unklar

##### Kardiovaskuläre Ereignisse und mikroangiopathische Komplikationen

Zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, etwa Herzinfarkt oder Schlaganfall und zur Reduktion diabetesassoziierter mikroangiopathischer Komplikationen, wie Retinopathie oder Nephropathie, liegt keine Evidenz vor.

keine Evidenz

#### Lebensqualität

Zur Lebensqualität und PatientInnenzufriedenheit liegt keine Evidenz vor.

keine Evidenz

#### Surrogatparameter

##### HbA<sub>1c</sub> und Nüchtern-Plasmaglukosespiegel (FPG)

Der Effekt des DJBL auf die metabolische Funktion – ausgedrückt in den Parametern HbA<sub>1c</sub> und FPG – im Vergleich zur alleinigen Diät ist unklar. Der Gruppenunterschied bei HbA<sub>1c</sub> (-1,1 % vs. -0,4 %) [29] wurde entweder nicht statistisch geprüft oder die Ergebnisse wurden nur für < 5 PatientInnen gemessen/präsentiert [28]. Der Gruppenunterschied des FPG (-18 vs. -9) [29] wurde nicht statistisch geprüft. Die Auswirkungen des DJBL auf diese Parameter im Vergleich zur Standardversorgung (bariatrische Chirurgie) sind unbekannt, da bisher keine Studien vorliegen, die diese beiden Alternativen vergleichen.

Effekt unklar

##### Reduktion der Medikamenteneinnahme

Zur Reduktion der Medikamenteneinnahme liegen in dieser Indikationsgruppe keine Ergebnisse vor.

keine Evidenz

## 4.2.2 PatientInnen mit DM Typ 2 und Adipositas $\geq$ Grad I

### Mortalität

**keine Evidenz** Daten zur Gesamtmortalität, zur krankheitsspezifischen Mortalität und zur Mortalität aufgrund anderer Ursachen liegen aus den identifizierten Studien nicht vor.

### Morbidität

#### Gewichtsreduktion (prozentueller Rückgang des Übergewichts und Reduktion absolut in kg)

**Gewichtsreduktion im Vergleich zu Scheinintervention nicht signifikant oder ungeprüft** Der prozentuelle Rückgang des Übergewichts nach Implantation eines DJBL in PatientInnen mit DM Typ 2 und Adipositas wurde in der zur Verfügung stehenden Studie nicht analysiert. Die marginal größere absolute Gewichtsreduktion in der DJBL-Gruppe (8 kg) im Vergleich zur Scheinintervention (7 kg) nach 12 Wochen war nicht signifikant und nach 20 Wochen (10 kg vs. 7 kg) wurde der Unterschied nicht statistisch geprüft. Die Gewichtsreduktion im Vergleich zur Standardbehandlung (Lebensstiländerung, optimale pharmakologische Behandlung) ist unbekannt.

#### Kardiovaskuläre Ereignisse und mikroangiopathische Komplikationen

**keine Evidenz** Zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, etwa Herzinfarkt oder Schlaganfall und zur Reduktion diabetesassoziierter mikroangiopathischer Komplikationen, wie Retinopathie oder Nephropathie, liegt keine Evidenz vor.

### Lebensqualität

**keine Evidenz** Zur Lebensqualität und PatientInnenzufriedenheit liegt keine Evidenz vor.

### Surrogatparameter

**HbA<sub>1c</sub> kein signifikanter Unterschied** Der Unterschied in der Auswirkungen des DJBL auf die metabolische Funktion (HbA<sub>1c</sub>) im Vergleich zur Scheinintervention nach 12 Wochen (-1,3 % vs. -0,8 %) und nach 24 Wochen (-2,4 % vs. -0,8 %) war statistisch nicht signifikant [29].

#### Reduktion der Medikamenteneinnahme

**nach 12/24 Wochen:  
42 %/40 % Intervention  
17 %/25 % Kontrolle** Alle PatientInnen (18) nahmen antidiabetische Medikamente bei Studienbeginn. Nach 12 Wochen wurde bei 42 % der TeilnehmerInnen in der Interventionsgruppe und bei 17 % derjenigen in der Kontrollgruppe die Medikation gestoppt. Nach 24 Wochen betrug dieser Anteil 40 % und 25 %. Die statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds wurde nicht angegeben.

## 4.3 Sicherheit

### Generelle interventionsassoziierte unerwünschte Ereignisse

Interventionsassoziierte unerwünschte Ereignisse im Allgemeinen wurden in sieben Studien (drei (R)CTs und vier Fallserien) mit insgesamt 166 PatientInnen erfasst<sup>39</sup> [25-30, 43]. Die Rate lag bei PatientInnen, die den DJBL erhielten bei 64-100 % [25-30, 43]. Bei PatientInnen der Kontrollgruppen lag die Rate bei 0-27 % [28, 29]. Die Signifikanz der Ergebnisse wurde nicht angegeben.

**64-100 % Intervention**  
**0-27 % Kontrolle**

### Schwerwiegende interventionsassoziierte unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende interventionsassoziierte unerwünschte Ereignisse (in der Form von gastrointestinaler Blutung) traten bei 6 von 162 (4 %) DJBL PatientInnen auf [25-31] und bei niemandem in den Kontrollgruppen (Diät) [28, 29].

**0-12 % Intervention**  
**0 % Kontrolle**

Zur Sicherheit des DJBL im Vergleich zur Scheinintervention, Pharmakotherapie oder bariatrischen Chirurgie im Management des DM Typ 2 oder der Adipositas liegen aus den identifizierten Studien keine Daten vor.

### Unerwartete Explantationen

Unerwartete bzw. vorzeitige Explantationen des DJBL wurden in allen Studien erfasst. Naturgemäß konnte dieser Endpunkt nur in den Interventionsgruppen erhoben werden und betraf 0-42 % der StudienteilnehmerInnen pro Studie. Insgesamt wurde bei 67 von 282 PatientInnen mit DJBL (24 %) der DJBL frühzeitig entfernt.

**0-42 % der DJBLs**  
**frühzeitig entfernt**

### Interventionsassoziierte Mortalität

Zur interventionsassoziierten Mortalität liegt keine Evidenz vor.

**keine Evidenz**

---

<sup>39</sup> Es wurden zwar insgesamt in allen Studien unerwünschte Ereignisse erwähnt, die Gesamtrate wurde jedoch nur in sieben Studien explizit festgehalten.



## 5 Qualität der Evidenz

Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wird das Schema der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group verwendet (siehe [44]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Qualität der Evidenz zu beurteilen:

- ❖ *hoch*: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ❖ *mittel*: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ *niedrig*: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ *sehr niedrig*: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in der Tabelle 5-1 dargestellt. Insgesamt ist die Qualität der Evidenz für die Wirksamkeit des Duodenojejunal Bypass Liner im Vergleich zu einer Scheinintervention bzw. Diät niedrig und für die Sicherheit sehr niedrig bis niedrig.

**Qualität der Evidenz  
nach GRADE ...**

**... insgesamt niedrig  
bis sehr niedrig**

Tabelle 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of duodenojejunal bypass sleeve (all patients)

No of studies/ patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors <sup>40</sup>	Quality of evidence
<b>Efficacy (I vs. C)</b>							
<b>Outcome: weight loss (in % of excess weight of all patients per group) at 12 weeks</b>							
3/137	(R)CTs	serious limitations (-1) <sup>41</sup>	no important inconsistency	direct	12-22 vs. 3-7 p<0.001 to 0.02	imprecise data (-1)	low
<b>Outcome: weight loss (in kg of all patients per group) at 12 weeks</b>							
3/114	(R)CTs	serious limitations (-1) <sup>42</sup>	no important inconsistency	direct	-8 to -10 vs. -2 to -7 p=0.002 to NS <sup>43</sup>	no	low
<b>Outcome: weight loss (in kg of all patients per group) at 20 weeks</b>							
1/18	RCT	serious limitations (-1) <sup>55</sup>	only one trial	direct	-10 vs. -7 p=N/A	sparse data (-1)	low
<b>Outcome: reduction in drug use (in % of pts. who ceased drug treatment) at 12 weeks</b>							
1/18	RCT	serious limitations (-1) <sup>44</sup>	only one trial	direct	42 vs. 17 p=N/A	imprecise/sparse data (-1)	low
<b>Outcome: reduction in drug use (in % of pts. who ceased drug treatment) at 24 weeks</b>							
1/18	RCT	serious limitations (-1) <sup>55</sup>	only one trial	direct	40 vs. 25 p=N/A	imprecise/sparse data (-1)	low
<b>Outcome: HbA<sub>1c</sub> (in %-points compared to baseline) at 12 weeks</b>							
2/59	RCTs	serious limitations (-1) <sup>45</sup>	no important inconsistency	direct	-1.1 to -1.3 vs. -0.4 to -0.8 p=NS or N/A	no	low
<b>Outcome: HbA<sub>1c</sub> (in %-points compared to baseline) at 24 weeks</b>							
1/18	RCT	serious limitations (-1) <sup>55</sup>	only one trial	direct	-2.4 vs. -0.8 p= NS	sparse data	low
<b>Outcome: quality of life</b>							
No evidence							
<b>Outcome: reduction in cardiovascular events</b>							
No evidence							
<b>Outcome: reduction in diabetes-associated microangiopathic complications</b>							
No evidence							
<b>Outcome: Overall mortality</b>							
No evidence							
<b>Safety (RCTs: I vs. C)</b>							
<b>Outcome: general intervention-associated adverse events (in % of patients)</b>							
3/99 4/67	RCTs case series	serious limitations (-1) <sup>46</sup>	RCTs: important inconsistency (-1) case series: no important inconsistency	direct	RCTs: 64-100 vs. 0-27 case series: 90-100 p=N/A	no	RCTs: low case series: very low
<b>Outcome: serious intervention-associated adverse events (in % of patients)</b>							

<sup>40</sup> Low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible

<sup>41</sup> Unclear allocation concealment in 1 RCT, unclear or no blinding, high loss to follow-up in all RCTs, no intention-to-treat analysis in 1 RCT

<sup>42</sup> Unclear allocation concealment in 2 RCTs, unclear or no blinding, relatively high loss to follow-up in all RCTs, no intention-to-treat analysis in 1 RCT

<sup>43</sup> Difference in one study significant, in other study not, in one study not stated

<sup>44</sup> Unclear allocation concealment, unclear or no blinding, relatively high loss to follow-up in all RCTs

<sup>45</sup> Unclear allocation concealment in 1 RCTs, blinding unclear, relatively high loss to follow-up in all RCTs

<sup>46</sup> RCTs: unclear allocation concealment in 2 RCTs, unclear or no blinding, relatively high loss to follow-up in all RCTs, no intention-to-treat analysis in 1 RCT;  
case series: uncontrolled study design, high loss to follow-up

No of studies/ patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors <sup>40</sup>	Quality of evidence
4/155 4/67	RCTs case series	serious limitations (-1) <sup>56</sup>	RCTs: important inconsistency (-1) case series: no important inconsistency	direct	RCTs: 0-12 vs. 0 case series: 0	p=N/A no	RCTs: low case series: very low
<b>Outcome: unexpected device explantations (in % of patients)</b>							
4/155 6/187	RCTs case series	serious limitations (-1) <sup>56</sup>	RCTs: important inconsistency (-1) case series: important inconsistency (-1)	direct	RCTs: 15-42 vs. N/A <sup>47</sup> case series: 0-41	p=N/A no	RCTs: low case series: very low
<b>Outcome: procedure-related mortality (in % of patients)</b>							
No evidence							

Abbreviations:  $HbA_{1c}$ =haemoglobin A1c; *I vs. C.*=intervention versus control group; N/A=data not available; NS=not significant; pts.=patients; RCT= randomised controlled Trial

Tabelle 5-2: Evidence profile: efficacy and safety of the DfBL in patients with obesity (and co-morbidities)

No of studies/ patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors <sup>48</sup>	Quality of evidence
<b>Efficacy (I vs.C)</b>							
<b>Outcome: weight loss (in % of excess weight of all patients per group) at 12 weeks</b>							
3/137	(R)CTs	serious limitations (-1) <sup>49</sup>	no important inconsistency	direct	12-22 vs. 3-7 p<0.001 to 0.02	imprecise data (-1)	low
<b>Outcome: weight loss (in kg of all patients per group) at 12 weeks</b>							
2/96	(R)CTs	serious limitations (-1) <sup>49</sup>	no important inconsistency	direct	-8 to -10 vs. -2 to -3 p=0.002 <sup>50</sup>	no	low
<b>Outcome: weight loss (in kg of all patients per group) at 20 weeks</b>							
No evidence							
<b>Outcome: HbA<sub>1c</sub> (in %-points compared to baseline) at 12 weeks</b>							
1/41	RCTs	serious limitations (-1) <sup>51</sup>	no important inconsistency	direct	-1.1 vs. -0.4 p= N/A	no	low
<b>Outcome: reduction in drug use (in % of pts. who ceased drug treatment) at 12 and 24 weeks</b>							
No evidence							
<b>Outcome: quality of life</b>							
No evidence							
<b>Outcome: reduction in cardiovascular events</b>							
No evidence							
<b>Outcome: reduction in diabetes-associated microangiopathic complications</b>							
No evidence							
<b>Outcome: Overall mortality</b>							
No evidence							

<sup>47</sup> There was no device implanted in any of the control groups

<sup>48</sup> Low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible

<sup>49</sup> Unclear allocation concealment in 1 RCT, unclear or no blinding, high loss to follow-up in all RCTs, no intention-to-treat analysis in 1 RCT

<sup>50</sup> Difference in one study significant, in one study not stated

<sup>51</sup> Blinding unclear, relatively high loss to follow-up

No of studies/ patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors <sup>48</sup>	Quality of evidence
<b>Safety (RCTs: I vs. C)</b>							
<b>Outcome: general intervention-associated adverse events (in % of patients)</b>							
2/81 2/22	RCTs case series	serious limitations (-1) <sup>52</sup>	RCTs: important inconsistency (-1) case series: no important inconsistency	direct	RCTs: 64-100 vs. 0-27 case series: 90-100	p=N/A no	RCTs: low case series: very low
<b>Outcome: serious intervention-associated adverse events (in % of patients)</b>							
3/137 2/22	RCTs case series	serious limitations (-1) <sup>56</sup>	RCTs: important inconsistency (-1) case series: no important inconsistency	direct	RCTs: 0-12 vs. 0 case series: 0	p=N/A no	RCTs: low case series: very low
<b>Outcome: unexpected device explantations (in % of patients)</b>							
3/137 4/142	RCTs case series	serious limitations (-1) <sup>56</sup>	RCTs: important inconsistency (-1) case series: important inconsistency (-1)	direct	RCTs: 15-33 vs. N/A <sup>53</sup> case series: 0-38	p=N/A no	RCTs: low case series: very low
<b>Outcome: procedure-related mortality (in % of patients)</b>							
No evidence							

Abbreviations: HbA<sub>1c</sub>=haemoglobin A1c; I vs. C.=intervention versus control group; N/A=data not available; pts.=patients; RCT=randomised controlled trial

Tabelle 5-3: Evidence profile: efficacy and safety of the DfjBL in patients with Type 2 diabetes mellitus and obesity

No of studies/ patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors <sup>54</sup>	Quality of evidence
<b>Efficacy (I vs.C)</b>							
<b>Outcome: weight loss (in % of excess weight of all patients per group) at 12 weeks</b>							
No Evidence							
<b>Outcome: weight loss (in kg of all patients per group) at 12 weeks</b>							
1/18	RCTs	serious limitations (-1) <sup>55</sup>	only one trial	direct	-8 vs. -7	p=NS no	low
<b>Outcome: weight loss (in kg of all patients per group) at 20 weeks</b>							
1/18	RCT	serious limitations (-1) <sup>55</sup>	only one trial	direct	-10 vs. -7	p=N/A sparse data (-1)	low
<b>Outcome: reduction in drug use (in % of pts. who ceased drug treatment) at 12 weeks</b>							
1/18	RCT	serious limitations (-1) <sup>55</sup>	only one trial	direct	42 vs. 17	p=N/A imprecise/sparse data (-1)	low
<b>Outcome: reduction in drug use (in % of pts. who ceased drug treatment) at 24 weeks</b>							
1/18	RCT	serious limitations (-1) <sup>55</sup>	only one trial	direct	40 vs. 25	p=N/A imprecise/sparse data (-1)	low
<b>Outcome: HbA<sub>1c</sub> (in %-points compared to baseline) at 12 and 24 weeks</b>							
1/18	RCT	serious limitations (-1) <sup>55</sup>	only one trial	direct	12 weeks: -1.3 vs. -0.8 24 weeks: -2.4 vs. -0.8	p=NS p=NS sparse data (-1)	low

<sup>52</sup> RCTs: unclear allocation concealment in 1 RCT, unclear or no blinding, no intention-to-treat analysis in 1 RCT; case series: uncontrolled study design, high loss to follow-up

<sup>53</sup> There was no device implanted in any of the control groups

<sup>54</sup> Low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible

<sup>55</sup> Unclear allocation concealment, unclear blinding, relatively high loss to follow-up

No of studies/ patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors <sup>54</sup>	Quality of evidence
<b>Outcome: quality of life</b>							
No evidence							
<b>Outcome: reduction in cardiovascular events</b>							
No evidence							
<b>Outcome: reduction in diabetes-associated microangiopathic complications</b>							
No evidence							
<b>Outcome: Overall mortality</b>							
No evidence							
<b>Safety (RCTs: I vs. C)</b>							
<b>Outcome: general intervention-associated adverse events (in % of patients)</b>							
1/18 2/45	RCT case series	serious limitations (-1) <sup>56</sup>	RCT: only one trial case series: no important inconsistency	direct	RCT: 100 vs. N/A case series: 96-100	p=N/A RCT: sparse data (-1) case series: no	RCT: low case series: very low
<b>Outcome: serious intervention-associated adverse events (in % of patients)</b>							
1/18 2/45	RCT case series	serious limitations (-1) <sup>56</sup>	RCT: only one trial case series: no important inconsistency	direct	RCT: 0 vs. N/A case series: 0	p=N/A RCT: sparse data (-1) case series: no	RCT: low case series: very low
<b>Outcome: unexpected device explantations (in % of patients)</b>							
1/18 2/45	RCT case series	serious limitations (-1) <sup>56</sup>	RCT: only one trial case series: important inconsistency (-1)	direct	RCT: 42 vs. N/A <sup>57</sup> case series: 17-41	p=N/A RCT: sparse data (-1) case series: no	RCT: low case series: very low
<b>Outcome: procedure-related mortality (in % of patients)</b>							
No evidence							

Abbreviations:  $HBA_{1c}$ =haemoglobin A1c; I vs. C.=intervention versus control group; N/A=data not available; NS=not significant; pts.=patients; RCT=randomised controlled trial

<sup>56</sup> RCT: unclear allocation concealment in, unclear blinding, relatively high loss to follow-up; case series: uncontrolled study design, high loss to follow-up

<sup>57</sup> There was no device implanted in the control group



## 6 Diskussion

Der DJBL ist eine neue minimal-invasive (endoskopische) Methode, die ursprünglich zur Behandlung von Adipositas mit oder ohne Komorbidität vorgesehen war und nun bei PatientInnen mit DM Typ 2 und/oder Adipositas eingesetzt werden soll, wenn konservative Therapiemaßnahmen erfolglos sind.

Derzeit wird die Technologie von nur einem Hersteller (GI Dynamics) angeboten. Eine Zulassung für die USA durch die FDA gibt es bisher nicht. Für den europäischen Raum ist die Zulassung des EndoBarriers® durch die CE-Zertifizierung gewährleistet [25-33].

In die vorliegende Übersichtsarbeit wurden insgesamt 10 Studien mit 342 PatientInnen eingeschlossen. Davon waren vier kontrollierte Studien [28-31] und sechs unkontrollierte Fallserien [25-27, 32, 33, 43]. Alle außer einer Studie [28] wurden durch GI Dynamics finanziert bzw. gaben die AutorInnen Interessenkonflikte mit dem Hersteller an.

Bei den StudienteilnehmerInnen handelte sich großteils um adipöse PatientInnen mit oder ohne Komorbidität im durchschnittlichen Alter zwischen 36 und 51 Jahren und mit einem BMI von durchschnittlich 40-50 kg/m<sup>2</sup> [25-33, 43]. Lediglich eine kontrollierte und 2 unkontrollierte Studien definierten DM Typ 2 + Adipositas als primäres Einschlusskriterium [25, 30, 43]. Die TeilnehmerInnen dieser Studien hatten tendenziell ein höheres Alter und einen niedrigeren BMI.

Die Eigenschaften der PatientInnen in den Interventionsgruppen und Kontrollgruppen der kontrollierten Studie waren ähnlich [28-31]. Die Zahl der StudienteilnehmerInnen in den einzelnen Studien war niedrig (in den Interventionsgruppen wurden 10-81 PatientInnen und in den Kontrollgruppen 6-29 PatientInnen behandelt) [25-33, 43].

In fünf von 10 Studien (davon in drei von vier kontrollierten Studien) betrug die Studienlaufzeit nur 3 Monate [26-29, 31, 45], in den verbleibenden fünf Studien maximal 12 Monate [25, 30, 32, 33, 43]. Trotz der kurzen Nachbeobachtungszeit gab in fast allen Studien sehr hohe „loss to follow-up Raten“ (17-52 % in den Interventionsgruppen der vier kontrollierten Studien sowie 17-53 % in fünf von sechs Fallserien) [25, 26, 28-33]. Allerdings war das loss to follow-up auch in den Kontrollgruppen der (R)CTs hoch und betrug 17-71 % [28, 30, 31].

Bezogen auf die patientInnenrelevanten Endpunkte zur Wirksamkeit bei PatientInnen mit Adipositas (+ Komorbidität) konnte nach 12 Wochen in den DJBL-Gruppen ein signifikant höherer prozentualer Rückgang des Übergewichts als in den Kontrollgruppen erreicht werden [28, 29, 31]. Der Rückgang des absoluten Körpergewichts war nur in einer Studie signifikant höher als in der Kontrollgruppe [31]. Zu allen weiteren patientInnenrelevanten Endpunkten (Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, Lebensqualität etc.) liegt bisher keine Evidenz vor. Bei den Surrogatparametern (HbA<sub>1c</sub>) unterscheiden sich die Ergebnisse nicht zwischen den Gruppen. Die Wirksamkeit im Vergleich zur derzeitigen Standardintervention ist ebenfalls unbekannt.

In der Gruppe der PatientInnen mit DM Typ 2 und Adipositas sind die Effekte zu den gemessenen Outcomeparametern (absolute Gewichtsreduktion, HbA<sub>1c</sub>, FPG) uneindeutig oder nicht signifikant besser als in den Kontrollgruppen. Zu allen weiteren patientInnenrelevanten Endpunkten fehlt auch hier bisher die Evidenz.

**neue minimal-invasive Therapieform für adipöse PatientInnen mit/ohne DM Typ 2**

**ein Hersteller, keine FDA-Zulassung, aber CE-zertifiziert**

**4 kontrollierte und 6 unkontrollierte Studien**

**Studien untersuchten großteils hochgradig adipöse PatientInnen**

**kleine Fallzahlen, Gruppen ähnlich**

**kurzes follow-up, hohes loss to follow-up**

**PatientInnen mit Adipositas: DJBL überlegen bei %-Reduktion Übergewicht nach 3 Mo**

**PatientInnen mit DM Typ 2 + Adipositas: keine Überlegenheit nach derzeitiger Evidenz**

<b>Komplikationen bei 64-100 %, in Kontrollgruppe nur 0-27 %</b>	Die in den analysierten Studien berichteten Endpunkte zur Sicherheit der Intervention beschränkten sich auf unerwünschte Ereignisse und unerwartete Explantationen. Bei dem Großteil der PatientInnen (64-100 %), die mit dem DJBL behandelt wurden, traten Komplikationen auf, die vorwiegend leicht bis mäßig waren, wie beispielsweise Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Verstopfungen. Diese waren in den Kontrollgruppen der (R)CTs vergleichsweise seltener (0-27 %).
<b>Blutungen bei 6 PatientInnen (4 %)</b>	Bei 6 von 162 (4 %) „Endobarrier®-PatientInnen“ traten schwerwiegende Komplikationen in der Form von gastrointestinalen Blutungen auf [28, 31], die in den Kontrollgruppen nicht beobachtet wurden.
<b>frühzeitige Explantation bei 1/4</b>	Bei 67 (24 %) der „Endobarrier®-PatientInnen“ musste das Implantat unerwartet entfernt werden. Nur in der kleinsten Fallserie mit 10 TeilnehmerInnen waren keine Explantationen notwendig [27].
<b>Limitationen der RCTs</b>	Insgesamt ist die Qualität der eingeschlossenen kontrollierten Studien aufgrund von unklarem „allocation concealment“, fehlender Verblindung der StudienteilnehmerInnen und Outcome-Assessoren, teilweise hohen drop-out Raten bzw. unterschiedlich hohen drop-out Raten in der Interventions- und Kontrollgruppe sowie fehlender oder unklarer Intention-to-treat Analysen eingeschränkt.
<b>attraktiver Ansatz für Gewichtsreduktion und Diabetesmanagement</b>	Die Strategie, Adipositas und Typ 2 DM durch einen einfachen Eingriff zu therapieren, ist attraktiv. Die Ausschaltung des Zwölffingerdarms für die Nahrungsaufnahme mit der Einlage eines Kunststoffschlauchs ist jedoch nur als temporäre Maßnahme geeignet. Aufgrund möglicher Komplikationen, die mit dem Eingriff verbunden sind, muss der DJBL spätestens nach einem Jahr wieder entfernt werden. Daher wären vor allem Langzeitdaten von Interesse, die beispielsweise das Körpergewicht nach der Explantation betrachten. Denn aus den Studien geht derzeit nicht hervor, ob die PatientInnen auf längere Zeit wieder zunehmen, das Gewicht halten können, weiterhin abnehmen oder ob eine nachhaltige Senkung des HbA <sub>1c</sub> -Spiegels erreicht wird.
<b>Langzeitdaten fehlen</b>	
<b>vgl. zu medikamentöser Therapie/OP fehlt</b>	Nicht zuletzt bleibt offen, wann und ob der Kunststoffschlauch erneut eingesetzt werden darf. Zum Vergleich des DJBL mit anderen Therapieoptionen, wie optimale medikamentöse Therapie bei DM Type 2 oder bariatrische Operationen (z. B. Magenbypass etc.) bei hochgradiger Adipositas, liegt derzeit keine Evidenz aus klinischen Studien vor.
<b>Studienlage derzeit für „neue“ Indikation DM Typ 2 dürftig</b>	Zur Veränderung der primären Indikation seitens des Herstellers ist anzumerken, dass in den analysierten Studien der DJBL vordergründig für die Behandlung von Adipositas eingesetzt wurde [25-33]. Die Effekte der Intervention auf den Metabolismus bei DM Typ 2 waren, wenn überhaupt analysiert, zweitrangig und können auf Basis der derzeitigen Evidenzlage nicht beurteilt werden.
<b>Studien untersuchten primär Prototyp</b>	Fast alle Studien untersuchten einen Prototyp des Produktes, während zur kommerzialisierten Version noch keine veröffentlichten Ergebnisse vorliegen. Dennoch wird der DJBL bereits in mehreren (europäischen) Ländern im klinischen Betrieb verwendet.
<b>offene Fragen müssen in (R)CTs beantwortet werden, derzeit keine etablierte Therapieoption</b>	Es handelt sich beim DJBL um einen neuen, interessanten Ansatz. Zum jetzigen Zeitpunkt stellt diese jedoch keine etablierte Methode zur Behandlung von Adipositas oder DM Typ 2 dar, weil derzeit keine validen Informationen bezüglich (langfristiger) Wirksamkeit und Sicherheit bestehen, die im Zuge von (randomisierten) kontrollierten Studien mit genau definierter Studienpopulation beantwortet werden müssen.

## 7 Empfehlung

In Tabelle 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog <b>wird empfohlen</b> .
	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <b>mit Einschränkung empfohlen</b> .
X	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> <b>nicht empfohlen</b> .
	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <b>nicht empfohlen</b> .

### Begründung:

Die vorliegende Evidenz deutet darauf hin, dass der DJBL zur Behandlung einer Adipositas (mit Komorbiditäten) zwar wirksamer in Bezug auf eine kurzfristige (3 Monate) prozentuelle Reduktion des Übergewichts ist, aber auch weniger sicher als eine Diät oder eine Scheinintervention bzw. häufig mit unerwarteten Explantationen assoziiert ist. Die Wirksamkeit bei PatientInnen mit DM Typ 2 und Adipositas ist derzeit noch unbekannt.

Die Evidenz ist derzeit nicht ausreichend, um valide Aussagen zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit des DJBL in Hinblick auf patientInnenrelevante Endpunkte – wie langfristige Reduktion des Körpergewichts, der Medikamenteneinnahme (etwa Antidiabetika), kardiovaskulärer Ereignisse oder Mortalität – im Vergleich zu einer Diät oder Scheinintervention zu treffen.

Weiters fehlt jegliche Evidenz, die die Wirksamkeit und Sicherheit des Duodenojejunal Bypass Liners mit anderen Therapieoptionen, wie Medikamenten oder bariatrischen Operationen vergleicht.

Die erste Generation des Implantats wurde mittlerweile bereits weiterentwickelt. Studienergebnisse zur zweiten Generation liegen noch nicht vor. Die in Tabelle 7-1 aufgelisteten Studien sind derzeit (Stand Juli 2013) registriert bzw. wurden vom Hersteller als geplant bekannt gegeben.

Eine neuerliche Evaluierung wird im Jahr 2016 empfohlen, wenn die Ergebnisse des unten angeführten RCTs NCT01728116 veröffentlicht wurden.

**kurzfristige Reduktion des Übergewichts, hohe Komplikationsrate,**

**häufig Explantationen**

**Evidenz fehlt für relevante Langzeitergebnisse**

**keine Evidenz im Vgl. zu Medikamenten/Op**

**laufende und geplante Studien**

**Re-Evaluierung 2016**

Tabelle 7-1: Laufende und geplante Studien

Study Identifier	Time	Study type	N	Intervention	Comparator	Patient population	Primary endpoints
NCT00985114 (Dutch Diabetes Study/NL) Sponsor: GI Dynamics	completed 1/2012	Multi-center RCT/parallel assignment, open label	71 (34/37)	DJBL (implant duration unknown)	Life-style counselling + diet	Type 2 DM, Obesity (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	% of subjects who achieve a $\geq 0.5$ % reduction in HbA <sub>1c</sub> at 24 weeks or last visit from baseline.
NCT01728116 (ENDO Trial/USA) Sponsor: GI Dynamics	12/2012 to 6/2015	Multi-center RCT/parallel assignment, double-blind	500 (333/167)	DJBL for 12 months	Sham procedure	Type 2 DM, Obesity (BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Improvement in HbA <sub>1c</sub> at 12 months
NCT01848795 (Italy) Sponsor: The Mediterranean Institute for Transplantation and Advanced Specialized Therapies	5/2013 to 5/2017	RCT/parallel assignment, open label	90	DJBL for 12 months	BioEnterics Intragastric Balloon for 12 months	Type 2 DM, Obesity (BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	% change in HbA <sub>1c</sub> level at 12 months
ENDOMETAB not yet registered (France) Sponsor: France Ministry of Health	1/2014 to 03/2017	Multi-center RCT	174 (116/58)	DJBL for 12 months	Conventional treatment*	Metabolic syndrome subjects	Reduction in rates of metabolic syndrome, (weight reduction, improvement in cardiovascular risk factors, QOL, cost benefit)
EME MRC Study Not yet registered (UK) Sponsor: EME MRC grant	1/2014 to 01/2017	Multi-center RCT	160 (80/80)	DJBL	Conventional treatment*	Type 2 DM in obese subjects	Significant improvement of metabolic state (IDF), (weight reduction)
ABCD Study Not yet registered Sponsor: ABCD grant	1/2014 to 10/2016	Multi-center RCT	72 (24/24/24)	DJBL	Medical treatment: * Liraglutide, 1.8mg * DJBL w/o Liraglutide * DJBL + 1.2 mg Liraglutide	Type 2 DM in obese subjects	HbA <sub>1c</sub> (weight reduction)
NCT01724060 (UK) Sponsor: Imperial College London	9/2012 to 10/2014	Case-control	400	Different measures to treat obesity and Type 2 DM (including DJBL)	Different measures to treat obesity and Type 2 DM (including DJBL)	Obese patients with Type 2 DM	Change in energy intake Change in macronutrient composition at 12 months
NCT00985491 (Chile) Sponsor: GI Dynamics	10/2008 to 7/2016	Interventional, single group assignment, open label	180	DJBL	-	Obesity (BMI > 35), candidate for bariatric surgery	% excess weight loss
NCT01718457 (Israel) Sponsor: Sheba Medical Centre	12/2012 to 12/2016	Interventional, single group assignment, open label	45	DJBL for 12 months	-	Type 2 DM, Obesity (BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ),	% change in HbA <sub>1c</sub> level % change in BMI at 12 and 24 months
NCT0114438 (UK) Sponsor: GI Dynamics	10/2010 to 1/2013	Interventional, single group assignment, open label	45	DJBL for 12 months	-	Type 2 DM, Obesity (BMI >30)	% change in HbA <sub>1c</sub> at 12 months

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Australian Government: Department of Health and Ageing. Horizon Scanning Technology Prioritising Summary. *EndoBarrier Gastrointestinal Liner for obesity*: Commonwealth of Australia, 2010:10.
- [2] National Institute for Health and Clinical Excellence. Interventional procedure overview of implantation of a duodenal-jejunal bypass sleeve for managing obesity. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012.
- [3] GI Dynamics. Manufacturer consultation of the draft project plan for duodenal-jejunal bypass sleeve (EndoBarrier™) for the treatment of obesity.: GI Dynamics 2013.
- [4] Elmadfa I, et al. Österreichischer Ernährungsbericht 2012. Wien; 2012.
- [5] Hauner H, Buchholz G, Hamann B, Koletzko B, Liebermeister H, Wabitsch M, et al. Prävention und Therapie der Adipositas. Evidenzbasierte Leitlinie. 2007.
- [6] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Obesity: A National Clinical Guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2010a.
- [7] National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. London: NICE; 2006a.
- [8] National Institute for Health and Clinical Excellence. Bariatric surgical service for the treatment of people with severe obesity. Commissioning guide: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2007.
- [9] Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Surgical Treatment of Morbid Obesity: An Update. Montréal: AETMIS; 2006.
- [10] Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO – Zusammenfassung,. Kopenhagen: Weltgesundheitsorganisation 2007.
- [11] WHO, IDF. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva: World Health Organisation and International Diabetes Federation; 2006.
- [12] IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
- [13] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:S11-S66.
- [14] Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Harrison's manual of medicine. 18th edition: Obesity and Diabetes Mellitus. New York: McGraw-Hill 2013.
- [15] Gale E, Anderson J. Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. In: Kumar P, Clark M, eds. *Clinical Medicine 2012 8th edition*. Edinburgh: Elsevir 2012:1001-45.
- [16] Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012:1364-79.
- [17] Kerner W, Brückel J. Supplement: Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Stuttgart: Deutsche Diabetes-Gesellschaft; 2011.
- [18] Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. The challenge of obesity in the WHO European region and the strategy for response. Kopenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2007.
- [19] International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas 2013 [cited 2013 25 04]; Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/diabetes>.
- [20] Statistik Austria. Chronische Krankheiten. 2010 [cited 2013/17/02]; Available from: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/chronische\\_krankheiten/index.html#index1](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/chronische_krankheiten/index.html#index1).

- [21] Rathmanner T, Meidlinger B, Baritsch C, Lawrence K, Dorner T, Kunze M. Erster österreichischer Adipositasbericht 2006. Wien; 2006.
- [22] The Royal College of Physicians. Type 2 diabetes. National clinical guideline for primary and secondary care (update). London: The Royal College of Physicians; 2008.
- [23] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Diabetes. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2010b.
- [24] ECRI Institute. AHRQ Health Care Horizon Scanning System – Potential High-Impact Interventions Report. Priority Area 10: Obesity. (Prepared by ECRI Institute under Contract No. HHSA29020100006C.). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
- [25] de Moura EGH, Martins BC, Lopes GS, Orso IR, de Oliveira SL, Galvao Neto MP, et al. Metabolic improvements in obese type 2 diabetes subjects implanted for 1 year with an endoscopically deployed duodenal-jejunal bypass liner. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2012 Feb;14(2):183-9.
- [26] Rodriguez-Grunert L, Galvao Neto MP, Alamo M, Ramos AC, Baez PB, Tarnoff M. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surgery for Obesity & Related Diseases*. 2008 Jan-Feb;4(1):55-9.
- [27] Escalona A, Yanez R, Pimentel F, Galvao M, Ramos AC, Turiel D, et al. Initial human experience with restrictive duodenal-jejunal bypass liner for treatment of morbid obesity. *Surgery for Obesity & Related Diseases*. 2010 Mar 4;6(2):126-31.
- [28] Tarnoff M, Rodriguez L, Escalona A, Ramos A, Neto M, Alamo 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. *Surgical Endoscopy*. 2009 Mar;23(3):650-6.
- [29] Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, Hameeteman W, Koek GH, Janssen IMC, et al. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Annals of Surgery*. 2010 Feb;251(2):236-43.
- [30] Rodriguez L, Reyes E, Fagalde P, Oltra MS, Saba J, Aylwin CG, et al. Pilot clinical study of an endoscopic, removable duodenal-jejunal bypass liner for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2009 Nov;11(11):725-32.
- [31] Gersin KS, Rothstein RI, Rosenthal RJ, Stefanidis D, Deal SE, Kuwada TS, et al. Open-label, sham-controlled trial of an endoscopic duodenojejunal bypass liner for preoperative weight loss in bariatric surgery candidates. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010 May;71(6):976-82.
- [32] Escalona A, Pimentel F, Sharp A, Becerra P, Slako M, Turiel D, et al. Weight loss and metabolic improvement in morbidly obese subjects implanted for 1 year with an endoscopic duodenal-jejunal bypass liner. *Annals of Surgery*. 2012 Jun;255(6):1080-5.
- [33] de Moura EGH, Orso IRB, Martins BdC, Lopes GS, de Oliveira SL, Galvao-Neto MdP, et al. Improvement of insulin resistance and reduction of cardiovascular risk among obese patients with type 2 diabetes with the duodenojejunal bypass liner. *Obesity Surgery*. 2011 Jul;21(7):941-7.
- [34] Montana R, Slako M, Escalona A. Implantation of the duodenal-jejunal bypass sleeve under conscious sedation: A case series. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2012;8(5):e63-e5.
- [35] GI Dynamics. Learn About Endobarrier Therapy – Overview. 2012;2013(20/02).
- [36] Dynamics G. Learn About Endobarrier Therapy – Overview. 2012;2013(20/02).
- [37] National Horizon Scanning Centre. Endobarrier for type 2 diabetes mellitus with obesity. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC); 2011.
- [38] European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: clinical endpoints: EUnetHTA; 2013.
- [39] Bray G. Overview of therapy for obesity in adults. UpToDate 2013 [cited 2013 10 June]; Available from: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-therapy-for-obesity-in-adults?source=search\\_result&search=obesity+treatment&selectedTitle=1%7E150#H11](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-therapy-for-obesity-in-adults?source=search_result&search=obesity+treatment&selectedTitle=1%7E150#H11).

- [40] Jackson E, Rubenfire M. Obesity, weight reduction, and cardiovascular disease. UpToDate 2012 [cited 2013 10 June ]; Available from:  
[http://www.uptodate.com/contents/obesity-weight-reduction-and-cardiovascular-disease?source=search\\_result&search=voluntary+weight+loss&selectedTitle=6%7E150](http://www.uptodate.com/contents/obesity-weight-reduction-and-cardiovascular-disease?source=search_result&search=voluntary+weight+loss&selectedTitle=6%7E150).
- [41] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2009.
- [42] de Moura EGH, Martins BC, Lopes GS, Orso IR, de Oliveira SL, Galvao Neto MP, et al. Six Month Results of the Duodenal-jejunal Bypass Liner for the Treatment of Obesity and Type 2 Diabetes. *Gastrointestinal and Digestive System*. 2011;5.
- [43] Cohen RV, Galvao Neto MP, Correa J, Sakai P, Martins B, Schiavon PA, et al. A Pilot Study of the Duodenal-jejunal Bypass Liner in Low Body Mass Index Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98 (2):E279-E82.
- [44] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-**GRADE** evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64:383-94.
- [45] National Health & Medical Research Council. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Adults*. Canberra: NHMRC; 2003.



# Anhang

## Appendix 1: Search strategy for Cochrane

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2012>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 06, 2012>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 14, 2012>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>		
Search Strategy		
1	obes*.mp	189,478
2	exp Obesity	126,256
3	exp Obesity, Morbid	9,805
4	exp Diabetes Mellitus, Type 2	76354
5	Type 2 Diabetes Mellitus.mp	16,826
6	exp Hypertension/	201,338
7	hypertension*.mp.	345,511
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	571,214
9	duodenojejunal bypass*.mp.	26
10	((duoden* or jejun*) adj5 (bypass* or implant*)).mp.	2,151
11	EndoBarrier.mp.	7
12	gastrointestinal liner*.mp	2
13	*Jejunum/su [Surgery]	3,337
14	*Duodenum/su [Surgery]	2,509
15	13 or 14	5,547
16	exp Bariatric Surgery/	12,482
17	15 and 16	134
18	9 or 10 or 11 or 12 or 17	2,242
19	8 and 18	1,318
20	exp Clinical Trial/or double-blind method/or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab.	1,049,144
21	19 and 20	98

## Appendix 2: Search strategy for Embase

Database: Embase, Date of Search: December 10, 2012		
Search Strategy		
27	obes* OR 'obesity'/exp OR 'morbid obesity'/exp 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type ii diabetes mellitus' OR 'hypertension'/exp OR hypertension* AND ('duodenojejunal bypass' OR (duoden* OR jejun*) NEAR/1 (bypass* OR implant*) OR endobarrier:dn OR endobarrier* OR 'gastrointestinal liner' OR ('jejunum'/mj/dm_su OR 'duodenum'/mj/dm_su AND ('bariatric surgery'/exp OR 'bariatric surgery')))) AND ('case report'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND 'human'/de OR (obes* OR 'obesity'/exp OR 'morbid obesity'/exp OR 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type ii diabetes mellitus' OR 'hypertension'/exp OR hypertension* AND ('duodenojejunal bypass' OR (duoden* OR jejun*) NEAR/1 (bypass* OR implant*) OR endobarrier:dn OR endobarrier* OR 'gastrointestinal liner' OR ('jejunum'/mj/dm_su OR 'duodenum'/mj/dm_su AND ('bariatric surgery'/exp OR 'bariatric surgery')))) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))	323
26	obes* OR 'obesity'/exp OR 'morbid obesity'/exp 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type ii diabetes mellitus' OR 'hypertension'/exp OR hypertension* AND ('duodenojejunal bypass' OR (duoden* OR jejun*) NEAR/1 (bypass* OR implant*) OR endobarrier:dn OR endobarrier* OR 'gastrointestinal liner' OR ('jejunum'/mj/dm_su OR 'duodenum'/mj/dm_su AND ('bariatric surgery'/exp OR 'bariatric surgery')))) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	28
25	obes* OR 'obesity'/exp OR 'morbid obesity'/exp 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type ii diabetes mellitus' OR 'hypertension'/exp OR hypertension* AND ('duodenojejunal bypass' OR (duoden* OR jejun*) NEAR/1 (bypass* OR implant*) OR endobarrier:dn OR endobarrier* OR 'gastrointestinal liner' OR ('jejunum'/mj/dm_su OR 'duodenum'/mj/dm_su AND ('bariatric surgery'/exp OR 'bariatric surgery')))) AND ('case report'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND 'human'/de	323
24	obes* OR 'obesity'/exp OR 'morbid obesity'/exp 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type ii diabetes mellitus' OR 'hypertension'/exp OR hypertension* AND ('duodenojejunal bypass' OR (duoden* OR jejun*) NEAR/1 (bypass* OR implant*) OR endobarrier:dn OR endobarrier* OR 'gastrointestinal liner' OR ('jejunum'/mj/dm_su OR 'duodenum'/mj/dm_su AND ('bariatric surgery'/exp OR 'bariatric surgery')))) AND ('case report'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de)	639
23	obes* OR 'obesity'/exp OR 'morbid obesity'/exp OR 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type ii diabetes mellitus' OR 'hypertension'/exp OR hypertension* AND ('duodenojejunal bypass' OR (duoden* OR jejun*) NEAR/1 (bypass* OR implant*) OR endobarrier:dn OR endobarrier* OR 'gastrointestinal liner' OR ('jejunum'/mj/dm_su OR 'duodenum'/mj/dm_su AND ('bariatric surgery'/exp OR 'bariatric surgery'))))	1,249

22	'duodenojejunal bypass' OR (duoden* OR jejun*) NEAR/1 (bypass* OR implant*) OR endobarrier:dn OR endobarrier* OR 'gastrointestinal liner' OR ('jejunum'/mj/dm_su OR 'duodenum'/mj/dm_su AND ('bariatric surgery'/exp OR 'bariatric surgery'))	1,707
21	'jejunum'/mj/dm_su OR 'duodenum'/mj/dm_su AND surgery'/exp OR 'bariatric surgery')	19
20	'bariatric surgery'/exp OR 'bariatric surgery'	15,012
19	'jejunum'/mj/dm_su OR 'duodenum'/mj/dm_su	3,405
18	'duodenum'/mj/dm_su	1,805
17	'jejunum'/mj/dm_su	1,765
16	'gastrointestinal liners'	
15	'gastrointestinal liner'	11
14	endobarrier*	37
13	endobarrier:dn	22
12	(duoden* OR jejun*) NEAR/1 (bypass* OR implant*)	1,684
11	'duodenojejunal bypasses'	
10	'duodenojejunal bypass'	49
9	obes* OR 'obesity'/exp OR 'morbid obesity'/exp OR 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type ii diabetes mellitus' OR 'hypertension'/exp OR hypertension*	910,464
8	obes*	607,680
7	'obesity'/exp	438,795
6	'morbid obesity'/exp	2,462
5	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	24,335
4	'type 2 diabetes mellitus'	117,855
3	'type ii diabetes mellitus'	10,214
2	'hypertension'/exp	246,275
1	hypertension*	302,345

### Appendix 3: Search strategy for Cochrane

Search Name: Endobarrier	
Last Saved: 10/12/2012 14:55:52.971	
1	obes* (Word variations have been searched)
2	MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Obesity, Morbid] explode all trees
4	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
5	Type 2 Diabetes Mellitus (Word variations have been searched)
6	Type II Diabetes Mellitus (Word variations have been searched)
7	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees
8	hypertension* (Word variations have been searched)
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8
10	duodenojejunal bypass* (Word variations have been searched)

Search Name: Endobarrier	
Last Saved: 10/12/2012 14:55:52.971	
11	(duoden* or jejun*) near (bypass* or implant*) (Word variations have been searched)
12	EndoBarrier* (Word variations have been searched)
13	MeSH descriptor: [Jejunum] this term only and with qualifiers: [Surgery – SU]
14	MeSH descriptor: [Duodenum] this term only and with qualifiers: [Surgery – SU]
15	#13 or #14
16	MeSH descriptor: [Bariatric Surgery] explode all trees
17	#15 and #16
18	#10 or #11 or #12 or #17
19	#9 and #18
	81 Hits

#### Appendix 4: Search strategy for Centre for Reviews and Dissemination

Search Name: Endobarrier	
Last Saved: 30/01/2013	
1	obes*
2	MeSH DESCRIPTOR Obesity EXPLODE ALL TREES
3	MeSH DESCRIPTOR Obesity, Morbid EXPLODE ALL TREES
4	MeSH DESCRIPTOR Diabetes Mellitus, Type 2 EXPLODE ALL TREES
5	Type 2 Diabetes Mellitus
6	MeSH DESCRIPTOR Hypertension EXPLODE ALL TREES
7	hypertension*
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	duodenojejunal bypass*
10	(duoden* OR jejun*) NEAR (bypass* OR implant*)
11	gastrointestinal liner*
12	MeSH DESCRIPTOR Jejunum EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER SU
13	MeSH DESCRIPTOR Duodenum EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER SU
14	#12 OR #13
15	MeSH DESCRIPTOR Bariatric Surgery EXPLODE ALL TREES
16	#14 AND #15
17	EndoBarrier
18	#10 OR #16 OR #17
19	#8 AND #18
	10 Hits