

GUTACHTEN

Adipositas-Chirurgie

Überprüfung und Bewertung der Evidenzlage

Stand: 13.03.2017

© MDS 2017

Autoren

Dr. med. Kerstin Lipperheide, MPH, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

PD Dr. Annegret Herrmann-Frank, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Internes Review

Dr. Sandra Janatzek, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Externes Review

Dr. med. Michael Werner, Arzt für Chirurgie/Sozialmedizin, SMD Knappschaft Bahn See, Essen

Zur besseren Lesbarkeit wird im Text auf die gleichzeitige Nennung weiblicher und männlicher Wortformen verzichtet. Angesprochen sind grundsätzlich beide Geschlechter.

Herausgeber

Medizinischer Dienst
des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e.V. (MDS)

Theodor-Althoff-Straße 47

D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@mds-ev.de

Internet: <http://www.mds-ev.de>

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	9
Zusammenfassung.....	11
1 Fragestellung	15
2 Beschreibung des medizinischen Hintergrundes	16
2.1 Definition der Adipositas	16
2.2 Epidemiologie der Adipositas	17
2.3 Folgeerkrankungen/Klinik der Adipositas.....	17
2.4 Ziele der Adipositastherapie	18
2.5 Therapie der Adipositas	18
3 Beschreibung der zu begutachtenden Verfahren	20
3.1 Verfahren der Adipositas-Chirurgie	20
3.2 Verfahrenstypische Komplikationen der Adipositas-Chirurgie.....	23
4 Methoden.....	25
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien	25
4.2 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.1 Literaturrecherche	27
4.2.2 Studienregisterrecherche.....	27
4.3 Informationsbewertung.....	27
4.3.1 Datenextraktion	27
4.3.2 Umgang mit drop-outs	28
4.3.3 Verzerrungspotential	28
4.4 Informationsanalyse und –synthese	29
4.4.1 Studienbeschreibung.....	29
4.4.2 Meta-Analysen	30
5 Ergebnisse	31
5.1 Ergebnis der Recherche	31
5.1.1 Literaturrecherche	31
5.1.2 Studienregisterrecherche.....	32
5.1.3 Resultierender Studienpool	35
5.2 Charakteristika und methodische Aspekte der eingeschlossenen Studien	36
5.2.1 Studiencharakteristika	36
5.2.2 Verzerrungspotential	44
5.2 Charakteristika der Studienpopulationen.....	51
5.3 Ergebnisse zu den Endpunkten.....	54
5.3.1 BMI	54

5.3.2	Gewicht	58
5.3.3	Diabetes-Remission (partielle und komplette)	62
5.3.1	Kardiovaskuläres Risiko	72
5.3.2	Remission des metabolischen Syndroms	73
5.3.3	Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	76
5.3.4	Weaning von der nichtinvasiven Beatmung (noninvasive ventilation, NIV)	77
5.3.5	Symptome eines Schlafapnoesyndroms	78
5.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	79
5.3.7	Ergänzende Daten zum Absetzen der Medikation	90
5.3.8	Ergebnisse zum Schaden	93
5.3.9	Zusammenfassung und Bilanzierung der Ergebnisse	102
6	Diskussion.....	108
6.1	Anmerkungen zur methodischen Vorgehensweise	108
6.2	Anmerkungen zu methodischen Aspekten der eingeschlossenen Studien	108
6.2.1	Ergebnisse zum Schaden	109
6.2.2	Heterogenität in den Metaanalysen	110
6.3	Laufende sowie bisher nicht publizierte Studien.....	110
6.4	Empfehlungen internationaler Leitlinien.....	111
6.5	Empfehlungen systematischer und weiterer aktueller Reviews	113
6.6	Weißbuch Adipositas	114
6.7	Registerdaten.....	115
6.8	Einordnung der Studien in die von der S3-Leitlinie der DAG vorgegebenen Gruppen/Adipositasgrade.....	118
7	Ergänzende Daten	120
7.1	Studie von Cummings 2016 (CROSSROADS)	120
7.2	5-Jahresdaten der Studie von Schauer, publiziert 2017	121
8	Fazit.....	123
9	Literatur.....	125
10	ANHANG.....	130
10.1	Dokumentation der Literaturrecherchen	130
10.2	Ausschlussgründe der ausgeschlossenen Volltexte.....	134
10.3	Drop outs in den eingeschlossenen Studien (detaillierte Darstellung)	135
10.4	Berechnung zum Endpunkt „Absetzen der Medikation“	138
10.5	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (detaillierte Darstellung).....	141
10.6	Ergebnisse zu Revisionsraten.....	147
10.7	Leitlinien-Synopse	148
10.8	Weißbuch Adipositas, Effektivität adipositaschirurgischer Verfahren bei Erwachsenen....	155

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Adipositas-Einteilung	16
Abbildung 2	Ergebnis der Literaturrecherche und des Selektionsprozesses.....	31
Abbildung 3	Metaanalyse zu BMI-Veränderung/Endwert, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre.....	56
Abbildung 4	Metaanalyse zu BMI-Veränderung/Endwert, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre.....	57
Abbildung 5	Metaanalyse zu Gewichtsveränderung/-endwert, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre	60
Abbildung 6	Metaanalyse zu Gewichtsveränderung/-endwert, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre	61
Abbildung 7	Metaanalyse zur partiellen Diabetes-Remission, Publikationsdaten, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre	69
Abbildung 8	Metaanalyse zur partiellen Diabetes-Remission, Publikationsdaten, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre	69
Abbildung 9	Metaanalyse zur partiellen Diabetes-Remission, worst-case-Szenario Chirurgie, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre	69
Abbildung 10	Metaanalyse zur partiellen Diabetes-Remission, worst-case-Szenario Chirurgie, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre	69
Abbildung 11	Metaanalyse zur kompletten Diabetes-Remission, Publikationsdaten, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre	70
Abbildung 12	Metaanalyse zur kompletten Diabetes-Remission, Publikationsdaten, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre	70
Abbildung 13	Metaanalyse zur kompletten Diabetes-Remission, worst-case Szenario Chirurgie, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre	71
Abbildung 14	Metaanalyse zu Remission metabolisches Syndrom, Publikationsdaten, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre	75
Abbildung 15	Metaanalyse zu Remission metabolisches Syndrom, worst-case-Szenario Chirurgie, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre	75
Abbildung 16	Metaanalyse zu AHI, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre	77
Abbildung 17	Körperliche Funktionsfähigkeit, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre.....	85
Abbildung 18	Körperliche Rollenfunktion, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre.....	85
Abbildung 19	Körperliche Schmerzen, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre.....	85
Abbildung 20	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre	85
Abbildung 21	Emotionale Rollenfunktion, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre	86
Abbildung 22	Vitalität, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre	86
Abbildung 23	Psychisches Wohlbefinden, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre	86
Abbildung 24	Soziale Funktionsfähigkeit, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre	86

Abbildung 25	Körperliche Funktionsfähigkeit, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre.....	86
Abbildung 26	Körperliche Rollenfunktion, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre.....	87
Abbildung 27	Körperliche Schmerzen, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre.....	87
Abbildung 28	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre	87
Abbildung 29	Emotionale Rollenfunktion, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre	87
Abbildung 30	Vitalität, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre	87
Abbildung 31	Psychisches Wohlbefinden, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre	88
Abbildung 32	Soziale Funktionsfähigkeit, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Auswahlkriterien.....	26
Tabelle 2	Laufende sowie bislang unpublizierte Studien (sortiert nach Beobachtungszeitraum)...	33
Tabelle 3	Studienpool.....	35
Tabelle 4	Übersicht der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte.....	38
Tabelle 5	Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien	39
Tabelle 6	Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien	45
Tabelle 7	Drop-outs in den eingeschlossenen Studien	49
Tabelle 8	Wesentliche Patientencharakteristika.....	51
Tabelle 9	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt BMI.....	54
Tabelle 10	BMI-Veränderung/Endwert (in kg/m ²)	55
Tabelle 11	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Gewicht.....	58
Tabelle 12	Gewichtsveränderung/Endwert (in kg).....	59
Tabelle 13	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Diabetes-Remission	62
Tabelle 14	Diabetes-Remission	64
Tabelle 15	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt kardiovaskuläres Risiko....	72
Tabelle 16	Kardiovaskuläres Risiko (UKPDS-Score)	72
Tabelle 17	Verzerrungspotential für den Endpunkt Remission des metabolischen Syndroms	73
Tabelle 18	Remission des metabolischen Syndroms.....	74
Tabelle 19	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt AHI	76
Tabelle 20	AHI (events/h).....	76
Tabelle 21	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Weaning von der NIV.....	77
Tabelle 22	Weaning von der NIV	77
Tabelle 23	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Symptome eines Schlafapnoesyndroms.....	78
Tabelle 24	Symptome eines Schlafapnoesyndroms.....	78
Tabelle 25	Angewendete Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	79
Tabelle 26	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	79
Tabelle 27	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Daten zu SF36.....	81
Tabelle 28	Qualitative Auswertung der Ergebnisse zu den 8 Dimensionen des SF36	88
Tabelle 29	Absetzen der Medikation.....	90

Tabelle 30	Spätkomplikationen des Diabetes mellitus	93
Tabelle 31	Daten zur Mortalität	94
Tabelle 32	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), qualitative Analyse....	96
Tabelle 33	Unerwünschte Ereignisse in den Studien mit Einordnung in SUE nach Brethauer 2015 .	97
Tabelle 34	Zusammengefasste Ergebnisse zu den Nutzen- und Schadenendpunkten.....	102
Tabelle 35	Bewertung der Ergebnisse zu den Nutzen- und Schadenendpunkten	106
Tabelle 36	Adipositasgrade in den Studien (Sortierung nach BMI bzw. Adipositasgraden)	118
Tabelle 37	Gegenüberstellung von Ergebnissen für mittelfristige Daten aus der Nutzenbewertung mit Ergebnissen unter Berücksichtigung der 5-Jahresdaten von Schauer 2017.....	121
Tabelle 38	Drop-outs in den eingeschlossenen Studien (detaillierte Darstellung)	135
Tabelle 39	Berechnung zum Endpunkt „Absetzen der Medikation“	138
Tabelle 40	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (detaillierte Darstellung)	141
Tabelle 41	Revisionsraten.....	147
Tabelle 42	Empfehlungen der Leitlinien (BMI Grenzwerte).....	148
Tabelle 43	Empfehlungen der Leitlinien zur OP ohne vorherige konservative Therapie.....	152

Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
BPD	Biliopankreatische Diversion
CI	Confidence interval
EP	Endpunkt
EWL	Excess weight loss; Übergewichtsverlust
HRQoL	Health related quality of life, gesundheitsbezogene Lebensqualität
ITT	Intention to treat
J	Jahr
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LAGB	laparoscopic adjustable gastric banding, Magenband
MD	Mean difference, Differenz der Mittelwerte
MW	Mittelwert
NA	not applicable, nicht anwendbar
n. b.	Nicht berichtet
NIV	noninvasive ventilation, nichtinvasive Beatmung
OAD	Orale Antidiabetika
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PE	Primärer Endpunkt
PP	Per Protocol
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie
RR	Risk Ratio
MB	Magenbypass (auch als Roux-en-Y-gastric-bypass bezeichnet)
MDP	Magendarmpassage
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SE	Sekundärer Endpunkt
SG	Sleevegastrektomie

SMD	Standard Mean Difference, standardisierte Mittelwertsdifferenz
VLED	very-low-energy-diet, sehr niedrig kalorische Diät
WHO	World Health Organization

Zusammenfassung

Thema/ Fragestellung	Gegenstand der Nutzenbewertung ist der Vergleich der Adipositas-Chirurgie versus konservative Adipositastherapie. Die Nutzenbewertung wurde mit dem Ziel durchgeführt, eine Empfehlung zur Indikationsstellung bei den verschiedenen Adipositasgraden (ggf. unter Einbeziehung relevanter Komorbiditäten) abzuleiten, die in der S3-Leitlinie Adipositas - Prävention und Therapie der DAG von 2014 als mögliche Indikationen für einen adipositaschirurgischen Eingriff formuliert wurden.
Erstellt durch	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), Bereich Evidenzbasierte Medizin
Auftraggeber	MDS
Indikationen	Erwachsene mit Übergewicht oder Adipositas
Maßnahme	Adipositaschirurgische Verfahren in aktuellem Gebrauch, offen chirurgisch oder laparoskopisch
Ziel der Maßnahme	Langfristige Senkung des Körpergewichtes verbunden mit einer Verbesserung Adipositas-assoziiierter Risikofaktoren, Reduzierung Adipositas-assoziiierter Krankheiten, Verminderung des Risikos für vorzeitige Sterblichkeit, Arbeitsunfähigkeit und vorzeitige Berentung sowie Steigerung der Lebensqualität.
Methodik	Es wurde eine systematische Bewertung der Evidenzlage auf der Grundlage von Primärstudien (Design: randomisiert kontrollierte Studien, RCT) vorgenommen. Als Basis für die Bewertung diente das Cochrane-Review zur Adipositas-Chirurgie von Colquitt 2014, dabei bildeten die Studien zum Vergleich von adipositaschirurgischen Verfahren vs. konservative Therapie, die im Review eingeschlossen wurden, den Basis-Studienpool. Eine zusätzliche systematische Recherche nach RCTs wurde durchgeführt, um aktuelle Studien, die nach dem Recherchezeitpunkt des Cochrane-Reviews publiziert wurden, in die Nutzenbewertung miteinbeziehen zu können. Es wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt: • Auftragsclearing (Konkretisierung der Fragestellung, Festlegung der Auswahlkriterien) • Durchführung einer systematischen Literatur-Recherche nach aktuellen RCTs zusätzlich zum Basis-Studienpool aus dem Cochrane-Review von Colquitt 2014 • Entscheidung über Ein- und Ausschluss der Publikationen zu aktuellen RCTs anhand der vorab festgelegten Auswahlkriterien (Abstract- und Volltextscreening) • Sichtung und Bewertung aller eingeschlossenen Studien (Basis-Studienpool + aktuelle Studien): Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotentials • Zusammenfassende Bewertung und Diskussion der Studienergebnisse

Einschlusskriterien	(a) Studiendesign: RCT (b) Verfahren: Adipositaschirurgische Verfahren in aktuellem Gebrauch, offen chirurgisch oder laparoskopisch (c) Kontrolle: Konservative nicht-chirurgische Adipositas-Therapie (unter „konservativ“ wird eine Adipositas-therapie verstanden, die auf den 3 Therapiesäulen Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie aufbaut.; eine rein pharmakologische Therapie wird nicht berücksichtigt) (d) Indikation: Erwachsene mit Übergewicht oder Adipositas nach der Definition der Studie (e) Verfügbare Informationen: Gewicht und BMI, Endpunkte adipositasassoziierter Komorbiditäten (bei Diabetes: Diabetes-Remission, Spätkomplikationen einer Diabeteserkrankung; bei obstruktiver Schlafapnoe (OSA): Weaning von Beatmung bzw. Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), Symptome eines OSA; Remission eines metabolischen Syndroms), Medikamenteneinnahme, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Mortalität (perioperativ und gesamt) (f) Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (g) Publikationstyp: verfügbare Volltextpublikation
Studienpool	Es konnten 14 Publikationen zu 10 relevanten Studien identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllten. In allen Studien wurden Patienten mit Komorbiditäten eingeschlossen, sie teilen sich in 1 Studie zu allgemeinen adipositasassozierten Komorbiditäten, 7 Studien zu Typ-2-Diabetes mellitus und 2 Studien zur obstruktiven Schlafapnoe (OSA) auf. Die Beobachtungsdauer ist bei den meisten Studien mit 1-2 Jahren als kurzfristiges Follow-Up zu bezeichnen, bei weniger als der Hälfte der Studien wurden die Patienten über eine Dauer von 3 bzw. 5 Jahre nachbeobachtet (mittelfristiges Follow-Up) - Daten mit einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren liegen bislang nur aus 2 Studien vor.
Ergebnisse	Für die <u>Endpunkte Gewichtsveränderung, BMI, Remission des metabolischen Syndroms, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Absetzen der Medikation</u> wurden die Ergebnisse übergreifend über alle Komorbiditäten betrachtet, da alle Patienten durch eine Adipositas charakterisiert waren. Bei den Kurzzeitdaten überwiegen Hinweise bzw. mindestens erste Hinweise auf einen Nutzen der Adipositas-Chirurgie im Vergleich zur konservativen Therapie. Dem gegenüber stehen zwar verfahrensbedingte Komplikationen, insgesamt kann aber über alle Endpunkte hinweg betrachtet – insbesondere angesichts der verbesserten Lebensqualität der Patienten - von einem patientenrelevanten Nutzen der Adipositas-Chirurgie im Vergleich zur konservativen Therapie bei den Kurzzeitdaten ausgegangen werden. Bei den mittelfristigen Daten ergibt sich für die Endpunkte Gewichtsveränderung, BMI, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Absetzen der Medikation ein vergleichbares Bild wie bei den Kurzzeitdaten. Keine Daten liegen für die Remission des metabolischen Syndroms vor.

	Schwieriger ist die Datenlage für einzelne Patientengruppen zu beurteilen, insbesondere wenn die mittelfristigen Effekte der Adipositas-Chirurgie mit berücksichtigt werden. Für <u>Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten</u> sind in den Kurzzeitdaten Hinweise auf einen Nutzen bei den 3 assoziierten Endpunkten partielle, komplette Diabetes-Remission und kardiovaskuläres Risiko zu verzeichnen. Dem gegenüber finden sich in den mittelfristigen Daten nur erste Hinweise auf einen Nutzen, und zwar nur für den Endpunkt partielle Diabetes-Remission. Daten zum Endpunkt kardiovaskuläres Risiko werden nicht berichtet. Damit zeigt sich in der Gesamtschau für diese Patientengruppe, dass die Reduktion Adipositas-assoziiierter Komorbiditäten mittelfristig nur bedingt erreicht wird. Für <u>Schlafapnoe-(OSA)-Patienten</u> sind bereits in den Kurzzeitdaten Hinweise auf einen Nutzen nur bei 1 von 3 assoziierten Endpunkten (AHI, Weaning von der nichtinvasiven Beatmung, Symptome eines Schlafapnoesyndroms) zu verzeichnen. In den mittelfristigen Daten finden sich keine Hinweise auf einen Nutzen/Schaden der Adipositas-Chirurgie. Damit kann in der Gesamtschau davon ausgegangen werden, dass eine Reduktion Adipositas-assoziiierter Komorbiditäten bei dieser Patientengruppe nicht erreicht wird und sich damit hinsichtlich dieser Endpunkte keine Hinweise auf einen Nutzen/Schaden abzeichnen. Zu beachten ist, dass sich für alle Patientengruppen auch bei den mittelfristigen Daten beim Endpunkt <u>Schaden</u> Hinweise auf einen Schaden hinsichtlich verfahrensbedingter Komplikationen der Adipositas-Chirurgie ergeben.
Fazit / Empfehlungen	• Daten mit einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren liegen bislang nur aus 2 Studien vor. • Auf Basis der vorliegenden Daten lassen sich für die meisten Endpunkte über alle Komorbiditäten (<u>Gewicht, BMI, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Absetzen der Medikation</u>) sowohl kurzfristig als auch mittelfristig Hinweise bzw. erste Hinweise auf einen Nutzen der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Adipositas-Therapie ableiten. Die Endpunkte Gewicht und BMI wurden allerdings als Surrogat eingestuft, da sich die Patientenrelevanz des Verfahrens in der Verbesserung des klinischen Bildes der Komorbiditäten manifestiert. Hinweise auf einen Nutzen zeichnen sich auch kurzfristig für die <u>Remission des metabolischen Syndroms</u> ab, mittelfristige Daten wurden in den betrachteten Studien nicht berichtet. Diese Vorteile sind gegenüber verfahrensbedingten Komplikationen der Adipositas-Chirurgie patientenindividuell abzuwägen. Bei <u>Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten</u> lassen sich für den Endpunkt Diabetes-Remission und Reduktion assoziierter Komorbiditäten zwar kurzfristig Hinweise auf einen Nutzen der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Adipositas-Therapie ableiten, in den mittelfristigen Daten zeichnen sich lediglich erste Hinweise auf einen Nutzen ab. Bei <u>Patienten mit Schlafapnoe (OSA)</u> lassen sich keine Hinweise auf einen Nutzen/Schaden ableiten. Besonders für die mittelfristigen Daten führten hohe drop-out-Raten über die vorab festgelegten

	Grenzen hinaus zu einer großen Unsicherheit in Hinblick auf den wahren Therapieeffekt. • Bei der Einordnung der Studien in die von der S3-Leitlinie der DAG vorgegebenen Gruppen/Adipositasgrade ist festzustellen, dass für eine Indikation bei Adipositas-Grad-I-Patienten keine Evidenz auf Basis von RCTs vorliegt. Für alle anderen Studien aus dem Studienpool ergab sich, dass sich die verschiedenen Adipositasgrade überlappen und nicht voneinander abgegrenzt werden können. Somit gelten für die Adipositasgrade (Indikationsgruppen) II-III (inklusive BMI >50 kg/m² - dieser BMI-Wert wird in der S3-Leitlinie als ein Kriterium für eine primäre Indikation gelistet) gemeinsam die oben genannten Ergebnisse zum Nutzen und Schaden.
Datum des Gutachtens	März 2017

1 Fragestellung

Das vorliegende Gutachten wurde im Rahmen der Aktualisierung des Begutachtungsleitfadens Adipositas-Chirurgie bei Erwachsenen der MDK-Gemeinschaft als eine MDS-interne Beauftragung mit Datum vom 13.01.2016 erstellt.

Gegenstand der folgenden Nutzenbewertung ist der Vergleich der Adipositas-Chirurgie zur konservativen Adipositastherapie. Unter dem Begriff „konservativ“ wird eine Adipositastherapie verstanden, die auf den 3 Therapiesäulen Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie aufbaut. Eine rein pharmakologische Therapie wurde nicht berücksichtigt. Die Nutzenbewertung wurde mit dem Ziel durchgeführt, eine Empfehlung zur Indikationsstellung bei den verschiedenen Adipositasgraden (ggf. unter Einbeziehung relevanter Komorbiditäten) abzuleiten, die in der S3-Leitlinie Adipositas - Prävention und Therapie der DAG [19] als mögliche Indikationen für einen adipositaschirurgischen Eingriff formuliert wurden (siehe Abschnitt 5.4.7 Chirurgische Therapie der Leitlinie). Da das primäre Ziel der Nutzenbewertung die Validierung der Indikationsstellung war, wurde auf eine vergleichende Bewertung verschiedener adipositaschirurgischer Verfahren untereinander verzichtet.

2 Beschreibung des medizinischen Hintergrundes

Die folgenden Informationen zum Hintergrund des Krankheitsbildes Adipositas wurden gekürzt aus dem Begutachtungsleitfaden Adipositas-Chirurgie bei Erwachsenen der MDK-Gemeinschaft in der Fassung von 2017 übernommen.

2.1 Definition der Adipositas

Adipositas ist in der ICD-10, GM (2016) im Kapitel IV, Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00 – E 90) und zwar unter der Kodierung E66.-, eingeordnet. Hier wird insbesondere zwischen Adipositas durch übermäßige Kalorienzufuhr, arzneimittelinduzierte Adipositas und übermäßiger Adipositas mit alveolärer Hypoventilation unterschieden.

Adipositas ist definiert als ein über die Norm erhöhter Fettanteil an der Körpermasse, der bisher wesentlich nur anhand des Body-Mass-Index (BMI; Körpergewicht geteilt durch Körpergröße zum Quadrat in kg/m^2), als Messgröße klassifiziert wird. Der BMI korreliert signifikant mit der Gesamtfettmasse des Körpers und wird zur Einteilung von Übergewicht und Adipositas sowie zur Kontrolle der Gewichtsentwicklung eingesetzt. Neben Bewegungsmangel und übermäßiger Zufuhr hochkalorischer Nahrung spielen genetische und epigenetische Faktoren bei der Entstehung der Adipositas eine wesentliche Rolle [31]. Als Hauptursache für die pathogene Wirkung der Adipositas wird nicht vorrangig die Gesamtkörperfettmenge oder das als Energiespeicher dienende Subkutanfett angesehen, sondern das viszerale Fett, das im Bauchraum, vorwiegend in der Leber lokalisiert und wesentlich für proinflammatorische und endokrine Stoffwechselwirkungen verantwortlich ist [35].

Abbildung 1: Adipositas-Einteilung (modifiziert nach der WHO 2000 [81])

Kategorie	BMI (kg/m^2)
Untergewicht	< 18,50
Normalgewicht	18,50 – 24,99
Übergewicht/Präadipositas	25,00 – 29,99
Adipositas Grad I	30,00 – 34,99
Adipositas Grad II	35,00 – 39,99
Adipositas Grad III	$\geq 40,00$

In den USA wurde durch die American Society for Bariatric Surgery [59] eine Modifikation der Klassifikation für Patienten mit Adipositas Grad III vorgenommen, diese beschreibt weitere Gewichtsklassen der sog. Super-Obesity BMI = 50,0 – 59,9 (kg/m^2) und die sog. Super-Super-Obesity BMI ≥ 60 (kg/m^2). Eine allgemeine Übernahme dieser Subklassifikation ist bislang nicht erfolgt.

In der ICD-10 GM, Version 2017, wird beim Kode E66.- (Adipositas) an der fünften Stelle des Kodes folgende Einteilung der Adipositasgrade - mit assoziierten BMI-Werten - bei Erwachsenen vorgenommen:

E66.x0 = Adipositasgrad I (WHO) bei Patienten von 18 Jahren und älter, BMI von 30 bis unter 35

E66.x1 = Adipositasgrad II (WHO) bei Patienten von 18 Jahren und älter, BMI von 35 bis unter 40

E66.x2 = Adipositasgrad III (WHO) bei Patienten von 18 Jahren und älter, BMI von 40 und mehr

2.2 Epidemiologie der Adipositas

Weltweit hat zwischen 1980 und 2013 der Anteil übergewichtiger und adipöser Männer und Frauen zugenommen (von 28,8 % auf 36,9 % bzw. von 29,8 % auf 38,0 %); mehr als 50 % der 671 Millionen Adipösen auf der Welt leben in 10 Ländern, darunter (an 8. Stelle, als einziges westeuropäisches Land) Deutschland [52, 53].

In Deutschland wurde 2013 von einem weiteren Anstieg, insbesondere bei Männern und jungen Erwachsenen, berichtet: 23,3 % der Männer und 23,9 % der Frauen waren in einer repräsentativen Stichprobe 2008 - 2011 adipös (BMI ≥ 30 kg/m²) [37, 44].

In den Daten der repräsentativen Mikrozensus-erhebungen des statistischen Bundesamtes wird der Bevölkerungsanteil mit einem BMI von 40 kg/m² und mehr mit 1,0 % beziffert und würde damit, bezogen auf die Gesamteinwohnerzahl der BRD, ca. 800.000 Betroffenen entsprechen.

2.3 Folgeerkrankungen/Klinik der Adipositas

Die zunehmende Prävalenz der Adipositas geht mit einer steigenden Zahl von Patienten einher, die an Begleiterkrankungen/Komplikationen der Adipositas leiden. Eine Erhöhung der Rate von Komorbiditäten und Komplikationen der Adipositas wurde u. a. in variabler Gewichtung und Relevanz für folgende Erkrankungen beschrieben [19]:

- Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels: Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus Typ 2, Gestationsdiabetes
- Andere (metabolische) Störungen: Dyslipidämie, Hyperurikämie
- Kardiovaskuläre Erkrankungen: Koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, art. Hypertonie, Vorhofflimmern (VHF), Linkshypertrophie, tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien
- Pulmonale Komplikationen: Hypoventilations- und Schlafapnoe-Syndrom, restriktive Ventilationsstörungen
- Gastrointestinale Erkrankungen: Cholecystolithiasis, nichtalkoholische Fettleberhepatitis (NASH), Refluxerkrankung
- Degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates: Wirbelsäulensyndrom, Coxarthrose, Gonarthrose
- Hernien: Leisten-, Bauchwand-, Nabel-, Narbenhernie

- Krebserkrankungen verschiedener Organe:
Frauen: Endometrium, Zervix, Ovarien, Mamma, Ösophagus, Niere, Pankreas, Kolon
Männer: Ösophagus, Kolon, Prostata, Gallenblase, Niere, Pankreas
- Erkrankungen des Urogenitaltraktes: Harninkontinenz, Nierenerkrankungen
- Hormonelle Störungen: Bei Frauen Störungen von Menstruationszyklus und Fertilität (polyzystisches Ovarsyndrom, Hyperandrogenämie). Störung/Komplikation bei Schwangerschaft und Geburt durch Gestationsdiabetes, Hypertonie; höhere Raten an Geburtseinleitung und Kaiserschnitt.
Bei Männern Testosteronmangel, Störungen der Fertilität
- Erhöhtes Operations- und Narkoserisiko (schwerst Adipöse gelten als Hochrisikopatienten), erhöhtes Unfallrisiko
- Psychiatrische/psychosoziale Aspekte von Übergewicht und Adipositas: Soziale Stigmatisierung, Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens, milde bis schwere Depression, Essstörungen, Demenz.
- Pseudotumor cerebri

2.4 Ziele der Adipositastherapie

In der S3-Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas“ [19] werden als Therapieziele die langfristige Senkung des Körpergewichtes verbunden mit einer Verbesserung Adipositas-assoziiierter Risikofaktoren, Reduzierung Adipositas-assoziiierter Krankheiten, Verminderung des Risikos für vorzeitige Sterblichkeit, Arbeitsunfähigkeit und vorzeitige Berentung sowie Steigerung der Lebensqualität empfohlen. Der Grad der Gewichtsreduktion kann jedoch nur als Surrogatparameter angesehen werden [8, 39], da es infolge einer Gewichtsreduktion nicht automatisch zu einem Rückgang der Begleiterkrankungen in allen Bereichen kommt und auch relevante Outcomes, z. B. Diabetes Remission oder Karzinominzidenz nach Adipositas-Chirurgie, nicht automatisch mit der Abnahme des BMI korrelieren [70].

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie wird von den meisten beteiligten Fachgesellschaften empfohlen, folgende Ziele der Gewichtsreduktion innerhalb von 6 bis 12 Monaten anzustreben: bei BMI 25-34,9 kg/m² > 5% des Ausgangsgewichtes, bei BMI > 35 kg/m² > 10% des Ausgangsgewichtes.

Da die Adipositas als eine chronische Erkrankung mit hoher Rezidivneigung anzusehen ist, sollten den Patienten auch über die Phase der Gewichtsabnahme hinaus geeignete Maßnahmen zur Lebensstiländerung mit dem Ziel der langfristigen Gewichtsstabilisierung empfohlen werden.

2.5 Therapie der Adipositas

Laut S3-Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas“ [19] (Abschnitt 5.4.1, Basisprogramm) sollte Grundlage jedes Gewichtsmanagements eine Kombination aus Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie¹ sein. Diese multimodale konservative Therapie sollte, ggf. auch in strukturierten

¹ Im Abschnitt 5.4.4, Verhaltenstherapie, der S3-Leitlinie werden entsprechende Maßnahmen genauer als „verhaltenstherapeutische Interventionen“ oder als „Verhaltensmodifikation“ bezeichnet.

Programmen, möglichst unter ärztlicher Überwachung über mindestens sechs Monate erfolgen. Entsprechende Änderungen bei der Ernährung, der Bewegung, der persönlichen Einstellung, dem Verhalten sowie evtl. medikamentöse Unterstützung setzen dauerhafte Aufrechterhaltungsstrategien voraus [80].

Frühere Untersuchungen zeigten, dass bei vielen Menschen eine konservative Therapie langfristig nicht erfolgreich war. Eine nicht zu unterschätzende Anzahl von Patienten haben vielfache Diätversuche, Ernährungsberatungen, Verhaltenstherapien und medikamentöse Therapien hinter sich und sind dennoch weiterhin oder erneut stark übergewichtig bzw. adipös.

In neueren randomisierten Studien und Langzeitbeobachtungen über 10 Jahre konnte mittlerweile nachgewiesen werden, dass konservative Behandlungen mittel- und langfristig, unabhängig vom BMI, vor allem auch hinsichtlich einer Gewichtsstabilisierung erfolgreich sein können [75, 76], im Ergebnis aber prospektiv nicht ausreichend abschätzbar sind [38].

Die medikamentöse Therapie ist keine primäre Behandlungsform von Übergewicht und Adipositas, da durch Änderung der Ernährung und der Bewegung das Körpergewicht reduziert werden kann. Medikamente kommen erst zum Einsatz, wenn durch Lebensstiländerungen keine oder eine unzureichende Gewichtsabnahme erzielt wird. Auch in der aktuellen S3-Leitlinie [19] wird die Pharmakotherapie nur als adjuvante Therapieform in Verbindung mit einem Basisprogramm angesehen.

Eine chirurgische Therapie sollte laut S3-Leitlinie [19] erwogen werden, wenn eine extreme Adipositas besteht und die konservative Therapie nicht zum Therapieziel geführt hat. Verfahren der Adipositas-Chirurgie werden im folgenden Abschnitt als zu begutachtende Verfahren beschrieben.

3 Beschreibung der zu begutachtenden Verfahren

Die folgenden Informationen wurden gekürzt aus dem Begutachtungsleitfaden Adipositas-Chirurgie bei Erwachsenen der MDK-Gemeinschaft in der Fassung von 2017 übernommen.

3.1 Verfahren der Adipositas-Chirurgie

Bei der Adipositas-Chirurgie wird je nach Hauptwirkprinzip zwischen restriktiven, malabsorptiven und kombinierten Verfahren unterschieden.

Restriktive Verfahren (z. B. Magenband):

Eine Verkleinerung des Magenvolumens und eine verlangsamte Magenpassage führen zu einer verminderten Nahrungs- und Energiezufuhr. Die Portionsgrößen werden reduziert, durch rasch einsetzende Dehnungsreflexe im Magenantrum tritt frühzeitig ein Sättigungsgefühl ein. Allerdings kann energiereiche Flüssigkeit weiter aufgenommen werden, was den Operationserfolg im Hinblick auf die Gewichtsreduktion beeinträchtigen kann.

Malabsorptive Verfahren (z. B. biliopankreatische Diversion):

Hier kommt es zu einer weitgehenden Ausschaltung des Dünndarms aus der Nahrungspassage. Der sogenannte „Common Channel“, also der Dünndarmabschnitt, wo Verdauungssäfte (biliodigestive Schlinge) und Nahrungsbrei (alimentäre Schlinge) zusammenkommen, beträgt hier nur noch 50 cm. Dadurch wird einerseits die Aufnahme von Nahrungsbestandteilen erheblich eingeschränkt, andererseits ist aber auch das Risiko einer Mangelernährung sehr hoch, sodass Eiweißmangel, Anämie, Osteoporose und übelriechende Fettstühle häufig sind.

Kombinationsverfahren (z. B. Magenbypass oder Duodenalswitch):

Hier kommen die restriktive und malabsorptive Komponente in unterschiedlicher Gewichtung zum Tragen, wobei eine Balance zwischen einer Optimierung der Gewichtsreduktion und einer Verminderung postoperativer Mangelzustände angestrebt wird.

Es gibt keinen „Goldstandard“ hinsichtlich der einzelnen Verfahren, sondern diese werden jeweils individuell in Abstimmung zwischen Patient und Operateur unter Berücksichtigung etwaiger Vorerkrankungen, dem Essverhalten und auch spezifischer Kontextfaktoren im Lebensalltag (z. B. Berufskraftfahrer und Dumping-Problematik beim Magenbypass) festgelegt.

Nachfolgend werden überblicksartig die Standard-Operationsverfahren vorgestellt.

Magenband (Gastric banding)

Hier wird laparoskopisch unterhalb des Mageneingangs ein verstellbares Silikonband um den Magen gelegt, dessen innenliegender Anteil über einen Silikonschlauch mit einem subkutan an der vorderen Bauchwand implantierten Port verbunden ist und sich befüllen lässt, sodass hierdurch eine unterschiedliche Kompression und damit ein veränderbarer Restriktionseffekt hervorgerufen werden kann. In der Literatur [64] wird bei diesem Verfahren ein Übergewichtsverlust (EWL, Excess weight

loss) von ca. 47 % unter Bezugnahme auf das Normalgewicht nach Broca beschrieben. Das Verfahren verlangt allerdings eine hohe Compliance des Patienten und eine intensive Nachbetreuung, sodass in den letzten Jahren ein kontinuierlicher Rückgang bei Primäroperationen zu verzeichnen ist.

Schlauchmagen (Sleeve-Gastrektomie)

Die Sleeve-Gastrektomie war ursprünglich als erster Schritt von zwei Operationen im Zuge der biliopankreatischen Diversion mit Duodenal-Switch bei Extremformen der Adipositas durchgeführt worden, hat sich in den letzten Jahren aber als eigenständiges Operationsverfahren etabliert und mittlerweile in Deutschland sogar den Magenbypass bei den Primäroperationen knapp hinter sich gelassen.

Hierbei wird entlang der kleinen Magenkurvatur unter Erhalt von Antrum und Pylorus bis zum His-Winkel ein schlauchförmiges Magenreservoir gebildet, welches durch Klammernähte vom Restmagen abgetrennt wird. Damit werden Magenfundus und -korpus subtotal entfernt, was eine Reduktion des Magenvolumens um gut 90 % zur Folge hat. Dadurch kommt es einerseits zu einer deutlichen Nahrungsrestriktion, andererseits befinden sich im entfernten Teil des Magens die Ghrelin-produzierenden Zellen, was zu einem raschen Abfall des Hormonspiegels und damit einer postoperativen Verringerung des Hungergefühls führt.

Der Schlauchmagen führt nach derzeitiger Datenlage zu einem initialen EWL von 58-66 % [64], wobei der Ghrelin-Effekt mit der Zeit nachlässt und durch Dehnung des Magenschlauches auch der Restriktionseffekt geringer werden kann. Vorteile des Verfahrens sind der Erhalt der Magenpassage und des Pylorus, sodass die Durchführbarkeit einer Oesophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) und endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikografie (ERCP) weiterhin gegeben sind und ein Dumping-Syndrom verhindert wird.

Vertikale Gastropplastik

Bei der vertikalen Gastropplastik (VBG nach Mason) wird nach Anlage eines Magenfensters mittels Zirkularstapler an der kleinen Kurvatur des Magens unterhalb der Cardia mit Klammernahtgeräten ein Pouch gebildet, der etwa 20 bis maximal 30 ml fasst [78].

Mittlerweile ist dieses Verfahren verlassen worden, jedoch kann es im Kontext von geplanten Revisions- bzw. Redo-Operationen zu Kostenübernahmeanträgen kommen.

Magenbypass

Beim klassischen proximalen Magenbypass wird der Magen auf einen 15-25 ml großen, meist dreieckförmigen Pouch im Mageneingangsbereich verkleinert, welcher vom übrigen Magen mit Klammernähten abgesetzt wird. Im Gegensatz zum Schlauchmagen wird der restliche Magen nicht entfernt, sondern verbleibt in situ, wobei er weder radiologisch im Rahmen einer Magendarmpassage (MDP) noch endoskopisch zugänglich ist. Anschließend wird eine Jejunumschlinge etwa 50 cm distal vom Treitz'schen Band durchtrennt und das aborale Ende nach oben zum Magenpouch geführt und hier eine Verbindung (Gastro-Jejunostomie) hergestellt. Das orale Ende der Jejunumschlinge wird dann

ca. 120-150 cm distal der Gastro-Jejunostomie mit der hochgezogenen Jejunumschlinge anastomosiert (Enteroenterostomie). In funktioneller Hinsicht unterscheidet man damit zwischen der 120-150 cm langen Jejunalschlinge, die proximal mit dem Magenpouch verbunden ist und ausschließlich Nahrungsbestandteile enthält (alimentäre Schlinge) sowie der auf Restmagen und Duodenum folgenden kurzen Jejunalschlinge (ca. 50 cm ab Treitz'sche Band), welche die Verdauungssäfte enthält (biliodigestive Schlinge). Den Dünndarmabschnitt, der auf die Anastomose von beiden Schlingen nach aboral folgt, bezeichnet man als gemeinsamen Verdauungskanal (Common Channel).

Unter einem distalen Magenbypass versteht man die Variante, bei der sich die Länge der alimentären Schlinge auf über 250 cm beläuft und damit die Länge des Common Channel auf 50-100 cm (zwischen Enteroenterostomie und Ileozökalklappe) reduziert ist. Der initiale Übergewichtsverlust (EWL, excess weight loss) wird mit ca. 61% angegeben [64].

Hinzuweisen ist auf die lebenslange Notwendigkeit einer Substitutionstherapie hinsichtlich einzelner Vitamine und Mineralstoffe mit individueller Therapieanpassung, während Eiweißmangelzustände beim proximalen Standardbypass unter sachgerechter Ernährung in der Regel kein Problem darstellen.

Omega-Loop-Magen-Bypass

Der Omega-Loop-Bypass ist eine Variante des klassischen Magenbypasses, bei der gleichfalls die Nahrungspassage durch das Duodenum ausgeschaltet wird. Im Gegensatz zum Roux-Y-Magenbypass werden jedoch nicht zwei, sondern nur eine Anastomose angelegt, weshalb hier teilweise auch der Begriff „Mini-Bypass“ verwendet wird. Als Vorteil des Verfahrens werden eine etwas kürzere Operationsdauer und der Wegfall der zweiten Anastomose vorgetragen [61]. Der berichtete Übergewichtsverlust (EWL) liegt bis zu 15 % über dem traditionellen Magenbypass.

In der Vergangenheit nur von einzelnen Zentren propagiert, wird der Omega-Loop-Bypass zunehmend als operatives Standardverfahren und Alternative zum konventionellen Magenbypass angesehen.

Biliopankreatische Diversion ohne/mit Duodenalswitch

Hierbei wird der Magen in Höhe des Magenkorpus in horizontaler Richtung durchtrennt, sodass ein proximaler Pouch mit einem Volumen von 150-200 ml verbleibt. Die biliodigestive Schlinge wird 50 cm proximal der Bauhin'schen Klappe mit dieser hochgezogenen Dünndarmschlinge (alimentäre Schlinge) verbunden, sodass nur ein kurzer gemeinsamer Common Channel von eben 50 cm verbleibt, der zu einer ausgeprägten Malabsorption führt.

Bei der biliopankreatischen Diversion mit Duodenalswitch kommt es zu einer Schlauchmagenbildung mit Erhalt des Pylorus. Das Duodenum wird anschließend postpylorisch durchtrennt und mit der hochgezogenen alimentären Schlinge anastomosiert. Die zweite Anastomose mit der biliodigestiven Schlinge erfolgt 75-100 cm proximal der Bauhin'schen Klappe.

Der Übergewichtsverlust (EWL) beläuft sich auf ca. 70 % [64]. Aufgrund des erhöhten Risikos einer Mangelernährung mit den Folgen von Eiweißmangel, Anämie und Osteoporose sind hier in besonderem Maße regelmäßige Kontrollen sowie eine entsprechende Substitution erforderlich.

Da endoskopische Verfahren nicht Gegenstand des vorliegenden Gutachtens sind, werden an dieser Stelle etablierte endoskopische Verfahren wie der Magenballon als auch Verfahren, die Neuentwicklungen darstellen, welche sich (noch) nicht allgemein durchgesetzt haben (z.B. „AspireAssist“ oder die endoskopische biliodigestive Diversion mittels Kunststoffconduit²) nicht näher beschrieben. Gleiches gilt für das semiinvasive Verfahren des Magenschrittmachers.

3.2 Verfahrenstypische Komplikationen der Adipositas-Chirurgie

Es handelt sich hierbei um symptomatische Komplikationen mit anatomisch eindeutig nachweisbaren Veränderungen, welche konservativ nicht zu beeinflussen und klinisch nicht tolerierbar sind.

Magenband:

z. B. Bandslippage (Verrutschen des Magenbandes), Erweiterung der Speiseröhre (Ösophagusdilatation), Dislokation, Bandmigration (Durchwanderung des Bandes durch die Magenwand) oder Diskonnektion/Infektion im Portbereich.

Schlauchmagen:

Therapierefraktäre Refluxsymptomatik, sekundäre Dilatation des Magenschlauches mit Nachlassen des Sättigungsgefühls

Magenbypass:

z. B. Pouchausgangsstenose oder Dumping-Syndrom bei kohlehydrathaltigen Speisen, Pouchdilatation mit unzureichender Gewichtsabnahme bzw. erneutem Gewichtszuwachs, Krückstockbildung an der gastrojejunalen Anastomose mit Speichereffekt und/oder eine Dilatation der proximalen alimentären Dünndarmschlinge

Omega Loop-Magen-Bypass:

z. B. Gallereflux mit ulcerösen Schleimhautveränderungen inkl. Blutung und Stenose, potentiell Malignomrisiko durch den dauerhaften Gallensäurereiz.

Vertikale Gastroplastik:

Es kann nach einigen Jahren zu einem Ausreißen von Klammern mit Ausbildung eines zweiten Verbindungskanals zum Restmagen und damit Nachlassen des Restriktionseffektes oder auch einer Pouchausgangsstenose durch narbige Schrumpfung im Bereich des PDS-Bandes kommen.

Biliopankreatische Diversion:

z. B. Therapierefraktäre Mangelsymptome, die insbesondere infolge von Resorptionsstörungen beispielsweise zu Fett-/Eiweiß- und Kalziummangelsymptomen führen.

Im Falle solcher verfahrenstypischen und im Rahmen der Diagnostik (Endoskopie, Röntgen) eindeutig nachgewiesenen Komplikationen ist die Indikation zu einem operativen Revisionseingriff gegeben, da konservative Behandlungsmöglichkeiten entweder nicht bestehen oder im Vorfeld erfolglos durchgeführt wurden. Es wird zwischen Revisions- und Redo-Operationen unterschieden. Bei Revisionseingriffen kommt es zu einer Korrektur oder Aufhebung des ursprünglichen OP-Verfahrens.

² bei Bedarf ist ein aktualisiertes Gutachten zur endoskopischen biliodigestiven Diversion mittels Kunststoffconduit unter folgendem Link zu finden: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/36_Endobarrier_2015.pdf

Bei einem Redo-Eingriff wird ein bestehendes adipositaschirurgisches Verfahren in ein anderes umgewandelt, z. B. Schlauchmagen in Magenbypass. Bislang gibt es keine evidenzbasierten und klar definierten Standards dafür, welches operative Revisionsverfahren in Abhängigkeit von der Primäroperation zur Anwendung kommen sollte.

Unabhängig von den oben aufgeführten Punkten sind weitere Nebenwirkungen und Komplikationen, wie beispielsweise hyperinsulinämische Hypoglykämien, bakterielle Fehlbesiedelung, Diarrhoen, Undurchführbarkeit von endoskopischen Verfahren, Vitamin/Mineralstoff/Proteinmangelzustände, problematische Medikamentenresorption möglich. Diese können den Patienten gefährden und erfordern ggf. aufwändige konservative Therapien [19, 29].

Da diese Folgeprobleme mit großem zeitlichen Abstand zur Operation auftreten können, wird auch von allen relevanten Leitlinien eine fachübergreifende lebenslange Nachsorge für zwingend erforderlich gehalten.

Die Notwendigkeit einer operativen Revision kann auch auf einer primär unzureichenden Gewichtsabnahme oder auf einem erneuten Gewichtszuwachs nach vorausgegangener Gewichtsabnahme [29] beruhen (Versagen des adipositaschirurgischen Eingriffs). Neben dem BMI sind insbesondere Änderungen im Hinblick auf die Komorbiditäten für die Erfolgsbeurteilung eines adipositaschirurgischen Eingriffs maßgeblich, so dass diese in die Entscheidung einbezogen werden sollten.

Für einen Revisionseingriff bei unzureichender Gewichtsabnahme oder erneutem Gewichtsanstieg muss zunächst die Ursache abgeklärt werden, d. h. ob es für die unzureichende Gewichtsabnahme oder den erneuten Gewichtsanstieg anatomisch begründbare Anhaltspunkte gibt.

4 Methoden

Es wurde eine systematische Bewertung der Evidenzlage auf der Grundlage von Primärstudien vorgenommen. Als Basis für die Bewertung diente das Cochrane-Review zur Adipositas-Chirurgie von Colquitt 2014 [13], konkret der Teil des Reviews, in dem randomisiert kontrollierte Studien (RCT) zum Vergleich von adipositaschirurgischen Verfahren vs. konservative Therapie analysiert wurden³. Die RCTs, die für den eben genannten Vergleich im Review eingeschlossen wurden, dienten als Basis-Studienpool für das vorliegende Gutachten.

Eine zusätzliche systematische Recherche nach RCTs wurde durchgeführt, um aktuelle Studien, die nach dem Recherchezeitpunkt des Cochrane-Reviews publiziert wurden, in die Nutzenbewertung miteinbeziehen zu können. Das Rechercheprotokoll und die Festlegung der Auswahlkriterien für die Identifizierung von aktuellen Studien orientierte sich eng an den Kriterien des Cochrane-Reviews. Systematische Übersichtsarbeiten wurden genutzt, um weitere relevante Primärstudien zu identifizieren.

Es wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

- Auftragsclearing (Konkretisierung der Fragestellung, Festlegung der Auswahlkriterien)
- Durchführung einer systematischen Literatur-Recherche nach aktuellen RCTs zusätzlich zum Basis-Studienpool aus dem Cochrane-Review von Colquitt 2014 [13] (s.o.)
- Entscheidung über Ein- und Ausschluss der Publikationen zu aktuellen RCTs anhand der vorab festgelegten Auswahlkriterien (Abstract- und Volltextscreening)
- Sichtung und Bewertung aller eingeschlossenen Studien (Basis-Studienpool + aktuelle Studien): Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotentials
- Zusammenfassende Bewertung und Diskussion der Studienergebnisse

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

Für die Studienauswahl wurden die in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellten Auswahlkriterien verwendet:

³ Im Review wurde auch eine vergleichende Bewertung verschiedener adipositas-chirurgischer Verfahren untereinander durchgeführt. Die im Review für diesen Vergleich identifizierten Studien und das entsprechende Rechercheprotokoll wurden jedoch nicht berücksichtigt, da der Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung - wie im Abschnitt 1 dargestellt - der Vergleich der Adipositas-Chirurgie zur konservativen Adipositas-therapie ist.

Tabelle 1: Auswahlkriterien

Population	Erwachsene mit Übergewicht oder Adipositas nach der Definition der Studie
Intervention	Adipositaschirurgische Verfahren in aktuellem Gebrauch, offen chirurgisch oder laparoskopisch
Kontrollintervention	Konservative nicht-chirurgische Adipositas-Therapie (unter „konservativ“ wird eine Adipositastherapie verstanden, die auf den 3 Therapiesäulen Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie aufbaut.; eine rein pharmakologische Therapie wird nicht berücksichtigt)
Studiendesign	Randomisiert kontrollierte Studien (RCT), Beobachtungsdauer mind. 1 Jahr
Endpunkte	• Veränderung von Gewicht und/oder BMI • Endpunkte adipositasassoziierter Komorbiditäten, wie: - bei Diabetes: Diabetes-Remission, Auftreten von Spätkomplikationen einer Diabeteserkrankung (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, kardiovaskuläre(s) Morbidität/Risiko); - bei obstruktiver Schlafapnoe (OSA): Weaning von Beatmung bzw. Veränderung des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI); Auftreten/Veränderung von Symptomen wie Durchschlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung etc. - Remission eines metabolischen Syndroms • Veränderung der Medikamenteneinnahme (Diabetes-Medikation, kardiovaskuläre Medikation) • gesundheitsbezogene Lebensqualität • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Mortalität (perioperativ und gesamt)
Publikationssprache	englisch, deutsch

Endpunkte, Patientenrelevanz

Veränderungen von Gewicht und BMI sind relevante klinische Endpunkte für die Beurteilung eines Verfahrens, bei dem die Gewichtsreduktion zu den wesentlichen Therapiezielen zählt. Sie werden allerdings als Surrogat eingestuft, da sich die Patientenrelevanz des Verfahrens in der Verbesserung des klinischen Bildes der Komorbiditäten manifestiert.

Als patientenrelevant werden alle anderen in Tabelle 1 unter der Rubrik „Endpunkte“ aufgeführten Endpunkte eingestuft mit folgenden Einschränkungen: Der Endpunkt „Diabetes-Remission“ ist dabei nur als eingeschränkt patientenrelevant zu betrachten, da sich eine direkte Patientenrelevanz eher in einer Reduktion der Medikamenteneinnahme oder in der Prävention von Spätkomplikationen wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, kardiovaskuläre(s) Morbidität/Risiko manifestiert. Bei der Schlafapnoe ist der Endpunkt Veränderung des Apnoe-Hypopnoe-Index nur als eingeschränkt patientenrelevant zu betrachten, da sich eine direkte Patientenrelevanz eher in einem möglichen Weaning von einer Beatmung oder einer Verbesserung von Symptomen wie z.B. Tagesmüdigkeit, Konzentrationsstörungen etc. zeigt.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Literaturrecherche

Wie oben beschrieben diente das Cochrane-Review zur Adipositas-Chirurgie von Colquitt 2014 [13] mit seinen identifizierten RCTs zum Vergleich von adipositaschirurgischen Verfahren vs. konservative Therapie als Basis für die vorliegende Nutzenbewertung.

Wie ebenfalls oben beschrieben wurde eine zusätzliche systematische Recherche durchgeführt, um aktuelle Studien, die nach dem Recherchezeitpunkt des Cochrane-Reviews publiziert wurden, in die Nutzenbewertung miteinbeziehen zu können. Diese Recherche erfolgte in Medline (via PubMed), EMBASE (via DIMDI) und im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) mit Einschränkung des Recherchezeitraums ab 10/2013, da die Recherche des Cochrane-Reviews den Zeitraum bis 11/2013 abdeckte.

Die durch die systematische Recherche identifizierten Abstracts wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander daraufhin überprüft, ob sie die vorab festgelegten Auswahlkriterien (siehe Abschnitt 4.1) erfüllen (Abstract-Screening). Diskrepanzen in der Beurteilung wurden durch Diskussion gelöst; im Zweifelsfall wurde der Volltext beschafft. Abstracts, die sicher nicht die Auswahlkriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen. Alle potentiell relevanten Volltexte wurden ebenfalls von zwei Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf die Erfüllung der Auswahlkriterien überprüft (Volltext-Screening). Diskrepanzen in der Beurteilung wurden durch Diskussion gelöst. Studien bzw. Publikationen, die die Auswahlkriterien erfüllten, wurden in die Auswertung aufgenommen. Alle anderen Studien bzw. Publikationen wurden unter der Angabe von Gründen ausgeschlossen. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse relevanter Publikationen nach weiteren Studien durchsucht.

Studien, die die Auswahlkriterien erfüllen, werden im Weiteren als „eingeschlossene Studien“ bezeichnet.

Eine Aufstellung aller Abstracts, die in der systematischen Recherche identifiziert wurden, wurde beim MDS archiviert und kann bei Bedarf angefragt werden. Die Ausschlussgründe der als nicht relevant eingeschätzten Volltextpublikationen finden sich in Anhang 10.2.

4.2.2 Studienregisterrecherche

Nach relevanten laufenden Studien sowie noch nicht publizierten Studien wurde auf www.clinicaltrials.gov sowie der ICTRP der WHO (<http://www.who.int/ictcp/en/>) gesucht. Es wurden dieselben Auswahlkriterien angewendet wie beim Screening nach publizierten Primärstudien (s. Abschnitt 4.1).

4.3 Informationsbewertung

4.3.1 Datenextraktion

Die wesentlichen Studien- und Patientencharakteristika wurden in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Endpunkte der Studien wurden den für die vorliegende Nutzenbewertung definierten Endpunkten (s. Tabelle 1, Abschnitt 4.1) zugeordnet, für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse wurden ebenfalls in standardisierte Tabellen extrahiert.

4.3.2 Umgang mit drop-outs

In Anlehnung an aktuelle IQWiG-Berichte wurden folgende Grenzen für drop-outs gezogen: Da bei Anteilen nicht in die Analyse eingehender Patienten (Nichtberücksichtigungsanteile) von 30% oder mehr davon auszugehen ist, dass die resultierenden Ergebnisse nicht mehr aussagekräftig sind, wurde festgelegt, dass Studienergebnisse zu einem Endpunkt, die auf weniger als 70% der in die einzelnen Therapiearme randomisierten Patienten basierten und nicht durch Imputationsverfahren (d.h. geeignete Verfahren zum Ersetzen fehlender Werte) ausgeglichen wurden, nicht berücksichtigt wurden. Ebenso verhielt es sich bei Studienergebnissen zu einem Endpunkt, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen der chirurgischen Gruppe und der Kontrollgruppe größer als 15 Prozentpunkte war ohne Ausgleich durch Imputation. Von dieser **70%- bzw. 15%-Regel** wurde dann (mit Begründung) abgewichen, wenn der berichtete Effekt (Adipositas-Chirurgie vs. konservative Therapie) sehr groß erschien.

Bei Überschreitung der zulässigen drop-out-Grenze wurden bei dichotomen Daten Worst-case-Szenarien (zuungunsten der Adipositas-Chirurgie; für fehlende Werte in der konservativen Therapiegruppe wurden dabei Ereignisse zugunsten der konservativen Therapie, für fehlende Werte in der chirurgischen Therapiegruppe dagegen Ereignisse zuungunsten der Adipositas-Chirurgie angenommen) berechnet. Zugeordnete Metaanalysen wurden hinsichtlich der Robustheit der Effekte bei Verwendung einerseits von Originaldaten andererseits von Worst-case-Daten verglichen. War eine Worst-case-Analyse nicht möglich, wurden die Daten bei Vorliegen nur kleiner berichteter Effekte nicht berücksichtigt.

4.3.3 Verzerrungspotential

Die Bewertung des Verzerrungspotentials wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene durchgeführt.

Auf Studienebene wurden folgende Kriterien angelegt:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckte Gruppenzuteilung (Concealment)
- Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen
- Verblindung des Patienten und/oder Behandlers

Auf Endpunktebene wurden folgende Kriterien angelegt:

- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate statistische Auswertung
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Das Verzerrungspotential wurde entweder mit hoch oder niedrig bewertet. Ein niedriges Verzerrungspotential liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen,

dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Bei chirurgischen Verfahren ist zu erwarten, dass eine Verblindung von Patienten und/oder Behandlern nur sehr schwer – z.B. unter dem extremen Szenario einer Schein-Operation der konservativen Gruppe – möglich ist. Wird eine Studie aus diesem Grund als eine offene Studie durchgeführt, kommt auf Studienebene der verdeckten Gruppenzuteilung (Concealment) eine besondere Relevanz zu. Konnte eine verdeckte Gruppenzuteilung nicht sicher aus den verfügbaren Angaben abgeleitet werden, wurde deshalb das Verzerrungspotential auf Studienebene als „hoch“ eingeschätzt.

Bei der Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene wurde zunächst geprüft, wie das Verzerrungspotential auf Studienebene für die jeweilige Studie eingeschätzt wurde. Bei einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene wurde das Verzerrungspotential für alle Endpunkte dieser Studie als hoch bewertet.

Bei der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotentials wurde die Umsetzung des **Intention-to-treat-Prinzips** (ITT-Prinzips) dann als adäquat bewertet, wenn die zulässige drop-out-Grenze (s. Abschnitt 4.3.2) nicht überschritten wurde bzw. Imputationsverfahren zum Ausgleich der drop-outs angewendet wurden.

Wurde die Umsetzung des ITT-Prinzips als *nicht* adäquat bewertet, wurde das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als „hoch“ eingestuft.

Auch wenn eine Verblindung von Patient und Behandler beim Vergleich der Adipositas-Chirurgie mit der konservativen Adipositastherapie nur äußerst schwierig zu realisieren ist, erscheint eine Verblindung zumindest der Endpunkterheber möglich. Ein Verzerrungspotential kann aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Dieser Punkt alleine führte allerdings nicht zur Einstufung eines hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene.

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials als hoch führte nicht zu einem Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Sie beeinflusste jedoch die Einschätzung der Sicherheit der Ergebnisse und der daraus ableitbaren Aussagen.

4.4 Informationsanalyse und –synthese

4.4.1 Studienbeschreibung

Es werden die jeweiligen Studiencharakteristika wie Anzahl der Patienten, Ort und Zeitdauer der Durchführung sowie die wesentlichen, die untersuchten Patientenpopulationen definierenden Ein- und Ausschlusskriterien, die wesentlichen Merkmale der Interventionen und Kontrollinterventionen mit Vortherapien - sofern berichtet - und die untersuchten Endpunkte dargestellt. Für die grundlegenden Eigenschaften der Patientenpopulation sind Alter, Geschlechterverteilung, Gewicht bzw. BMI bei Einschluss, Parameter zur Einschätzung der Schwere der zum Einschluss führenden Komorbidität (wie HbA1c bei Diabetes mellitus oder AHI bei Schlafapnoe), sowie andere vorhandene Komorbiditäten aufgeführt.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden primär, soweit verfügbar, die Ergebnisse aus ITT-Analysen verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten.

Für dichotome Variablen wurde die Risk-Ratio (RR) als Effektmaß verwendet. Für stetige Variablen musste überwiegend die standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) verwendet werden, um die Ergebnisse zu einem Endpunkt mit unterschiedlichen Maßeinheiten, wie sie bei den meisten Endpunkten berichtet wurden, zusammenfassen zu können. Nur bei wenigen Endpunkten konnte die Mittelwertsdifferenz als Effektmaß verwendet werden. Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung der möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität. Die Heterogenität wurde als signifikant angesehen, wenn der P-Wert des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität kleiner als 0,20 war.

Alle statistischen Tests und Konfidenzintervalle mit Ausnahme des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität wurden zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt.

Alle Meta-Analysen wurden mit dem Review Manager Version 5.3 (<http://tech.cochrane.org/revman>, Zugriff am 20.05.2016) erstellt.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnis der Recherche

5.1.1 Literaturrecherche

Die Recherche wurde am 14.01.2016 (PubMed) und 15.01.2016 (EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt (Suchstrategie im Anhang). Das Rechercheprotokoll ist in Anhang 10.1 dargestellt.

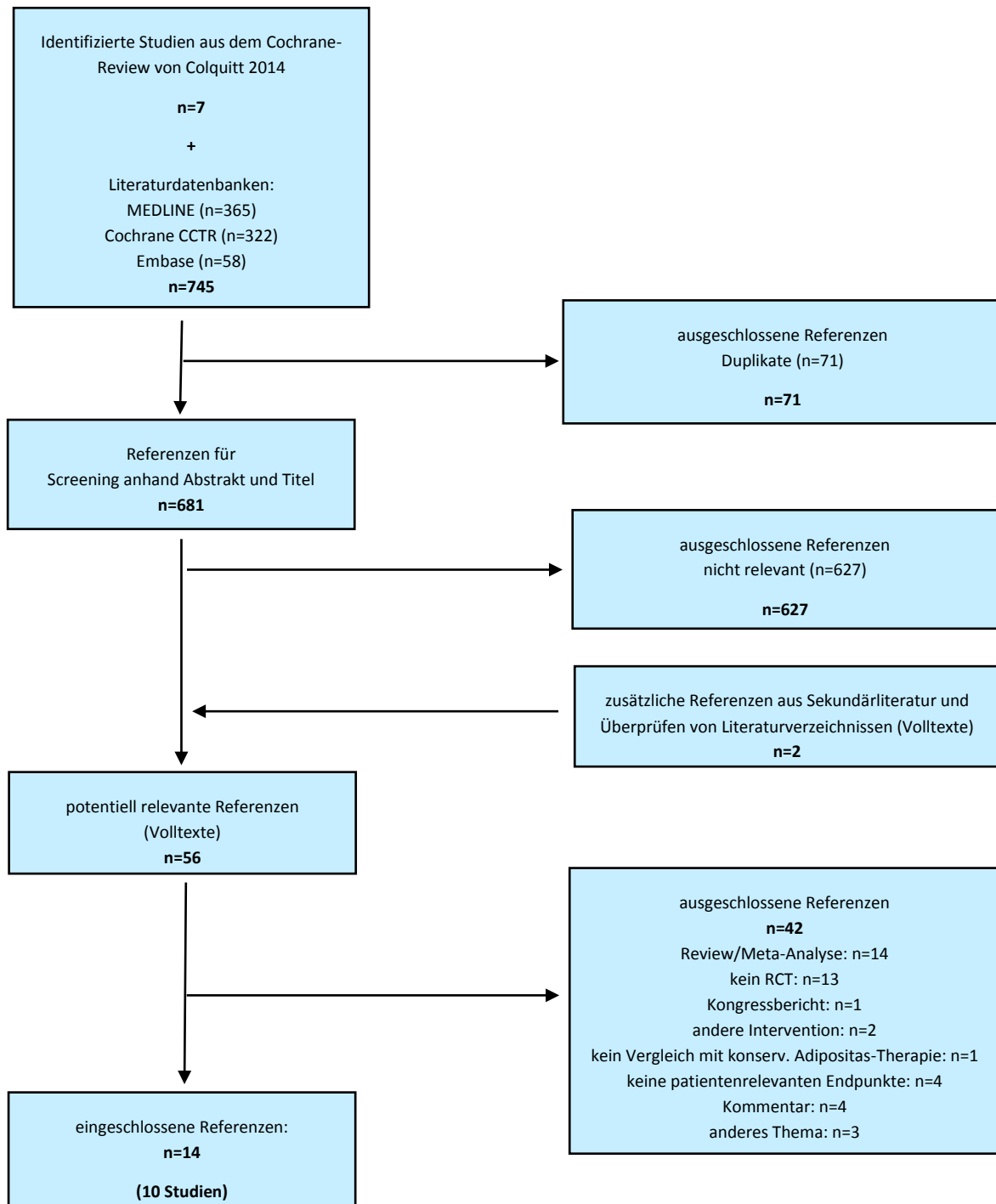


Abbildung 2: Ergebnis der Literaturrecherche und des Selektionsprozesses

5.1.2 Studienregisterrecherche

Die Recherche wurde am 06.07.2016 in den Datenbanken „clinicaltrials.gov“ und „WHO ICTRP“ durchgeführt. Insgesamt ergaben sich 966 Treffer. Von diesen Treffern wurden 10 als potentiell relevant eingestuft, d.h. sie könnten die für diese Bewertung relevanten Einschlusskriterien erfüllen und die Ergebnisse für einzelne Endpunkte untermauern bzw. verändern. Bei 6 Studien bleibt aufgrund möglicherweise nicht ausreichend detaillierter Angaben im Register noch unklar, ob sie potentiell relevant sind. Alle 16 Studien sind als RCTs konzipiert. Die Treffer sind in Tabelle 2 gelistet.

In den Studienregistern wurden ferner auch Einträge zu 5 der 10 eingeschlossenen Studien gefunden (Courcoulas 2014/2015 [14, 15], NCT01047735; Mingrone 2012/2015 [46, 47], NCT00888836; Schauer 2012/2014 [66, 67], NCT00432809; Ding 2015 [21], Halperin 2014 [28], NCT01073020). Ein Eintrag verwies auf eine Studie (Cummings 2016 [16]), die publiziert wurde, nachdem die systematische Literatur-Recherche nach aktuellen RCTs und die Identifizierung der Studien für die Nutzenbewertung erfolgt waren. Eine Einschätzung, ob die Ergebnisse der Studie die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung verändern, findet sich im Abschnitt 7.1.

Tabelle 2: Laufende sowie bislang unpublizierte Studien (sortiert nach Beobachtungszeitraum)

Studie	Register- Nummer	Status	adipositaschirurg. Verfahren	geplante Fallzahl	Beobachtungs- zeitraum	patientenrelevante Endpunkte	Anmerkung
potentiell relevante Studien							
Laparoscopic bariatric surgery to treat type 2 diabetes in obese patients	NCT00428571	Abgeschlossen (Studienende 04/2015, noch nicht publiziert)	laparoskopischer Magenbypass	20	1 Jahr	Diabetes-Remission, Diabetes-Komplikationen, Medikamenteneinnahme, HRQoL	
Severe obesity: Bariatric surgery vs. life-style-intervention (WAS)	NCT01352403	Unbekannt	Magenbypass	60	1 Jahr	HRQoL	
Improvement in physical performance and obesity surgery in patients older than 60 years (ELDSURG)	NCT02307942	Rekrutierend (geschätztes Studienende: 09/2017)	laparoskopisches Magenband	180	1 Jahr	körperl. Leistungsfähigkeit, HRQoL, körperl. Behinderung, kognitive Funktion, frühe Komplikationen	spezielle Subgruppe
Sleeve gastrectomy versus medical management for remission of diabetes in mild to moderately obese patients	NCT00965302	Abgeschlossen (Studienende 09/2014, noch nicht publiziert)	laparoskopische Sleevegastrektomie	50	1 Jahr	Diabetes-Remission, Remission obstruktive Schlafapnoe	
Clinical study on metabolic surgery compared to the best clinical treatment in patients with type 2 diabetes mellitus (MOMS)	NCT01821508	Aktiv, nicht rekrutierend (geschätztes Studienende: 03/2021)	laparoskopischer Magenbypass	100	2 Jahre	Kontrolle Nephropathie, Verbesserung Retino- und Neuropathie, HRQoL	
Weight loss interventions in obese patients with stages 3-4 chronic kidney disease: a randomized controlled trial	NCT01053130	Abgeschlossen (Studienende 01/2013, noch nicht publiziert)	laparoskopische Sleevegastrektomie	16	1 bis 3 Jahre	Nierenfunktion, kombinierter Endpunkt aus Tod + kardiovask. Outcomes, HRQoL, Angst- und Depressions-assessment	spezielle Subgruppe (Komorbidität)
Prevention and treatment of diabetes complications with gastric surgery or intensive medicines (PRODIGIES)	NCT01974544	Rekrutierend (geschätztes Studienende: 12/2016)	laparoskopische Sleevegastrektomie Magenbypass	150	1 bis 3 Jahre	Veränderung mikrovaskuläre Komplikationen, HRQoL, UE, makrovask. Komplikationen, Medikamenteneinnahme	
Bariatric surgery versus a community weight loss programme for the sustained treatment of Idiopathic Intracranial Hypertension	ISRCTN40152829/ NCT02124486	Rekrutierend (geschätztes Studienende: 02/2022)	Adipositas-Chirurgie (nicht weiter spezifiziert)	60	1 bis 5 Jahre	IIH-Symptome, visuelle Funktion, Kopfschmerzen, HRQoL	spezielle Subgruppe (Komorbidität)

Studie	Register- Nummer	Status	adipositaschirurg. Verfahren	geplante Fallzahl	Beobachtungs- zeitraum	patientenrelevante Endpunkte	Anmerkung
Gastric bypass to treat obese Patients with steady hypertension (GATEWAY)	NCT01784848	Aktiv, nicht rekrutierend (geschätztes Studienende: 05/2021)	laparoskopischer Magenbypass	100	1 bis 5 Jahre	Medikamenteneinnahme, kardiovask. Risiko, Schlafqualität, UE	
Early sleeve gastrectomy in new onset diabetic obese patients (ESINODOP)	NCT02488733	Rekrutierend (geschätztes Studienende: 09/2024)	laparoskopische Sleevegastrektomie	100	1 bis 6 Jahre	Diabetes-Remission, HRQoL, Medikamenteneinnahme, Diabetes-Komplikationen, UE	
unklar, ob potentiell relevante Studien							
Effect of bariatric surgery on mechanisms of type 2 diabetes (Stampede II)	NCT01278823	Unbekannt (letzter Registereintrag 07/2014)	laparoskopischer Magenbypass	60	1 Jahr	glykämische Kontrolle	unklar, ob aus Endpunkt glykäm. Kontrolle eine Diabetesremission ableitbar
The efficacy of bariatric surgery compared to medical therapy in controlling type 2 diabetes mellitus in patients with non morbid obesity	NCT02036138	Rekrutierend (geschätztes Studienende: 03/2016)	laparoskopische Sleevegastrektomie laparoskopischer Magenbypass	168	1 Jahr	glykämische Kontrolle	unklar, ob aus Endpunkt glykäm. Kontrolle eine Diabetesremission ableitbar
Surgical treatment in diabetic patients with grade 1 obesity	NCT01857076	Abgeschlossen (Studienende 05/2015, noch nicht publiziert)	laparoskopischer Magenbypass laparoskopische Sleevegastrektomie + ileale Transposition	75	2 Jahre	Diabetes-Remission, HRQoL, UE	unklar, ob konservative Therapie Adipositasstherapie
Prevention of microvascular complications in overweight diabetics with surgery or best medicine (PROMISE)	NCT02011178	Rekrutierend (geschätztes Studienende: 12/2017)	Magenbypass	100	3 Jahre	Nierenfunktion, Funktion periphere und autonome Nerven, Augenkomplikationen, HRQoL	unklar, ob konservative Therapie Adipositasstherapie
Roux-en-y-gastric bypass vs. lifestyle modification vs. medical therapy in the treatment of type 2 diabetes	NCT01231308	Unbekannt (letzter Registereintrag 12/2012)	laparoskopischer Magenbypass	50	2 bis 5 Jahre	glykämische Kontrolle	unklar, ob aus Endpunkt glykäm. Kontrolle eine Diabetesremission ableitbar
Comparison of gastric by-pass and optimized medical treatment in obese diabetic patients (DIABSURG)	NCT01501201	Rekrutierend (geschätztes Studienende: 09/2027)	laparoskopischer Magenbypass	490	2 bis 10 Jahre	Mortalität, HRQoL	unklar, ob konservative Therapie Adipositasstherapie

5.1.3 Resultierender Studienpool

Von den 7 im Cochrane-Review identifizierten Publikationen (Studien) zum Vergleich von adipositaschirurgischen Verfahren vs. konservativer Therapie wurden 6 für die Nutzenbewertung übernommen (Dixon 2008 [22], Dixon 2012 [23], Ikramuddin 2013 [34], Mingrone 2012 [46], O'Brien 2006 [56], Schauer 2012 [67]). Liang 2013 [41] wurde nicht übernommen, weil als konservative Therapie eine Diabetestherapie, und nicht wie gefordert eine Adipositastherapie, im Vordergrund stand. Durch die systematische Recherche wurden weitere 8 Publikationen (Ikramuddin 2015 [33], Courcoulas 2014 und 2015 [14, 15], Schauer 2014 [66], Ding 2015 [21], Halperin 2014 [28], Mingrone 2015 [47], Feigel-Guiller 2015⁴ [25]) identifiziert. Zusammen mit den Publikationen aus dem Cochrane-Review ergibt sich ein **Studienpool aus 10 RCTs (in 14 Publikationen)**, s. Tabelle 3.

Tabelle 3: Studienpool

Studie (Beobachtungszeitraum)	
Adipositasassoziierte Komorbiditäten	
O'Brien 2006 [56] (2 Jahre)	O'Brien , P.E., et al., <i>Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial</i> . Ann Intern Med, 2006. 144(9): p. 625-33.
Typ-2-Diabetes mellitus	
Courcoulas 2014/2015 [14, 15] (1 und 2 bzw. 3 Jahre)	Courcoulas , A.P., et al., <i>Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial</i> . JAMA Surg, 2014. 149(7): p. 707-15. Courcoulas , A.P., et al., <i>Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: A Randomized Clinical Trial</i> . JAMA Surg, 2015. 150(10): p. 931-40.
Ding 2015 [21] (1 Jahr)	Ding , S.A., et al., <i>Adjustable Gastric Band Surgery or Medical Management in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial</i> . J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(7): p. 2546-56.
Dixon 2008 [22] (2 Jahre)	Dixon , J.B., et al., <i>Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial</i> . J Am Med Assoc, 2008. 299(3): p. 316-323.
Halperin 2014 [28] (1 Jahr)	Halperin , F., et al., <i>Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial</i> . JAMA Surg, 2014. 149(7): p. 716-26.
Ikramuddin 2013/2015 [33], [34] (1 und 2 Jahre)	Ikramuddin , S., et al., <i>Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial</i> . J Am Med Assoc, 2013. 309(21): p. 2240-9. Ikramuddin , S., et al., <i>Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of</i>

⁴ O'Brien 2013 [55] in engerer Auswahl als 10-Jahre-Follow-Up zu O'Brien 2006 [56], allerdings Ausschluss, da kein RCT (nach 2 Jahren war das formale Studienprotokoll aufgehoben und die Patienten beider Behandlungsgruppen konnten ihre weitere Therapie frei wählen)

	<i>a 5-year, randomised, controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015. 3(6): p. 413-22.</i>
Mingrone 2012/2015 [46], [47] (2 und 5 Jahre)	Mingrone, G., et al., <i>Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med, 2012. 366(17): p. 1577-85.</i> Mingrone, G., et al., <i>Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. Lancet, 2015. 386(9997): p. 964-73.</i>
Schauer 2012/2014 [66], [67] (1 und 3 Jahre)	Schauer, P.R., et al., <i>Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med, 2012. 366(17): p. 1567-76.</i> Schauer, P.R., et al., <i>Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. N Engl J Med, 2014. 370(21): p. 2002-13.</i>
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)	
Dixon 2012 [23] (2 Jahre)	Dixon, J.B., et al., <i>Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. J Am Med Assoc, 2012. 308(11): p. 1142-1149.</i>
Feigel-Guiller 2015 [25] (berichtet werden 1-/3-/10-J.-Daten -> keine Berücksichtigung der 10-Jahresdaten, da nach 3 Jahren das formale Studienprotokoll aufgehoben war und die Patienten beider Behandlungsgruppen ihre weitere Therapie frei wählen konnten)	Feigel-Guiller, B., et al., <i>Laparoscopic Gastric Banding in Obese Patients with Sleep Apnea: A 3-Year Controlled Study and Follow-up After 10 Years. Obes Surg, 2015. 25(10): p. 1886-92.</i>

5.2 Charakteristika und methodische Aspekte der eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studiencharakteristika

In Tabelle 5 sind die wesentlichen Studiencharakteristika dargestellt. In allen Studien wurden Patienten mit Komorbiditäten eingeschlossen, sie teilen sich in 1 Studie zu allgemeinen adipositasassoziierten Komorbiditäten, 7 Studien zu Typ-2-Diabetes mellitus und 2 Studien zur obstruktiven Schlafapnoe (OSA) auf.

Während bei 1 Studie gemäß Einschlusskriterium eine Diabetes-Diagnose erst seit kurzem vorliegen sollte (<2 Jahre), wiesen die anderen Studien eine längere Chronifizierungsdauer des Diabetes, im Durchschnitt teilweise deutlich über 5 Jahre, auf.

8 Studien waren monozentrische, 2 multizentrische Studien. 5 Studien wurden in den USA (1 davon in Kooperation mit Taiwan), 3 Studien in Australien, 1 Studie in Italien und 1 Studie in Frankreich durchgeführt. Die Rekrutierung fand im Zeitraum 1999 bis April 2012 statt; bei der Mehrzahl der Studien (n=7) startete die Rekrutierung im Jahr 2006 oder später, bei 3 Studien im Jahr 2009 oder später.

Das **Alter** der Patienten lag zwischen 18 und 67 Jahren. Die **Fallzahl** reichte von 43 bis zu 150 Patienten je Studie und von 20 bis zu 60 Patienten je Studienarm. Über alle Studien war die Gesamtzahl von 750 Patienten eingeschlossen. Die **Beobachtungsdauer** war bei den meisten Studien (n=6) 1-2 Jahre

(kurzfristiges Follow-Up), bei 3 Studien 3 Jahre und bei 1 Studie 5 Jahre (mittelfristiges Follow-Up). Die Definition der Beobachtungsdauer als kurzfristiges bzw. mittelfristige Follow-Up wurde aus der Publikation zum Berichten von Outcomes der Adipositas-Chirurgie in Brethauer 2015 [9] übernommen.

Als **adipositaschirurgische Verfahren** wurden in den meisten Studien das LAGB (laparoscopic gastric banding, laparoskopisches Magenband; 6 Studien) und der MB (Magenbypass; Roux-en-Y Gastric Bypass; 5 Studien) untersucht. In jeweils 1 Studie wurde die biliopankreatische Diversion (BPD) bzw. die Sleevegastrektomie (SG) untersucht. In 1 Studie wurde das chirurgische Verfahren ohne zusätzliche konservative Therapie angewendet (Halperin 2014 [28]), bei 2 Studien wurden die Patienten zusätzlich zum chirurgischen Verfahren mit der gleichen konservativen Therapie wie die konservative Gruppe behandelt (Ikramuddin 2013/2015 [33, 34], Schauer 2012/2014 [66, 67]), in den übrigen 7 Studien wurden einzelne Komponenten der in der Vergleichsgruppe durchgeführten konservativen Therapie verwendet.

Im **konservativen Arm** erfolgte in 6 Studien eine Adipositasstherapie mit 3 Komponenten (Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie). In den anderen Studien war unklar, ob alle 3 Komponenten vorhanden waren. Sie wurden dennoch in den Studienpool aufgenommen. In den Studien, die eine Population mit Typ-2-Diabetes mellitus untersuchten, wurde bis auf eine Ausnahme (Courcoulas 2014/2015 [14, 15]) eine Adipositasstherapie mit einer Optimierung der Diabetesmedikation (häufig auch der antihypertensiven und lipidsenkenden Medikation) durchgeführt. Courcoulas 2014/2015 [14, 15] führten nur eine Adipositasstherapie ohne gezielte Optimierung der Diabetesmedikation durch.

In 4 von 10 Studien finden sich Angaben zu **Vorthapien**, allerdings sind diese nicht sehr detailliert.

Als **primäres Studienziel** wurde in 1 Studie die Machbarkeit/Durchführbarkeit der Adipositas-Chirurgie (Courcoulas 2014/2015 [14, 15]) angegeben. Weitere primäre Endpunkte waren in 1 Studie das Gewicht (O'Brien 2006 [56]), in 5 Studien verschiedene Maße für den Status des Glukosehaushalts (Anteil Patienten mit HbA1c <6%, glykämische Kontrolle mit Erreichen bestimmter Grenzwerte für Nüchternblutzucker und HbA1c mit/ohne Medikation, Diabetesremission mit Erreichen bestimmter Grenzwerte für Nüchternblutzucker und HbA1c). In 1 Studie wurde ein angelegter kombinierter Endpunkt (mit Grenzwerten für HbA1c, LDL-Cholesterin und systolischer Blutdruck) benutzt. In einer der beiden Studien, in denen adipositaschirurgische Verfahren bei einer Population mit OSA untersucht wurden, war der primäre Endpunkt der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI, als Maß für eine Veränderung der OSA), in der anderen Studie Weaning von der nichtinvasiven Beatmung (noninvasive ventilation, NIV).

Folgende Matrix (Tabelle 4) zeigt, welche für die **vorliegende Nutzenbewertung definierten Endpunkte** (s. Abschnitt 4.1) in den Studien berichtet wurden. Alle Studien berichteten Gewicht und BMI (bei BMI mit Ausnahme von 1 Studie). Diabetes-Remission wurde bei allen Studien untersucht, die explizit Patienten mit Diabetes als Komorbidität einschlossen. Dabei wurde in 3 Studien eine Diabetes-Remission nicht direkt berichtet, war aber aus den Studiendaten ableitbar. Nur 2 von 7 Studien, die explizit Patienten mit Diabetes einschlossen, berichteten Spätkomplikationen eines Diabetes, und zwar als unerwünschte Ereignisse. Das kardiovaskuläre Risiko wurde in 3 Studien untersucht. Beide Studien, die explizit Patienten mit einer Schlafapnoe (OSA) einschlossen, untersuchten den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bzw. Weaning von der nichtinvasiven Beatmung, nur 1 Studie berichtete auch Symptome einer Schlafapnoe. Eine Remission des metabolischen Syndroms wurde in 4 von 10 Studien, die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) in 6 von 10 Studien, die Medikamenteneinnahme in 8 von 10 Studien und unerwünschte Ereignisse (UE) in allen Studien berichtet.

Tabelle 4: Übersicht der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte

Studie	Gewicht	BMI	Diabetes-Remission	Spätkomplikation einer Diabetes-Erkrankung	kardiovask. Risiko	Weaning von einer nichtinvasiven Beatmung bzw. AHI	Symptome einer Schlafapnoe (z.B. Schläfrigkeit, depressive Verstimmung)	Remission metabolisches Syndroms	HRQoL	Medikamenteneinnahme	UE
Adipositasassoziierte Komorbiditäten											
O'Brien 2006	x	x	-	-	-	NA	NA	x	x	-	x
Typ-2-Diabetes mellitus											
Courcoulas 2014/2015	x	x	x	-	-	NA	NA	-	-	x	x
Ding 2015	x	x	x	-	x	NA	NA	-	x	x	x
Dixon 2008	x	x	x	-	-	NA	NA	x	-	x	x
Halperin 2014	x	x	x	-	x	NA	NA	-	x	x	x
Ikramuddin 2013/2015	x	x	x	-	-	NA	NA	-	-	x	x
Mingrone 2012/2015	x	x	x	x	x	NA	NA	-	x	x	x
Schauer 2012/2014	x	x	x	x	-	NA	NA	x	x	x	x
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)											
Dixon 2012	x	-	NA	NA	-	x (nur AHI)	x (Epworth Sleepiness Scale score, Beck Depression Inventory)	x	x	x	x
Feigl-Guiller 2015	x	x	NA	NA	-	x	-	-	-	-	x
x: Endpunkt berichtet -: Endpunkt nicht berichtet NA: nicht anwendbar											

Tabelle 5: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Zentren Beobacht.dauer Rekrut.zeitraum Anzahl Pat.	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Vorthherapie	Intervention (wesentliche Charakteristika)	Vergleichsintervention (Kontrolle) (wesentliche Charakteristika)	Endpunkte
Adipositasassoziierte Komorbiditäten						
O'Brien 2006 (2-Jahresdaten)	1 Zentrum, Australien 2 Jahre (06/2000 – 11/2001 ⁵) 80 (40/40)	E: Alter 20-50 J. Diagnostische Kriterien: BMI 30-35 kg/m², identifizierbare gesundheitliche Probleme inklusive Übergewichts-assoziiierter Komorbiditäten (z.B. Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes, obstruktive Schlafapnoe, gastroösophagealer Reflux), mit dem Übergewicht assoziierte schwere körperliche Beeinträchtigungen oder klinisch signifikante psychosoziale Probleme A: vorheriger adipositaschirurgischer Eingriff; medizinische Probleme, die zu einer Kontraindikation der Behandlung führen wie mentale Beeinträchtigung, Drogen- /Alkoholabhängigkeit, portale Hypertension.	laut Einschluss- kriterien versuchte Gewichtsreduktion mind. in den vorausgegangenen 5 Jahren (ausgeschlossen Teilnahme an einem vorher- gehenden intensiv ärztlich überwachten Programm mit sehr niedrig kalorischer Diät (VLED) oder Phar- makotherapie)	Laparoskopisch adjustierbares Magenband (LAGB) + <u>bis Ende 2. Jahr:</u> common therapy (Ermutigung, sich gesund zu ernähren und mehr zu bewegen)	<u>Bis Ende 2. Jahr:</u> Nicht-chirurg. Behandlungsprogramm [NCB]: 3-Komponenten-Adipositas therapie ⁶ mit • Anleitung in Bezug auf Ess- und Bewegungsverhalten • very-low-energy-diet (VLED) • Verhaltensmodifikation • zusätzlich Pharmakotherapie (antiadipös)	<u>PE:</u> Gewicht, BMI <u>weitere patientenrelev. EP:</u> - metabol. Syndrom - HRQoL (SF36) - UE
Typ-2-Diabetes mellitus						
Courcoulas 2014/2015 (1- und 2- bzw. 3- Jahresdaten)	1 Zentrum, USA 1 und 2-/3-Jahre 10/2009 – 04/2012 69 (24/22/23)	E: Alter 25-55 J. Diagnostische Kriterien: BMI 30-40 kg/m², Typ-2-Diabetes wurde bestätigt durch Nüchternblutzucker ≥126mg/dl und/oder Behandlung mit antidiabetischer Medikation A: vorheriger adipositaschirurgischer Eingriff, gestörter geistiger Zustand, Drogen/ Alkohol-Abhängigkeit, Raucher,	nicht berichtet	Magenbypass (MB) bzw. LAGB beide + <u>1. Jahr:</u> Beratung zu einem Diät-Programm vereinbar mit Empfehlungen für die Ernährung nach adipositaschirurgischem	<u>1. Jahr:</u> Intensive Lifestyle Weight Loss Intervention (LWLI) Standard Verhaltens-Gewichtsreduktionsprogramm, 3-Komponenten-Adipositas therapie mit • Selbstmonitoring von Gewicht, Essen und Bewegung (Verhaltenskomponente) • energiereduzierte Diät • moderate Bewegung 5x/Woche über 60 Minuten <u>2./3. Jahr:</u> LWLI	<u>PE:</u> Machbarkeit (Rekrutierung, Randomisierung, Retentionsraten) <u>weitere (patientenrelev.) EP:</u> - Gewicht, BMI - Diabetes-Verbesserung: Medikation; partielle/ komplette Diabetes- Remission (Nüchtern- blutzucker <126 mg/dl und

⁵ Angabe in O'Brien 2013 [55] (Publikation zu 10 Jahresdaten), allerdings keine weitere Darstellung der 10-Jahres-Daten, da nach 2 Jahren das formale Studienprotokoll aufgehoben war und die Patienten beider Behandlungsgruppen ihre weitere Therapie frei wählen konnten

⁶ eine 3-Komponenten-Adipositas therapie beinhaltet die Komponenten Ernährungstherapie, Bewegungstherapie, Verhaltenstherapie (im Sinne einer Verhaltensmodifikation)

Studie	Zentren Beobacht.dauer Rekrut.zeitraum Anzahl Pat.	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Vorthherapie	Intervention (wesentliche Charakteristika)	Vergleichsintervention (Kontrolle) (wesentliche Charakteristika)	Endpunkte
		aktuelle und geplante Schwangerschaft, fehlende Durchführbarkeit einer Allgemein-anästhesie wegen schlechten Gesundheitsstatus, Typ-1-Diabetes		Eingriff, Ermunterung zur Bewegung mit Aerobic <u>2./3. Jahr:</u> LLLI (s. Vergleichsintervention)	+ LLLI Low-level lifestyle intervention: Sitzungen wie bei LWLI, jedoch nicht so frequent	HbA1c <6,5% bzw. Nüchternblutzucker <100 mg/dl und HbA1c <5,7% ohne antidiab. Medikation) - UE
Ding 2015 (1-Jahresdaten)	1 Zentrum, USA 1 Jahr 01/2010 – 11/2013 45 (23/22)	E: Alter 21-65 J. Diagnostische Kriterien: Mind. 1 Jahr lang Typ-2-Diabetes; BMI 30-45 kg/m²; keine aktiven kardiovaskulären oder Augenerkrankungen, die sichere körperliche Aktivität oder Durchführung eines adipositaschirurgischen Eingriffs verhindern; HbA1c > 7% unabhängig von Medikation oder ≥6,5% mit 2 OAD oder Insulin und mit stabilen Dosen in den letzten 8 Wochen A: unkontrollierter Typ-2-Diabetes (HbA1c > 12%), Anamnese für Ketoazidose, HbA1c > 12%, Krebserkrankung in letzten 5 Jahren, signif. kardiopulmonale oder Nieren-erkrankung, aktive Essstörung, Drogen-/Alkoholmißbrauch, gestörter geistiger Zustand, Gewichtsverlust > 3% in letzten 3 Monaten, Teilnahme an anderem Gewichtsreduktionsprogramm, Anwendung Medikamente zur Gewichtsreduktion	nicht berichtet	Laparoskopisch adjustierbares Magenband (LAGB) + körperliche Aktivität wenn toleriert	IMWM (Intensive Medical diabetes and Weight Management): Patienten eingeschrieben in das Weight Achievement and Intensive Treatment (Why WAIT), 3-Komponenten-Adipositas-therapie mit • strukturierte <i>hypokalorische Diät</i> • <i>Bewegungstherapie</i> • kognitives <i>Verhaltenstraining</i> zusätzlich • intensives Diabetes-Management mit Adjustierung der Diabetes-Medikation nach präspezifiziertem Algorithmus	PE: Glykämische Kontrolle (Nüchtern-Blutzucker < 7mmol/l und HbA1c <6,5% n. 1 J. mit/ohne Medikamente) (-> daraus Daten zur Diabetes-Remission ableitbar) <u>weitere (patientenrelev.) EP:</u> - Gewicht, BMI - Medikation - kardiovask. Risiko - diverse PROM: ▪ SF-36 ▪ Barriers to Being Active ▪ EQ-5D ▪ Problem Areas in Diabetes (PAID) ▪ Impact of Weight on Quality of Life (IWQOL) - UE
Dixon 2008 (2-Jahresdaten)	1 Zentrum, Australien 2 Jahre 12/2002 – 11/2004 60 (30/30)	E: Alter 20-60 J. Diagnostische Kriterien: BMI 30-40 kg/m², kürzlich diagnostizierter Typ-2-Diabetes (innerhalb der letzten 2 Jahre) ohne Evidenz für eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion und diabetische Retinopathie A: Typ-1-Diabetes, sekundären Diabetes mellitus, vorheriger adipositaschirurgischer Eingriff, Anamnese für medizinische	Änderungsempfehlungen zur Maximierung bestehendes Management; in run-in-Periode (mind. 3 Monate) Änderungsempfehlungen für Essens-, Bewegungsverhalten, Blutzucker-	LAGB (vorher 2 Wochen VLED) + alle Aspekte des Conventional-Therapy Program (CON) (s. Kontrolle)	Conventional-Therapy Program (CON): Behandlung des Typ-2-Diabetes (u.a. Pharmakotherapie durch einen Diabetologen) + Lifestyle modification Lifestyle modification beinhaltet wahrscheinlich eine 3-Komponenten Adipositas-therapie mit • <i>lifestyle modification</i> (wahrscheinlich verhaltens-therapeutische Intervention gemeint) • <i>Reduktion der Energieaufnahme</i> • <i>strukturierter Aktivität</i>	PE: Diabetes-Remission (Nüchternblutzucker <126 mg/dl und HbA1c <6,2% ohne antidiabetische Medikation) <u>weitere (patientenrelev.) EP:</u> - Gewicht, BMI - Medikation - metabol. Syndrom - UE

Adipositas-Chirurgie – Stand: 13.03.2017
Ergebnisse

Studie	Zentren Beobacht.dauer Rekrut.zeitraum Anzahl Pat.	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Vorthherapie	Intervention (wesentliche Charakteristika)	Vergleichsintervention (Kontrolle) (wesentliche Charakteristika)	Endpunkte
		Probleme wie mentale Störung, Drogen-/Alkoholab-hängigkeit, kürzlich stattgefundenes größeres vaskuläres Ereignis, neoplastische Erkrankung, portale Hypertension	Selbstmonitoring und Medikation; dabei Überprüfung Studien-compliance		very low energy diet (VLED) und antiadipöse Pharmakotherapie stand bei Bedarf zur Verfügung	
Halperin 2014 (1-Jahresdaten)	1 Zentrum, USA 1 Jahr 03/2010 – 09/2011 43 (22/21)	E: Alter 21-65 J. Diagnostische Kriterien: Mind. 1 Jahr lang Typ-2-Diabetes; BMI 30-42 kg/m²; andere: wie bei Ding 2015 (s.o.) A: wie bei Ding 2015 (s.o.)	nicht berichtet	Roux-en-Y Magenbypass (MB)	IMWM (Intensive Medical diabetes and Weight Management) wie bei Ding 2015 (s.o.)	PE: Glykämische Kontrolle (Nüchtern-Blutzucker <126mg/dl und HbA1c <6,5% n. 1 J. mit/ohne Medikamente) (-> daraus Daten zur Diabetes-Remission ableitbar) <u>weitere (patientenrelev.) EP:</u> wie bei Ding 2015 (s.o.) - Gewicht, BMI
Ikramuddin 2013/2015 (1- und 2-Jahresdaten)	4 Zentren, USA/Taiwan 12 und 24 Monate 04/2008 – 12/2011 120 (60/60)	E: Alter 30-67 J. in medizinischer Behandlung wegen Typ-2-Diabetes für mind. 6 Monate, HbA1c ≥8%, Diagnostische Kriterien: BMI 30-39,9 kg/m², Typ 2 Diabetes, bei Studieneintritt HbA1c ≥8,0% A: Kontraindikationen gegen Operation, wie: schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankung, vorherige GI-Operationen, psychologische Angelegenheiten, Krebsanamnese	nicht berichtet aber Einschlusskriterien legen fest, dass Pat. für mind. 6 Monate in medizinischer Behandlung wegen eines Typ-2-Diabetes sein sollten	MB + (LS/IMM) , Protokoll wie in Kontrollgruppe, s. dort; allerdings Beginn von LS erst wenn feste Nahrung toleriert wurde (typischerweise 3-4 Monate nach OP)) - Post-OP: 1. post-OP-Tag klare Flüssigkeiten, 1 Woche klare Flüssigkeit, dann langsamer Kostaufbau	lifestyle-modification und intensive medical management (LS/IMM) LS (für maximalen Gewichtsverlust): 3-Komponenten-Adipositasstherapie mit - Wiegen, Protokollierung des <i>Essen- und Bewegungsverhaltens</i> <i>Reduzierte Kalorienzufuhr</i> - Steigerung der <i>Bewegungsaktivität</i> <i>Verhaltenstherapeutische Interventionen</i> (z.B. Selbst-Monitoring, Stimuluskontrolle, Problemlösung, soziale Unterstützung, Rückfallprävention) IMM (Pharmakotherapie mit antiadipösen, kardiovaskulären und Blutzuckersenkenden Medikamenten)	PE: Erreichen des „Triple-Endpoint“ von HbA1c <7% + LDL-Cholesterin <100mg/dl + systol. Blutdruck <130mmHg nach 12 Monaten <u>weitere (patientenrelev.) EP:</u> - Gewicht, BMI - Medikation - UE - bei 2-J.-Daten zusätzlich: partielle und komplette Diabetes-Remission (HbA1c <6,5% bzw. HbA1c <6%)
Mingrone 2012/2015 (2- und 5-Jahresdaten)	1 Zentrum, Italien 2 und 5 Jahre 04/2009 – 10/2011	E: Alter 30-60 J. Diagnostische Kriterien: BMI ≥ 35 kg/m², Anamnese eines Typ-2-Diabetes seit mind. 5 Jahren, HbA1c ≥7,0%	nicht berichtet	Laparoskopischer Magen-Bypass (MB) bzw. Biliopankreatische Diversion (BPD) beide +	Medical Therapy (MT): 3-Komponenten-Adipositasstherapie mit - Programm für <i>Diät und Lifestylemodifikation</i> <i>Bewegungstherapie (schnelles Gehen, Aerobic-Aktivität)</i>	PE: Diabetes-Remission (Nüchternblutzucker <100 mg/dl und HbA1c <6,5% für mind. 1 J. ohne antiadiab. Medikation)

Adipositas-Chirurgie – Stand: 13.03.2017
Ergebnisse

Studie	Zentren Beobacht.dauer Rekrut.zeitraum Anzahl Pat.	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Vorthherapie	Intervention (wesentliche Charakteristika)	Vergleichsintervention (Kontrolle) (wesentliche Charakteristika)	Endpunkte
	60 (20/20/20)	A: Typ-1 Diabetes; sekundärer Diabetes mellitus; vorheriger adipositaschirurgischer Eingriff; Schwangerschaft; andere medizinische Zustände, die einen Kurzzeit-Krankenhausaufenthalt erfordern; schwerwiegende Diabetes-Komplikationen; andere schwerwiegende medizinische Zustände		antidiabetische Pharmakotherapie tägl. Multivitamin-/Mineralsubstitution, BPD-Gruppe zusätzlich Vit D-/Kalzium-supplementation	zusätzlich • Optimierung der antidiabetischen Pharmakotherapie (Ziel: HbA1c <7%)	<u>weitere (patientenrelev.) EP:</u> - Gewicht, BMI - UE - Bei 5 J.-Daten zusätzl.: ▪ kardiovaskuläres Risiko ▪ Spätkomplikationen des Diabetes (als UE berichtet) ▪ Medikation ▪ HRQoL (SF36)
Schauer 2012/2014 (1- und 3-Jahresdaten)	1 Zentrum, USA 1 und 3 Jahre (Extensionsstudie: 4 Jahre) 03/2007 – 01/2011 150 (50/50/50)	E: Alter 20-60 J. Diagnostische Kriterien: BMI 27-43 kg/m², Typ-2-Diabetes (HbA1c >7,0%) A: vorheriger adipositaschirurgischer Eingriff oder andere komplexe abdominale Operation, schlecht kontrollierte physische oder psychiatrische Erkrankung	nicht berichtet	Laparoskopischer Magen-Bypass (MB) bzw. laparoskopische Sleeve-Gastrektomie (SG) beide + Intensive Medical Therapy (IMT, s. Kontrollgruppe)	Intensive Medical Therapy (IMT): • Ziel des medizinischen Managements: Modifikation der Diabetes-Medikation bis Patienten einen HbA1c ≤6,0% erreichen oder bis eine Intoleranz gegenüber der medizinischen Behandlung auftrat 3-Komponenten-Adipositaschirurgie unklar (unklar ob Weight-Watchers-Programm neben Ernährungs- auch Bewegungstherapie beinhaltet): • Ermunterung am Weight-Watchers-Programm teilzunehmen (<i>Ernährungstherapie, Bewegungstherapie?</i>) • <i>Lifestyle-Counseling</i> (Verhaltenskomponente) zusätzlich • Pharmakotherapie des Diabetes mit Schulung und Besuch beim Diabetesspezialisten • Kardiovaskuläre Pharmakotherapie	<u>PE:</u> Anteil der Patienten mit HbA1c ≤6% (-> daraus Daten zur Diabetes-Remission ableitbar) <u>weitere (patientenrelev.) EP:</u> ▪ Gewicht, BMI ▪ Medikation ▪ metabol. Syndrom ▪ UE - Bei 3 J.-Daten zusätzl.: ▪ HRQoL (SF36) ▪ Endorganschäden (z.B. Nephro-, Retinopathie)(als UE berichtet)
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)						
Dixon 2012 (2-Jahresdaten)	7 Zentren, Australien 2 Jahre 09/2006 – 03/2009 60	E: Alter 18-60 J. Diagnostische Kriterien: BMI 35-55 kg/m², kürzlich diagnostizierte OSA (innerhalb der letzten 6 Monate) und Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von 20 events/h oder mehr mit Empfehlung für CPAP-Therapie	wenigstens 3 signifikante Versuche, Gewicht zu verlieren	LAGB (vorher 2 Wochen VLED) + Lifestyle Program	Conventional Program (CON): Behandlung Adipöser mit moderatem bis schweren OSA + Lifestyle Program +	<u>PE:</u> Änderung im AHI (Polysomnographie) nach 2 Jahren <u>weitere (patientenrelev.) EP:</u> - Gewicht - metabol. Syndrom - Medikation - diverse PROM:

Studie	Zentren Beobacht.dauer Rekrut.zeitraum Anzahl Pat.	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Vorthherapie	Intervention (wesentliche Charakteristika)	Vergleichsintervention (Kontrolle) (wesentliche Charakteristika)	Endpunkte
	(30/30)	A: vorheriger adipositaschirurgischer Eingriff, Hypoventilationssyndrom (bilevel-PAP-pflichtig), Kontraindikationen für adipositaschirurgischen Eingriff inklusive kognitive Störung, Drogen-/Alkoholabhängigkeit, signif. kardiopulmonale, neurologische, vaskuläre, gastrointestinale oder neoplastische Erkrankung.			3-Komponenten-Adipositasstherapie mit <i>Ernährungs-, Bewegungs-, Verhaltensprogramm</i>	▪ SF 36 ▪ Epworth Sleepiness Scale score ▪ Beck Depression Inventory - UE
Feigel-Guiller 2015 (1- und 3-Jahresdaten)	1 Zentrum, Frankreich 3 Jahre (+ offene Extensionsstudie 3-10 Jahre nach Einschluss) berichtet werden 1-/3-/10-J.-Daten -> keine Extraktion der 10-J.-Daten, da nach 3 Jahren das formale Studienprotokoll aufgehoben war und die Patienten beider Behandlungsgruppen ihre weitere Therapie frei wählen konnten) 1999 – 2003 63 (30/33)	E: Alter 18-65 J. Diagnostische Kriterien: Nächtliche Behandlung mit nichtinvasiver Beatmung (noninvasive ventilation, NIV) wegen OSA und/oder obesity-hypoventilation syndrome (OHS); BMI >35 kg/m²; Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) > 30 events/h (gemessen mittels Polysomnographie) (NIV pflichtiges OHS: PaCO ₂ >6,5kPa) A: Kontraindikationen gegenüber Operation, schwere Essensstörung	nicht berichtet	Laparoskopisch adjustierbares Magenband (LAGB) + Low-energy-diet (1400 kcal/d), Sport	Intensive nutritional care (INC) + Low-energy-diet (1400 kcal/d), Sport (-> keine weitere Beschreibung der Therapie; unklar, was INC ist und ob auch eine Verhaltenskomponente dabei ist)	<u>PE:</u> Anzahl Patienten, die die Weaning-Kriterien von der nichtinvasiven Beatmung (non-invasive ventilation, NIV) erfüllten (OSA: AHI < 20 events/h; OHS: ausreichende Verbesserung des PaCO ₂) <u>weitere (patientenrelev.) EP:</u> - Gewicht, BMI - AHI - UE

5.2.2 Verzerrungspotential

Entsprechend der Einschlusskriterien sind alle 10 eingeschlossen Studien randomisierte, kontrollierte Studien. Keine der Studien wies eine Verblindung von Patienten und Behandlern auf, siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.3. Insofern hatte die Bewertung des Concealments besondere Relevanz. Für 4 der 10 Studien wurde das Concealment als gewährleistet betrachtet, für 6 Studien lagen keine Angaben zum Concealment vor oder sie reichten nicht aus, um das Concealment zu bewerten (s. Tabelle 6). Diese Studien wurden aufgrund des unklaren Concealments mit einem **hohen** Verzerrungspotential belegt (Tabelle 6).

In einigen Studien waren deutliche drop-out-Zahlen zu verzeichnen (s. Tabelle 7⁷), die eine Verletzung des ITT-Prinzips bedingen können. Hierauf wird bei der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotentials eingegangen.

⁷ eine detaillierte Darstellung/Aufschlüsselung der drop-outs in den Studien findet sich im Anhang 10.3 (Tabelle 38).

Tabelle 6: Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien

Studienebene						Endpunktebene				
Studie	adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	verdeckte Gruppen-zuteilung (Concealment)	Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen	Verblindung Patient/Behandler	Verzerrungspotential Studie	Einhaltung des ITT-Prinzips	Verblindung Endpunkt-Erheber	adäquate statistische Auswertung	ergebnisunabhängige Berichterstattung	Verzerrungspotential Endpunkt
Adipositasassoziierte Komorbiditäten										
O'Brien 2006 (2-Jahres-Daten)	Ja (computergeneriert; Angabe, dass keine Blockrandomisierung, keine Stratifizierung)	Ja	Ja	Nein	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Typ-2-Diabetes mellitus										
Courcoulas 2014/2015 (1- und 2- bzw. 3-Jahresdaten)	Ja (computergeneriert, nach Geschlecht und BMI stratifizierte Randomisierung in Blöcken)	Unklar (laut Studienprotokoll ⁸ : mittels Randomisierungs-Umschlägen; keine Angabe, ob Umschläge fortlaufend, blickdicht und versiegelt)	Ja	Nein (keine Angaben in Publikationen oder Studienprotokoll; eine Verblindung ist eher unwahrscheinlich)	Hoch	Ja (für alle 1-Jahres-Daten und 2/3-J.-Daten mit stetigen Variablen) Nein (f. 2/3 J.-Daten m. dichotomen Variablen) (deutlich ungleiche drop-out-Raten in den Gruppen nach 1 Jahr (9% bzw. 8% vs. 28%, Ersetzung mit multiplen Imputationen); nach 3 J.: drop-outs von 9% bzw. 26% vs. 39%, bei stetigen Variablen multiple Imputationen, bei dichotomen Variablen wie Diabetes-Remission Ergebnisdarstellung ohne Imputation)	Nein (s. Verblindung Patient/Behandler)	Ja	Ja	Hoch
Ding 2015 (1-Jahres-Daten)	Ja (computergeneriert, 4er-Blöcke, stratifiziert nach BMI > bzw. <35kg/m ²)	Ja (zentrale Allokalisierung)	Nein (in chirurg. Gruppe deutlich mehr insulinpflichtige Pat., 72% vs. 18%)	Nein	Niedrig	Nein (deutlich ungleiche drop-out-Raten in den Gruppen offenbar bei allen Endpunkten ⁹ , 22 vs. 0%, dabei keine Imputation)	Nein	Ja	Ja	Hoch

⁸ s. Supplement der Publikation Courcoulas 2015 [14]

⁹ bei den Ergebnissen der Publikation fand sich keine Angabe der Anzahl der Patienten, nur im Diagramm zum Patientenfluss (Abb. 1), so dass nicht mit letzter Sicherheit gesagt werden kann, ob die Anzahl der analysierten Patienten in Abb. 1 der Publikation der Anzahl der Patienten bei den Ergebnisdarstellungen entspricht.

Adipositas-Chirurgie – Stand: 13.03.2017
Ergebnisse

Studie	Studienebene					Endpunktebene				
	adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	verdeckte Gruppenzuteilung (Concealment)	Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen	Verblindung Patient/Behandler	Verzerrungspotential Studie	Einhaltung des ITT-Prinzips	Verblindung Endpunkt-Erheber	adäquate statistische Auswertung	ergebnisunabhängige Berichterstattung	Verzerrungspotential Endpunkt
Dixon 2008 (2-Jahres-Daten)	Ja (computergeneriert, Blockrandomisierung)	Unklar (keine Angabe in Publikation)	Ja	Nein	Hoch	Ja (Imputation für drop-outs)	Nein	Ja	Ja	Hoch
Halperin 2014 (1-Jahres-Daten)	Ja (computergeneriert, 4er-Blöcke, stratifiziert nach BMI > bzw. <35kg/m ²)	Ja (zentrale Allokalisierung)	Nein (in chirurg. Gruppe deutlich mehr insulinpflichtige Pat., 79% vs. 42%)	Nein (keine Angaben in der Publikation; eine Verblindung ist eher unwahrscheinlich)	Niedrig	Ja (niedrige und in Studienarmen ausgeglichene drop-out-Raten)	Nein (s. Verblindung Patient/Behandler)	Ja	Ja	Niedrig
Ikramuddin 2013/2015 (1- und 2-Jahres-Daten)	Permutierte Blöcke Ansonsten unklar	Unklar (unklar, was mit Angabe „Randomization assignment was unblinded“ gemeint ist, vom Wortlaut her könnte es sich auch um eine Offenlegung der Randomisierung vor Patienteneinschluss handeln)	Ja	Unklar (s. Angaben bei Concealment)	Hoch	Ja (bei allen Endpunkten für fehlende Werte multiple Imputationen)	Unklar (unklar, was mit Angabe „Investigators were blinded to aggregate outcomes until the final patient completed 12 month follow-up“ gemeint ist; unklar auch wie das mit den Angaben bei Concealment zusammenpaßt)	Ja	Ja	Hoch

Studie	Studienebene					Endpunktebene				
	adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	verdeckte Gruppenzuteilung (Concealment)	Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen	Verblindung Patient/Behandler	Verzerrungspotential Studie	Einhaltung des ITT-Prinzips	Verblindung Endpunkt-Erheber	adäquate statistische Auswertung	ergebnisunabhängige Berichterstattung	Verzerrungspotential Endpunkt
Mingrone 2012/2015 (2- und 5-Jahres-Daten)	Unklar (nur Angabe, dass computergeneriert)	Unklar (keine Angabe in Publikation)	Ja	Nein	Hoch	Ja (für 2-Jahres-Daten) Nein (für 5 Jahres-Daten) (deutlich ungleiche drop-out-Raten in den Gruppen nach 5 Jahren, 5% vs. 25%, bei allen Endpunkten; dabei keine Imputation)	Nein	Ja	Nein für HRQoL und kardiovask. Risiko (Einführung der Endpunkte erst in 5-J.-Publikation) Unklar für andere Endpunkte (keine Nachverfolgung der 2 drop-outs wg. OP-Komplikationen)	Hoch
Schauer 2012/2014 (1- und 3-Jahres-Daten)	Ja (laut Studienprotokoll ¹⁰ : Blockrandomisierung, Stratifizierung nach Schwere der Diabetes-erkrankung (definiert nach Insulin-Pflicht))	Ja (laut Studienprotokoll: mittels versiegelter + fortlaufender Umschläge, keine Angaben ob blickdicht)	Ja	Nein (laut Studienprotokoll: keine Verblindung von Patienten und Personal)	Niedrig	Nein (deutlich ungleiche drop-out-Raten in den Gruppen schon nach 1 Jahr, 0% bzw. 2% vs. 18%, bei allen Endpunkten; dabei keine Imputation)	Nein (s. Verblindung Patient/Behandler)	Ja	Nein für HRQoL (Einführung des Endpunkts erst in 3-J.-Publikation) Unklar für UE (im Ggs. zur Publikation mit 1-J.-Daten in Publikation mit 3-J.-Daten keine Zuordnung der unerwünschten Ereignisse zu UE oder SUE) Ja für andere Endpunkte	Hoch

¹⁰ s. Supplement zur Publikation Schauer 2012 [67] unter http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1200225/suppl_file/nejmoa1200225_protocol.pdf (letzter Zugriff am 22.02.2016)

Adipositas-Chirurgie – Stand: 13.03.2017
Ergebnisse

Studie	Studienebene					Endpunktebene				
	adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	verdeckte Gruppenzuteilung (Concealment)	Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen	Verblindung Patient/Behandler	Verzerrungspotential Studie	Einhaltung des ITT-Prinzips	Verblindung Endpunkt-Erheber	adäquate statistische Auswertung	ergebnisunabhängige Berichterstattung	Verzerrungspotential Endpunkt
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)										
Dixon 2012 (2-Jahres-Daten)	Unklar (nur Angabe, dass computergeneriert)	Unklar (keine Angabe in Publikation)	Ja	Nein (keine Angaben in der Publikation; eine Verblindung ist eher unwahrscheinlich)	Hoch	Ja (multiple Imputationen für drop-outs)	Ja für primären Endpunkt (PE) (Verblindung für AHI und Polysomnographie-Ergebnisse) Unklar für andere Endpunkte	Ja	Unklar für unerwünschte Ereignisse (neue Fälle von Typ-2-Diabetes - die nur in der CON-Gruppe auftraten - wurden nicht als UE gezählt) Ja für andere Endpunkte	Hoch
Feigel-Guiller 2015 (1- und 3-Jahres-Daten)	Unklar (keine Angabe in Publikation)	Unklar (keine Angabe in Publikation)	Ja	Nein (keine Angaben in der Publikation; eine Verblindung ist eher unwahrscheinlich)	Hoch	Ja	Nein (s. Verblindung Patient/Behandler)	Ja	Ja	Hoch

Tabelle 7: Drop-outs in den eingeschlossenen Studien

Studie	Drop-outs chirurgische Gruppe n/N (%)	Drop-outs konservative Gruppe n/N (%)	Drop-outs in beiden Gruppen n/N (%)	erlaubte Grenze für drop-outs erreicht	sonstiges
Adipositasassoziierte Komorbiditäten					
O'Brien 2006 (2-Jahres-Daten)	• LAGB 1/40 (2,5)	• NCB 7/40 (17)	8/80 (10)	nein	für Gewichtsmaße longitudinale Analyse, um fehlende Werte einzukalkulieren; für alle anderen Parameter keine Imputation für drop-outs
Typ-2-Diabetes mellitus					
Courcoulas 2014/2015 (1- und 2- bzw. 3-Jahresdaten)	• LAGB n. 1 J.: 2/22 (9) n. 2 J.: 5/22 (23)¹¹ n. 3 J.: 2/22 (9) • MB n. 1 J.: 2/24 (8) n. 2 und 3 J.: 6/24 (25)	• LWLI n. 1 J.: 6/23 (26) n. 2 und 3 J.: 9/23 (39)	LAGB + LWLI n. 1 J.: 8/45 (18) n. 3 J.: 11/45 (24) MB + LWLI n. 1 J.: 8/47 (17) n. 3 J.: 15/47 (32)	Ja (1-Jahresdaten, beide Vergleiche: >15% Unterschied zwischen den Gruppen; 3-Jahresdaten, LAGB-Vergleich: >15% Unterschied zwischen den Gruppen 3-Jahresdaten, MB-Vergleich: >30% drop-outs in beiden Gruppen zusammen)	<u>Behandlung nicht erhalten (aber für 1. Jahr in Analyse):</u> LWLI: 3 Patienten lehnten Therapie ab LAGB: 1 Patient lehnte OP ab MB: 4 Patienten erhielten keine OP (3x OP abgelehnt, 1x ausgeschlossen am Tag der Prozedur) multiple Imputationen für 1-Jahres-Daten, für 2-/3-Jahres-Daten bei stetigen Variablen multiple Imputationen, bei dichotomen Variablen Ergebnisdarstellung ohne Imputation
Ding 2015 (1-Jahres-Daten)	• LAGB: 5/23 (22)	• IMWM: 0/22	5/45 (11)	Ja (>15% Unterschied zwischen den Gruppen)	keine Imputation für drop-outs
Dixon 2008 (2-Jahres-Daten)	• LAGB: 1/30 (3)	• CON: 4/30 (13)	5/60 (8)	nein	Imputation für drop-outs, Imputationsverfahren aber LOCF mit Baselinedaten
Halperin 2014 (1-Jahres-Daten)	• LAGB: 3/22 (14)	• IMWM: 2/21 (9,5)	5/43 (12)	nein	keine Imputation für drop-outs
Ikramuddin 2013/2015 (1- und 2-Jahres-Daten)	• MB n. 1 J.: 3/60 (5) n. 2 J.: 4/60 (7)	• LS/IMM n. 1 J.: 4¹/60 (7) n. 2 J.: 5/60 (8)	n. 1 J.: 7/120 (6) n. 2 J.: 9/120 (8)	nein	<u>zugewiesene Behandlung nicht erhalten (aber in Analyse):</u> LS/IMM: nach 2 Jahren 2x cross-over zur OP-Gruppe MB: nach 1 Jahr 2 Patienten lehnten OP ab bei allen Analysen: für fehlende Werte multiple Imputationen ¹²

¹¹ den Angaben in der Publikation ist zu entnehmen, dass mit lost to follow up häufig gemeint ist, dass es unmöglich war, die betreffenden Patienten für eine bestimmte Visite zu kontaktieren; die Patienten fielen in diesem Fall nicht vollständig aus der Studie heraus; so kann es z.B. in der LAGB-Gruppe zu niedrigeren drop-out-Zahlen nach 3 Jahren als nach 2 Jahren kommen

¹² in Publikation Sensitivitätsanalysen auf 12 Monats-Ergebnisse (IIT mit multiplen Imputationen, ITT mit allen beobachteten Ergebnissen, „as treated“ mit allen beobachteten Ergebnissen) erbrachten keine wesentlichen Unterschiede in den p-Werten

Studie	Drop-outs chirurgische Gruppe n/N (%)	Drop-outs konservative Gruppe n/N (%)	Drop-outs in beiden Gruppen n/N (%)	erlaubte Grenze für drop-outs erreicht	sonstiges
Mingrone 2012/2015 (2- und 5-Jahres-Daten)	• MB (<u>n. 2</u> und <u>5 J.</u>): 1/20 (5) • BPD (<u>n. 2</u> und <u>5 J.</u>): 1/20 (5)	• MT <u>n. 2 J.</u>: 2/20 (10) <u>n. 5 J.</u>: 5/20 (25)	MB + MT <u>n. 1 J.</u> : 3/40 (7,5) <u>n. 3 J.</u> : 6/40 (15) BPD + MT <u>n. 1 J.</u> : 3/40 (7,5) <u>n. 3 J.</u> : 6/40 (15)	Ja (5-Jahresdaten, beide Vergleiche: >15% Unterschied zwischen den Gruppen)	keine Imputation für drop-outs
Schauer 2012/2014 (1- und 3-Jahres-Daten)	• MB <u>n. 1 J.</u>: 0/50 <u>n. 3 J.</u>: 4% • SG (<u>n. 1</u> und <u>3 J.</u>): 1/50 (2)	• IMT <u>n. 1 J.</u>: 9/50 (18) <u>n. 3 J.</u>: 20%	MB + IMT <u>n. 1 J.</u> : 9/100 (9) <u>n. 3 J.</u> : 12% SG + IMT <u>n. 1 J.</u> : 10/100 (10) <u>n. 3 J.</u> : 11%	Ja (1- und 3-Jahresdaten, beide Vergleiche: >15% Unterschied zwischen den Gruppen)	keine Imputation für drop-outs
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)					
Dixon 2012 (2-Jahres-Daten)	• LAGB: 2/30 (7)	• CON: 4/30 (13)	6/60 (10)	nein	<u>zugewiesene Behandlung nicht erhalten (aber in Analyse):</u> 4x OP abgelehnt -> 4x konv. Therapie, 1x konv. Therapie abgelehnt -> 1x OP außerhalb der Studie multiple Imputationen für drop-outs
Feigel-Guiller 2015 (1- und 3-Jahres-Daten)	• LAGB: <u>n. 1 J.</u>: 4/30 (13) <u>n. 3 J.</u>: 8/30 (27)	• INC: <u>n. 1 J.</u>: 3/33 (9) <u>n. 3 J.</u>: 9/33 (27)	<u>n. 1 J.</u> : 7/63 (11) <u>n. 3 J.</u> : 17/63 (27)	nein	keine Imputation für drop-outs

5.2 Charakteristika der Studienpopulationen

Tabelle 8: Wesentliche Patientencharakteristika

Studie	Alter [J] MW (SD)	Anteil Frauen n [%]	Basis-BMI [kg/m ²] MW (SD)	Basis-Gewicht [kg] MW (SD)	Basis-HbA1c [%] MW (SD)	Basis-AHI [events/h] MW (SD)	Komorbiditäten n [%] Dauer der Diabetes-Erkrankung/respiratorischen Störung [J] MW (SD)
Adipositasassoziierte Komorbiditäten							
O'Brien 2006	LAGB: 41,8 (6,4) NCB: 40,7 (7,0)	LAGB: 75%* NCB: 77,5%*	LAGB: 33,7 (1,8) NCB: 33,5 (1,4)	LAGB: 96,1 (11,2) NCB: 93,6 (11,9)	LAGB: k. A. NCB: k. A.	NA	LAGB: 22,5% Hypertonus 37,5% Metabol. Syndrom 0% KHK NCB: 17,5% Hypertonus 37,5% Metabol. Syndrom 0% KHK
Typ-2-Diabetes mellitus							
Courcoulas 2014 ¹³ /2015	LWLI: 48,3 (4,7) MB: 46,3 (7,2) LAGB: 47,3 (7,0)	LWLI: 19 (82,6)* MB: 19 (79,2)* LAGB: 18 (81,8)*	LWLI: 35,7 (3,3) MB: 35,5 (2,6) LAGB: 35,5 (3,4)	LWLI: 102,6 (13,8) MB: 99,8 (12,8) LAGB: 99,5 (14,1)	LWLI: 7,0 (0,76) MB: 8,7 (2,2) LAGB: 7,9 (2,2)	NA	LWLI: 16/23 [69,6] Hypertonus 15/23 [65,2] Dyslipidämie MB: 12/24 [50,0] Hypertonus 14/24 [58,3] Dyslipidämie LAGB: 13/22 [59,1] Hypertonus 16/22 [72,7] Dyslipidämie Dauer Diabeteserkrankung: LWLI: 5,7 (5,6); MB: 7,4 (4,5); LAGB: 6,1 (4,3)
Ding 2015	IMWM: 51,4 (7,5) LAGB: 50,6 (12,6)	IMWM: 9 (41) LAGB: 9 (50)	IMWM: 36,7 (4,2) n=8 (36%) BMI <35 LAGB: 36,4 (3,0) n=6 (33%) BMI <35	IMWM: 111,6 (17,9) LAGB: 106,8 (10,4)	IMWM: 8,1 (1,2) LAGB: 8,4 (1,1)	NA	
Dixon 2008	CON: 47,1 (8,7) LAGB: 46,6 (7,4)	CON: 17 [57]* LAGB: 15 [50]*	CON: 37,2 (2,5) n=7 (23%) BMI <35 LAGB: 37,0 (2,7) n=6 (20%) BMI <35	CON: 105,9 (14,2) LAGB: 105,6 (13,8)	CON: 7,6 (1,4) LAGB: 7,8 (1,2)	NA	CON: 27 [90] Hypertonus 29 [97] Metabol. Syndrom 1 [3] KHK LAGB: 28 [93] Hypertonus 29 [97] Metabol. Syndrom

¹³ extrahierte Daten zu Patientencharakteristika für Courcoulas stammen aus der Publikation von 2014 [15]

Studie	Alter [J] MW (SD)	Anteil Frauen n [%]	Basis-BMI [kg/m ²] MW (SD)	Basis-Gewicht [kg] MW (SD)	Basis-HbA1c [%] MW (SD)	Basis-AHI [events/h] MW (SD)	Komorbiditäten n [%] Dauer der Diabetes-Erkrankung/respiratorischen Störung [J] MW (SD)
							0 KHK
Halperin 2014	IMWM: 52,6 (4,3) MB: 50,7 (7,6)	IMWM: 10 (53) MB: 13 (68)	IMWM: 36,5 (3,4) n=7 (37%) BMI <35 MB: 36,0 (3,5) n=6 (32%) BMI <35	IMWM: 102,7 (17,0) MB: 104,6 (15,5)	IMWM: 8,83 (1,01) MB: 8,24 (1,42)	NA	Dauer Diabeteserkrankung: IMWM: 10,2 (6,1); MB: 10,6 (6,6)
Ikramuddin 2013¹⁴/2015	LS/IMM: 49 (95%-CI: 47-51) MB: 49 (95%-CI: 47-52)	LS/IMM: 34 [57] MB: 38 [63]	LS/IMM: 34,3 (95%-CI: 33,5 -35,1) n=35 [58%] BMI <35 MB: 34,9 (95%-CI: 34,2 – 35,7) n=36 [60%] BMI <35	LS/IMM: 97,9 (95%-CI: 93,6-102) MB: 98,8 (95%-CI: 95,2-102)	LS/IMM: 9,6 (95%-CI: 9,3-9,9) MB: 9,6 (95%-CI: 9,4-9,9)	NA	Dauer Diabeteserkrankung: LS/IMM: 9,1 (95%-CI: 7,7-10,5) MB: 8,9 (95%-CI: 7,3-10,4)
Mingrone 2012¹⁵/2015	MT: 43,45 (7,27) MB: 43,90 (7,57) BPD: 42,75 (8,06)	MT: 10 (50)* MB: 12 (60)* BPD: 10 (50)*	MT: 45,62 (6,24) MB: 44,85 (5,16) BPD: 45,14 (7,78)	MT: 136,40 (21,94) MB: 129,84 (22,58) BPD: 137,85 (30,35)	MT: 8,51 (1,24) MB: 8,56 (1,40) BPD: 8,88 (1,71)	NA	Dauer Diabeteserkrankung: MT: 6,08 (1,24); MB: 6,03 (1,18); BPD: 6,00 (1,26)
Schauer 2012¹⁶/2014	IMT: 49,7 (7,4) MB: 48,3 (8,4) SG: 47,9 (8,0)	IMT: 31 (62) MB: 29 (58) SG: 39 (78)	IMT: 36,8 (3,0) n=19 (38%) BMI <35 MB: 37,0 (3,3) n=14 (28%) BMI <35 SG: 36,2 (3,9) n=18 (36%) BMI <35	IMT: 106,5 (14,7) MB: 106,7 (14,8) SG: 100,8 (16,4)	IMT: 8,9 (1,4) MB: 9,3 (1,4) SG: 9,5 (1,7)	NA	IMT: 26/43 [60] Hypertonus 46 [92] Metabol. Syndrom 36/43 [84] Dyslipidämie 7/50 [14] Retinopathie 7/50 [14] Nephropathie (Mikroalbuminämie) 14/43 [32,6] Schlaf Apnoe MB: 35/50 [70] Hypertonus 45 [90] Metabol. Syndrom 44/50 [88] Dyslipidämie 11/50 [22] Retinopathie 14/50 [28,6] Nephropathie (Mikroalbuminämie) 11/50 [22] Schlaf Apnoe SG: 30/50 [60] Hypertonus 47 [94] Metabol. Syndrom 40/50 [80] Dyslipidämie 9/50 [18] Retinopathie 11/50 [22] Nephropathie (Mikroalbuminämie) 12/50 [24] Schlaf Apnoe

¹⁴ extrahierte Daten zu Patientencharakteristika für Ikramuddin stammen aus der Publikation von 2013 [34]¹⁵ extrahierte Daten zu Patientencharakteristika für Mingrone stammen aus der Publikation von 2012 [46]¹⁶ extrahierte Daten zu Patientencharakteristika für Schauer stammen aus der Publikation von 2012 [67]

Studie	Alter [J] MW (SD)	Anteil Frauen n [%]	Basis-BMI [kg/m ²] MW (SD)	Basis-Gewicht [kg] MW (SD)	Basis-HbA1c [%] MW (SD)	Basis-AHI [events/h] MW (SD)	Komorbiditäten n [%] Dauer der Diabetes-Erkrankung/respiratorischen Störung [J] MW (SD)
							Dauer Diabeteserkrankung: IMT: 8,9 (5,8); MB: 8,2 (5,5); SG: 8,5 (4,8)
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)							
Dixon 2012	CON: 50 (8,2) LAGB: 47,4 (8,8)	CON: 12 [40]* LAGB: 13 [43]*	CON: 43,8 (4,9) LAGB: 46,3 (6,0)	CON: 126,0 (19,3) LAGB: 134,9 (22,1)	CON: 6,26 (1,1) LAGB: 6,25 (1,1)	CON: 57,2 (30,3) LAGB: 65,0 (32,8)	CON: 10 [33] Diabetes 17 [57] Hypertonus 24 [80] Metabol. Syndrom LAGB: 10 [33] Diabetes 15 [50] Hypertonus 19 [63] Metabol. Syndrom
Feigel-Guiller 2015	INC: 50,1 (7,4) LAGB: 46,9 (8,6)	INC: Rate M/F 1,5 LAGB: Rate M/F 1,1	INC: 44,4 (9,0) LAGB: 48,8 (9,9)	INC: 123,0 (25,1) LAGB: 135,0 (25,3)	k. A.	INC: 46,3 (25,3) LAGB: 56,5 (24,9)	INC: 70% Hypertonus 36% Diabetes mellitus LAGB: 50% Hypertonus 33% Diabetes mellitus Dauer der respirator. Störung [Monate] INC: 26,6 (31,9); LAGB: 19,6 (22,4) OSA ¹⁷ : 58% INC, 63% LAGB OHS ¹⁸ : 3% INC, 10% LAGB Gemischt: 39% INC, 27% LAGB
* selbst berechnet							

¹⁷ obstruktive Schlafapnoe

¹⁸ obesity-hypoventilation syndrome

5.3 Ergebnisse zu den Endpunkten

5.3.1 BMI

Für diesen Endpunkt wurden die Ergebnisse übergreifend über alle Komorbiditäten betrachtet, da alle Patienten durch eine Adipositas charakterisiert waren.

Ergebnisse zum Endpunkt BMI liegen für eine Beobachtungsdauer von 1-2 Jahren aus 9 von 10 eingeschlossenen Studien vor. Bei 1 Studie war ein Effekt wegen fehlender Angabe der Standardabweichung nicht berechenbar (Dixon 2008 [22]), so dass die Daten von 8 Studien in die Analyse über alle Studien eingegangen sind. In 3 Studien wurden 2 adipositaschirurgische Verfahren untersucht, so dass es sich schließlich um Ergebnisse zu 11 Vergleichen handelt.

Für eine Beobachtungsdauer von 3-5 Jahren liegen aus 4 von 10 eingeschlossenen Studien Ergebnisse zum Endpunkt BMI vor, die in die Analyse über alle Studien eingingen. In 3 Studien wurden 2 adipositaschirurgische Verfahren untersucht, so dass es sich schließlich um Ergebnisse zu 7 Vergleichen handelt.

In 3 Studien lagen hohe Drop-out-Raten über die vorab festgelegten Grenzen hinaus bei fehlender Imputation vor (Ding 2015 [21]; Mingrone 2012/2015 [46, 47], 5-Jahresdaten; Schauer 2012/2014 [66, 67]). Ein Einschluss der Daten aus diesen Studien erfolgte aufgrund der Tatsache, dass die beobachteten Effekte sehr groß waren. Wegen der fehlenden Imputation wurde das ITT-Prinzip in den 3 Studien allerdings als nicht adäquat eingestuft. In keiner Studie erfolgte eine verblindete Endpunkterhebung. Insgesamt wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in 6 von 8 Studien (Courcoulas 2014/2015 [14, 15], Ding 2015 [21], Ikramuddin 2013/2015 [33, 34], Mingrone 2012/2015 [46, 47], Schauer 2012/2014 [66, 67], Feigel-Guiller 2015 [25]) als hoch eingeschätzt, in den anderen Studien als niedrig (siehe Tabelle 9). Bei allen 4 Studien mit einer Beobachtungsdauer von 3-5 Jahren wurde das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt.

Tabelle 9: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt BMI

Studie	VP auf Studienebene	ITT-Prinzip	Verblindung EP-Erheber	Adäq. stat. Auswertung	Ergebnisunabhäng. Berichterstattung	VP Endpunkt
Adipositasassoziierte Komorbiditäten						
O'Brien 2006	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Typ-2-Diabetes mellitus						
Courcoulas 2014/2015	Hoch	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Ding 2015	Niedrig	Nein*	Nein	Ja	Ja	Hoch
Halperin 2014	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Ikramuddin 2013/2015	Hoch	Ja	Unklar	Ja	Ja	Hoch
Mingrone 2012/2015	Hoch	Ja (für 2-J.-Daten) Nein (für 5-J.-Daten)**	Nein	Ja	Unklar	Hoch
Schauer 2012/2014	Niedrig	Nein*	Nein	Ja	Ja	Hoch
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)						
Feigel-Guiller 2015	Hoch	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

* Einschluss der Daten aufgrund großen Effekts, ** Einschluss der 5-Jahres-Daten wegen großen Effekts

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse zum BMI dargestellt. Soweit möglich wurden Veränderungswerte in die Analyse einbezogen; wenn keine Veränderungswerte berichtet wurden, musste auf Endwerte zurückgegriffen werden. Wenn in der Tabelle nicht anders angegeben, sind die Veränderungs-/Endwerte Mittelwerte und die jeweilige Standardabweichung.

Tabelle 10: BMI-Veränderung/Endwert (in kg/m²)

Studie	Adipositaschirurgisches Verfahren			Konservatives Verfahren			Effekt SMD (95%-CI)
	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD)), n (drop outs)	Endwert (MW (SD)), n (drop outs)	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD)), n (drop outs)	Endwert (MW (SD)), n (drop outs)	
Beobachtungsdauer 1-2 Jahre							
Courcoulas 2014/2015 (1-J.-Daten)	MB: 35,5 (2,6) LAGB: 35,5 (3,4)	1 J.: MB: -9,68 (95%-CI:-11,0 bis -8,34) n=24 (2, Imputation) 1 J.: LAGB:-6,24 (95%-CI:-7,65 ¹⁹ bis -4,84) n=22 (2, Imputation)		LWLI: 35,7 (3,3)	1 J.: LWLI: -3,62 (95%-CI:-5,36 bis -1,88) n=23 (6, Imputation)		MB vs. LWLI: -1,65 (-2,23 bis -0,98)* LAGB vs. LWLI: -0,71 (-1,31 bis -0,11)*
Ding 2015 (1-J.-Daten)	LAGB: 36,4 (3,0)	(keine numerischen Daten für Veränderung, Werte aus Abb. 2C) -4,6 (0,6), n=18 (5)		IMWM: 36,7 (4,2)	(keine numerischen Daten für Veränderung, Werte aus Abb. 2C) -2,7 (0,5), n=22 (0)		-3,40 (-4,41 bis -2,40)*
Dixon 2008 (2-J.-Daten)	LAGB: 37,0 (2,7)	-7,4; k. A. der SD n=30 (1, Imputation)	29,5; k. A. der SD n=30 (1, Imputat.)	CON: 37,2 (2,5)	-0,5; k. A. der SD n=30 (4, Imputation)	36,6; k. A. der SD n=30 (4, Imputat.)	wg. fehlender SD nicht berechenbar
Feigel-Guillier 2015 (1-J.-Daten)	LAGB: 48,8 (9,9)	k. A.	41,5 (8,3), n=26 (4)	INC: 44,4 (9,0)	k. A.	41,7 (10,2), n=30 (3)	-0,02 (-0,55 bis 0,50)*
Halperin 2014 (1-J.-Daten)	MB: 36,0 (3,5)	(keine numerischen Daten für Veränderung, Werte aus Abb. 2C) -9,6 (0,6), n=19 (3)		IMWM: 36,5 (3,4)	(keine numerischen Daten für Veränderung, Werte aus Abb. 2C) -2,5 (0,5), n=19 (2)		-12,59 (-15,64 bis -9,53)*
Ikramuddin 2013/2015 (2-J.-Daten)	MB: 34,9 (95%-CI: 34,2–35,7)	k. A.	26,5 (5,4), n=60 (0)	LS/IMM: 34,3 (95%-CI: 33,5-35,1)	k. A.	31,8 (6,7), n=59 (1)	-0,87 (-1,24 bis -0,49)*
Mingrone 2012/2015 (2-J.-Daten)	MB: 44,85 (5,16) BPD: 45,14 (7,78)	Angaben nur in % Angaben nur in %	2 J.: MB: 29,31 (2,64), n=19 (1) 2 J.: BPD: 29,19 (4,90), n=19 (1)	MT: 45,62 (6,24)	Angaben nur in %	2 J.: MT: 43,07 (6,44),n=18(2)	MB vs. MT: -2,76 (-3,69 bis -1,84)* BPD vs. MT: -2,38 (-3,25 bis -1,52)*
O’Brien 2006 (2-J.-Daten)	LAGB: 33,7 (1,8)	k. A.	26,4 (95%-CI:25,6-27,2) n=39 (?) (1)	NCB: 33,5 (1,4)	k. A.	31,5 (95%-CI: 30,6- 32,4); n=33 (?) (7)	-2,02 (-2,59 bis -1,44)*
Schauer 2012/2014 (1-J.-Daten)	MB: 37,0 (3,3) SG: 36,2 (3,9)	1 Jahr: MB: -10,2 (3,1), n=50 (0) 1 Jahr: SG: -9,0 (2,7), n=49 (1)		IMT: 36,8 (3,0)	1 Jahr: IMT: -1,9 (2,9), n=41 (9)		MB vs. IMT: -2,73 (-3,31 bis -2,15)* SG vs. IMT: -2,52 (-3,08 bis -1,96)*
Beobachtungsdauer 3-5 Jahre							
Courcoulas 2014/2015 (3-J.-Daten)	MB: 35,5 (2,6) LAGB: 35,5 (3,4)	3 J.: MB: -8,70 (0,72), n=18 (6) 3 J.: LAGB: -5,19 (0,69), n=20 (2)		LWLI: 35,7 (3,3)	3 J.: LWLI: -1,75 (0,82), n=14 (9)		MB vs. LWLI: -8,86 (-11,28 bis -6,44)* LAGB vs. LWLI: -4,51 (-5,83 bis -3,18)*
Feigel-Guillier 2015 (3-J.-Daten)	LAGB: 48,8 (9,9)	k. A.	42,2 (9,9), n=22 (8)	INC: 44,4 (9,0)	k. A.	43,5 (12,2), n=24 (9)	-0,11 (-0,69 bis 0,56)*
Mingrone 2012/2015	MB: 44,85 (5,16)	Angaben nur in %	5 J.: MB: 31,3 (2,5), n=19 (1)	MT: 45,62 (6,24)	Angaben nur in %	5 J:MT: 42,1 (5,8), n=15 (5)	MB vs. MT: -2,47

¹⁹ eigene Berechnung: untere CI-Grenze -7,64

Studie	Adipositaschirurgisches Verfahren			Konservatives Verfahren			Effekt SMD (95%-CI)
	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD)), n (drop outs)	Endwert (MW (SD)), n (drop outs)	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD)), n (drop outs)	Endwert (MW (SD)), n (drop outs)	
(5-J.-Daten)	BPD: 45,14 (7,78)	Angaben nur in %	5 J.: BPD: 30,3 (4,0), n=19 (1)				(-3,39 bis -1,55)* BPD vs. MT: -2,37 (-3,27 bis -1,46)*
Schauer 2012/2014 (3-J.-Daten)	MB: 37,0 (3,3) SG: 36,2 (3,9)	(keine numerischen Daten für Veränderung, Werte aus Abb. 1D) 3 J.: MB: -9,0 (0,4), n=48 (2) 3 J.: SG: -7,5 (0,4), n=49 (1)		IMT: 36,8 (3,0)	(keine numerischen Daten für Veränderung, Werte aus Abb. 1D) 3 J.: IMT: -1,4 (0,4), n=40 (10)		MB vs. IMT: -18,83 (-21,71 bis - 15,96)* SG vs. IMT: -15,12 (-17,43 bis - 12,81)*

MW: Mittelwert; SD: standard deviation, Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz
* eigene Berechnung

Für den Endpunkt BMI zeigt das Ergebnis der Metaanalyse für den kurzfristigen Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren (Abbildung 3) einen großen und statistisch signifikanten Vorteil der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Therapie (SMD: -2,31; 95%-Konfidenzintervall: -3,09 bis -1,53; $p < 0,001$). Trotz der hohen statistischen Heterogenität ($I^2 = 94\%$, $p < 0,001$) sind die Ergebnisse aller 11 Vergleiche (8 Studien) gleichgerichtet, und die Ergebnisse aller Studien mit Ausnahme der Studie von Feigel-Guiller 2015 [25] zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der Adipositas-Chirurgie.

Für den mittelfristigen Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren (Abbildung 4) zeigt sich ebenfalls ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Therapie (SMD: -7,23; 95%-Konfidenzintervall: -10,54 bis -3,93; $p < 0,001$). Wie bei den Kurzzeitdaten sind die Ergebnisse aller 7 Vergleiche (4 Studien) gleichgerichtet, und die Ergebnisse aller Studien mit Ausnahme der Studie von Feigel-Guiller 2015 [25] zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der Adipositas-Chirurgie.

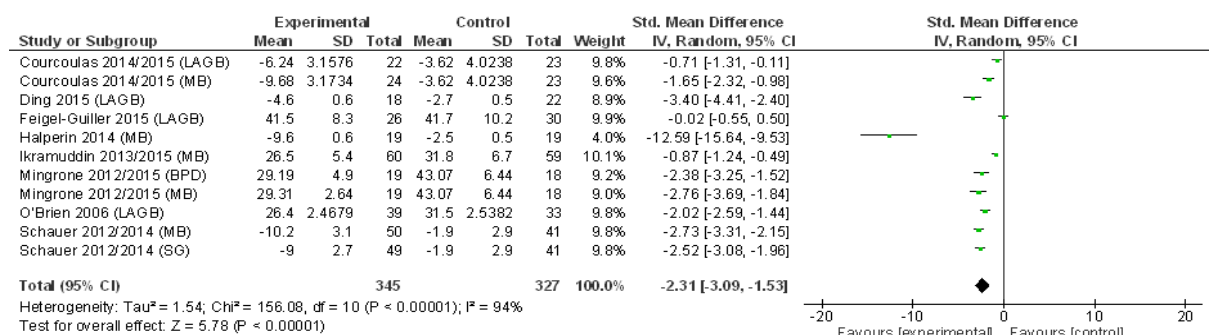


Abbildung 3 Metaanalyse zu BMI-Veränderung/Endwert, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre

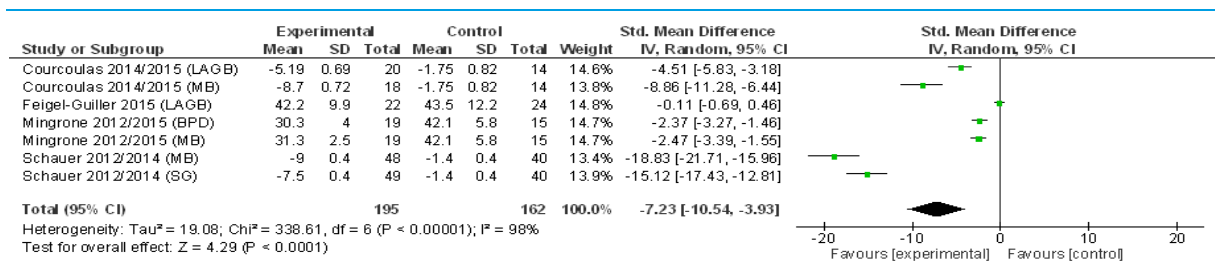


Abbildung 4 Metaanalyse zu BMI-Veränderung/Endwert, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre

Insgesamt zeigt sich sowohl für die kurz- als auch mittelfristigen Beobachtungszeiträume bis zu 5 Jahren ein großer und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie. In den einzelnen Studien ist eine kleine rückläufige Tendenz für die BMI-Werte (d.h. BMI-Zunahme) mit zunehmender Beobachtungsdauer zu beobachten.

Es ist zu beachten, dass das Verzerrungspotential in 6 von 8 Studien zu diesem Endpunkt als hoch eingeschätzt wurde. Bei einer Nachbeobachtungszeit von 3-5 Jahren wurde das Verzerrungspotential in allen Studien als hoch bewertet.

5.3.2 Gewicht

Wie für den Endpunkt BMI wurden auch für diesen Endpunkt die Ergebnisse übergreifend über alle Komorbiditäten betrachtet, da alle Patienten durch eine Adipositas charakterisiert waren.

Ergebnisse zum Endpunkt Gewicht liegen für eine Beobachtungsdauer von 1-2 Jahren aus 9 von 10 eingeschlossenen Studien vor. In 3 Studien wurden 2 adipositaschirurgische Verfahren untersucht, so dass es sich schließlich um Ergebnisse zu 12 Vergleichen handelt.

Für eine Beobachtungsdauer von 3-5 Jahren liegen aus 4 von 10 eingeschlossenen Studien Ergebnisse zum Endpunkt Gewicht vor, die in die Analyse über alle Studien eingingen. In 3 Studien wurden 2 adipositaschirurgische Verfahren untersucht, so dass es sich schließlich um Ergebnisse zu 7 Vergleichen handelt.

In 3 Studien lagen hohe Drop-out-Raten über die vorab festgelegten Grenzen hinaus bei fehlender Imputation vor (Ding 2015 [21]; Mingrone 2012/2015 [46, 47], 5-Jahresdaten; Schauer 2012/2014 [66, 67]). Ein Einschluss der Daten aus diesen Studien erfolgte aufgrund der Tatsache, dass die beobachteten Effekte sehr groß waren. Wegen der fehlenden Imputation wurde das ITT-Prinzip in den 3 Studien allerdings als nicht adäquat eingestuft. In keiner Studie erfolgte eine verblindete Endpunkterhebung. Insgesamt wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in 8 von 9 Studien (Courcoulas 2014/2015 [14, 15], Ding 2015 [21], Dixon 2008 [22], Ikramuddin 2013/2015 [33, 34], Mingrone 2012/2015 [46, 47], Schauer 2012/2014 [66, 67], Dixon 2012 [23], Feigel-Guiller 2015 [25]) als hoch eingeschätzt, in der verbleibenden Studie als niedrig (siehe Tabelle 11). Bei allen 4 Studien mit einer Beobachtungsdauer von 3-5 Jahren wurde das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt.

Tabelle 11 Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Gewicht

Studie	VP auf Studienebene	ITT-Prinzip	Verblindung EP-Erheber	Adäq. stat. Auswertung	Ergebnisunabhäng. Berichterstattung	VP Endpunkt
Adipositasassoziierte Komorbiditäten						
O'Brien 2006	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Typ-2-Diabetes mellitus						
Courcoulas 2014/2015	Hoch	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Ding 2015	Niedrig	Nein*	Nein	Ja	Ja	Hoch
Dixon 2008	Hoch	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Ikramuddin 2013/2015	Hoch	Ja	Unklar	Ja	Ja	Hoch
Mingrone 2012/2015	Hoch	Ja (für 2-J.-Daten) Nein (für 5-J.-Daten)**	Nein	Ja	Unklar	Hoch
Schauer 2012/2014	Niedrig	Nein*	Nein	Ja	Ja	Hoch
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)						
Dixon 2012	Hoch	Ja	Unklar	Ja	Ja	Hoch
Feigel-Guiller 2015	Hoch	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
* Einschluss der Daten aufgrund großen Effekts ** Einschluss der 5-Jahres-Daten wegen großen Effekts						

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse zum Gewicht dargestellt. Soweit möglich wurden Veränderungswerte in die Analyse einbezogen, wenn keine Veränderungswerte berichtet wurden, musste auf Endwerte zurückgegriffen werden. Wenn in der Tabelle nicht anders angegeben, sind die Veränderungs-/Endwerte Mittelwerte und die jeweilige Standardabweichung.

Tabelle 12: Gewichtsveränderung/Endwert (in kg)

Studie	Adipositaschirurgisches Verfahren			Konservatives Verfahren			Effekt SMD (95%-CI)
	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD)), n (drop outs)	Endwert (MW (SD)), n (drop outs)	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD)), n (drop outs)	Endwert (MW (SD)), n (drop outs)	
Beobachtungsdauer 1-2 Jahre							
Courcoulas 2014/2015 (1-J.-Daten)	MB: 99,8 (12,8) LAGB: 99,5 (14,1)	1 J.: MB: -26,8 (95%-CI: -30,6 ²⁰ bis - 23,1) n=24 (2, Imputat.) 1 J:LAGB: -17,4 (95%-CI:-21,3 ²¹ bis - 13,6) n=22 (2, Imputat.)		LWLI: 102,6 (13,8)	1 Jahr: LWLI: -10,3 (95%-CI: -15,1 bis - 5,46) n=23 (6, Imputation)		MB vs. LWLI: -1,62 (-2,28 bis -0,95)* LAGB vs. LWLI: -0,70 (-1,30 bis -0,09)*
Ding 2015 (1-J.-Daten)	LAGB: 106,8 (10,4)	-13,5 (1,7), n=18 (5)		IMWM: 111,6 (17,9)	-8,5 (1,6), n=22 (0)		-2,98 (-3,91 bis -2,05)*
Dixon 2008 (2-J.-Daten)	LAGB: 105,6 (13,8)	-21,1 (10,5), n=30 (1, Imputat.)		CON: 105,9 (14,2)	-1,5 (5,4), n=30 (4, Imputation)		-2,32 (-2,98 bis -1,65)*
Dixon 2012 (2-J.-Daten)	LAGB: 134,9 (22,1)	-27,8 (95%-CI:-34,7 bis - 20,9), n=30 (2, Imputat.)		CON: 126,0 (19,3)	-5,1 (95%-CI: -9,3 ²² bis - 0,8), n=30 (4, Imputation)		-1,46 (-2,03 bis -0,88)*
Feigel-Guil- ler 2015 (1-J.-Daten)	LAGB: 135,0 (25,3)	k. A.	115,5 (21,8), n=26 (4)	INC: 123,0 (25,1)	k. A.	116,4 (28,2), n=30 (3)	-0,03 (-0,56 bis 0,49)*
Ikramuddin 2013/2015 (2-J.-Daten)	MB: 98,8 (95%-CI: 95,2- 102)	Angaben nur in % -23,8 (13,9) n=60	k. A. für 2-J.-Daten	LS/IMM:97,9 (95%-CI: 93,6- 102)	Angaben nur in % -7,3 (14,9) n=59	k. A. für 2-J.-Daten	-1,14 (-1,53 bis -0,75)
Mingrone 2012/2015 (2-J.-Daten)	MB: 129,84(22,58) BPD: 137,85(30,35)	Angaben nur in % Angaben nur in %	2 J.: MB: 84,29 (13,35), n=19 (1) 2 J.: BPD: 89,53 (17,84). n=19 (1)	MT: 136,40 (21,94)	Angaben nur in %	2 J.:MT: 128,06 (19,77), n=18(2)	MB vs. MT: -2,55 (-3,44 bis -1,66)* BPD vs. MT: -2,01 (-2,81 bis -1,20)*
O'Brien 2006 (2-J.-Daten)	LAGB: 96,1 (11,2)	Angaben nur in %	74,5 (95%-CI: 72,4 ²³ bis 76,7) n=39 (?) (1)	NCB: 93,6 (11,9)	Angaben nur in %	89,5 (95%-CI: 80,5 bis 83,6 ²⁴) n=33 (?) (7)	-0,83 (-1,31 bis -0,35)*
Schauer 2012/2014 (1-J.-Daten)	MB: 106,7 (14,8) SG: 100,8 (16,4)	1 J.:MB:-29,4(8,9) n=50 (0) 1 J.: SG: -25,1(8,5) n=49 (1)		IMT: 106,5 (14,7)	1 J.: IMT: -5,4 (8,0), n=41 (9)		MB vs. IMT: -2,80 (-3,38 bis -2,21)* SG vs. IMT: -2,36 (-2,90 bis -1,82)*
Beobachtungsdauer 3-5 Jahre							
Courcoulas 2014/2015 (3-J.-Daten)	MB: 99,8 (12,8) LAGB: 99,5 (14,1)	3 J.: MB: -24,6(2,12), n=18 (6) 3 J.: LAGB: -14,9(2,05), n=20 (2)		LWLI: 102,6 (13,8)	3 J: LWLI:-5,03(2,53) n=14 (9)		MB vs. LWLI: -8,27 (-10,54 bis -6,00)* LAGB vs. LWLI: -4,27

²⁰ eigene Berechnung: untere CI-Grenze -30,5

²¹ eigene Berechnung: untere CI-Grenze -21,2

²² eigene Berechnung: untere CI-Grenze -9,4

²³ eigene Berechnung: untere CI-Grenze 72,3

²⁴ der Wert von 83,6 als obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls zum Mittelwert von 89,5 ist nicht nachvollziehbar; eigene Berechnung: obere CI-Grenze 98,5

Studie	Adipositaschirurgisches Verfahren			Konservatives Verfahren			Effekt SMD (95%-CI)
	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD)), n (drop outs)	Endwert (MW (SD)), n (drop outs)	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD)), n (drop outs)	Endwert (MW (SD)), n (drop outs)	
Feigel-Guiller 2015 (3-J.-Daten)	LAGB: 135,0 (25,3)	k. A.	117,4 (28,6), n=22 (8)	INC: 123,0 (25,1)	k. A.	121,1 (34,0), n=24 (9)	(-5,55 bis -2,99)* -0,12 (-0,69 bis 0,46)*
Mingrone 2012/2015 (5-J.-Daten)	MB: 129,84(22,58) BPD: 137,85(30,35)	Angaben nur in % Angaben nur in %	5 J:MB: 90,3(12,7) n=19 (1) 5 J:BPD:92,8(14,0) n=19 (1)	MT: 136,40 (21,94)	Angaben nur in %	5 J.: MT: 127,1 (20,5), n=15 (5)	MB vs. MT: -2,17 (-3,04 bis -1,30)* BPD vs. MT: -1,95 (-2,79 bis -1,11)*
Schauer 2012/2014 (3-J.-Daten)	MB: 106,7 (14,8) SG: 100,8 (16,4)	3 J.: MB: -26,2(10,6), n=48 (2) 3 J.: SG: -21,3 (9,7), n=49 (1)		IMT: 106,5 (14,7)	3 J.: IMT: -4,3 (8,8), n=40 (10)		MB vs. IMT: -2,21 (-2,75 bis -1,67)* SG vs. IMT: -1,81 (-2,31 bis -1,31)

MW: Mittelwert; SD: standard deviation, Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz

* eigene Berechnung

Für den Endpunkt Gewicht zeigt das Ergebnis der Metaanalyse für den kurzfristigen Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren (Abbildung 5) einen großen und statistisch signifikanten Vorteil der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Therapie (SMD: -1,70; 95%-Konfidenzintervall: -2,21 bis -1,18; $p < 0,001$). Trotz der hohen statistischen Heterogenität ($I^2 = 89\%$, $p < 0,001$) sind die Ergebnisse aller 12 Vergleiche (9 Studien) gleichgerichtet, und die Ergebnisse aller Studien mit Ausnahme der Studie von Feigel-Guiller 2015 [25] zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der Adipositas-Chirurgie.

Für den mittelfristigen Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren (Abbildung 6) zeigt sich ebenfalls ein großer und statistisch signifikanter Vorteil der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Therapie (SMD: -2,61; 95%-Konfidenzintervall: -3,67 bis -1,56; $p < 0,0001$). Auch für diesen Endpunkt sind trotz hoher statistischer Heterogenität ($I^2 = 93\%$, $p < 0,001$) die Ergebnisse aller 7 Vergleiche (4 Studien) gleichgerichtet, und die Ergebnisse aller Studien mit Ausnahme der Studie von Feigel-Guiller 2015 [25] zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der Adipositas-Chirurgie.

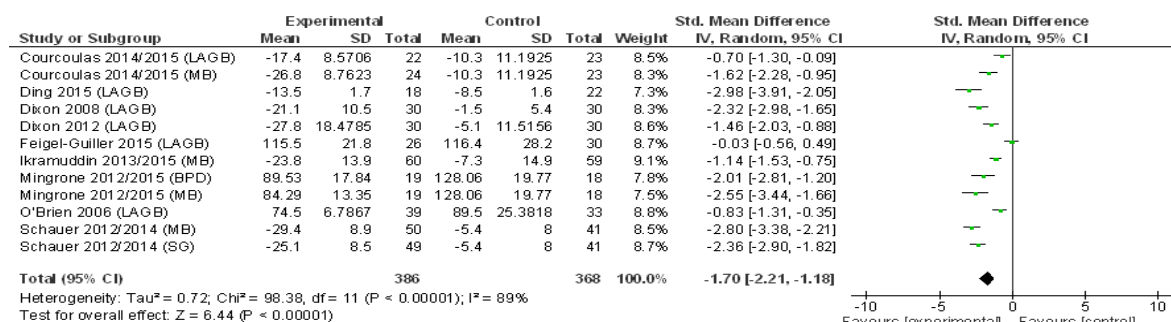


Abbildung 5 Metaanalyse zu Gewichtsveränderung/-endwert, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre

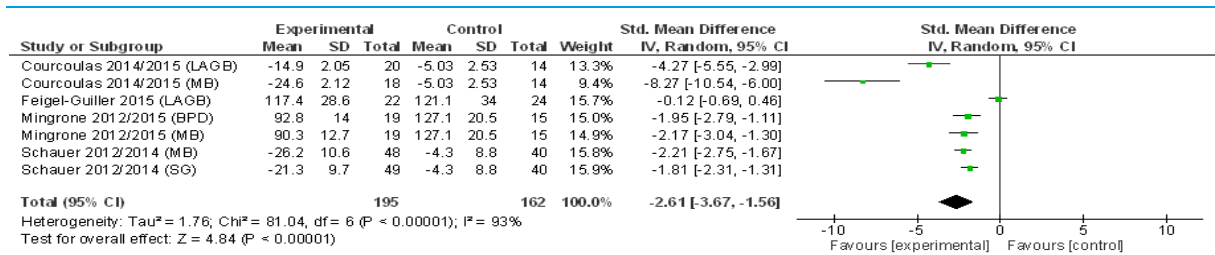


Abbildung 6 Metaanalyse zu Gewichtsveränderung/-endwert, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre

Insgesamt zeigt sich auch für den Endpunkt Gewicht sowohl für die kurz- als auch mittelfristigen Beobachtungszeiträume bis zu 5 Jahren ein großer statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie. Wie beim Endpunkt BMI ist in den einzelnen Studien eine kleine rückläufige Tendenz für die Gewichtswerte (d.h. Gewichtszunahme) mit zunehmender Beobachtungsdauer zu beobachten.

Es ist zu beachten, dass das Verzerrungspotential in 8 von 9 Studien zu diesem Endpunkt als hoch eingeschätzt wurde. Bei einer Nachbeobachtungszeit von 3-5 Jahren wurde das Verzerrungspotential in allen Studien als hoch bewertet.

5.3.3 Diabetes-Remission (partielle und komplette)

Daten zum Endpunkt Diabetes-Remission sind nur aus 7 der 10 für die Nutzenbewertung identifizierten Studien zu erwarten, da nur 7 Studien explizit Patienten mit einem Diabetes mellitus einschlossen.

Ergebnisse zum Endpunkt **partielle Diabetes-Remission** liegen für eine Beobachtungsdauer von 1-2 Jahren aus 6²⁵ von 7 Studien vor. Dabei wurde in 3 Studien eine Diabetes-Remission nicht direkt berichtet, war aber aus den Studiendaten ableitbar. In 3 Studien wurden 2 adipositaschirurgische Verfahren untersucht, so dass es sich schließlich um Ergebnisse zu 9 Vergleichen handelt.

Für eine Beobachtungsdauer von 3-5 Jahren liegen aus 3 von 7 Studien Ergebnisse zum Endpunkt partielle Diabetes-Remission vor, die in die Analyse über alle Studien eingingen. In allen Studien wurden 2 adipositaschirurgische Verfahren untersucht, so dass es sich schließlich um Ergebnisse zu 6 Vergleichen handelt.

Ergebnisse zum Endpunkt **komplette Diabetes-Remission** liegen für eine Beobachtungsdauer von 1-2 Jahren aus 2 von 7 Studien vor, die in die Analyse über alle Studien eingingen. In 1 Studie wurden 2 adipositaschirurgische Verfahren untersucht, so dass es sich schließlich um Ergebnisse zu 3 Vergleichen handelt.

Für eine Beobachtungsdauer von 3-5 Jahren liegen aus 2 von 7 Studien Ergebnisse zum Endpunkt komplette Diabetes-Remission vor, die in die Analyse über alle Studien eingingen. In beiden Studien wurden 2 adipositaschirurgische Verfahren untersucht, so dass es sich schließlich um Ergebnisse zu 4 Vergleichen handelt.

In 4 Studien (Courcoulas 2014/2015 [14, 15], Ding 2015 [21], Mingrone 2012/2015 [46, 47], Schauer 2012/2014 [66, 67]) wurde das ITT-Prinzip wegen hoher Drop-Out-Raten (über die vorab festgelegten Grenzen hinaus) und fehlender Imputationsverfahren als nicht adäquat eingestuft. Ein Einschluss der Daten aus diesen Studien erfolgte aufgrund der Tatsache, dass es möglich war, eine Worst-case-Analyse durchzuführen und die Robustheit der Effekte zu überprüfen. Wie bei den zuvor bewerteten Endpunkten erfolgte in keiner Studie eine verblindete Endpunkterhebung. Auf Basis dieser Einstufung wurde das Verzerrungspotential für den Endpunkt Diabetes-Remission in allen 6 Studien als hoch eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Diabetes-Remission

Studie	VP auf Studienebene	ITT-Prinzip	Verblindung EP-Erheber	Adäq. stat. Auswertung	Ergebnisunabhäng. Berichterstattung	VP Endpunkt
Courcoulas 2014/2015	Hoch	Ja (für 1 J.-Daten) Nein (für 2-/3-J.-Daten)*	Nein	Ja	Ja	Hoch
Ding 2015	Niedrig	Nein**	Nein	Ja	Ja	Hoch
Dixon 2008	Hoch	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

²⁵ Die Daten der Studie von Halperin 2014 [28] konnten nicht verwendet werden, da für die konservative Gruppe nicht angegeben war, ob die Zielwerte für eine partielle Remission mit oder ohne Medikation erreicht wurden.

Adipositas-Chirurgie – Stand: 13.03.2017
Ergebnisse

Ikramuddin 2013/2015	Hoch	Ja	Unklar	Ja	Ja	Hoch
Mingrone 2012/2015	Hoch	Ja (für 2-J.-Daten) Nein (für 5-J.-Daten)***	Nein	Ja	Unklar	Hoch
Schauer 2012/2014	Niedrig	Nein**	Nein	Ja	Ja	Hoch
* Für 1-J.-Daten Imputationsverfahren; für 2-/3-J.-Daten Einschluss der Daten, da Worst case-Analyse möglich ** Einschluss der Daten, da Worst case-Analyse möglich *** Für 5-J.-Daten Einschluss der Daten, da Worst case-Analyse möglich						

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse zur partiellen und kompletten Diabetes-Remission dargestellt, und zwar in der Weise, dass die Ergebnisse für die partielle Diabetes-Remission eine miterhobene komplette Remission beinhalten. Um für die zum Teil hohen drop-out-Raten (über die vorab festgelegten Grenzen hinaus), die sich besonders in den konservativen Armen finden, zu kontrollieren, wurde ein worst-case-Szenario für die Adipositas-Chirurgie berechnet für die Studien, bei denen keine Imputationsverfahren zum Ausgleich für die drop-outs angewendet wurden (dichotome 2-/3-Jahresdaten bei Courcoulas 2014/2015 [14, 15], Ding 2015 [21], 5-Jahresdaten bei Mingrone 2012/2015 [46, 47], Schauer 2012/2014 [66, 67]). Worst-case-Szenario für die Adipositas-Chirurgie bedeutet, dass für drop-outs in der konservativen Behandlungsgruppe eine Remission, für drop-outs in der chirurgischen Behandlungsgruppe keine Remission angenommen wird.

Tabelle 14: Diabetes-Remission

Studie	Definition Diabetes-Remission	Adipositaschirurgisches Verfahren n/N (%) [drop-outs]	Konservatives Verfahren n/N (%) [drop-outs]	Effekt RR (95%-CI)
Beobachtungsdauer 1-2 Jahre				
Courcoulas 2014/2015 (1-J.-Daten)	- Partielle Remission²⁶: Nüchternblutzucker <126mg/dl und HbA1c <6,5% ohne antidiabetische Medikation - Komplette Remission: Nüchternblutzucker <100mg/dl und HbA1c <5,7% ohne antidiabetische Medikation In Publikation disjunkte Angabe für partielle und komplette Remission -> Berechnung für eine partielle Remission, die eine komplette Remission beinhaltet: Remission insgesamt= partielle + komplette Remission. In allen Analysen zum Endpunkt „partielle Diabetes-Remission“ werden aus der Studie von Courcoulas die Werte für Remission insgesamt verwendet	1 Jahr: MB: - partielle Remission: 12/24 (50,0) - komplette Remission: 4/24 (16,7) - Remission insgesamt: 16/24* (57) [drop outs für alle 0, da für fehlende Werte Imputation] 1 Jahr: LAGB: - partielle Remission: 6/22 (27,3) - komplette Remission: 5/22 (22,7) - Remission insgesamt: 11/22* (50) [drop outs für alle 0, da für fehlende Werte Imputation]	1 Jahr: LWLI: - partielle Remission: 0/23 - komplette Remission: 0/23 - Remission insgesamt: 0/23 [drop outs für alle 0, da für fehlende Werte Imputation]	- Remission insgesamt: MB vs. LWLI 0,35 (0,20 bis 0,60)* - LAGB vs. LWLI 0,51 (0,34 bis 0,77)* - Komplette Remission: MB vs. LWLI 0,84 (0,69 bis 1,02)* - LAGB vs. LWLI 0,78 (0,61 bis 0,98)*
Ding 2015 (1-J.-Daten)	Anteil Patienten mit HbA1c <6,5% und Nüchternblutzucker <126mg/dl ohne Medikation²⁷; keine Angabe wie lange Medikation ausgesetzt war -> eigene Einstufung als partielle Remission in Annäherung an das Konsensusstatement²⁸ bei	LAGB: 1/18 (6) [4] worst-case chirurg.: 1/22	IMWM: 0/22 0/22	- Partielle Remission: 0,94 (0,81 bis 1,09)* - worst-case chirurg.: 0,96 (0,84 bis 1,08)*

²⁶ In Publikation Berufung auf Konsensusstatement bei Buse et al., s. Fußnote 28

²⁷ Primärer Endpunkt der Publikation war Anteil Patienten mit HbA1c <6,5% und Nüchternblutzucker <126mg/dl mit/ohne antidiabetische Medikation. Dieser Endpunkt wurde nicht als Diabetes-Remission bezeichnet. Eigene Definition dieses Endpunkts als Diabetes-Remission für Patienten mit einem HbA1c <6,5% und Nüchternblutzucker <126mg/dl ohne antidiabetische Medikation

²⁸ Das Konsensusstatement bei Buse et al. (How do we define cure of diabetes? Diabetes Care 2009: 2133-2135), wurde von einer Gruppe von Experten in Endokrinologie, Diabetesschulung, Transplantation, Metabolismus, bariatrischer/metabolischer Chirurgie aus den USA, UK und Italien erarbeitet. Es wird zunächst festgestellt, dass es in einer Anzahl von Bereichen schwierig gewesen sei, einen Konsens zu erreichen, da wenig oder keine wissenschaftliche oder versicherungstechnische Evidenz existiert, die der Diskussion der Gruppe zugrunde gelegt werden konnte. Die Meinungen und Empfehlungen des Statements seien die der Autoren, und nicht die offizielle Position der ADA. Was den Diabetes betrifft, so sei er anders als dichotome Erkrankungen wie Krebserkrankungen durch Hyperglykämie definiert, die als Kontinuum existiert und über einen kurzen Zeitraum durch alltägliche Behandlung oder Ereignisse (Medikation, Diät, Aktivität, interkurrente Erkrankungen) beeinflusst werden kann. So sei die minimale Dauer eines verbesserten oder normalen Glukosespiegel ein großer Streitpunkt gewesen. Folgende Definitionen wurden in Buse et al. festgelegt – bei den Grenzwerten für HbA1c und Nüchternblutzucker findet sich eine Übereinstimmung mit den Diagnosekriterien der ADA:

- Partielle Remission (subdiabetische Hyperglykämie, *nach ADA-Diagnosekriterien „Prädiabetes“*): Nüchternblutzucker 100-125mg/dl und HbA1c <6,5% ohne antidiabetische Medikation über mind. 1 Jahr ohne aktive Pharmakotherapie oder laufende Prozeduren
- Komplette Remission („normale“ Werte des Glukosehaushalts): Nüchternblutzucker <100mg/dl und Normalwerte für HbA1c ohne antidiabetische Medikation über mind. 1 Jahr ohne aktive Pharmakotherapie oder laufende Prozeduren
- Prolongierte Remission: komplette Remission, die länger als 5 Jahre andauert

Bei Remission unter 5 Jahren sollten die Behandlungsziele für Komorbiditäten (Bluthochdruck, Dyslipidämie) wie bei Diabetikern beibehalten werden ebenso wie das Screening auf Komplikationen (z.B. Retinopathie).

Studie	Definition Diabetes-Remission	Adipositaschirurgisches Verfahren n/N (%) [drop-outs]	Konservatives Verfahren n/N (%) [drop-outs]	Effekt RR (95%-CI)
	Buse et al.; die antidiabetische Medikation wird ausgesetzt, es ist allerdings unklar wie lange			
Dixon 2008 (2-J.-Daten)	Nüchternblutzucker <126mg/dl und HbA1c <6,2% ohne antidiabetische Medikation, Ausnahme: Metformin durfte benutzt werden bis Nüchterninsulin <17uIU/ml und HbA1c <6,2%; keine Angabe wie lange Medikation auszusetzen war -> eigene Einstufung als partielle Remission , weil unter Zugrundelegung der ADA-Diagnosekriterien ²⁹ nicht das Erreichen einer normalen Stoffwechsellage gefordert ist, sondern das Erreichen einer prädiabetischen Stoffwechsellage ausreicht; die antidiabetische Medikation wird ausgesetzt, es ist allerdings unklar wie lange	LAGB: 22/29 (76) [1]	CON: 4/26 (15) [4]	- Partielle Remission: 0,29 (0,15 bis 0,56)*
Ikramuddin 2013/2015 (2-J.-Daten)	- Partielle Remission ³⁰ (subdiabetische Hyperglykämie): Nüchternblutzucker 100-125mg/dl und HbA1c <6,5% ohne antidiabetische Medikation über mind. 1 Jahr ohne aktive Pharmakotherapie oder laufende Prozeduren - Komplette Remission („normale „ Werte des Glukosehaushalts): Nüchternblutzucker <100mg/dl und Normalwerte für HbA1c ohne antidiabetische Medikation über mind. 1 Jahr ohne aktive Pharmakotherapie oder laufende Prozeduren	MB: - partielle Remission: 25/60 (42) - komplette Remission: 15/60 (25)	LS/IMM: - partielle Remission: 0/59 [1] - komplette Remission: 0/59 [1]	- Partielle Remission: 0,59 (0,47 bis 0,73)* - Komplette Remission: 0,75 (0,65 bis 0,87)*

²⁹ Diagnosekriterien der ADA (Webseite der ADA <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diagnosis/?loc=db-slabnav>, Zugriff am 23.06.2016):

- Normal: HbA1c <5,7%, Nüchternblutzucker <100mg/dl, oraler Glukosetoleranztest 140mg/dl
- Prädiabetes: HbA1c 5,7-6,4%, Nüchternblutzucker 100-125mg/dl, oraler Glukosetoleranztest 140-199mg/dl
- Diabetes: HbA1c ≥6,5%, Nüchternblutzucker ≥126mg/dl ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$), oraler Glukosetoleranztest ≥200mg/dl ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$)

Die Anerkennung der Diagnosekriterien der ADA wird unterstrichen durch die Tatsache, dass auf sie in Anleitungen der FDA (Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention, DRAFT GUIDANCE, February 2008) und der EMA (CPMP/EWP/1080/00 Rev., 14 May 2012 1 Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus) zur Durchführung von Studien zu Diabetesmedikamenten rekuriert wird.

³⁰ In Publikation Berufung auf Konsensusstatement bei Buse et al., s.o.

Studie	Definition Diabetes-Remission	Adipositaschirurgisches Verfahren n/N (%) [drop-outs]	Konservatives Verfahren n/N (%) [drop-outs]	Effekt RR (95%-CI)
Mingrone 2012/2015 (2-J.-Daten)	- Partielle Remission ³¹ : Nüchternblutzucker <100mg/dl und HbA1c <6,5% für mind. 1 Jahr ohne antidiabetische Medikation (In 2-J.-Publikation nur Daten zur partiellen Remission, nicht zur kompletten Remission)	2 Jahre: MB: partielle Remission: 15/19 (79) [1] 2 Jahre: BPD: partielle Remission: 19/19 (100) [1]	2 Jahre: MT: partielle Remission: 0/18 [2]	- Partielle Remission MB vs. MT: 0,35 (0,20 bis 0,60)* BPD vs. MT: 0,35 (0,20 bis 0,60)*
Schauer 2012/2014 (1-J.-Daten)	Anteil Patienten mit HbA1c <6% ohne Medikation ³² ; keine Angabe wie lange Medikation ausgesetzt war -> eigene Einstufung als partielle Remission , weil unter Zugrundelegung der ADA-Diagnosekriterien nicht das Erreichen einer normalen Stoffwechsellage gefordert ist, sondern das Erreichen einer prädiabetischen Stoffwechsellage ausreicht; die antidiabetische Medikation wird ausgesetzt, es ist allerdings unklar wie lange	1 Jahr: MB: 21/50 (42) [0] worst-case chirurg.: 21/50* 1 Jahr: SG: 13/49 (27) [1] worst-case chirurg.: 13/50*	1 Jahr: IMT: 0/41 [9] worst-case chirurg.: 9/50*	- Partielle Remission: MB vs. IMT: 0,59 (0,46 bis 0,74)* worst-case chirurg.: 0,71 (0,54 bis 0,93)* SG vs. IMT: 0,74 (0,62 bis 0,88)* worst-case chirurg.: 0,90 (0,73 bis 1,11)*
Beobachtungsdauer 3-5 Jahre				
Courcoulas 2014/2015 (3-J.-Daten)	s.o.	3 Jahre: MB: partielle Remission: 5/20 ³³ (25) [4] komplette Remission: 3/20 (15) [4] Remission insgesamt: 8/20* (40) [4] - Remission insgesamt: worst-case chirurg.: 8/24* - partielle Remission: worst-case chirurg.: 5/24* - komplette Remission: worst-case chirurg.: 3/24* 3 Jahre: LAGB: partielle Remission: 5/20 ³⁴ (25) [2] komplette Remission: 1/20 (5) [2]	3 Jahre: LWLI: partielle Remission: 0/14 ³⁵ [9] komplette Remission: 0/14 ³⁶ [9] Remission insgesamt: 0/14 [9] - Remission insgesamt: worst-case chirurg.: 9/23* - partielle Remission: worst-case chirurg.: 9/23* - komplette Remission: worst-case chirurg.: 9/23*	- Remission insgesamt: MB vs. LWLI 0,62 (0,43 bis 0,89)* worst-case chirurg.: 1,10 (0,71 bis 1,69)* LAGB vs. LWLI 0,71 (0,53 bis 0,97)* worst-case chirurg.: 1,19 (0,79 bis 1,81)* - Komplette Remission: MB vs. LWLI

³¹ In Publikation Berufung auf Konsensusstatement bei Buse et al., s.o.

³² Primärer Endpunkt der Publikation war Anteil Patienten mit HbA1c <6% mit/ohne antidiabetische Medikation. Dieser Endpunkt wurde nicht als Diabetes-Remission bezeichnet. Eigene Definition dieses Endpunkts als Diabetes-Remission für Patienten mit einem HbA1c <6% ohne antidiabetische Medikation

³³ In Publikation (Courcoulas 2015) Angabe, dass bei 40% (n=8) in MB-Gruppe eine partielle oder komplette Remission erreicht wurde. Bei kompletter Remission von n=3 in MB-Gruppe errechnet sich eine partielle Remission für die MB-Gruppe von 8-3=5.

³⁴ In Publikation (Courcoulas 2015) Angabe, dass bei 29% (n=6) in LAGB-Gruppe eine partielle oder komplette Remission erreicht wurde. Bei kompletter Remission von n=1 in LAGB-Gruppe errechnet sich eine partielle Remission für die LAGB-Gruppe von 6-1=5.

³⁵ laut Abb. 1 (Courcoulas 2015) nach 3 Jahren 14 Patienten eingeschlossen in Analyse für nicht-chirurgische Gruppe

³⁶ laut Abb. 1 (Courcoulas 2015) nach 3 Jahren 14 Patienten eingeschlossen in Analyse für nicht-chirurgische Gruppe

Adipositas-Chirurgie – Stand: 13.03.2017
Ergebnisse

Studie	Definition Diabetes-Remission	Adipositaschirurgisches Verfahren n/N (%) [drop-outs]	Konservatives Verfahren n/N (%) [drop-outs]	Effekt RR (95%-CI)
		Remission insgesamt: 6/20* (30) [2] - Remission insgesamt: worst-case chirurg.: 6/22* - partielle Remission: worst-case chirurg.: 5/22* - komplette Remission: worst-case chirurg.: 1/22*		0,86 (0,70 bis 1,07)* worst-case chirurg.: 1,44 (1,00 bis 2,06)* LAGB vs. LWLI 0,96 (0,83 bis 1,12)* worst-case chirurg.: 1,57 (1,12 bis 2,20)*
Mingrone 2012/2015 (5-J.-Daten)	- Partielle Remission: s.o. - Komplette Remission: Nüchternblutzucker <100mg/dl und Normalwerte für HbA1c ohne antidiabetische Medikation über mind. 1 Jahr	5 Jahre: MB: partielle Remission: 7/19 (37) [1] komplette Remission: 0/19 [1] - partielle Remission: worst-case chirurg.: 7/20* - komplette Remission: worst-case chirurg.: 0/20* 5 Jahre: BPD: partielle Remission: 12/19 (63) [1] komplette Remission: 0/19 [1] - partielle Remission: worst-case chirurg.: 12/20* - komplette Remission: worst-case chirurg.: 0/20*	5 Jahre: MT: partielle Remission: 0/15 [5] komplette Remission: 0/15 [5] - partielle Remission: worst-case chirurg.: 5/20* - komplette Remission: worst-case chirurg.: 5/20*	- Partielle Remission: MB vs. MT 0,65 (0,45 bis 0,92)* worst-case chirurg.: 0,87 (0,58 bis 1,30)* BPD vs. MT 0,39 (0,22 bis 0,69)* worst-case chirurg.: 0,53 (0,29 bis 0,97)* - Komplette Remission: MB vs. MT 1,00 (0,89 bis 1,12)* worst-case chirurg.: 1,32 (1,02 bis 1,72)* BPD vs. MT 1,00 (0,89 bis 1,12)* worst-case chirurg.: 1,32 (1,02 bis 1,72)*
Schauer 2012/2014 (3-J.-Daten)	s.o.	3 Jahre: MB: 17/48 (35) [2] worst-case chirurg.: 17/50* 3 Jahre: SG: 10/49 (20) [1] worst-case chirurg.: 10/50*	3 Jahre: IMT: 0/40 [10] worst-case chirurg.: 10/50*	- Partielle Remission: MB vs. IMT: 0,65 (0,53 bis 0,80)* worst-case chirurg.: 0,82 (0,65 bis 1,05)* SG vs. IMT: 0,80 (0,69 bis 0,93)* worst-case chirurg.: 1,00 (0,82 bis 1,22)*
RR: Risk Ratio * eigene Berechnung				

Eine **partielle Diabetes-Remission** trat in der konservativen Gruppe nur im Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren in 1 von 6 Studien auf, in der 1 Studie bei max. 15% der Patienten. Ansonsten war in der konservativen Gruppe keine partielle Diabetes-Remission beobachtbar. Im Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren war in der konservativen Gruppe keine partielle Diabetes-Remission mehr zu verzeichnen.

In der chirurgischen Gruppe wurde eine partielle Diabetes-Remission im Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren bei mind. 20% der Patienten in 5 von 6 Studien beobachtet. In 3 Studien trat eine partielle Remission bei über 50% der Patienten auf. Im Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren war in der chirurgischen Gruppe eine partielle Diabetes-Remission bei mind. 20% der Patienten in 3 von 3 Studien zu verzeichnen, in 1 Studie bei über 50% der Patienten (BPD-biliopankreatische Diversion-Gruppe). Die Spanne der partiellen Remissionen lag zwischen 20-63%. Insgesamt sind für den mittelfristigen Beobachtungszeitraum in der chirurgischen Gruppe also weiterhin partielle Diabetes-Remissionen zu beobachten, allerdings mit einem rückläufigen Trend. Teilweise fand eine ca. Halbierung des Anteils der Patienten mit partieller Remission statt (MB- und LAGB-Arm bei Courcoulas 2014/2015 [14, 15], MB-Arm bei Mingrone 2012/2015 [46, 47]).

Für den Endpunkt partielle Diabetes-Remission zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse für den kurzfristigen Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren (Abbildung 7) einen statistisch signifikanten Vorteil der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Therapie (RR: 0,53; 95%-Konfidenzintervall: 0,41 bis 0,69; $p < 0,001$). Trotz der hohen statistischen Heterogenität ($I^2 = 84\%$, $p < 0,001$) sind die Ergebnisse aller 9 Vergleiche (6 Studien) gleichgerichtet, und die Ergebnisse aller Studien mit Ausnahme der Studie von Ding 2015 [21] zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der Adipositas-Chirurgie.

Für den mittelfristigen Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren (Abbildung 8) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Therapie (RR: 0,68; 95%-Konfidenzintervall: 0,58 bis 0,79; $p < 0,0001$). Trotz der hohen statistischen Heterogenität ($I^2 = 40\%$, $p = 0,14$) sind auch hier die Ergebnisse aller 6 Vergleiche (3 Studien) gleichgerichtet; alle Ergebnisse zeigen einen signifikanten Vorteil der chirurgischen Gruppe.

Im worst-case-Szenario für die Adipositas-Chirurgie zeigt sich für den Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren (Abbildung 9) weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Therapie (RR: 0,55; 95%-Konfidenzintervall: 0,42 bis 0,73; $p < 0,001$; Heterogenität $I^2 = 85\%$, $p < 0,001$).

Im worst-case-Szenario für die Adipositas-Chirurgie zeigt sich für den Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren (Abbildung 10) im Gegensatz zum Szenario ohne worst-case-Annahme kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen der Adipositas-Chirurgie und der konservativen Therapie (RR: 0,93; 95%-Konfidenzintervall: 0,79 bis 1,09; $p = 0,35$; Heterogenität $I^2 = 27\%$, $p = 0,23$).

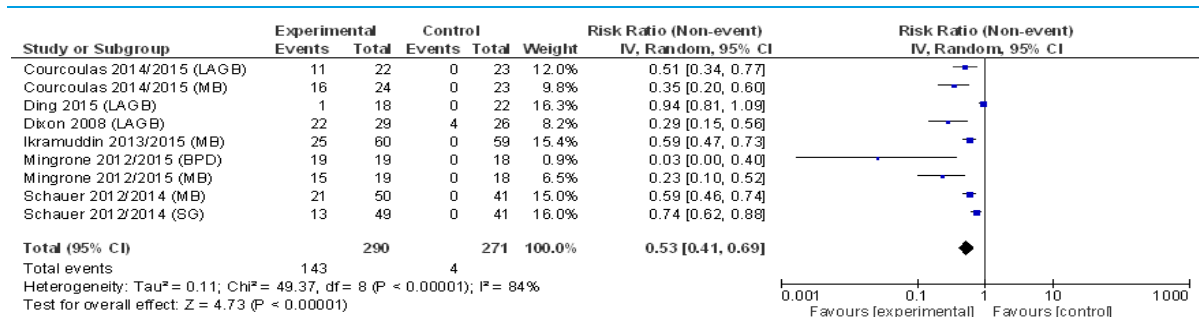


Abbildung 7 Metaanalyse zur partiellen Diabetes-Remission, Publikationsdaten, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre

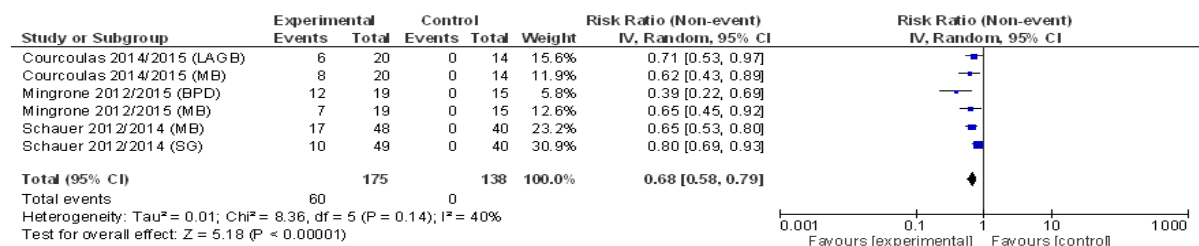


Abbildung 8 Metaanalyse zur partiellen Diabetes-Remission, Publikationsdaten, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre

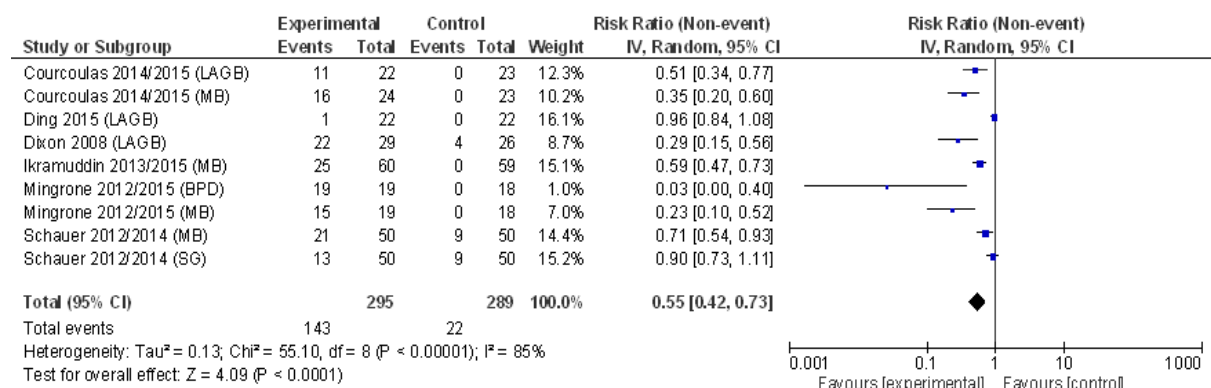


Abbildung 9 Metaanalyse zur partiellen Diabetes-Remission, worst-case-Szenario Chirurgie, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre

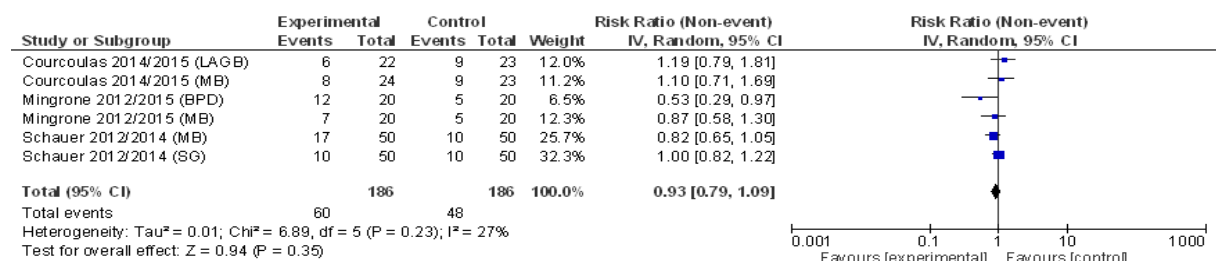


Abbildung 10 Metaanalyse zur partiellen Diabetes-Remission, worst-case-Szenario Chirurgie, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre

Eine **komplette Diabetes-Remission** war in der konservativen Gruppe nicht beobachtbar. In der chirurgischen Gruppe wurde eine komplette Diabetes-Remission im Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren in den beiden Studien mit Daten zu diesem Endpunkt bei 17-25% der Patienten berichtet. Im Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren war eine komplette Diabetes-Remission in der chirurgischen Gruppe noch bei 0-15% der Patienten zu verzeichnen. Wie bei der partiellen Diabetes-Remission sind also auch im mittelfristigen Beobachtungszeitraum noch komplette Diabetes-Remissionen in der chirurgischen Gruppe zu beobachten, allerdings auch hier mit einem rückläufigen Trend. Teilweise fand ein Rückgang bis hin zu ca. einem Fünftel der Patienten mit kompletter Remission statt (LAGB-Arm bei Courcoulas 2014/2015 [14, 15]).

Für den Endpunkt komplette Diabetes-Remission zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse für den kurzfristigen Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren (Abbildung 11) einen statistisch signifikanten Vorteil der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Therapie (RR: 0,78; 95%-Konfidenzintervall: 0,70 bis 0,87; $p < 0,001$; Heterogenität $I^2 = 0\%$, $p = 0,69$).

Für den mittelfristigen Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren (Abbildung 12) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Adipositas-Chirurgie und der konservativen Therapie (RR: 0,98; 95%-Konfidenzintervall: 0,91 bis 1,05; $p = 0,51$; Heterogenität $I^2 = 0\%$, $p = 0,64$).

Wegen hoher drop-out-Raten (über die vorab festgelegten Grenzen hinaus) bei fehlender Imputation wurde für die Studien mit einem Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren ein worst-case-Szenario für die Adipositas-Chirurgie berechnet (Abbildung 13). Im Gegensatz zum Szenario ohne worst-case-Annahme zeigt sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der konservativen Therapie (RR: 1,39; 95%-Konfidenzintervall: 1,19 bis 1,61; $p < 0,0001$; Heterogenität $I^2 = 0\%$, $p = 0,85$).

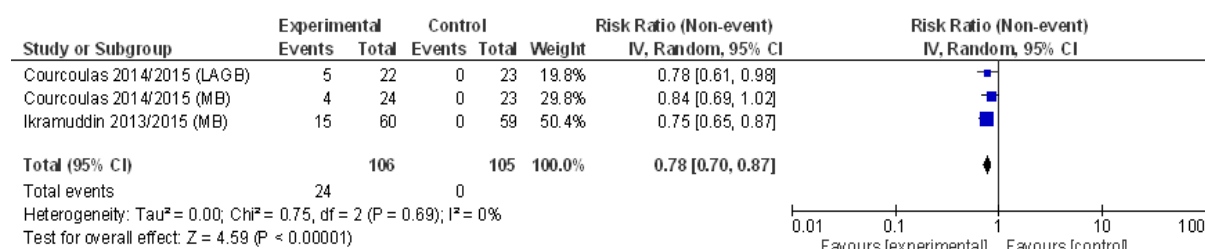


Abbildung 11 Metaanalyse zur kompletten Diabetes-Remission, Publikationsdaten, Beobachtungszeitraum 1-2 J.

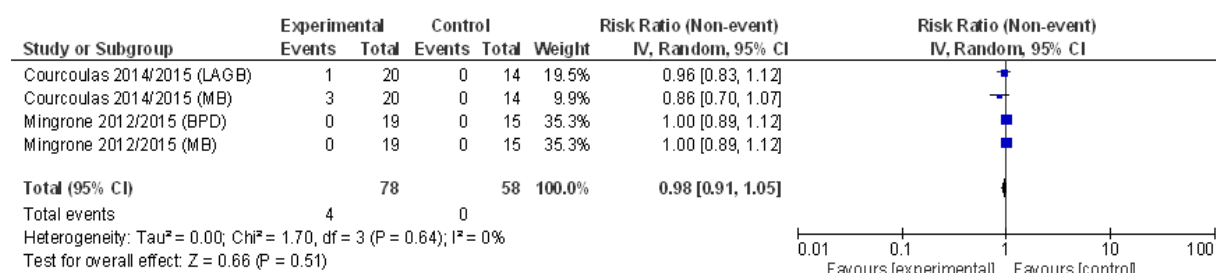


Abbildung 12 Metaanalyse zur kompletten Diabetes-Remission, Publikationsdaten, Beobachtungszeitraum 3-5 J.

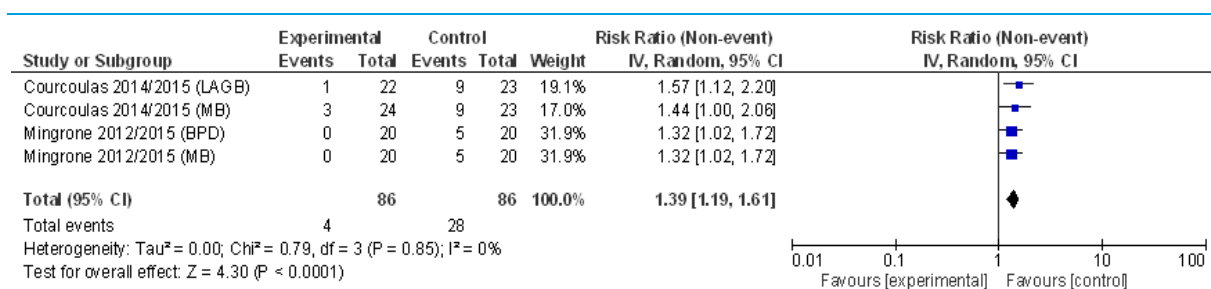


Abbildung 13 Metaanalyse zur kompletten Diabetes-Remission, worst-case Szenario Chirurgie, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre

Insgesamt zeigt sich für die partielle Diabetes-Remission für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 2 Jahren ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie. Der Effekt bleibt im Verlauf - allerdings mit einer teilweise deutlich rückläufigen Tendenz (d.h. Rückgang des Anteils Patienten mit partieller Remission) in der chirurgischen Behandlungsgruppe in den einzelnen Studien - erhalten. Im Worst-case-Szenario für die Adipositas-Chirurgie ist für den mittelfristigen Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren für die partielle Diabetes-Remission kein statistisch signifikanter Vorteil für die Adipositas-Chirurgie festzustellen.

Daten zur kompletten Diabetes-Remission finden sich in nur wenigen Studien. Während für einen kurzfristigen Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie zu verzeichnen ist, bleibt der Effekt im Verlauf nicht erhalten. Für den mittelfristigen Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren zeigt sich für die komplette Diabetes-Remission kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen Adipositas-Chirurgie und konservativer Therapie. In der Worst-Case-Analyse ergibt sich sogar ein statistisch signifikanter Nachteil der Adipositas-Chirurgie.

Es ist zu beachten, dass das Verzerrungspotential in allen 6 Studien zu diesem Endpunkt als hoch eingeschätzt wurde.

5.3.1 Kardiovaskuläres Risiko

Daten zum Endpunkt kardiovaskuläres Risiko finden sich explizit nur in 3 von 10 Studien (Ding 2015 [21], Halperin 2014 [28], Mingrone 2012/2015 [46, 47]). Bei Mingrone 2012/2015 [46, 47] wird das kardiovaskuläre Risiko allerdings als Endpunkt erst für die 5-Jahresdaten neu eingeführt, was gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung spricht. Darüber hinaus sind die Daten nicht interpretierbar, da laut Publikationsangabe das kardiovaskuläre Risiko aus verschiedenen Risikofaktoren berechnet wird, es aber unklar bleibt, um welche Risikofaktoren es sich handelt.

In der Studie von Ding 2015 [21] betrug der Unterschied in der Nicht-Berücksichtigungsrate zwischen Interventions- und Kontrollgruppe mehr als 15 % und die Umsetzung des ITT-Prinzips war mangels fehlender Imputation nicht gewährleistet. Da sich auch keine großen Effekte abzeichneten, wurde diese Studie ebenfalls nicht berücksichtigt.

Für die verbleibende Studie von Halperin 2014 [28] wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt kardiovaskuläres Risiko

Studie	VP auf Studien- ebene	ITT-Prinzip	Verblindung EP-Erheber	Adäq. stat. Auswertung	Ergebnisunabhäng. Berichterstattung	VP Endpunkt
Halperin 2014	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Niedrig

In der Studie von Halperin 2014 [28] wurde der in der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) benutzte Score verwendet (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Kardiovaskuläres Risiko (UKPDS-Score)

Studie	Parameter	Adipositas-chirurg. Verfahren		Konservatives Verfahren		Effekt MD (95%-CI)
		Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD)) in %, n (drop outs)	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD)) in %, n (drop outs)	
Halperin 2014 (1-J.-Daten)	KHK	9,8 (9,6)	(keine numer. Daten für Veränderung, Werte aus Abb. 2E)	10,9 (6,9)	(keine numer. Daten für Veränderung, Werte aus Abb. 2E)	-4,30 (-4,88 bis -3,72)*
	Fatale KHK	6,5 (7,7)		6,9 (4,9)		-3,30 (-3,69 bis -2,91)*
	Schlaganfall	4,0 (4,1)		4,0 (2,3)		-0,60 (-0,84 bis -0,56)*
	Fataler Schlaganfall	0,6 (0,6)	-4,0 (1,0) -3,0 (0,5) -0,2 (0,3) -0,1 (0,1) n=19 (3)	0,5 (0,3)	0,3 (0,8) 0,3 (0,7) 0,5 (0,1) 0,0 (0,1) n=19 (2)	-0,10 (-0,16 bis -0,04)*
MW: Mittelwert; SD: standard deviation, Standardabweichung; MD: Mittelwertsdifferenz * eigene Berechnung						

Für alle 4 Parameter des angewendeten UKPDS-Scores findet sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Therapie. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Daten nur für den Beobachtungszeitraum von 1 Jahr aus 1 Studie, zwar mit niedrigem Verzerrungspotential, aber kleiner Fallzahl (n=43), vorliegen.

5.3.2 Remission des metabolischen Syndroms

Für diesen Endpunkt wurden die Ergebnisse übergreifend über alle Komorbiditäten betrachtet, da alle Patienten durch eine Adipositas charakterisiert waren und ein metabolisches Syndrom unabhängig von den Komorbiditäten auftreten kann.

Ergebnisse zum Endpunkt Remission des metabolischen Syndroms liegen nur für eine Beobachtungsdauer von 1-2 Jahren vor, und zwar aus 4 von 10 eingeschlossenen Studien. In 1 Studie wurden 2 adipositaschirurgische Verfahren untersucht, so dass es sich schließlich um Ergebnisse zu 5 Vergleichen handelt.

In Tabelle 17 ist die Einschätzung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt dargestellt. Das ITT-Prinzip wurde bei Schauer 2012/2014 [66, 67] wegen hoher Drop-out-Raten (über die vorab festgelegten Grenzen hinaus) und fehlender Imputationsverfahren als nicht adäquat eingestuft. Ein Einschluss der Daten aus diesen Studien erfolgte aufgrund der Tatsache, dass es möglich war, eine Worst-case-Analyse durchzuführen und die Robustheit der Effekte zu überprüfen. Die Verblindung der Endpunkterhebung war in allen Studien nicht gegeben oder unklar. Auf dieser Basis wurde in 3 von 4 Studien (Dixon 2008 [22], Schauer 2012/2014 [66, 67], Dixon 2012 [23]) das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt, in der verbleibenden 1 Studie als niedrig.

Tabelle 17: Verzerrungspotential für den Endpunkt Remission des metabolischen Syndroms

Studie	VP auf Studienebene	ITT-Prinzip	Verblindung EP-Erheber	Adäq. stat. Auswertung	Ergebnisunabhäng. Berichterstattung	VP Endpunkt
Adipositasassoziierte Komorbiditäten						
O'Brien 2006	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Typ-2-Diabetes mellitus						
Dixon 2008	Hoch	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch
Schauer 2012/2014	Niedrig	Nein*	Nein	Ja	Ja	Hoch
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)						
Dixon 2012	Hoch	Ja	Unklar	Ja	Ja	Hoch
* Unterschied in den Drop-out-Raten zwischen den Behandlungsgruppen > 15 %, allerdings Einschluss der Daten, da Worst-Case-Analyse möglich						

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse zur Remission des metabolischen Syndroms dargestellt. Um für die hohe drop-out-Rate (über die vorab festgelegten Grenzen hinaus) ohne Ausgleich durch ein Imputationsverfahren bei Schauer 2012/2014 [66, 67]) zu kontrollieren, wurde ein worst-case-Szenario für die Adipositas-Chirurgie berechnet. Worst-case-Szenario für die Adipositas-Chirurgie bedeutet, dass für drop-outs in der konservativen Gruppe eine Remission, für drop-outs in der chirurgischen Gruppe keine Remission angenommen wird.

Tabelle 18: Remission des metabolischen Syndroms

Studie	Definition Remission des metabolischen Syndroms	Adipositaschirurgisches Verfahren		Konservatives Verfahren		Effekt RR (95%-CI)
		Baseline n/N (%)	Remission n/N (%) [drop-outs]	Baseline n/N (%)	Remission n/N (%) [drop-outs]	
Beobachtungsdauer 1-2 Jahre						
Dixon 2008 (2-J.-Daten)	gemäß US National Cholesterol Education Programm Adult Treatment Panel III Kriterien	29/30 (97)	20/30 ³⁷ (67) [1, Imputation]	29/30 (97)	3/30 ³⁸ (19) [4, Imputation]	0,37 (0,22 bis 0,62)*
Dixon 2012 (2-J.-Daten)	gemäß US National Cholesterol Education Programm Adult Treatment Panel III: Mindestens 3 der folgenden Werte liegen vor: Taillenumfang >102cm (Männer) bzw. >88cm (Frauen), Triglyzeride ≥150mg/dl, HDL-Cholesterin <40mg/dl (Männer) bzw. <50 mg/dl (Frauen), RR syst. ≥130 mmHg, RR diast. ≥85 mmHg, Nüchternblutzucker ≥110 mg/dl	19/30 (63)	9/28 ³⁹ (32) [2]	24/30 (80)	2/26 ⁴⁰ (8) [4]	0,74 (0,56 bis 0,97)*
O'Brien 2006 (2-J.-Daten)	Adult Treatment Panel III (ATP III)	15/40 (37,5)	14/39 ⁴¹ (36) [1]	15/40 (37,5)	7/33 ⁴² (21) [7]	0,81 (0,61 bis 1,09)*
Schauer 2012/2014 (1-J.-Daten)	k. A.	MB 45/50 (90) SG: 47/50 (94)	MB: 30/50 (65,2) [0] worst-case chirurg: 30/50* SG: 27/49 (58,7) [1] worst-case chirurg: 27/50*	IMT: 46/50 (92)	13/41 (35,1) [9] worst-case chirurg: 22/50*	MB vs. IMT: 0,59 (0,39 bis 0,87)* SG vs. IMT: 0,66 (0,45 bis 0,96)* worst-case chirurg.: MB vs. IMT: 0,71 (0,47 bis 1,09)* SG vs. IMT: 0,82 (0,56 bis 1,21)*
Beobachtungsdauer 3-5 Jahre k.A.						
RR: Risk Ratio * eigene Berechnung						

³⁷ in Publikation Angabe, dass nach 2 Jahren bei n=21 (70%) metabol. Syndrom nicht vorhanden; eigene Berechnung für Remission: bei 30-21=9 vorhanden, 29-9=20 Remission

³⁸ in Publikation Angabe, dass nach 2 Jahren bei n=4 (13%) metabol. Syndrom nicht vorhanden; eigene Berechnung für Remission: bei 30-4=26 vorhanden, 29-26=3 Remission

³⁹ In Publikation Angabe, dass nach 2 Jahren bei n=10 (53%) metabol. Syndrom vorhanden; eigene Berechnung für Remission: 19-10=9

⁴⁰ In Publikation Angabe, dass nach 2 Jahren bei n=22 (92%) metabol. Syndrom vorhanden; eigene Berechnung für Remission: 24-22=2

⁴¹ in Publikation Angabe, dass nach 2 Jahren bei n=1/39 (2,7%) metabol. Syndrom vorhanden; eigene Berechnung für Remission: 15-1=14

⁴² in Publikation Angabe, dass nach 2 Jahren bei n=8/33 (24%) metabol. Syndrom vorhanden; eigene Berechnung für Remission: 15-8=7

Für den Endpunkt Remission des metabolischen Syndroms liegen nur Daten für den kurzfristigen Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren vor. Die Ergebnisse der Metaanalyse (Abbildung 14) zeigen einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Therapie (RR: 0,65; 95%-CI: 0,52 - 0,81; $p=0,001$). Trotz der hohen statistischen Heterogenität ($I^2=47\%$, $p=0,11$) sind die Ergebnisse aller 5 Vergleiche (4 Studien) gleichgerichtet, und die Ergebnisse aller Studien mit Ausnahme der Studie von O'Brien 2006 [56] zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der Adipositas-Chirurgie.

Auch im worst-case-Szenario für die Adipositas-Chirurgie (Abbildung 15) zeigt sich weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Therapie (RR: 0,70; 95%-CI: 0,56 - 0,88; $p=0,002$; Heterogenität $I^2=46\%$, $p=0,12$). Dabei ist bei der Studie von Schauer 2012/2014 [66, 67] für beide Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen der Adipositas-Chirurgie und der konservativen Therapie zu beobachten.

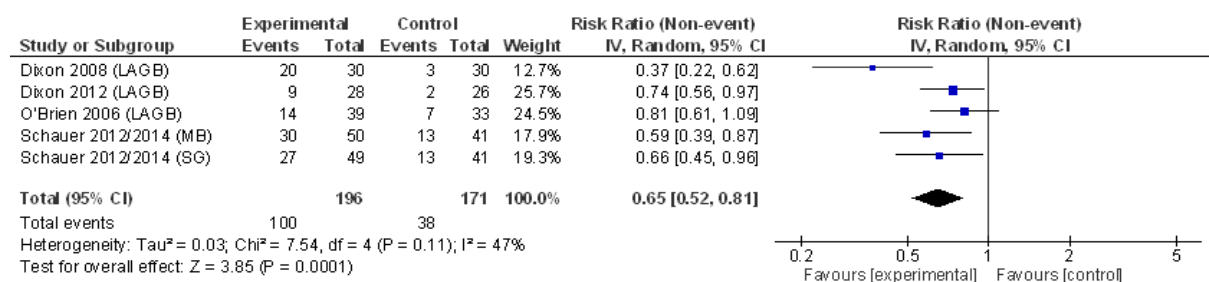


Abbildung 14 Metaanalyse zu Remission metabolisches Syndrom, Publikationsdaten, Beobachtungszeitraum 1-2 J.

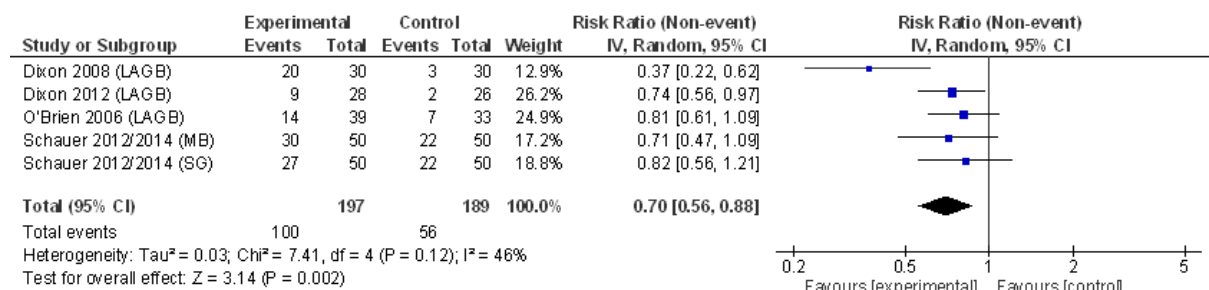


Abbildung 15 Metaanalyse zu Remission metabol. Syndrom, worst-case-Szenario Chirurgie, Beob.zeitraum 1-2 J.

Abbildung 14 zeigt, dass die Signifikanz des Gesamteffektes im Wesentlichen auf die Studien, die explizit Patienten mit Typ-2-Diabetes einschlossen (Dixon 2008 [22], Schauer 2012/2014 [66, 67]), zurückzuführen ist. Die Größe der Effekte dieser Studien spiegelt sich möglicherweise auch schon in den dort festgestellten hohen Basisrisiken für ein metabolisches Syndrom ($\geq 90\%$) wider. Auf Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung von Effekten einzelner Komorbiditäten wurde allerdings verzichtet, da Daten zu diesem Endpunkt neben den beiden Studien zu Diabetes nur aus jeweils 1 Studie zu den anderen Komorbiditäten vorlagen. Darüber hinaus sind die Daten wegen des hohen Verzerrungspotentials in der Mehrzahl der Studien nur bedingt aussagekräftig.

Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt Remission des metabolischen Syndroms ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass nur Daten im kurzfristigen Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren erhoben wurden. Längerfristige Daten finden sich nicht. In 3 von 4 Studien wurde das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt.

5.3.3 Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

Ergebnisse zum Endpunkt Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) liegen für die Beobachtungsdauer von 1-2 Jahren von beiden Studien vor, die primär Patienten mit einer Schlafapnoe einschlossen. Für die Beobachtungsdauer von 3-5 Jahren liegen nur von 1 der beiden Studien Daten zu diesem Endpunkt vor.

Bei beiden Studien wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft, da das Verzerrungspotential bereits auf Studienebene hoch war (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt AHI

Studie	VP auf Studienebene	ITT-Prinzip	Verblindung EP-Erheber	Adäq. stat. Auswertung	Ergebnisunabhäng. Berichterstattung	VP Endpunkt
Dixon 2012	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
Feigel-Guiller 2015	Hoch	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

In Tabelle 20 sind die Ergebnisse zum AHI dargestellt. Soweit möglich wurden Veränderungswerte in die Analyse einbezogen, wenn keine Veränderungswerte berichtet wurden, musste auf Endwerte zurückgegriffen werden.

Tabelle 20: AHI (events/h)

Studie	Adipositaschirurgisches Verfahren			Konservatives Verfahren			Effekt SMD (95%-CI)
	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD)), n (drop outs)	Endwert (MW (SD)), n (drop outs)	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD)), n (drop outs)	Endwert (MW (SD)), n (drop outs)	
Beobachtungsdauer 1-2 Jahre							
Dixon 2012 (2-J.-Daten)	LAGB: 65,0 (32,8)	-25,5 (95%-CI: -36,7 bis -14,2 ⁴³), n=30 (2, Imputation)	39,5 (95%-CI: 28,4 bis 50,5)	CON: 57,2 (30,3)	-14,0 (95%-CI: -24,6 bis -3,3 ⁴⁴), n=30 (4, Imputation)	43,2 (95%-CI: 34,9 bis 51,9)	-0,39 (-0,90 bis 0,12)*
Feigel-Guil- ler 2015 (1-J.-Daten)	LAGB: 56,5 (24,9)	Angaben nur in %	31,5 (22,2), n= 26 (4)	INC: 46,3 (25,3)	Angaben nur in %	43,4 (25,0), n= 30 (3)	-0,49 (-1,03 bis 0,04)*
Beobachtungsdauer 3-5 Jahre							
Feigel-Guil- ler 2015 (3-J.-Daten)	LAGB: 56,5 (24,9)	Angaben nur in %	40,7 (23,8), n= 22 (8)	INC: 46,3 (25,3)	Angaben nur in %	43,5 (28,7), n= 24 (9)	-0,10 (-0,68 bis 0,47)*
MW: Mittelwert; SD: standard deviation, Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz * eigene Berechnung							

Für den Endpunkt AHI können nur die Daten für den kurzfristigen Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren meta-analytisch zusammengefasst werden. Die Ergebnisse der Metaanalyse (Abbildung 16) zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Therapie (SMD: -0,44; 95%-Konfidenzintervall: -0,81 bis -0,07; p=0,02; Heterogenität I²=0%, p=0,78).

⁴³ eigene Berechnung: obere CI-Grenze -14,3

⁴⁴ eigene Berechnung: obere CI-Grenze -3,4

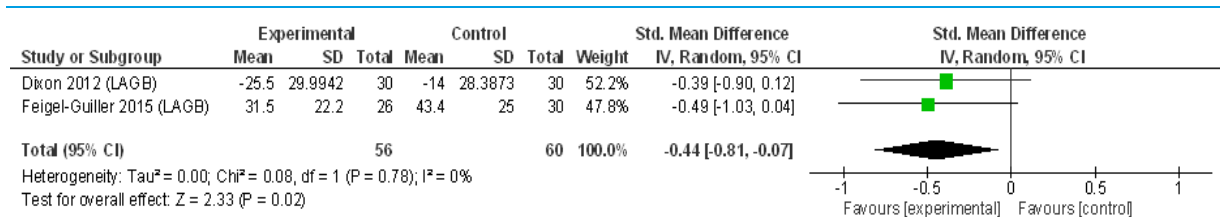


Abbildung 16 Metaanalyse zu AHI, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre

Dieser Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie bestätigte sich in der einzigen Studie mit einer mittelfristigen Nachbeobachtungsdauer nicht.

Insgesamt ist festzustellen, dass für den Endpunkt AHI bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom nur Daten im kurzfristigen Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren Vorteile zugunsten der Adipositas-Chirurgie zeigen, die sich bei einer längeren Nachbeobachtungszeit nicht bestätigten. Das Verzerrungspotential war bei beiden Studien mit Ergebnissen zu diesem Endpunkt hoch, die Interpretierbarkeit der Daten ist also eingeschränkt.

5.3.4 Weaning von der nichtinvasiven Beatmung (noninvasive ventilation, NIV)

Ergebnisse zum Endpunkt Weaning von der nichtinvasiven Beatmung (NIV) liegen nur von 1 von 2 Studien vor, die primär Patienten mit einer Schlafapnoe einschlossen.

Das Verzerrungspotential der Studie von Feigel-Guiller 2015 [25] wird für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt, da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bereits hoch eingestuft wurde (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Weaning von der NIV

Studie	VP auf Studienebene	ITT-Prinzip	Verblindung EP-Erheber	Adäq. stat. Auswertung	Ergebnisunabhäng. Berichterstattung	VP Endpunkt
Feigel-Guiller 2015	Hoch	Ja	Nein	Ja	Ja	Hoch

In Tabelle 22 sind die Ergebnisse zum Endpunkt Weaning von der NIV dargestellt.

Tabelle 22: Weaning von der NIV

Studie	Adipositas-chirurg. Verfahren n/N (%) [drop-outs]	Konservatives Verfahren n/N (%) [drop-outs]	Effekt RR (95%-CI)
Feigel-Guiller 2015 (1-J.-Daten)	9/26 (35) [4]	4/30 (13) [3]	0,75 (0,55 bis 1,02)*
Feigel-Guiller 2015 (3-J.-Daten)	3/22 (14) [8]	5/24 (21) [9]	1,08 (0,83 bis 1,42)*
RR: Risk Ratio * eigene Berechnung			

Für den Endpunkt Weaning von der NIV und den kurzfristigen Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Adipositas-Chirurgie und konservativer Therapie (RR: 0,75; 95%-CI 0,55 - 1,02; p=nicht signifikant gemäß Publikation). Auch für den mittelfristigen Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

Adipositas-Chirurgie und konservativer Therapie (RR: 1,08; 95%-CI: 0,83 - 1,42; p=nicht signifikant gemäß Publikation).

Auf Basis dieser Datenlage lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Adipositastherapie für diesen Endpunkt erkennen. Allerdings ist auch hier zu beachten, dass diese Daten nur in 1 Studie mit einem hohen Verzerrungspotential erhoben wurden.

5.3.5 Symptome eines Schlafapnoesyndroms

Ergebnisse zum Endpunkt Symptome eines Schlafapnoesyndroms liegen nur als Daten aus Patientenfragebögen zu Schläfrigkeit und Depressivität (Epworth Sleepiness Scale und Beck Depression Inventory) vor. Diese wurden in einer von 2 Studien, die primär Patienten mit einer Schlafapnoe einschlossen, berichtet.

Das Verzerrungspotential der Studie von Dixon 2012 [23] für diesen Endpunkt wurde als hoch eingeschätzt (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt Symptome eines Schlafapnoesyndroms

Studie	VP auf Studienebene	ITT-Prinzip	Verblindung EP-Erheber	Adäq. stat. Auswertung	Ergebnisunabhäng. Berichterstattung	VP Endpunkt
Dixon 2012	Hoch	Ja	Unklar	Ja	Ja	Hoch

In Tabelle 24 sind die Ergebnisse zum Endpunkt Symptome eines Schlafapnoesyndroms dargestellt.

Tabelle 24: Symptome eines Schlafapnoesyndroms

Studie	Fragebogen	Adipositas-chirurg. Verfahren		Konservatives Verfahren		Effekt MD (95%-CI)
		Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (95%-CI))	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (95%-CI))	
Dixon 2012 (2-J.-Daten)	Epworth Sleepiness Scale (drop-outs insgesamt n=5)	k. A.	-6,8 (-9,4 bis -4,2)	k. A.	-3,6 (-6,0 bis -1,2)	-3,2 (-7,2 bis 0,8)*
	Beck Depression Inventory (drop-outs insgesamt n=8)	k. A.	-5,7 (-9,7 bis -1,8)	k. A.	-3,95 (-7,6 bis -0,3)	-1,8 (-7,7 bis 4,2)*

MW: Mittelwert; SD: standard deviation, Standardabweichung; MD: Mittelwertsdifferenz
* eigene Berechnung

Für diesen Endpunkt liegen nur Ergebnisse für den kurzfristigen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren vor, und zwar als Daten aus Patientenfragebögen zu Schläfrigkeit und Depressivität (Epworth Sleepiness Scale und Beck Depression Inventory). Bei den Ergebnissen aus beiden Fragebögen zeigt sich kein Unterschied zwischen Adipositas-Chirurgie und konservativer Therapie (Epworth Sleepiness Scale: MD -3,2, 95%-CI -7,2 bis 0,8, p=0,12 gemäß Publikation; Beck Depression Inventory: MD -1,8, 95%-CI -7,7 bis 4,2, p=0,55 gemäß Publikation).

Auf Basis dieser Datenlage lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Adipositastherapie für diesen Endpunkt erkennen. Auf Basis nur 1 Studie mit hohen Verzerrungspotential ist die Belastbarkeit der Daten allerdings begrenzt.

5.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für diesen Endpunkt wurden die Ergebnisse übergreifend über alle Komorbiditäten betrachtet, da alle Patienten durch eine Adipositas charakterisiert waren.

In Tabelle 25 ist dargestellt, welche Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den einzelnen Studien angewendet wurden. Insgesamt zeigt sich, dass in 6 der 10 eingeschlossenen Studien der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben wurde, dabei kam immer der SF36 zum Einsatz.

Tabelle 25: Angewendete Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Fragebögen
Ding 2015 (1-J.-Daten)	SF36 PAID, Barriers to being active, EQ-5D index, IWQOL
Dixon 2012 (2-J.-Daten)	SF36 Beck Depression Inventory Epworth Sleepiness Scale
Halperin 2014 (1-J.-Daten)	SF36 PAID, Barriers to being active, EQ-5D index, IWQOL
Mingrone 2012/2015 (5-J.-Daten)	SF36
O'Brien 2006 (2-J.-Daten)	SF36
Schauer 2012/2014 (3-J.-Daten)	SF36

Analyse der Daten im Abschnitt 5.3.5
Symptome eines Schlafapnoesyndroms

Bei 2 von 6 Studien wurde das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingeschätzt, in den Studie von Ding 2015 [21], Mingrone 2012/2015 [46, 47], Schauer 2012/2014 [66, 67] und Dixon 2012 [23] als hoch (siehe Tabelle 26). Bei beiden Studien mit einer Beobachtungsdauer von 3-5 Jahren wurde das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt.

Tabelle 26: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	VP auf Studienebene	ITT-Prinzip	Verblindung EP-Erheber	Adäq. stat. Auswertung	Ergebnisunabhäng. Berichterstattung	VP Endpunkt
Adipositasassoziierte Komorbiditäten						
O'Brien 2006 (2-J.-Daten)	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Typ-2-Diabetes mellitus						
Ding 2015 (1-J.-Daten)	Niedrig	Nein	Nein	Ja	Ja	Hoch
Halperin 2014 (1-J.-Daten)	Niedrig	Ja	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Mingrone 2012/2015 (5-J.-Daten)	Hoch	Nein (für 5-J.-Daten)*	Nein	Ja	Nein	Hoch
Schauer 2012/2014 (3-J.-Daten)	Niedrig	Nein**	Nein	Ja	Nein	Hoch
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)						
Dixon 2012 (2-J.-Daten)	Hoch	Ja	Unklar	Ja	Ja	Hoch
* Einschluss der Daten aufgrund großer Effekte **Einschluss der Daten, um Überblick auch zu einem längerfristigen Beobachtungszeitraum zu erhalten						

Da in allen Studien mit Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der **SF36-Fragebogen** zum Einsatz kam, bietet sich die Möglichkeit, die Ergebnisse des SF36 in einer Metaanalyse zusammenzufassen. Dabei werden nur Ergebnisse der 8 Dimensionen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, emotionale Rollenfunktion, Vitalität, psychisches Wohlbefinden, soziale Funktionsfähigkeit) des SF36 berücksichtigt und keine Summenscores. Bei den Summenscores ergibt sich das Problem, dass für die Bildung dieser Summenscores Gewichte benötigt werden, die auf unterschiedlichen Wegen gewonnen werden können, wobei andere Verfahren zur Berechnung der Faktoren ggf. abweichende Ergebnisse liefern (Ellert 2004, [24]).

In Tabelle 27 sind die Ergebnisse zum SF36 dargestellt, soweit Angaben zu den einzelnen Dimensionen des SF36 vorlagen. Soweit möglich wurden Veränderungswerte in die Analyse einbezogen, wenn keine Veränderungswerte berichtet wurden, musste auf Endwerte zurückgegriffen werden. Wenn in der Tabelle nicht anders angegeben, sind die Veränderungs-/Endwerte Mittelwerte und die jeweilige Standardabweichung. In den Studien hatten die einzelnen Dimensionen Wertebereiche von 0-100, wobei größere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen. 2 Studien (Ding 2015 [21], Halperin 2014 [28]) konnten nicht in die Bewertung eingeschlossen werden, da sie keine Ergebnisse zu einzelnen Dimensionen des SF36 berichteten.

Tabelle 27: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Daten zu SF36

Studie	Adipositaschirurgisches Verfahren			Konservatives Verfahren			Effekt SMD (95%-CI)
	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD))	Endwert (MW (SD))	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD))	Endwert (MW (SD))	
Beobachtungsdauer 1-2 Jahre							
Dixon 2012 (2-J.-Daten)	LAGB	n=30 (4 drop-outs, Imputation)	n=30 (4 drop-outs, Imputation)		n=30 (4 drop-outs, Imputat.)	n=30 (4 drop-outs, Imputat.)	
	SF36:						
	- Körperliche Funktionsfähigkeit: k. A.	29,6 (95%-CI: 16,1 bis 43,2)	74,5 (95%-CI: 63,8 bis 85,1)	k. A.	12,8 (95%-CI: 1,4 bis 24,2)	69,8 (95%-CI: 59,9 bis 79,7)	0,50 (-0,02 bis 1,01)*
	- Körperliche Rollenfunktion: k. A.	39,2 (95%-CI: 17,3 bis 61,2) ⁴⁵	80,0 (95%-CI: 65,1 bis 94,8)	k. A.	5,7 (95%-CI: -12,9 bis 24,3)	69,1 (95%-CI: 51,8 bis 86,3)	0,61 (0,09 bis 1,13)*
	- Körperliche Schmerzen: k. A.	14,6 (95%-CI: 4,7 bis 24,5)	78,1 (95%-CI: 68,2 bis 88,0)	k. A.	7,2 (95%-CI: 0,8 bis 13,7) ⁵⁰	74,6 (95%-CI: 64,4 bis 84,7)	0,33 (-0,18 bis 0,84)*
	- Allg. Gesundheitswahrnehmung: k. A.	30,0 (95%-CI: 20,8 bis 39,1) ⁴⁶	67,6 (95%-CI: 59,4 bis 75,8)	k. A.	11,6 (95%-CI: 2,3 bis 20,8) ⁵¹	56,0 (95%-CI: 46,6 bis 65,3)	0,73 (0,21 bis 1,26)*
	- Emotionale Rollenfunktion: k. A.	20,5 (95%-CI: -3,3 bis 44,3)	70,7 (95%-CI: 53,6 bis 87,9)	k. A.	4,9 (95%-CI: -12,0 bis 21,9) ⁵²	65,2 (95%-CI: 50,5 bis 79,9)	0,28 (-0,23 bis 0,79)*
	- Vitalität: k. A.	22,5 (95%-CI: 13,4 bis 31,7) ⁴⁷	61,0 (95%-CI: 51,7 bis 70,3)	k. A.	5,2 (95%-CI: -5,7 bis 16,0) ⁵³	48,3 (95%-CI: 36,5 bis 60,2)	0,64 (0,12 bis 1,15)*
	- Psychisches Wohlbefinden: k. A.	9,1 (95%-CI: -0,3 bis 18,4) ⁴⁸	73,1 (95%-CI: 64,3 bis 81,9)	k. A.	4,8 (95%-CI: -4,6 bis 14,1) ⁵⁴	66,0 (95%-CI: 56,1 bis 75,8)	0,17 (-0,34 bis 0,68)*
- Soziale Funktionsfähigkeit: k. A.	16,3 (95%-CI: 2,4 bis 30,3) ⁴⁹	79,5 (95%-CI: 69,7 bis 89,2)	k. A.	5,7 (95%-CI: -5,0 bis 16,4)	68,3 (95%-CI: 56,4 bis 80,2)	0,31 (-0,19 bis 0,82)*	
O'Brien 2006 (2-J.-Daten)	LAGB	k. A.	n=39 (?) (1 drop-out)	NCB	k. A.	n=33 (?) (7 drop-outs)	
	SF36:		(keine numer. Daten f. Veränderung, Werte aus Abb. 4)			(keine numer. Daten f. Veränderung, Werte aus Abb. 4)	
	- Körperliche Funktionsfähigkeit: 65 (7)		LAGB: 90 (5)	NCB: 73 (7)		NCB: 87 (6)	0,54 (0,07 bis 1,01)*
	- Körperliche Rollenfunktion: 61 (10)		LAGB: 92 (5)	NCB: 69 (10)		NCB: 70 (11)	2,62 (1,98 bis 3,26)*
	- Körperliche Schmerzen: 68 (7)		LAGB: 83 (8)	NCB: 74 (7)		NCB: 82 (10)	0,11 (-0,35 bis 0,57)*

⁴⁵ eigene Berechnung: obere CI-Grenze 61,1
⁴⁶ eigene Berechnung: obere CI-Grenze 39,2
⁴⁷ eigene Berechnung: obere CI-Grenze 31,6
⁴⁸ eigene Berechnung: obere CI-Grenze 18,5
⁴⁹ eigene Berechnung: obere CI-Grenze 30,2
⁵⁰ eigene Berechnung: obere CI-Grenze 13,6
⁵¹ eigene Berechnung: obere CI-Grenze 20,9
⁵² eigene Berechnung: obere CI-Grenze 21,8
⁵³ eigene Berechnung: obere CI-Grenze 16,1
⁵⁴ eigene Berechnung: obere CI-Grenze 14,2

Studie	Adipositaschirurgisches Verfahren			Konservatives Verfahren			Effekt SMD (95%-CI)
	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD))	Endwert (MW (SD))	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD))	Endwert (MW (SD))	
	- Allg. Gesundheitswahrnehmung: 50 (6)		LAGB: 75 (6)	NCB: 58 (6)		NCB: 67 (5)	1,42 (0,90 bis 1,94)*
	- Emotionale Rollenfunktion: 61 (12)		LAGB: 92 (8)	NCB: 73 (10)		NCB: 72 (15)	1,69 (1,14 bis 2,23)*
	- Vitalität: 40 (5)		LAGB: 65 (5)	NCB: 40 (5)		NCB: 55 (11)	1,19 (0,69 bis 1,70)*
	- Psychisches Wohlbefinden: 62 (7)		LAGB: 78 (3)	NCB: 62 (7)		NCB: 70 (9)	1,22 (0,72 bis 1,73)*
	- Soziale Funktionsfähigkeit: 64 (7)		LAGB: 84 (9)	NCB: 70 (8)		NCB: 80 (11)	0,40 (-0,07 bis 0,87)*
Beobachtungsdauer 3-5 Jahre							
Mingrone 2012/2015 (5-J.-Daten)	SF36: - Körperliche Funktionsfähigkeit: k. A. - Körperliche Rollenfunktion: k.A. - Körperliche Schmerzen: k. A. - Allg. Gesundheitswahrnehmung: k. A. - Emotionale Rollenfunktion: k.A. - Vitalität: k. A.	k. A.	MB: n=19 (1 drop-out) BPD: n=19 (1 drop-out) MB: 77,4 (19,0), BPD: 89,5 (16,0) MB: 94,7 (22,9), BPD: 76,3 (39,5) MB: 89,8 (14,8), BPD: 89,5 (17,0) MB: 87,7 (19,3), BPD: 82,3 (24,0) MB: 94,7 (22,9), BPD: 79,0 (37,2) MB: 63,7 (10,4), BPD: 49,2 (8,0)	k. A.	k. A.	MT: n=15 (5 drop-outs) MT: 22,0 (23,9) MT: 46,7 (41,0) MT: 57,8 (30,5) MT: 30,8 (27,1) MT: 46,7 (48,5) MT: 40,3 (10,8)	MB vs. MT: 2,54 (1,61 bis 3,47)* BPD vs. MT: 3,32 (2,24 bis 4,40)* MB vs. MT: 1,46 (0,69 bis 2,23)* BPD vs. MT: 0,72 (0,02 bis 1,42)* MB vs. MT: 1,36 (0,60 bis 1,12)* BPD vs. MT: 1,30 (0,54 bis 2,05)* MB vs. MT: 2,41 (1,50 bis 3,32)* BPD vs. MT: 1,98 (1,14 bis 2,82)* MB vs. MT: 1,29 (0,54 bis 2,04)* BPD vs. MT: 0,74 (0,04 bis 1,44)* MB vs. MT: 2,16 (1,29 bis 3,03)* BPD vs. MT: 0,93 (0,21 bis 1,65)*

Studie	Adipositaschirurgisches Verfahren			Konservatives Verfahren			Effekt SMD (95%-CI)
	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD))	Endwert (MW (SD))	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD))	Endwert (MW (SD))	
	- Psychisches Wohlbefinden: k. A. - Soziale Funktionsfähigkeit: k. A.		MB: 79,8 (18,9), BPD: 59,2 (7,8) MB: 96,7 (23,5), BPD: 95,4 (21,3)			MT: 45,6 (24,4) MT: 46,7 (14,5)	MB vs. MT: 1,55 (0,77 bis 2,34)* BPD vs. MT: 0,77 (0,07 bis 1,48)* MB vs. MT: 2,43 (1,52 bis 3,35)* BPD vs. MT: 2,55 (1,62 bis 3,49)*
Schauer 2012/2014 (3-J.-Daten)	SF-36 Health Survey - Körperliche Funktionsfähigkeit MB: 76,9 (19,56), SG: 79,6 (17,99) - Körperliche Rollenfunktion MB: 81,2 (31,98), SG: 78,5 (31,55) - Körperliche Schmerzen MB: 79,0 (20,97), SG: 79,0 (20,06) - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung MB: 54,2 (16,39), SG: 53,3 (21,61) - Emotionale Rollenfunktion MB: 92,0 (22,90), SG: 88,7 (27,45) - Vitalität MB: 53,3 (20,50), SG: 48,8 (25,77) - Psychisches Wohlbefinden	MB: n=48 (2 drop-outs) SG: n=49 (1 drop-out) MB: 14,8 (16,28), SG: 9,9 (23,35) MB: 6,5 (36,82), SG: 5,2 (43,19) MB: 4,9 (24,09), SG: -2,7 (33,11) MB: 23,7 (19,69), SG: 17,6 (22,96) MB: 1,6 (19,65), SG: -5,8 (43,29) MB: 21,6 (18,35), SG: 12,8 (30,23)	k. A.	IMT: 78,0 (18,34) IMT: 75,0 (36,77) IMT: 80,6 (17,77) IMT: 52,2 (19,76) IMT: 90,7 (25,23) IMT: 51,8 (21,73)	IMT: n=40 (10 drop-outs) IMT: 1,0 (21,63) IMT: -2,6 (45,49) IMT: -8,7 (16,62) IMT: -0,4 (19,54) IMT: -11,5 (41,09) IMT: -2,2 (21,70)	k. A.	MB vs. IMT: 0,72 (0,29 bis 1,16)* SG vs. IMT: 0,39 (-0,03 bis 0,81)* MB vs. IMT: 0,22 (-0,20 bis 0,64)* SG vs. IMT: 0,17 (-0,24 bis 0,59)* MB vs. IMT: 0,64 (0,21 bis 1,07)* SG vs. IMT: 0,22 (-0,20 bis 0,64)* MB vs. IMT: 1,22 (0,76 bis 1,68)* SG vs. IMT: 0,83 (0,39 bis 1,27)* MB vs. IMT: 0,42 (-0,01 bis 0,84)* SG vs. IMT: 0,13 (-0,28 bis 0,55)* MB vs. IMT: 1,18 (0,73 bis 1,64)* SG vs. IMT: 0,56 (0,13 bis 0,98)*

Studie	Adipositaschirurgisches Verfahren			Konservatives Verfahren			Effekt SMD (95%-CI)
	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD))	Endwert (MW (SD))	Baseline (MW (SD))	Veränderung (MW (SD))	Endwert (MW (SD))	
	MB: 84,3 (10,60), SG: 80,0 (14,88)	MB: 0,6 (12,14), SG: -6,3 (21,76)		IMT: 80,5 (13,21)	IMT: -7,0 (16,17)		MB vs. IMT: 0,53 (0,11 bis 0,96)* SG vs. IMT: 0,04 (-0,38 bis 0,45)*
	- Soziale Funktionsfähigkeit MB: 87,5 (16,94), SG: 82,0 (21,89)	MB: 3,4 (17,68), SG: -2,5 (36,05)		IMT: 86,8 (18,28)	IMT: -5,6 (20,48)		MB vs. IMT: 0,47 (0,04 bis 0,90)* SG vs. IMT: 0,10 (-0,32 bis 0,52)*
MW: Mittelwert; SD: standard deviation, Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz * eigene Berechnung							

Beide Studien, die Daten zu einem mittelfristigen Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren lieferten (Mingrone 2012/2015 [46, 47], Schauer 2012/2014 [66, 67]), überschritten für diese Daten die erlaubte Drop-out-Grenze. Während bei Mingrone 2012/2015 [46, 47] in den meisten SF36-Dimensionen aber große Effekte vorlagen, war dies bei Schauer 2012/2014 [66, 67] nur in einzelnen Dimensionen der Fall. Um einen Eindruck zur Lebensqualität auch für einen längeren Beobachtungszeitraum zu erhalten, wurde davon abgesehen, Daten von Studien, die nach Abschnitt 4.3.2. (Umgang mit drop outs) hätten ausgeschlossen werden müssen – hier: einzelne Dimensionen bei Schauer 2012/2014 [66, 67] -, nicht zu berücksichtigen.

Die Metaanalysen zu den einzelnen SF36-Dimensionen und Beobachtungszeiträumen finden sich in den folgenden Abbildungen 17-32.

Metaanalysen zu den 8 Dimensionen des SF36, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre

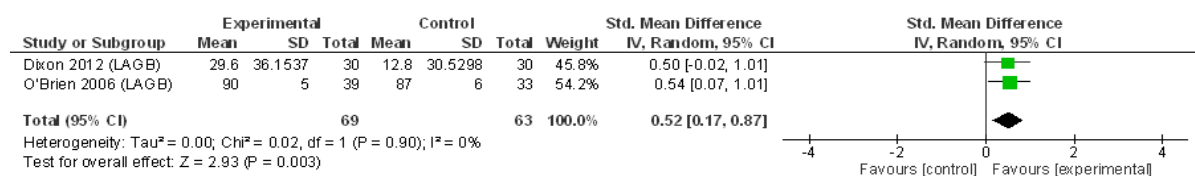


Abbildung 17 Körperliche Funktionsfähigkeit, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre

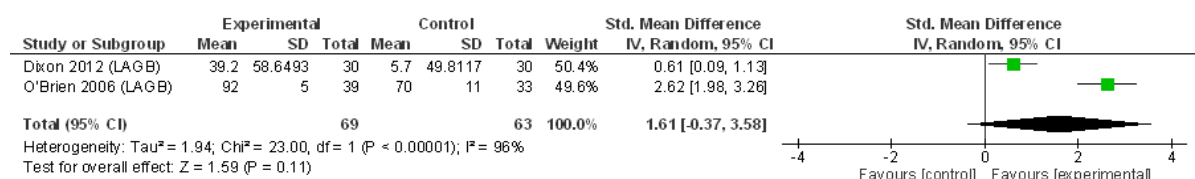


Abbildung 18 Körperliche Rollenfunktion, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre

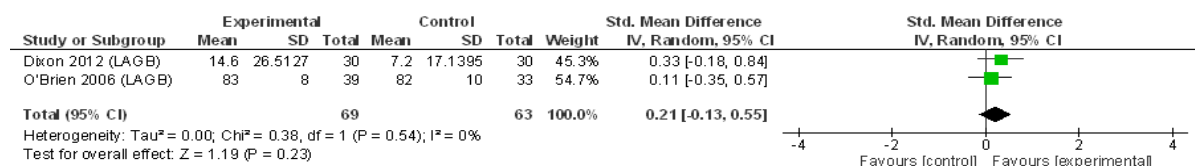


Abbildung 19 Körperliche Schmerzen, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre

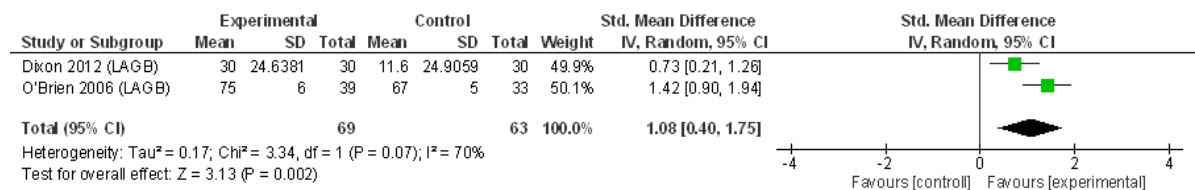


Abbildung 20 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre

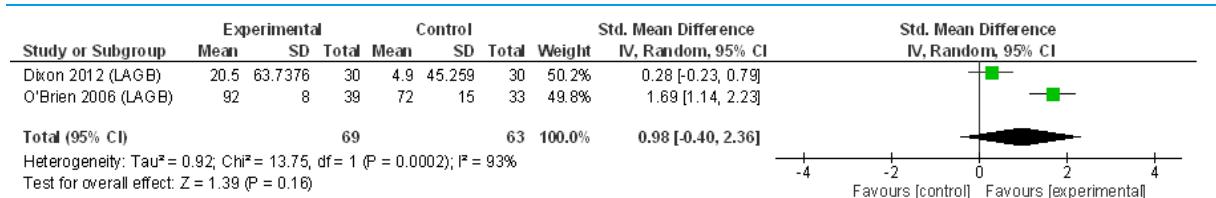


Abbildung 21 Emotionale Rollenfunktion, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre

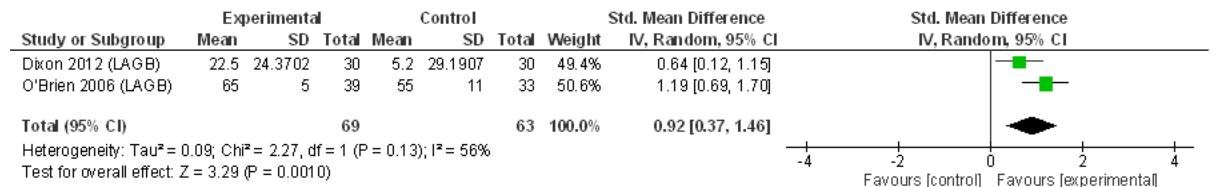


Abbildung 22 Vitalität, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre

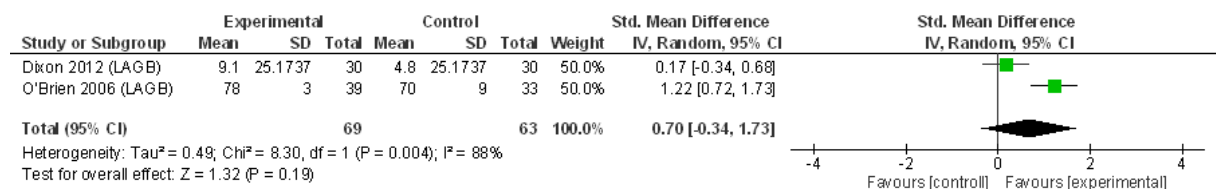


Abbildung 23 Psychisches Wohlbefinden, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre

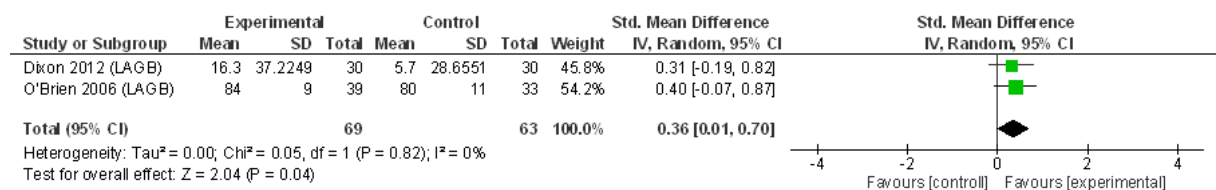


Abbildung 24 Soziale Funktionsfähigkeit, Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre

Metaanalysen zu den 8 Dimensionen des SF36, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre

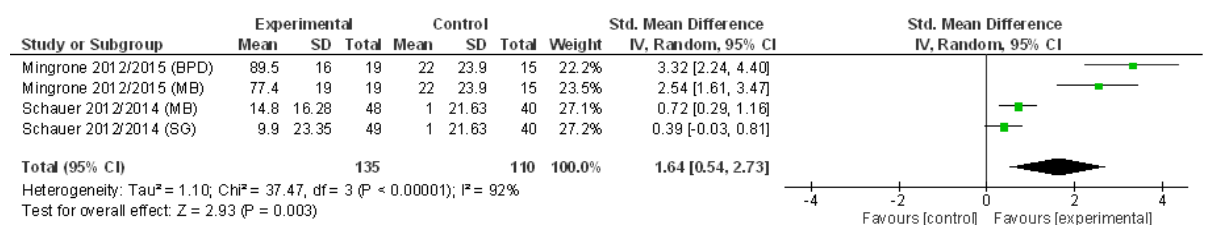


Abbildung 25 Körperliche Funktionsfähigkeit, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre

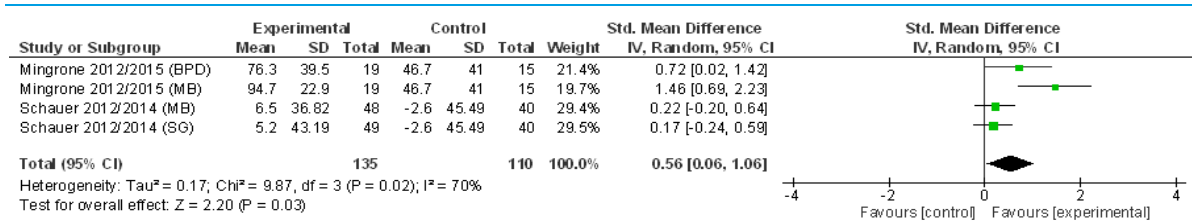


Abbildung 26 Körperliche Rollenfunktion, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre

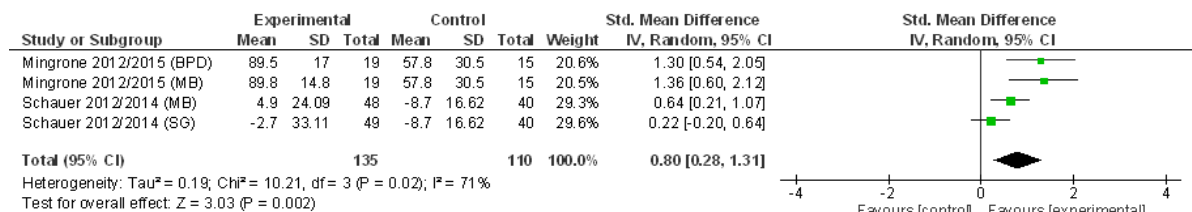


Abbildung 27 Körperliche Schmerzen, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre

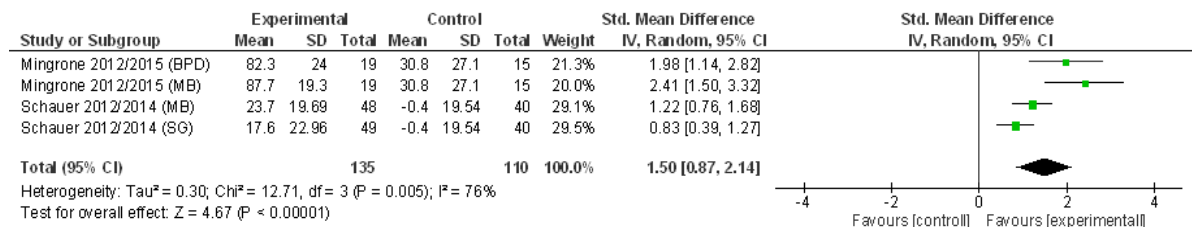


Abbildung 28 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre

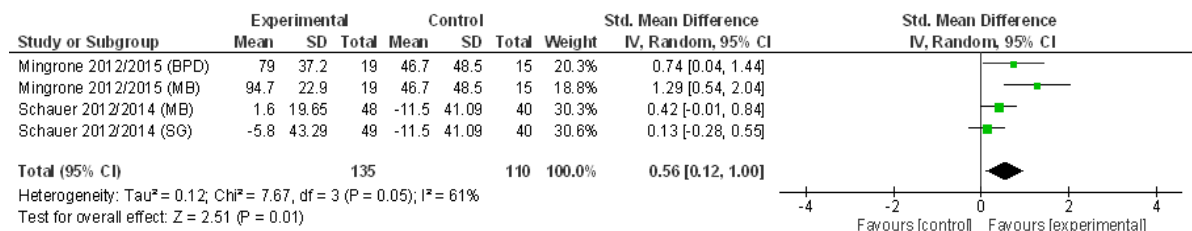


Abbildung 29 Emotionale Rollenfunktion, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre

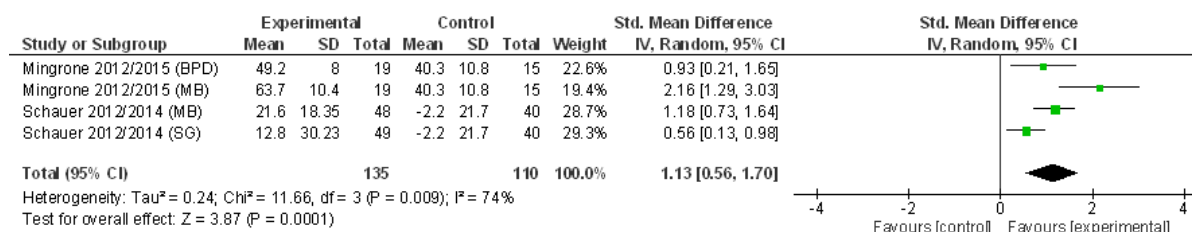


Abbildung 30 Vitalität, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre

Adipositas-Chirurgie – Stand: 13.03.2017
Ergebnisse

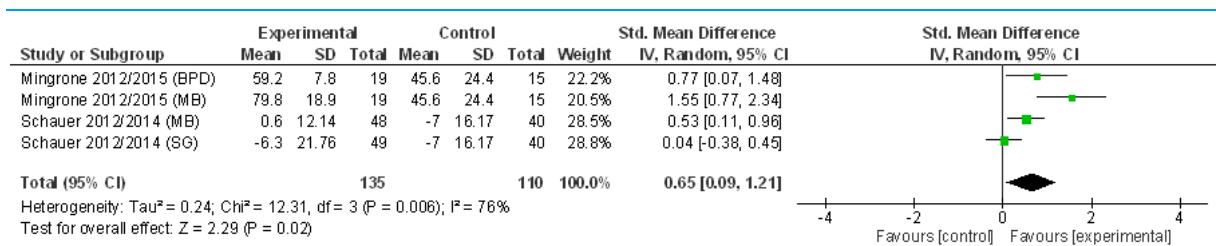


Abbildung 31 Psychisches Wohlbefinden, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre

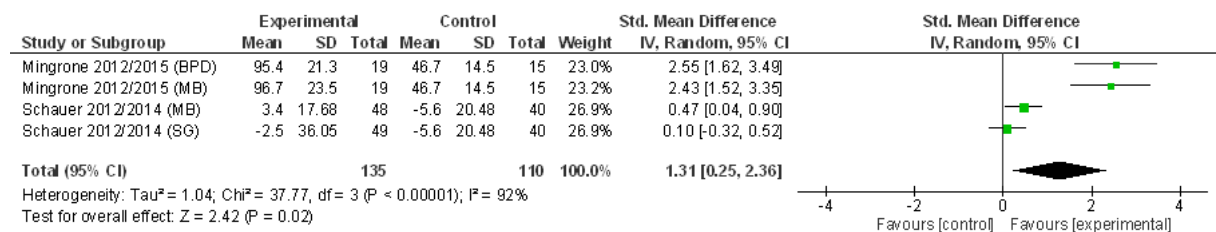


Abbildung 32 Soziale Funktionsfähigkeit, Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre

Bei 4 von 6 Studien, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem SF 36-Fragebogen erhoben, wurden Ergebnisse zu allen 8 Dimensionen des Fragebogens berichtet. 2 der 4 Studien, die in die Analyse eingingen, liefern Ergebnisse zum Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren, die anderen 2 Studien liefern Ergebnisse zum Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren. Eine qualitative Auswertung der Ergebnisse aus den Metaanalysen zu den 8 Dimensionen des SF36 (Abbildungen 17-32) ist in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Qualitative Auswertung der Ergebnisse zu den 8 Dimensionen des SF36

Dimension des SF36	Beobachtungszeitraum 1-2 Jahre	Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre
körperliche Funktionsfähigkeit	+	+
körperliche Rollenfunktion	+/-	+
körperliche Schmerzen	+/-	+
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	+	+
emotionale Rollenfunktion	+/-	+
Vitalität	+	+
psychisches Wohlbefinden	+/-	+
soziale Funktionsfähigkeit	+	+
+: statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie		
+/-: kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Adipositas-Chirurgie und konservativer Therapie		

Für den Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren findet sich in 4 von 8 Dimensionen des SF 36-Fragebogens ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Adipositas-Chirurgie. Für den

Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren findet sich in allen Dimensionen des SF 36-Fragebogens ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Adipositas-Chirurgie.

Insbesondere die Studien, die Ergebnisse zum Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren liefern (Schauer 2012/2014 [66, 67], Mingrone 2012/2015 [46, 47]), weisen jedoch ein hohes Verzerrungspotential auf, das einerseits durch ein nicht gewährleistetes ITT-Prinzip, andererseits durch eine nicht ergebnisunabhängige Berichterstattung – der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erst für die 3- bzw. 5-Jahresdaten neu eingeführt – verursacht wird. Dies führt zu einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum mittelfristigen Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren.

Bezüglich der Lebensqualitätsfragebögen, die in den Studien von Halperin 2014 [28] und Ding 2015 [21] bei Patienten mit Typ-2-Diabetes über einen kurzfristigen Beobachtungszeitraum von 1 Jahr angewendet wurden (**PAID-Fragebogen, Barriers to being active, EQ-5D index, IWQOL**), findet sich nur in der Studie von Halperin 2014 [28] ein statistisch signifikanter Vorteil der Adipositas-Chirurgie bezüglich Veränderung nach 12 Monaten für die Summenscores der Fragebögen Barriers to being active und IWQOL (Barriers to being active: $p < 0,05$ gemäß Publikation; IWQOL: $p < 0,01$ gemäß Publikation) – Analysen zu einzelnen Items oder Dimensionen dieser Fragebögen wurden nicht berichtet. Für alle anderen Fragebögen zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsgruppen für die berichteten Summenscores. Die Daten wurden nicht tabellarisch dargestellt.

Insgesamt zeigt sich über alle Analysen hinweg für 4 von 8 Lebensqualitäts-Dimensionen des SF36 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Adipositastherapie. Der in den kurzfristigen Daten gesehene Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie setzt sich in den mittelfristigen Daten fort. Die mittelfristigen Daten zeigen auch für die anderen 4 Dimensionen des SF36 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie. Allerdings beruhen die Ergebnisse für den kurzfristigen Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren auf Daten aus lediglich 2 Studien, davon 1 mit hohem Verzerrungspotential. Auch für den mittelfristigen Beobachtungszeitraum von 3-5 Jahren beruhen die Ergebnisse auf Daten aus lediglich 2 (anderen) Studien, beide mit hohem Verzerrungspotential.

5.3.7 Ergänzende Daten zum Absetzen der Medikation

Ergebnisse zum Endpunkt Absetzen der Medikation liegen aus 7 von 10 eingeschlossenen Studien vor.

In Tabelle 29 sind die Ergebnisse zum Absetzen der Medikation dargestellt. Dieser Endpunkt wurde in den Publikationen nicht einheitlich beschrieben, es fanden sich zumeist nur Angaben dazu, wie viele Medikamente zu den Messzeitpunkten genommen wurden. Die detaillierten Berechnungen, die zum Datenpool für den Endpunkt „Absetzen der Medikation“ führten, finden sich im Anhang 10.4.

Bei der Darstellung der Ergebnisse geht es nur darum, einen qualitativen Überblick zu geben. Einerseits ist davon auszugehen, dass in den unterschiedlichen Studien in den einzelnen Medikamentengruppen sehr unterschiedliche Medikamente zusammengefasst wurden. Hinzu kommt, dass die Ergebnisse nicht auf Originaldaten zum Absetzen der Medikation beruhen, sondern eigene Berechnungen notwendig waren, um diesen Endpunkt darstellen zu können. Von daher wurde darauf verzichtet, weitere Analysen, z.B. eine worst-case-Analyse, durchzuführen. Ebenso wurde davon abgesehen, Daten von Studien, die nach Abschnitt 4.3.2. (Umgang mit drop outs) hätten ausgeschlossen werden müssen, nicht zu berücksichtigen. Schließlich wurde auch auf die Bewertung des Verzerrungspotentials der Endpunkte verzichtet.

Bei dem qualitativen Ergebnis steht „Vorteil“ für „Absetzen von Medikation häufiger“ (bei Anzahl Patienten bzw. Anzahl von Medikamenten). Wenn in der Tabelle nicht anders angegeben ist, handelt es sich bei den Daten für die einzelnen Gruppen um Raten (n/N).

Tabelle 29: Absetzen der Medikation

Studie	Medikamenten-Gruppe	Adipositaschirurgisches Verfahren		Konservatives Verfahren		Effekt (qualitativ)
		Baseline n/N (%)	Absetzen n/N (%) [drop-outs]	Baseline n/N (%)	Absetzen n/N (%) [drop-outs]	
Courcoulas 2014/2015 (1- und 3-J.-Daten)	• Insulin (n. 1 Jahr)	MB 12/24 (50) LAGB 8/22 (36,4)	MB 7/24 (29)* [0] LAGB: 0* [0]	6/23 (26,1)	0* [0]	MB: Vorteil zugunsten Chirurgie LAGB: kein Gruppen-Unterschied
	• Antihypert. Med. (nach 1 Jahr)	k. A.	nicht berechenbar, da Bezugsgrößen fehlen	k. A.	nicht berechenbar, da Bezugsgrößen fehlen	nicht berechenbar
	• Diabetes-Med. nach 1 Jahr:	MB 24/24 LAGB 20/22	MB 14/24 (58)* [0] LAGB 6/22 (27)* [0]	22/23	0* [0]	nach 1 und 3 Jahren: Vorteil zugunsten Chirurgie (MB, LAGB)
	nach 3 Jahren:	MB: 20/20 ^a LAGB: 19/21 ^a	MB: 13/18 (72) [6] ^b LAGB: 7/20 (35) [2] ^b	20/20 ^a	0/14 [9] ^b	
Ding 2015 (1-J.-Daten)		(keine numer. Daten, Werte aus Abb.2D bzw. Suppl. Abb. 1A und B)	(keine numer. Daten, Werte aus Abb.2D bzw. Suppl. Abb. 1A und B)	(keine numer. Daten, Werte aus Abb.2D bzw. Suppl. Abb. 1A und B)	(keine numer. Daten, Werte aus Abb.2D bzw. Suppl. Abb. 1A und B)	
	Diabetes-Med. (Anzahl)	MW (SD): 2,5 (0,2)	MW: 0,9*	MW (SD): 2,2 (0,2)	MW: 0,1*	Vorteil zugunsten Chirurgie
	Antihypert. Med. (Anzahl)	MW (SD): 1,2 (0,2)	MW: 0*	MW (SD): 1,4 (0,3)	MW: 0,1*	Vorteil zugunsten kons. Therapie
	Lipidsenk. Med. (Anzahl)	MW (SD): 1,0 (0,1)	MW: 0,3*	MW (SD): 0,8 (0,1)	MW: 0*	Vorteil zugunsten Chirurgie
Dixon 2008 (2-J.-Daten)	Insulin	1/30 ^c	1/30 ^c (3)* [1, Imputation]	0/30 ^c	-3/30 ^c (-10)* [4, Imputation]	Vorteil zugunsten Chirurgie
	Diabetes-Med.	28/30 ^c	24/30 ^c (80)*	26/30 ^c	4/30 ^c (13)*	Vorteil zugunsten Chirurgie

Studie	Medikamenten-Gruppe	Adipositaschirurgisches Verfahren		Konservatives Verfahren		Effekt (qualitativ)
		Baseline n/N (%)	Absetzen n/N (%) [drop-outs]	Baseline n/N (%)	Absetzen n/N (%) [drop-outs]	
	Antihypert. Med.	20/29	[1, Imputation] 14/29 (48)* [1]	15/26	[4, Imputation] 0/26* [4]	Vorteil zugunsten Chirurgie
	Lipidsenk. Med.	12/29	8/29 (28)* [1]	8/26	1/26 (4)* [4]	Vorteil zugunsten Chirurgie
Dixon 2012 (2-J.-Daten)	Diabetes-Med. Antihypert. Med. Lipidsenk. Med.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	nicht berechenbar; als narrative Angabe in Publik. keine statist. signif. Unterschiede zwischen den Gruppen
Halperin 2014 (1-J.-Daten)		(keine numer. Daten, Werte aus Abb. 2D bzw. Suppl. Abb. 1A und B)	(keine numer. Daten, Werte aus Abb. 2D bzw. Suppl. Abb. 1A und B)	(keine numer. Daten, Werte aus Abb. 2D bzw. Suppl. Abb. 1A und B)	(keine numer. Daten, Werte aus Abb. 2D bzw. Suppl. Abb. 1A und B)	
	Diabetes-Med. (Anzahl)	MW (SD): 2,3 (0,2)	MW: 0,8*	MW (SD): 1,8 (0,2)	MW: -0,2*	Vorteil zugunsten Chirurgie
	Antihypert. Med. (Anzahl)	MW (SD): 1,6 (0,2)	MW: 0,9*	MW (SD): 1,2 (0,2)	MW: 0*	Vorteil zugunsten Chirurgie
	Lipidsenk. Med. (Anzahl)	MW (SD): 0,9 (0,2)	MW: 0,5*	MW (SD): 0,8 (0,1)	MW: 0,2*	Vorteil zugunsten Chirurgie
Mingrone 2012/2015 (2- und 5-J.-Daten)	- Diabetes-Med. nach 2 Jahren: nach 5 Jahren: - Antihypert. Med. nach 2 Jahren: - nach 5 Jahren:	MB: 100%, BPD: 100% MB: 100%, BPD: 100%	MB 100% BPD: 100% MB 79%*, BPD 95%*	100% 100%	0% 0%*	<u>nach 2 und 5 Jahren:</u> Vorteil zugunsten Chirurgie (MB, BPD)
		k. A.	MB 80% BPD: 85%	k. A.	70%	<u>nach 2 Jahren:</u> Vorteil zugunsten Chirurgie (MB, BPD)
		k. A.	nicht berechenbar, da Baselinedaten fehlen	k. A.	nicht berechenbar, da Baselinedaten fehlen	<u>nach 5 Jahren:</u> nicht berechenbar
Schauer 2012/2014 (1- und 3 J.-Daten)	- Insulin nach 1 Jahr - nach 3 Jahren - Diabetes-Med. (Anzahl) nach 1 Jahr - nach 3 Jahren - Antihypert. Med. (nach 1 Jahr) - Lipidsenk. Med. (nach 1 Jahr) - Kardiovask. Med. (Anzahl) (beinhaltet anti-hypert.+lipidsenk. Medikation) nach 3 Jahren	MB 23/50 (46) SG 22/49 (45)	MB 21/49 (43)* [1] SG 18/49 (37)* [1]	21/41 (51)-> 9 drop-outs	6/39 (15)* [11]	<u>nach 1 und 3 Jahren:</u> Vorteil zugunsten Chirurgie (MB, SG)
		MB 23/50 (46) SG 22/49 (45)	MB: 20/48 (42)* [2] SG: 18/49 (37)* [1]	21/41 (51)-> 9 drop-outs	-1/40 (-3)* [10]	
		MB: MW 2,6 SG: MW 2,4	MB: MW 2,3* SG: MW 1,5*	MW 2,8	MW -0,2*	<u>nach 1 und 3 Jahren:</u> Vorteil zugunsten Chirurgie (MB, SG)
		MB MW 2,6 SG MW 2,4	MB: MW 2,12* SG: MW 1,38*	MW 2,8	MW 0,2*	
		MB 39/50 (78) SG 33/49 (67)	MB 23/49 (47)* [1] SG 20/49 (41)* [1]	31/41 (76)-> 9 drop-outs	1/39 (3)* [11]	<u>nach 1 Jahr:</u> Vorteil zugunsten Chirurgie (MB, SG)
		MB 43/50 (86) SG 38/49 (78)	MB 30/49 (61)* [1] SG 19/49 (39)* [1]	34/41 (83)-> 9 drop-outs	-2/39 (-9)* [11]	Vorteil zugunsten Chirurgie (MB, SG)
		MB:MW (SD): 2,73(1,32) SG: MW (SD): 2,18 (1,09)	MB: MW 1,77* SG: MW 0,83*	MW (SD) 2,70 (1,22)	MW 0,07*	<u>nach 3 Jahren:</u> Vorteil zugunsten Chirurgie (MB, SG)
* eigene Berechnung, s. Anhang 10.4 a Nenner laut Angaben mit 3-Jahres-Daten von Courcoulas et al. (Courcoulas 2015 [14]); Nenner entspricht nicht den randomisierten Patienten b Drop-outs bezogen auf Anzahl randomisierter Patienten c keine Angabe des Nenners in Publikation; Annahme, dass bei Durchführung einer Imputation der Nenner der Anzahl randomisierter Patienten entspricht						

Für 22 Vergleiche zeigte sich ein Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie, für 1 Vergleich ein Vorteil der konservativen Therapie und für 4 Vergleiche kein Unterschied zwischen Adipositas-Chirurgie und konservativer Therapie.

Insgesamt zeigt sich beim Endpunkt Absetzen der Medikation in der qualitativen Analyse ein Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie. Zu beachten ist, dass Grundlage für die Analyse eigene Berechnungen sind, dass Studien mit hohen drop-out-Raten mit berücksichtigt wurden und dass hier ferner jeglicher numerischer Unterschied unabhängig von statistischer Signifikanz als „Vorteil“ gewertet wurde.

5.3.8 Ergebnisse zum Schaden

Aus methodischen Gründen wurden die Ergebnisse zu Schadensaspekten einer rein qualitativen Betrachtungsweise unterzogen. Zum einen waren die Daten für einige Endpunkte (Mortalität, Spätkomplikationen des Diabetes mellitus) nur schwierig zu interpretieren, da nur wenige Ereignisse in zudem wenigen Studien berichtet wurden. Zum anderen war es für die unerwünschten Ereignisse aufgrund der heterogenen Darstellung in den einzelnen Studien notwendig, eine eigene Einordnung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vorzunehmen.

Um zumindest einen Eindruck über die Datenlage zu vermitteln, wurden auch die Daten der Studien eingeschlossen, deren Drop-out-Rate über den zuvor festgelegten Grenzen lag (siehe Abschnitt 4.3.2). Aufgrund der rein qualitativen Betrachtungsweise wurde in diesem Kapitel auch auf die Bewertung des Verzerrungspotentials der Endpunkte verzichtet. Grundsätzlich muss insbesondere für die Daten zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen von einer hohen Verzerrung ausgegangen werden.

5.3.8.1 Spätkomplikationen des Diabetes Mellitus

Was den Endpunkt Spätkomplikationen des Diabetes mellitus betrifft, so ist es als Vorteil eines Verfahrens anzusehen, wenn Spätkomplikationen des Diabetes mellitus verhindert werden.

Daten zum Endpunkt Spätkomplikationen eines Diabetes mellitus sind nur aus 7 der 10 für die Nutzenbewertung identifizierten Studien zu erwarten, da nur 7 Studien primär Patienten mit einem Diabetes mellitus einschlossen. Daten zu diesem Endpunkt finden sich explizit nur in 2 von 7 Studien (Schauer 2012/2014 [66, 67], Mingrone 2012/2015 [46, 47]) zum mittelfristigen Nachbeobachtungszeitraum von 3 bzw. 5 Jahren. Die Patienten beider Studien zeichneten sich dadurch aus, dass der Diabetes mellitus schon seit einigen Jahren bestand. In Tabelle 30 sind die Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 30: Spätkomplikationen des Diabetes mellitus

Studie	Parameter	Adipositas-chirurg. Verfahren n/N	Konservatives Verfahren n/N
Mingrone 2012/2015 (5-Jahres-Daten)	KHK Retinopathie Nephropathie Neuropathie	MB 0/19, BPD 0/19 MB 0/19, BPD 0/19 MB 1/19, BPD 0/19 MB 0/19, BPD 0/19 insgesamt MB 1/19, BPD 0/19	MT 1/15 (Herzinfarkt) MT 1/15 MT 1/15 MT 2/15 insgesamt MT 4 ⁵⁵ /15
Schauer 2012/2014 (3-Jahres-Daten)	Schlaganfall Retinopathie Nephropathie Fußulkus	MB 0/50, SG 1/49 MB 1/50, SG 2/49 MB 7/50, SG 5/49 MB 2/50, SG 1/49 insgesamt MB 10/50, SG 9/49	IMT 0/43 IMT 0/43 IMT 4/43 IMT 0/43 insgesamt MT 4/43

Während in der Studie von Mingrone 2012/2015 [46, 47] bei mehr Patienten der konservativen Gruppe Spätkomplikationen eines Diabetes mellitus auftraten als in der chirurgischen Gruppe (konservative Gruppe: 4 Patienten; chirurgische Gruppe: 1 bzw. 0 Patienten), fand sich bei Schauer 2012/2014 [66, 67] ein umgekehrtes Bild. Hier traten mehr Spätkomplikationen eines Diabetes mellitus in der

⁵⁵ auf Patientenbasis n=4, da 2 Ereignisse in 1 Patienten stattgefunden haben

chirurgischen Gruppe auf als in der konservativen Gruppe (konservative Gruppe: 4 Patienten; chirurgische Gruppe: 10 bzw. 9 Patienten). Jedoch ist die kleine Ereigniszahl zu beachten.

Auch in der Gesamtschau sind die Ergebnisse nur schwer interpretierbar, da nur die Daten aus 2 Studien mit kleiner Ereigniszahl vorliegen.

5.3.8.2 Mortalität (perioperativ und gesamt)

Angaben zur Mortalität fanden sich in 5 von 10 eingeschlossenen Studien (s. Tabelle 31). Dabei trat nur in 2 Studien (3 Vergleichen) das Ereignis Tod auf.

Tabelle 31: Daten zur Mortalität

Studie	Adipositaschirurgisches Verfahren n/N (%)	Konservatives Verfahren n/N (%)
Typ-2-Diabetes mellitus		
Courcoulas 2014 und 2015 (1- und 2-/3-Jahres-Daten)	MB: 0/22 LAGB: 0/20	LWLI: 0/22
Ikramuddin 2013 (1-Jahres-Daten)	MB: 0/57	LS/IMM: 0/57
Ikramuddin 2015 (2-Jahres-Daten)	MB: 0/56	LS/IMM: 1/54 (2) (wegen Pankreaskrebs)
Mingrone 2012 (2-Jahres-Daten)	MB: 0/19 BPD: 0/19	MT: n. b.
Mingrone 2015 (5-Jahres-Daten)	MB: 0/19 BPD: 0/19	MT: 1/15 (7) (wegen Myokardinfarkt)
Schauer 2012 und 2014 (1- und 3-Jahres-Daten)	MB: 0/50 SG: 0/49	IMT: 0/41
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)		
Dixon 2012	LAGB: 0/30	CON: 0/30

Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist sehr eingeschränkt, da es sich um sehr seltene Ereignisse in nur wenigen Studien handelt. Maximal wurde 1 Todesfall pro Behandlungsgruppe berichtet. Dies könnte damit zusammenhängen, dass einerseits die Beobachtungsdauer, andererseits die Fallzahl in den Studien nicht ausreichend war, um Unterschiede in harten Endpunkten wie Mortalität zu detektieren.

Zudem sind die Daten auch schwierig interpretierbar wegen der hohen drop-out-Rate bei Mingrone 2012/2015 [46, 47].

5.3.8.3 (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Alle 10 eingeschlossenen Studien liefern Daten zum Endpunkt (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse. Von den 10 Studien wurde in 7 Studien eine Unterscheidung in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) vorgenommen (Ikramuddin 2013/2015 [33, 34], Courcoulas 2014/2015 [14, 15], Schauer 2012/2014 [66, 67], Ding 2015 [21], Halperin 2014 [28], Dixon 2012 [23], Feigel-Guiller 2015 [25]). Bei Ikramuddin 2013/2015 [33, 34] und Schauer 2012/2014 [66, 67] erfolgte eine Unterscheidung nur für die 1-Jahres-Daten und nicht mehr für die Follow-Up-Daten, was eine Zusammenführung und Interpretation der Daten aus den verschiedenen Beobachtungsperioden erschwert.

Über Untersuchungen zu einem möglichen Nährstoffmangel berichten 3 Studien von 5, bei denen ein adipositaschirurgisches Verfahren mit einer malabsorptiven Komponente angewendet wurde (Ikramuddin 2013/2015 [33, 34], Schauer 2012/2014 [66, 67], Mingrone 2012/2015 [46, 47]). 2 Studien berichten Frakturen (Ikramuddin 2013/2015 [33, 34], Schauer 2012/2014 [66, 67]), 2 Studien Spätkomplikationen eines Diabetes mellitus (Schauer 2012/2014 [66, 67], Mingrone 2012/2015 [46, 47]).

Bei der **Bewertung eines möglichen Schadens** der Adipositas-Chirurgie stellt sich das Problem, dass wie oben festgestellt in Studien teilweise keine Graduierung in SUE/UE vorgenommen wurde. In Studien mit durchgeführter Graduierung kann die Einordnung als SUE bzw. UE teilweise inhaltlich nicht nachvollzogen werden, was häufig auch an einer nicht ausreichend detaillierten Darstellung in den Publikationen liegt. Eine ausführliche Tabelle mit allen extrahierten unerwünschten Ereignissen (SUE und UE) aus den Studien findet sich im Anhang 10.5. Aus dieser Tabelle wird u.a. deutlich, wie unterschiedlich detailliert unerwünschte Ereignisse in den Studien berichtet wurden. Aufgrund dieser Heterogenität erscheint eine quantitative Analyse nicht sinnvoll, um valide Aussagen daraus ableiten zu können.

Für eine qualitative Analyse der unerwünschten Ereignisse wurde in einem ersten Schritt nach den Empfehlungen zum Berichten von Komplikationen der Adipositas-Chirurgie in Brethauer 2015 [9] eine eigene Einordnung der unerwünschten Ereignisse aus den Studien durchgeführt. In Tabelle 33 sind die unerwünschten Ereignisse dargestellt, die als SUE, „unklar“ oder „related?“ eingeordnet wurden (Angaben kursiv). „Unklar“ bedeutet, dass die Ausprägung des UEs nicht sicher bestimmt werden und daher eine Einordnung als SUE nicht sicher vorgenommen werden kann; potentiell könnte jedoch ein SUE vorliegen. „Related?“ bedeutet, dass potentiell ein SUE vorliegen könnte, wenn man jedoch nach einem möglichen Zusammenhang mit der (Vergleichs-)Intervention sucht, eine Herleitung nicht direkt auf der Hand liegt. In der Spalte „Differenz“ ist soweit möglich auf Ereignisebene die Differenz in der Häufigkeit von SUE oder unklaren Ereignissen berechnet. Das (A) bzw. (K) dahinter in Klammern gibt an, dass sich entweder ein Ergebnis zuungunsten der Adipositas-Chirurgie (A) oder zuungunsten der konservativen Therapie (K) findet. Die Ergebnisse aus Tabelle 33 wurden in Tabelle 32 in eine qualitative Analyse der Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich SUE überführt. Spalte 2 und 3 der Tabelle 32 stellen dabei die qualitativen Ergebnisse aus den Publikationen/Studien mit Unterscheidung in SUE/UE (Daten aus ausführlicher Tabelle zu SUE/UE in den Studien, Anhang 10.5) und der eigenen Zuordnung als SUE nach Brethauer 2015 [9] gegenüber. Die eigene Einordnung ermöglicht eine Plausibilisierung der Ergebnisse, die sich rein aus den Angaben in den Studienpublikationen ergibt.

Im Ergebnis zeigt sich in der qualitativen Analyse der Studien mit erfolgter Graduierung ein gehäuftes Auftreten von SUE zuungunsten der Adipositas-Chirurgie (in 5 von 7 Studien gehäuftes Auftreten von SUE in chirurgischer Gruppe, in 2 Studien Auftreten von SUE in beiden Gruppen gleich). Dieses Ergebnis spiegelt sich in der Analyse mit eigener Einordnung der unerwünschten Ereignisse wider.

Der Übersichtlichkeit halber ist die Tabelle mit der qualitativen Analyse der Ergebnisse zu SUE (Tabelle 32) der Datenextraktionstabelle zu SUE/UE (Tabelle 33) vorangestellt.

Tabelle 32: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), qualitative Analyse

Studie	Publikationen/Studien mit Unterscheidung SUE/UE	eigene Einordnung als SUE nach Brethauer 2015 [9] ⁵⁶
Adipositasassoziierte Komorbiditäten		
O'Brien 2006 (2-Jahres-Daten)	NA	gehäuftes Auftreten SUE in chirurgischer Gruppe
Typ-2-Diabetes mellitus		
Courcoulas 2014 (1-Jahres-Daten) Courcoulas 2015 (2-/3-J.-Daten)	gehäuftes Auftreten SUE in chirurgischer Gruppe	Auftreten von SUE in beiden Gruppen gleich
Ding 2015 (1-Jahres-Daten)	gehäuftes Auftreten SUE in chirurgischer Gruppe	gehäuftes Auftreten SUE in konservativer Gruppe (Unterschied 1 event)
Dixon 2008 (2-Jahres-Daten)	NA	gehäuftes Auftreten SUE in chirurgischer Gruppe
Halperin 2014 (1-Jahres-Daten)	gehäuftes Auftreten SUE in chirurgischer Gruppe	gehäuftes Auftreten SUE in chirurgischer Gruppe (Unterschied 1 event)
Ikramuddin 2013 (1-J.-Daten) Ikramuddin 2015 (2-J.-Daten)	Unterscheidung SUE/UE nur für 1-Jahres-Daten: gehäuftes Auftreten SUE in chirurgischer Gruppe	gehäuftes Auftreten SUE in chirurgischer Gruppe
Mingrone 2012 (2-J.-Daten) Mingrone 2015 (5-J.-Daten)	NA	gehäuftes Auftreten SUE in chirurgischer Gruppe (Unterschied 1 event)
Schauer 2012 (1-Jahres-Daten) Schauer 2014 (3-Jahres-Daten)	Unterscheidung SUE/UE nur für 1-Jahres-Daten: deutlich gehäuftes Auftreten SUE in chirurgischer Gruppe	deutlich gehäuftes Auftreten SUE in chirurgischer Gruppe
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)		
Dixon 2012 (2-Jahres-Daten)	Auftreten von SUE in beiden Gruppen gleich	gehäuftes Auftreten SUE in chirurgischer Gruppe
Feigel-Guiller 2015 (3-J.-Daten)	Auftreten von SUE in beiden Gruppen gleich	gehäuftes Auftreten SUE in chirurgischer Gruppe
Überblick	In 5 von 7 Studien gehäuftes Auftreten von SUE in chirurgischer Gruppe In 2 Studien Auftreten von SUE in beiden Gruppen gleich	In 8 von 10 Studien gehäuftes Auftreten von SUE in chirurgischer Gruppe In 3 Studien Unterschied nur 1 event In 1 Studie Auftreten von SUE in beiden Gruppen gleich In 1 Studie Auftreten von SUE in konservativer Gruppe gehäuft (Unterschied nur 1 event)

⁵⁶ In der vorliegenden Tabelle nur Analyse der SUEs, die nach den Angaben in den Publikationen relativ eindeutig nach dem Schema von Brethauer 2015 [9] als SUE eingeordnet werden konnten

Tabelle 33: Unerwünschte Ereignisse in den Studien mit Einordnung in SUE nach Brethauer 2015 [9]

Studie	UE	Adipositaschirurgisches Verfahren (Intervention) n/N (%)	Konservatives Verfahren (Vergleichsintervention) n/N (%)	Differenz n
Anmerkungen				
Adipositas-chirurg. Verfahren				
Adipositasassoziierte Komorbiditäten				
O'Brien 2006 (2-Jahres-Daten) n = Anzahl der Patienten LAGB		- posteriorer Prolaps (-> lap. Revision): 4/39 (10) SUE - akute Cholezystitis (-> lap. Cholezystektomie): 1/39 (2,6) SUE? related?	- akute Cholezystitis (-> lap. Cholezystektomie): 4/31 (13) SUE? related?	<u>insgesamt:</u> SUE: 10% (A)
Typ-2-Diabetes mellitus				
Courcoulas 2014 (1-J.-Daten) Courcoulas 2015 (2-/3-J.Daten) n = Anzahl der Ereignisse; keine patientenbezogenen Angaben MB und LAGB	- Hospitalisation wegen Schwindel und Hypertonus unklar	<u>nach 1 Jahr:</u> MB: LAGB: k. A. k. A. <u>nach 3 Jahren:</u> MB: LAGB: 0/20, 1/21 (4,8)	<u>nach 1 Jahr:</u> k. A. <u>nach 3 Jahren:</u> 0/20	<u>insgesamt:</u> Unklar: 4,8% (A)
Ding 2015 n = Anzahl der Ereignisse; keine patientenbezogenen Angaben LAGB		berücksichtigte Patienten=18 - 1x OP wg. Syringomyelie related?	berücksichtigte Patienten=22 - 1x KHK -> koronarer Bypass SUE	<u>insgesamt:</u> SUE: 1 (K)
Dixon 2008 n = Anzahl der Ereignisse; keine patientenbezogenen Angaben LAGB		berücksichtigte Patienten=30 - 2 LAGB-Pouch-Dilatation-> Revision/Repositionierung SUE - 1 persistierende Regurgitation -> Bandentfernung SUE	berücksichtigte Patienten=30 - 1 multiple hypoglykämische Episoden unklar - 1 Krankenhauseinweisung wegen Angina und TIA SUE	<u>insgesamt:</u> SUE: 2 (A) Unklar: 1 (K)
Halperin 2014 n = Anzahl der Ereignisse; keine patientenbezogenen Angaben MB		berücksichtigte Patienten=19 - KHK -> koronarer Bypass SUE - neue Brustkrebs-Diagnose related? - exazerbierte Depression mit Suizid-Versuch related? - Hüft-Arthroplastik related?	berücksichtigte Patienten=19 - 3 Patienten Präsynkopen unklar	<u>insgesamt:</u> SUE: 1 (A) Unklar: 3 (K)

Studie	UE	Adipositaschirurgisches Verfahren (Intervention) n/N (%)	Konservatives Verfahren (Vergleichsintervention) n/N (%)	Differenz n
Anmerkungen				
Adipositas-chirurg. Verfahren				
		(keine genauen Zahlenangaben, es wird jeweils 1 Ereignis angenommen)		
Ikramuddin 2013 (1-Jahres-Daten) Ikramuddin 2015 (2-Jahres-Daten)	- Postoperative Komplikationen Anastomosenneck SUE Wundinfektion, Wundhämatom unklar	nach 1 Jahr (n=57) im 2. Jahr (n=56) 2 ⁵⁷ -- 2 --	nach 1 Jahr (n=57) im 2. Jahr (n=54) NA -- NA --	nach 2 Jahren, insgesamt: SUE: 5 (A) Unklar: 4 (A)
n = Anzahl der Ereignisse; keine patientenbezogenen Angaben	- Späte OP-Komplikationen Striktur unklar blutendes Anastomosenukus SUE Gastritis im proximalen Pouch unklar Dünndarmobstruktion unklar	2 1 ⁵⁸ 1 1 -- 2 --	NA NA 1 (Anastomosenukus bei Pat., der eine OP woanders erhielt) NA NA	
MB	- Gastrointestinale Störung Diarrhoe, Abdominalschmerz unklar Duodenitis unklar akute Pankreatitis unklar Refluxösophagitis unklar	2 ⁵⁹ 2 0 -- 0 -- 0 3	0 ⁶³ 1 1 -- 1 2 2 ⁶⁴ --	
	- Neurologie related? (Bandscheibenvorfall, Hängefuß, Lähmung des 3. Kranialnerven, Bell-Lähmung)	2 ⁶⁰ 1 (Multiple Sklerose)	3 ⁶⁵ --	
	- Psychologisch (Selbstmordversuch) related?	0 --	1 1 (Depression)	
	- Kardiovaskulär	0 1 (tiefe Venenthrombose) SUE	0 1 (kongest. Herzinsuffizienz) unklar	

⁵⁷ für 1 Patienten mit Anastomosenneck schlossen die Komplikationen Sepsis, Schlaganfall, Beinamputation, Nierenversagen, anderes Organversagen, Koma und erhebliche Blutverlust-/Koagulationsstörung ein. Bei 1 Patienten führte das Leck zu einer laparoskopischen Reoperation (s. auch Ergebnisse zu Revisionsraten).

⁵⁸ in Publikation mit 1-Jahres-Daten 1 (hier dargestellt, da Festlegung, dass Basis für 1-Jahres-Daten die Publikation mit 1-Jahres-Daten ist), in Publikation mit 2-Jahres-Daten 2 (nach 1 Jahr), bei 2-Jahres-Daten keine Angabe ob blutendes Ulkus oder nicht

⁵⁹ in Publikation mit 1-Jahres-Daten 2 (hier dargestellt, da Festlegung, dass Basis für 1-Jahres-Daten die Publikation mit 1-Jahres-Daten ist), in Publikation mit 2-Jahres-Daten 4 (nach 1 Jahr)

⁶⁰ in Publikation mit 1-Jahres-Daten 2 (hier dargestellt, da Festlegung, dass Basis für 1-Jahres-Daten die Publikation mit 1-Jahres-Daten ist), in Publikation mit 2-Jahres-Daten 1 (nach 1 Jahr)

⁶³ in Publikation mit 1-Jahres-Daten 0 (hier dargestellt, da Festlegung, dass Basis für 1-Jahres-Daten die Publikation mit 1-Jahres-Daten ist), in Publikation mit 2-Jahres-Daten 1 (nach 1 Jahr)

⁶⁴ Wert aus Publikation mit 2-Jahres-Daten (hier Einsatz des Wertes aus Publikation mit 2-Jahres-Daten, da das Ereignis Refluxösophagitis in Publikation mit 1-Jahres-Daten nicht berichtet)

⁶⁵ in Publikation mit 1-Jahres-Daten 3 (hier dargestellt, da Festlegung, dass Basis für 1-Jahres-Daten die Publikation mit 1-Jahres-Daten ist), in Publikation mit 2-Jahres-Daten 1 (nach 1 Jahr)

Studie	UE	Adipositaschirurgisches Verfahren (Intervention) n/N (%)	Konservatives Verfahren (Vergleichsintervention) n/N (%)	Differenz n
Anmerkungen				
Adipositas-chirurg. Verfahren				
	- vaskulär (Zehenamputation) <i>SUE</i> - metabolisch - nicht-operatives Trauma (Verkehrsunfall) <i>related?</i> - Sturz <i>related?</i> - mit Fraktur - ohne Verletzung	1 -- 0 -- 1 2 ⁶¹ 3 1 ⁶² 1	0 -- 0 1 (diabetische Ketoazidose) <i>unklar</i> 2 1 ⁶⁶ -- 2 ⁶⁷ --	
Mingrone 2012 (2-J.-Daten) Mingrone 2015 (5-J.-Daten) n = Anzahl der Patienten; bei † überschritten sich Eisen- mangelanämie und Osteoporose in 1 Patientin MB und BPD	- Darmokklusion (mit Reoperation) <i>SUE</i> - Narbenhernie (mit Reoperation) <i>SUE</i> - transiente Nachtblindheit <i>unklar, related?</i> - Myokardinfarkt <i>SUE</i>	nach 2 Jahren: MB: BPD: 1 0 0 1 k. A. k. A. k. A. k. A. nach 5 Jahren: MB: BPD: 1/19 (5) 0 0 1/19 (5) 0 1/19 (5) 0 0	nach 2 Jahren: MT: NA NA k. A. 0 k. A. 1/15 (7) (mit Todesfolge) nach 5 Jahren: MT:	nach 5 Jahren, <u>insgesamt:</u> SUE: 1 (A)
Schauer 2012 (1-Jahres-Daten) Schauer 2014 (3-Jahres-Daten) n = Anzahl der Ereignisse, laut Publikation können Patienten mehr als 1 Ereignis gehabt haben MB und SG	nach 1 Jahr: - Hospitalisation <i>unklar</i> - Reoperation <i>SUE</i> - Transfusion <i>SUE</i> - GI-Leck <i>SUE</i> - transiente Niereninsuffizienz <i>unklar</i> - Arrhythmie/Palpitationen <i>unklar</i> - pleurale Effusionen <i>unklar</i> - Ketoazidose <i>unklar</i> - Pneumonie <i>unklar</i> - Hernie <i>unklar</i> - Anastomosens-Ulkus <i>unklar</i> nach 3 Jahren: Gastrointestinal	MB: 11/50 (22), SG: 4/49 (8) MB: 3/50 (6), SG: 1/49 (2) MB: 1/50 (2), SG: 1/49 (2) MB: 0/50, SG: 1/49 (2) MB: 1/50 (2), SG: 0/49 MB: 0/50, SG: 1/49 (2) MB: 0/50, SG: 1/49 (2) MB: 1/50 (2), SG: 0/49 MB: 2/50 (4), SG: 0/49 MB: 1/50 (2), SG: 0/49 MB: 4/50 (8), SG: 0/49	IMT: 4/43 (9) IMT: 0/43 IMT: 0/43 IMT: 0/43 IMT: 0/43 IMT: 2/43 (5) IMT: 0/43 IMT: 0/43 IMT: 0/43 IMT: 0/43 IMT: 0/43	nach 1 Jahr, <u>insgesamt:</u> SUE: 7 (A) Unklar: 30 (A) nach 3 Jahren, <u>insgesamt:</u> SUE: 4 (A) Unklar: 19 (A)

⁶¹ Wert aus Publikation mit 2-Jahres-Daten (hier Einsatz des Wertes aus Publikation mit 2-Jahres-Daten, da das Ereignis Fall in Publikation mit 1-Jahres-Daten nicht berichtet)

⁶² Wert aus Publikation mit 2-Jahres-Daten (hier Einsatz des Wertes aus Publikation mit 2-Jahres-Daten, da das Ereignis Fall in Publikation mit 1-Jahres-Daten nicht berichtet)

⁶⁶ Wert aus Publikation mit 2-Jahres-Daten (hier Einsatz des Wertes aus Publikation mit 2-Jahres-Daten, da das Ereignis Fall in Publikation mit 1-Jahres-Daten nicht berichtet)

⁶⁷ Wert aus Publikation mit 2-Jahres-Daten (hier Einsatz des Wertes aus Publikation mit 2-Jahres-Daten, da das Ereignis Fall in Publikation mit 1-Jahres-Daten nicht berichtet)

Studie	UE	Adipositaschirurgisches Verfahren (Intervention) n/N (%)	Konservatives Verfahren (Vergleichsintervention) n/N (%)	Differenz n
Anmerkungen				
Adipositas-chirurg. Verfahren				
	- Darmobstruktion <i>unklar</i> - Strikturen <i>unklar</i> - Ulkus <i>unklar</i> - Leck <i>SUE</i> - intraabdominelle Blutung <i>SUE</i> - Dumping Syndrom <i>unklar</i> Mikro-/Makrovaskulär - Schlaganfall <i>SUE</i> Nutritional und metabolisch - schwere Hypoglykämie, behandlungspflichtig <i>unklar</i> andere - Wundinfektion <i>unklar</i> - Hernie <i>unklar</i> - Pneumonie <i>unklar</i> - Krebs <i>related?</i>	MB: 1/50 (2), SG: 1/49 (2) MB: 1/50 (2), SG: 1/49 (2) MB: 4/50 (8), SG: 0/49 MB: 0/50, SG: 1/49 (2) MB: 2/50 (4), SG: 0/49 MB: 4/50 (8), SG: 1/49 (2) MB: 0/50, SG: 1/49 (2) MB: 1/50 (2), SG: 0/49 MB: 1/50 (2), SG: 0/49 MB: 3/50 (6), SG: 1/49 (2) MB: 2/50 (4), SG: 1/49 (2) MB: 2/50 (4), SG: 2/49 (4)	IMT: 1/43 (2) IMT: 0/43 IMT: 1/43 (2) IMT: 0/43 IMT: 0/43 IMT: 0/43 IMT: 0/43 IMT: 0/43 IMT: 1/43 (2) IMT: 0/43 IMT: 2/43 (5))	
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)				
Dixon 2012		berücksichtigte Patienten=30	berücksichtigte Patienten=30	<u>insgesamt:</u>
LAGB		- 2 elektive Arthroplastien (Schulter, Knie) <i>related?</i> - 1 LAGB Austausch <i>SUE</i> - 1 Nasen-OP <i>related?</i> - 1 Knie-OP <i>related?</i> - 1 Duodenal-Ulkus <i>unklar</i> - 1 Synkope wg. Dehydratation <i>unklar</i> - 1 Epilepsie <i>unklar</i> - 1 akute LAGB-Pouch-Dilatation -> Revision/Repositionierung <i>SUE</i> - 1 Pneumonie⁶⁸ <i>unklar</i> - 1 akute Cholezystitis mit Pankreatitis <i>unklar</i> - 1 strangulierte Nabelhernie <i>unklar</i> - 1 starke Kopfschmerzen <i>unklar</i>	- 1 Hand-OP <i>related?</i> - 1 Fersen-OP <i>related?</i> - 1 Depression <i>unklar, related?</i> - 1 akutes Abdomen <i>unklar</i> - 1 Asthma <i>unklar</i> - 1 kardiale und renale Insuffizienz <i>unklar</i> - 1 Angina pectoris <i>unklar</i> - 1 perianaler Abszess/Fistel <i>related?</i>	SUE: 2 (A) Unklar: 3 (A)

⁶⁸ bei 1 cross-over-Patienten, der keine Operation erhielt

Adipositas-Chirurgie – Stand: 13.03.2017
Ergebnisse

Studie	UE	Adipositaschirurgisches Verfahren (Intervention) n/N (%)	Konservatives Verfahren (Vergleichsintervention) n/N (%)	Differenz n
Anmerkungen				
Adipositas-chirurg. Verfahren				
Feigel-Guiller 2015		berücksichtigte Patienten=22	berücksichtigte Patienten=24	<u>insgesamt:</u>
Angaben in Publikation für RCT-Phase von 3 Jahren ⁶⁹		- 3 operationsbedingte Ereignisse (3 Patienten): Bandreposition, andere Reservoirlokalisation, Bandersatz <i>SUE</i>		SUE: 3 (A)
LAGB				

⁶⁹ nach RCT-Phase (Extensionsphase bis 10 Jahre): 5 Bandentfernungen (3 wegen Verrutschen des Bandes 3,4,9 Jahre nach OP, 1 wegen Magengeschwür 8 Jahre nach OP, 1 wegen Magen-CA 7 Jahre nach OP)

5.3.9 Zusammenfassung und Bilanzierung der Ergebnisse

Die folgende Tabelle 34 gibt einen Überblick über die Ergebnisse für die patientenrelevanten Nutzen- und Schadenendpunkte. Veränderungen von Gewicht und BMI wurden allerdings als Surrogat eingestuft, da sich die Patientenrelevanz des Verfahrens in der Verbesserung des klinischen Bildes der Komorbiditäten manifestiert. Auch der Endpunkt Diabetes-Remission ist nur eingeschränkt patientenrelevant (s. Abschnitt 4.1). Die Endpunkte Diabetes-Remission und Spätkomplikationen des Diabetes mellitus sind in den Studien, die primär Patienten mit einem Typ-2-Diabetes einschlossen, die Endpunkte Weaning von NIV (nichtinvasive Ventilation/Beatmung) bzw. AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index) sowie Symptome eines Schlafapnoesyndroms in den Studien, die primär Patienten mit OSA einschlossen, von Bedeutung.

Tabelle 34: Zusammengefasste Ergebnisse zu den Nutzen- und Schadenendpunkten

Endpunkt	Kurzzeitdaten (1-2 Jahre)	Mittelfristige Daten (3-5 Jahre)
Nutzenendpunkte		
alle Komorbiditäten		
Gewichtsveränderung Kurzzeitdaten: Courcoulas 2014, Ding 2015, Dixon 2008 und 2012, Feigel-Guiller 2015, Mingrone 2012, O'Brien 2006, Schauer 2012 Mittelfristige Daten: Courcoulas 2015, Feigel-Guiller 2015, Mingrone 2015, Schauer 2014	großer und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie hohes Verzerrungspotential in 8 von 9 Studien	Effekt bleibt erhalten mit einer kleinen rückläufigen Tendenz für die Gewichtswerte (d.h. Gewichtszunahme) in den einzelnen Studien hohes Verzerrungspotential in 4 von 4 Studien
Veränderung des BMI Kurzzeitdaten: Courcoulas 2014, Ding 2015, Feigel-Guiller 2015, Halperin 2014, Ikramuddin 2013/2015, Mingrone 2012, O'Brien 2006, Schauer 2012 Mittelfristige Daten: Courcoulas 2015, Feigel-Guiller 2015, Mingrone 2015, Schauer 2014	großer und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie hohes Verzerrungspotential in 6 von 8 Studien	Effekt bleibt erhalten mit einer kleinen rückläufigen Tendenz für die BMI-Werte (d.h. BMI-Zunahme) in den einzelnen Studien hohes Verzerrungspotential in 4 von 4 Studien
Remission des metabolischen Syndroms Dixon 2008 und 2012, O'Brien 2006, Schauer 2012	statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie hohes Verzerrungspotential in 3 von 4 Studien	nicht berichtet
Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF36: Kurzzeitdaten: Dixon 2012, O'Brien 2006 Mittelfristige Daten: Mingrone 2015, Schauer 2014	für 4/8 Lebensqualitäts-Dimensionen des SF36 statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Adipositas-Chirurgie hohes Verzerrungspotential in 1 von 2 Studien	in allen Dimensionen des SF36 statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Adipositas-Chirurgie hohes Verzerrungspotential in 2 von 2 Studien

Endpunkt	Kurzzeitdaten (1-2 Jahre)	Mittelfristige Daten (3-5 Jahre)
Absetzen der Medikation Kurzzeitdaten: Courcoulas 2014, Ding 2015, Halperin 2014, Dixon 2008 und 2012, Mingrone 2012, Schauer 2012 Mittelfristige Daten: Courcoulas 2015, Mingrone 2015, Schauer 2014	Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie für 22 von 27 Vergleichen nur qualitative Analyse	
Typ-2-Diabetes mellitus		
partielle Diabetes-Remission Kurzzeitdaten: Courcoulas 2014, Ding 2015, Dixon 2008, Ikramuddin 2013/2015, Mingrone 2012, Schauer 2012 Mittelfristige Daten: Courcoulas 2015, Mingrone 2015, Schauer 2014	• konservative Gruppe: Remission max. 15% und nur in 1 von 6 Studien, ansonsten keine Remission beobachtbar • chirurgische Gruppe: mind. 20% in 5 von 6 Studien, 3 Studien über 50% • großer und statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie hohes Verzerrungspotential in 6 von 6 Studien	• konservative Gruppe: nach 3 bzw. 5 Jahren keine partielle Remission • chirurgische Gruppe: partielle Remission mind. 20% in 3 von 3 Studien, 1 Studie über 50% (BPD-biliopankreatische Diversion-Gruppe), Range 20-63% • Effekt bleibt erhalten mit einer rückläufigen Tendenz in den einzelnen Studien (teilweise mit ca. Halbierung des Anteils der Patienten mit partieller Remission, s. Magenbypass-Gruppe bei Courcpulas 2015 und Mingrone 2015) • worst-case-Szenario für Adipositas-Chirurgie: kein statistisch signifikanter Vorteil mehr für Adipositas-Chirurgie hohes Verzerrungspotential in 3 von 3 Studien
komplette Diabetes-Remission Kurzzeitdaten: Courcoulas 2014, Mingrone 2012 Mittelfristige Daten: Courcoulas 2015, Mingrone 2015	• konservative Gruppe: keine komplette Remission beobachtbar • chirurgische Gruppe: in beiden Studien Remission bei 17-25% der Patienten • statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie hohes Verzerrungspotential in 2 von 2 Studien	• konservative Gruppe: weiterhin keine komplette Remission • chirurgische Gruppe: komplette Remission noch in 0-15% der Patienten • kein statistisch signifikanter Vorteil mehr für Adipositas-Chirurgie • worst-case-Szenario für Adipositas-Chirurgie: statistisch signifikanter Vorteil zugunsten konservativer Therapie hohes Verzerrungspotential in 2 von 2 Studien
Kardiovaskuläres Risiko Halperin 2014 (Patienten mit Typ-2-Diabetes)	statistisch signifikanter Vorteil in den 4 Parametern des angewendeten UKPDS-Scores zugunsten Adipositas-Chirurgie Basis nur 1 Studie mit kleiner Fallzahl, allerdings mit niedrigem Verzerrungspotential	nicht berichtet
Schlafapnoe-Syndrom		
AHI Kurzzeitdaten: Dixon 2012, Feigel-Guiller 2015 Mittelfristige Daten: Feigel-Guiller 2015	statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Adipositas-Chirurgie hohes Verzerrungspotential in 2 von 2 Studien	in der 1 Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Adipositas-Chirurgie und konservativer Therapie hohes Verzerrungspotential in der Studie
Weaning von NIV Kurzzeitdaten: Feigel-Guiller 2015	in der 1 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen	weiterhin kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

Endpunkt	Kurzzeitdaten (1-2 Jahre)	Mittelfristige Daten (3-5 Jahre)
Mittelfristige Daten: Feigel-Guiller 2015	hohes Verzerrungspotential in der Studie	hohes Verzerrungspotential in der Studie
Symptome eines Schlafapnoesyndroms Dixon 2012	in der 1 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Adipositas-Chirurgie und konservativer Therapie (in Fragebögen zu Schläfrigkeit und Depression) hohes Verzerrungspotential in der 1 Studie	nicht berichtet
Schadenendpunkte		
alle Komorbiditäten		
Mortalität Courcoulas 2014/2015 (1- und 2-/3-Jahres-Daten), Dixon 2012, Ikramuddin 2013/2015 (1- und 2-Jahres-Daten), Mingrone 2012/2015 (2- und 5-Jahres-Daten), Schauer 2012/2014 (1- und 3-Jahres-Daten)	in qualitativer Analyse kein Vorteil oder Nachteil zugunsten oder -ungunsten der Adipositas-Chirurgie Interpretierbarkeit der Ergebnisse sehr eingeschränkt, da es sich um sehr seltene Ereignisse in nur wenigen Studien (1 Ereignis in je 1 Studie) handelt	
SUE alle Studien	in qualitativer Analyse in überwiegender Zahl der Studien gehäuftes Auftreten von SUE zuungunsten der Adipositas-Chirurgie	
Typ-2-Diabetes mellitus		
Spätkomplikationen eines Diabetes mellitus Mingrone 2012/2015, Schauer 2012/2014	in qualitativer Analyse in 1 Studie Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie, in 1 Studie Nachteil Interpretierbarkeit der Ergebnisse sehr eingeschränkt, da nur Daten aus 2 Studien mit kleiner Ereigniszahl vorliegen	

Es zeigen sich deutliche, statistisch signifikante Effekte zugunsten der Adipositas-Chirurgie für die Endpunkte **BMI und Gewicht**, wobei diese als Surrogat eingestuft wurden. Auch bei den mittelfristigen Daten (3–5 Jahre Nachbeobachtungszeit) blieb dieser statistisch signifikante Unterschied erhalten, mit einer kleinen rückläufigen Tendenz in den einzelnen Studien. Beim Endpunkt **Remission des metabolischen Syndroms** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie, die Interpretierbarkeit der Ergebnisse war wegen des hohen Verzerrungspotentials in den meisten Studien allerdings eingeschränkt. Daten liegen nur für einen kurzfristigen Beobachtungszeitraum vor. Bezüglich des Endpunkts **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigte sich in den kurzfristigen Daten für 4/8 Lebensqualitäts-Dimensionen des SF36 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie. Der in den kurzfristigen Daten gesehene Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie setzt sich in den mittelfristigen Daten fort. Die mittelfristigen Daten zeigen auch für die anderen 4 Dimensionen des SF36 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie. Allerdings stammen die kurzfristigen Daten aus lediglich 2 Studien, davon 1 mit hohem Verzerrungspotential. Auch die mittelfristigen Daten stammen aus lediglich 2 (anderen) Studien, beide mit hohem Verzerrungspotential. Beim Endpunkt **Absetzen der Medikation** war ein Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie für die meisten Vergleiche in den unterschiedlichen Studien zu verschiedenen Medikamentengruppen zu verzeichnen.

Studien mit Typ-2-Diabetes-Patienten: Auch für die **partielle Diabetes-Remission** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie. In den mittelfristigen Daten bleibt der Effekt erhalten mit einer rückläufigen Tendenz in den einzelnen Studien (teilweise mit ca. Halbierung des Anteils der Patienten). Im worst-case-Szenario für die Adipositas-Chirurgie war in den mittelfristigen Daten ein Unterschied zwischen den Gruppen nicht mehr vorhanden. Für die **komplette Diabetes-Remission** lagen Daten nur aus wenigen Studien vor. Ein zunächst statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie war in den mittelfristigen Daten rückläufig und wies keine statistische Signifikanz mehr auf. Daten zu **kardiovaskulärem Risiko** sind spärlich und nur für den Beobachtungszeitraum von 1 Jahr vorhanden. Beim Endpunkt kardiovaskuläres Risiko fand sich zwar ein statistisch signifikanter Vorteil beim angewendeten UKPDS-Score, das Ergebnis beruht allerdings nur auf 1 Studie mit kleiner Fallzahl.

Studien mit Schlafapnoe-(OSA-)Patienten: Studien, die primär Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe einschlossen, sind spärlich (n=2). Es zeigte sich für den primären und patientenrelevanten Endpunkt **Weaning von NIV** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, allerdings basiert das Ergebnis nur auf Daten aus 1 Studie. Beim Endpunkt **AHI** ergab sich in den kurzfristigen Daten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie; die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist allerdings eingeschränkt, da sie aus Studien mit hohem Verzerrungspotential stammen. In den mittelfristigen Daten zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen mehr. **Symptome eines Schlafapnoesyndroms** wurden nur in 1 Studie erhoben (in Fragebögen zu Schläfrigkeit und Depression), wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen Adipositas-Chirurgie und konservativer Therapie fand.

Ergebnisse zu **Schadensaspekten** konnten aus methodischen Gründen nur einer rein qualitativen Betrachtungsweise unterzogen werden. Bei den Endpunkten **Mortalität und Spätkomplikationen eines Diabetes mellitus** waren die Daten nur schwierig zu interpretieren, da nur wenige Ereignisse in zudem wenigen Studien berichtet wurden. Auf Basis dieser Datenlage zeichnete sich weder ein Vorteil noch Nachteil der Adipositas-Chirurgie ab. Beim Endpunkt unerwünschte Ereignisse war es aufgrund der heterogenen Darstellung in den einzelnen Studien notwendig, eine eigene Einordnung von **schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen** vorzunehmen. In der qualitativen Analyse zeigte sich in der überwiegenden Zahl der Studien ein gehäuftes Auftreten von SUE zuungunsten der Adipositas-Chirurgie.

Auf Basis der eben dargestellten wesentlichen Ergebnisse zu den Nutzen- und Schadenendpunkten erfolgte die in Tabelle 35 dargestellte Bewertung der Ergebnisse. Bei Vorliegen von statistisch signifikanten Effekten wurden diese Vorteile bzw. Nachteile als Nachweise für einen Nutzen bzw. Schaden der Adipositas-Chirurgie gewertet. Diese Einschätzung wurde heruntergestuft auf die Bewertung „Hinweise“, wenn der überwiegende Teil der zugrunde liegenden Studien ein hohes Verzerrungspotential aufwies oder die Datenbasis nur auf 1 Studie beruhte. Bei rein qualitativen Analysen wurden Vorteile bzw. Nachteile lediglich als „erste Hinweise“ auf einen Nutzen bzw. Schaden der Adipositas-Chirurgie bewertet.

Tabelle 35: Bewertung der Ergebnisse zu den Nutzen- und Schadenendpunkten

Endpunkt	Kurzzeitdaten (1-2 Jahre)	Mittelfristige Daten (3-5 Jahre)
Nutzenendpunkte		
alle Komorbiditäten		
Gewichtsveränderung	Hinweise auf Nutzen (Endpunkt aber als Surrogat eingestuft)	Hinweise auf Nutzen (Endpunkt aber als Surrogat eingestuft)
Veränderung des BMI	Hinweise auf Nutzen (Endpunkt aber als Surrogat eingestuft)	Hinweise auf Nutzen (Endpunkt aber als Surrogat eingestuft)
Remission des metabolischen Syndroms	Hinweise auf Nutzen	nicht berichtet
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	erste Hinweise auf Nutzen	Hinweise auf Nutzen (andere Studien als bei den kurzfristigen Daten)
Absetzen der Medikation	erste Hinweise auf Nutzen (Vorteile zugunsten Adipositas-Chirurgie, allerdings nur qualitative Analyse)	
Typ 2-Diabetes mellitus		
partielle Diabetes-Remission	Hinweise auf Nutzen	erste Hinweise auf Nutzen
komplette Diabetes-Remission	Hinweise auf Nutzen	keine Hinweise auf Nutzen/Schaden
Kardiovaskuläres Risiko (Patienten mit Typ-2-Diabetes)	Hinweise auf Nutzen	nicht berichtet
Schlafapnoe-Syndrom		
AHI	Hinweise auf Nutzen	keine Hinweise auf Nutzen/Schaden
Weaning von NIV	keine Hinweise auf Nutzen/Schaden	keine Hinweise auf Nutzen/Schaden
Symptome eines Schlafapnoe-Syndroms	keine Hinweise auf Nutzen/Schaden	nicht berichtet
Schadenendpunkte		
alle Komorbiditäten		
Mortalität	keine Hinweise auf Nutzen/Schaden (qualitative Analyse)	
SUE	Hinweise ⁷⁰ auf Schaden (qualitative Analyse)	
Typ 2-Diabetes mellitus		
Spätkomplikationen eines Diabetes mellitus	keine Hinweise auf Nutzen/Schaden (qualitative Analyse)	

⁷⁰ Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse liegt eine rein qualitative Analyse vor. Entsprechend hätte nach dem für die Bewertung dargestellten Schema für einen Vorteil bzw. Nachteil lediglich die Bewertung „erste Hinweise“ gegeben werden können. Da es sich bei diesem Endpunkt aber nicht um irgendeinen Schaden handelt, sondern um die Bilanzierung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, erfolgte entsprechend dem Gewicht des Endpunkts eine Höherstufung der Bewertung. Es wurde die Bewertung „Hinweise“ gegeben.

Für die **Endpunkte Gewichtsveränderung, BMI, Remission des metabolischen Syndroms, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Absetzen der Medikation** wurden die Ergebnisse übergreifend über alle Komorbiditäten betrachtet, da alle Patienten durch eine Adipositas charakterisiert waren. Bei den **Kurzzeitdaten** überwiegen Hinweise bzw. mindestens erste Hinweise auf einen Nutzen der Adipositas-Chirurgie im Vergleich zur konservativen Therapie. Dem gegenüber stehen zwar verfahrensbedingte Komplikationen, insgesamt kann aber über alle Endpunkte hinweg betrachtet – insbesondere angesichts der verbesserten Lebensqualität der Patienten - von einem patientenrelevanten Nutzen der Adipositas-Chirurgie im Vergleich zur konservativen Therapie bei den Kurzzeitdaten ausgegangen werden. Bei den **mittelfristigen Daten** ergibt sich für die Endpunkte Gewichtsveränderung, BMI, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Absetzen der Medikation ein vergleichbares Bild wie bei den Kurzzeitdaten. Keine Daten liegen für die Remission des metabolischen Syndroms vor.

Schwieriger ist die Datenlage für einzelne Patientengruppen zu beurteilen, insbesondere wenn die **mittelfristigen Effekte** der Adipositas-Chirurgie mit berücksichtigt werden. Für **Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten** sind in den Kurzzeitdaten Hinweise auf einen Nutzen bei den 3 assoziierten Endpunkten partielle, komplette Diabetes-Remission und kardiovaskuläres Risiko zu verzeichnen. Dem gegenüber finden sich in den mittelfristigen Daten nur erste Hinweise auf einen Nutzen, und zwar nur für den Endpunkt partielle Diabetes-Remission. Daten zum Endpunkt kardiovaskuläres Risiko werden nicht berichtet. Damit zeigt sich in der Gesamtschau für diese Patientengruppe, dass die Reduktion Adipositas-assoziiierter Komorbiditäten mittelfristig nur bedingt erreicht wird, da sich für diese Endpunkte lediglich erste Hinweise auf einen Nutzen abzeichnen.

Für **Schlafapnoe-(OSA-)Patienten** sind bereits in den Kurzzeitdaten Hinweise auf einen Nutzen nur bei 1 von 3 assoziierten Endpunkten (AHI, Weaning von der nichtinvasiven Beatmung, Symptome eines Schlafapnoesyndroms) zu verzeichnen. In den mittelfristigen Daten finden sich keine Hinweise auf einen Nutzen/Schaden der Adipositas-Chirurgie. Damit kann in der Gesamtschau davon ausgegangen werden, dass eine Reduktion Adipositas-assoziiierter Komorbiditäten bei dieser Patientengruppe nicht erreicht wird und sich damit hinsichtlich dieser Endpunkte keine Hinweise auf einen Nutzen/Schaden abzeichnen.

Zu beachten ist, dass sich für alle Patientengruppen auch bei den mittelfristigen Daten beim Endpunkt **Schaden** Hinweise auf einen Schaden hinsichtlich verfahrensbedingter Komplikationen der Adipositas-Chirurgie ergeben.

6 Diskussion

6.1 Anmerkungen zur methodischen Vorgehensweise

Als Basis für die Bewertung wurde das systematische Review zur Adipositas-Chirurgie von Colquitt et al. aus dem Jahr 2014 [13] gewählt, da es als Cochrane-Review den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin folgt. Das Rechercheprotokoll und die Festlegung der Auswahlkriterien für die Identifizierung von aktuellen Studien dieses Gutachtens orientierten sich eng an den Kriterien des Cochrane-Reviews. Um eine einheitliche Methodik sowohl auf die Studien aus dem Cochrane-Review als auch auf die zusätzlich recherchierten aktuellen Primärstudien anzuwenden, wurden die relevanten RCTs aus dem Cochrane Review einer Analyse der Einschlusskriterien, des Verzerrungspotentials sowie der Ergebnisse zugeführt wie die aktuellen Primärstudien.

6.2 Anmerkungen zu methodischen Aspekten der eingeschlossenen Studien

Bezüglich der **Beobachtungsdauer** liegen bislang nur aus einer⁷¹ von 10 Studien Daten mit einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren vor. Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren ist aber notwendig, um späte Komplikationen und die Notwendigkeit von Re-Operationen einschätzen zu können (Colquitt 2014 [13]). Brethauer 2015 [9] definieren in ihrer Publikation, in der es um eine Standardisierung des Berichtens adipositaschirurgischer Outcomes geht, eine Beobachtungsdauer von <3 Jahren als kurzfristiges Follow-Up und eine Beobachtungsdauer von 3-5 Jahren als mittelfristiges Follow-Up. Ein langfristiges Follow-Up beginnt bei einer Beobachtungsdauer von >5 Jahren; somit liegen für die vorliegende Nutzenbewertung definitionsgemäß nur RCTs mit einem kurz- bis mittelfristigem Follow-Up vor.

Die **Fallzahl** ging in den meisten Studien (n=7/10) nicht nennenswert über 30 Patienten pro Studienarm hinaus. Bei kleinen Fallzahlen fallen einzelne **drop-outs** umso mehr ins Gewicht. Im vorliegenden Gutachten ergaben sich besonders für die mittelfristigen Studien-Follow-Ups von 3-5 Jahren bei meist kleinen Studienfallzahlen und fehlender Imputation hohe Gesamt-drop-out-Raten bzw. deutliche Unterschiede in den Drop-Out-Raten in den Studienarmen. Z.B. beim dichotomen Endpunkt partielle Diabetes-Remission führte dies zu einer großen Unsicherheit in Hinblick auf den wahren Therapieeffekt. Bei Berechnung eines worst-case-Szenarios für die Adipositas-Chirurgie erreichte ein vormals - ohne Ersetzung von fehlenden Werten - statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Adipositas-Chirurgie bei den mittelfristigen Daten keine Signifikanz mehr. Dies spricht für eine mangelnde Robustheit der Ergebnisse ohne Ersetzung fehlender Werte; trotzdem werden solche Ergebnisse in Publikationen zur Adipositas-Chirurgie meist ohne Sensitivitätsanalysen angegeben.

Sowohl im chirurgischen als auch im konservativen Studienarm fanden meistens **Kombinationen verschiedener Behandlungen** statt, z.B. Kombinationen einer chirurgischen mit einer konservativen Behandlung oder bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus die Anwendung einer konservativen Adipositastherapie zusammen mit einer Optimierung der Diabetesmedikation. Bei Kombinationen von

⁷¹ 02/2017, d.h. nach der systematischen Literaturrecherche für die vorliegende Nutzenbewertung, wurden die 5-Jahresdaten von Schauer 2012/2014 [66, 67] veröffentlicht (s. Abschnitt 7.2). Deswegen liegen 2017 2 Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren vor.

Therapien ergibt sich die Schwierigkeit, dass nicht immer klar zu differenzieren ist, welcher Therapieanteil welchen Anteil an den Ergebnissen hat. Möglich ist z.B. auch ein synergistischer Effekt beider Therapieanteile. Da allerdings in allen identifizierten Studien irgendeine der eben genannten Kombinationen vorkam, wurde für das vorliegende Gutachten in einem pragmatischen Ansatz von einem Haupteffekt zwischen Adipositas-Chirurgie und konservativer Therapie (verstanden als Adipositastherapie, die auf den 3 Therapiesäulen Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie aufbaut) ausgegangen.

Als **Endpunkte** berichteten alle Studien Gewicht und fast alle BMI. Diese Endpunkte sind zwar wichtige klinische Zielgrößen, sie wurden im vorliegenden Gutachten allerdings als Surrogat eingestuft, da das wesentliche Ziel der Adipositas-Chirurgie eine Reduzierung der Adipositas-assoziierten Komorbiditäten ist. Eine Diabetes-Remission wurde bei allen Studien untersucht - oder war aus den Daten ableitbar -, die explizit Patienten mit Diabetes als Komorbidität einschlossen. Ob eine Diabetes-Remission direkt **patientenrelevant** ist, ist zu diskutieren. Interessant wären hier Ergebnisse zu Spätkomplikationen wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie und auch kardiovaskuläre(s) Morbidität/Risiko. Daten hierzu sind spärlich, was aber auch mit der Kürze der in den Studien angewendeten Beobachtungszeiten zusammenhängen kann.

Bei Studien mit Schlafapnoepatienten wären als patientenrelevant Endpunkte wie Weaning von einer Beatmung oder eine Verbesserung von Symptomen wie z.B. Tagesmüdigkeit, Konzentrationsstörungen etc. interessant. Immerhin wurden diese Endpunkte jeweils in 1 von 2 Studien untersucht. Weitere patientenrelevante Endpunkte, die in den Studien analysiert wurden, waren in wenigen Studien eine Remission des metabolischen Syndroms, in etwas mehr als der Hälfte der Studien die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), in fast allen Studien die Reduktion der Medikamenteneinnahme und in allen Studien unerwünschte Ereignisse (UE).

6.2.1 Ergebnisse zum Schaden

Bei der Bewertung eines möglichen **Schadens** der Adipositas-Chirurgie stellte sich das Problem, dass in Studien teilweise keine Graduierung in SUE/UE vorgenommen wurde. In Studien mit durchgeführter Graduierung konnte die Einordnung als SUE bzw. UE teilweise inhaltlich nicht nachvollzogen werden, was häufig auch an einer nicht ausreichend detaillierten Darstellung in den Publikationen lag. Als Ergebnis zeigte sich in einer qualitativen Analyse ein verfahrensbedingt gehäuftes Auftreten von SUE zuungunsten der Adipositas-Chirurgie über einen mittelfristigen Beobachtungszeitraum bis zu 5 Jahren. Zu fordern wäre allerdings, dass quantitative Aussagen über langfristige Komplikationen der Adipositas-Chirurgie im Vergleich mit einer konservativen Behandlung durch randomisiert kontrollierte Studien mit einem Follow-up von mehr als 5 Jahren und einer klaren Einordnung in schwerwiegende/nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse möglich werden.

Laut S3-Leitlinie soll bei Patienten nach adipositaschirurgischem Eingriff eine lebenslange interdisziplinäre Nachsorge durchgeführt werden. Z.B. Ikkramuddin 2015 [33] werfen jedoch die Frage auf, ob dies in der Praxis immer umgesetzt werde. So vermuten sie, dass z.B. ein Nährstoffmangel bei Patienten nach Magenbypass-Operation wahrscheinlich eine größere Herausforderung in der allgemeinen Praxis außerhalb einer gut kontrollierten Studie sei, wo die Compliance wahrscheinlich niedriger sei.

Was Spätkomplikationen (Retino-/Nephro-/Neuropathie, kardiovaskuläre Ereignisse) des Diabetes mellitus angeht, ließen sich auf Basis der Daten der beiden Studien, die Ergebnisse zu diesem Endpunkt lieferten⁷², weder Vorteile noch Hinweise auf Nutzen/Schaden der Adipositas-Chirurgie ableiten. Dies steht im Gegensatz zur Aussage von Mingrone 2015 [47], dass ihre Daten nahelegten, ein adipositaschirurgischer Eingriff könne das Risiko von Diabeteskomplikationen reduzieren.

6.2.2 Heterogenität in den Metaanalysen

In den Metaanalysen wurde teilweise eine hohe statistische Heterogenität festgestellt. Diese könnte durch diverse Faktoren, die potentielle Effektmodifikatoren sein könnten, erklärt werden wie z.B. die unterschiedlichen Komorbiditäten der Populationen, unterschiedliche Adipositasgrade, Art des chirurgischen Verfahrens oder ob eine konservative Therapie zusätzlich zum chirurgischen Verfahren durchgeführt wurde oder nicht.

Subgruppenanalysen zu den unterschiedlichen chirurgischen Verfahren wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung allerdings nicht durchgeführt, da der Gegenstand der Nutzenbewertung der Vergleich der Adipositas-Chirurgie zur konservativen Adipositastherapie war, und nicht die vergleichende Bewertung verschiedener adipositaschirurgischer Verfahren untereinander (s. Abschnitt 1). Ebenso wurden im vorliegenden Gutachten keine Subgruppenanalysen zu Kombinationen von Therapien durchgeführt, da in einem pragmatischen Ansatz von einem Haupteffekt zwischen Adipositas-Chirurgie und konservativer Therapie ausgegangen wurde (s. oben Abschnitt 6.2). Verschiedene Adipositasgrade konnten nicht voneinander abgegrenzt werden, da sie sich in den Studien überlappten und dort keine Subgruppenanalysen vorgenommen wurden (s. Abschnitt 6.8).

6.3 Laufende sowie bisher nicht publizierte Studien

Unter den 16 identifizierten Studien (10 Studien potentiell relevant; bei 6 Studien noch unklar, ob potentiell relevant) weisen 8 Studien nur eine kurze Nachbeobachtungszeit von 1-2 Jahre auf, 3 Studien eine Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren und weitere 3 Studien eine Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren. Daten für eine langfristige, über 5 Jahre hinausgehende, Beobachtungszeit können 2 Studien liefern, nämlich 1 Studie mit 6 Jahren (Intervention: Sleevegastrektomie bei Diabetes-2-Patienten) und 1 Studie mit 10 Jahren (Intervention: Magenbypass bei Diabetes-2-Patienten, geschätztes Studienende 09/2027) Beobachtungszeit. Bei der 10-Jahresstudie ist allerdings noch unklar, ob sie potentiell relevante Ergebnisse liefern kann.

2 Studien können Daten zu Patienten mit speziellen Komorbiditäten wie Idiopathische Intrakranielle Hypertonie und chronische Niereninsuffizienz Stadium 3-4 liefern, 1 Studie Daten zur speziellen Subgruppe der über 60-Jährigen.

Die bislang spärlichen Daten zu Spätkomplikationen eines Diabetes mellitus können durch 5 Studien, die diesen Endpunkt untersuchen, ergänzt werden. Ob die angegebenen Nachbeobachtungszeiten von 1-6 Jahren bei diesem Endpunkt ausreichen, um tragfähige Ergebnisse zu produzieren, bleibt offen.

⁷² Daten liegen nur zu einer Population mit seit einigen Jahren bestehender Diabetes-Erkrankung vor, da beide Studien diese Population untersuchten

6.4 Empfehlungen internationaler Leitlinien

Die folgenden Informationen zu Empfehlungen internationaler Leitlinien wurden gekürzt aus dem Begutachtungsleitfaden Adipositas-Chirurgie bei Erwachsenen in der Fassung von 2017 übernommen; zusätzlich wurden Ergänzungen gemacht, soweit es sich für die Gegenüberstellung der Leitliniensaussagen mit Ergebnissen aus der vorliegenden Nutzenbewertung anbot:

Ziel der systematischen Recherche (in Literatur und Leitliniendatenbanken) nach aktuellen Leitlinien war es, Empfehlungen zu identifizieren, die im Kontext der sozialmedizinischen Begutachtung in der Adipositas-Chirurgie relevant sind. Die wesentlichen Empfehlungen aus den Leitlinien zur Indikationsstellung sind unten zusammenfassend dargestellt und befinden sich ausführlich als Tabellen 42 und 43 im Anhang 10.7.

Die Extraktion der Leitlinienempfehlungen erfolgte zu folgenden Eckpunkten:

- Indikationsstellung auf Basis des BMI (Grenzwerte)
- Aussagen zur OP-Indikation ohne vorherige konservative Therapien

Insgesamt wurden sieben aktuelle deutsch- und englischsprachige Leitlinien identifiziert, welche nicht älter als fünf Jahre sind:

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas“; DAG et. al. 2014 [19]
2. Obesity: identification, assessment and management (CG 189); NICE - 2014 [51]
3. Richtlinien zur operativen Behandlung von Übergewicht (Medizinische Richtlinien); SMOB - 2013 [74]
4. Clinical Practice Guideline for Management of Obesity and Overweight (OBE); VA DoD – 2014 [18]
5. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update; AACE et.al. – 2013 [43]
6. Clinical Practice Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Adults, Adolescents and Children in Australia; NHMRC – 2013 [50]
7. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery; IFSO/EASO 2013 [26]

Zusätzlich wurde die deutsche Leitlinie „Chirurgie der Adipositas“; DGAV et al. - 2010 [20] in der synoptischen Darstellung aufgenommen, da hier ein Update der Leitlinie zu erwarten ist.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

- In allen Leitlinien wird empfohlen, die Indikationsstellung für einen adipositaschirurgischen Eingriff auf Basis von Angaben zum Gewicht (BMI) und ggf. vorhandener Komorbiditäten zu prüfen. Demnach ist bei einer **Adipositas von Grad III (BMI ≥ 40 kg/m²) oder bei einer Adipositas Grad II (BMI ≥ 35 <40 kg/m²)** mit erheblichen Komorbiditäten eine Indikation in einem interdisziplinären Team zu prüfen.

Bei der AACE [43] liegt den Empfehlungen bei einem BMI ≥ 35 <40 kg/m² und ≥ 40 kg/m² ein Level of Evidence (LoE) von 1 zugrunde, bei VA/DoD [18] ein LoE von 1 nur bei einem BMI ≥ 35 <40 kg/m². Die Leitlinie der DAG [19] weist für die Indikation bei einem BMI ≥ 35 <40 kg/m² und ≥ 40 kg/m² lediglich einen Level of Evidence von 4 (Expertenvotum) aus, auch wenn daraus eine Empfehlung Grad A abgeleitet wurde. Die DGAV [20] gibt für Empfehlungen bei einem BMI ≥ 35 <40 kg/m² und

≥40 kg/m² eine hohe Evidenzstärke an. Bei NICE [51] wird festgestellt, dass die Evidenz auf Studien mit maximal 3 Jahren Beobachtungszeit beruht.

Die vorliegende Nutzenbewertung bestätigt, dass für die Population mit einem BMI ≥35 <40 kg/m² und ≥40 kg/m² die meiste hochwertige Evidenz zur Verfügung steht. Die in der aktuellen S3-Leitlinie der DAG [19] vorgenommene Einteilung der Adipositasgrade und der damit verbundenen Therapieempfehlungen ließ sich anhand der eingeschlossenen Studien nicht verifizieren, da sich die Adipositasgrade in den Studien überlappten und keine Subgruppenanalysen für die einzelnen Adipositasgrade durchgeführt wurden (s. Abschnitt 6.8). Somit bleibt diese Einteilung, wie in der Leitlinie dargestellt, ein Expertenvotum, sie kann weder negiert noch bestätigt werden. Eine Bilanzierung der Ergebnisse zu den Nutzen- und Schadenendpunkten als Basis für eine Indikationsstellung findet sich im Abschnitt 5.3.9.

- Auf die unzureichende Studienlage zur Indikation für eine Adipositas-Chirurgie bei einem **BMI von <35 kg/m²** weisen z. B. die Europäische Leitlinie aus 2013 [26] und die Leitlinien aus den USA - AACE 2013 [43] sowie VA-DoD 2014 [18] - explizit hin. Die Leitlinie der DAG [19] weist für die Indikation bei einem BMI <35 kg/m² lediglich einen Level of Evidence von 4 (Expertenvotum) aus, auch wenn daraus eine Empfehlung Grad A abgeleitet wurde; zudem liegt ein Sondervotum einer Fachgesellschaft vor, die der Empfehlung Grad A nicht folgen kann.

Die vorliegende Nutzenbewertung bestätigt die unzureichende Datenlage für Patienten mit einem BMI <35 kg/m² (s. Abschnitt 6.8), für die sich als Alternative zu einer konservativen Adipositastherapie die Frage nach einem möglichen Vorteil der Adipositas-Chirurgie stellt: Es konnten keine RCTs für die entsprechende Population identifiziert werden, die die Adipositas-Chirurgie mit einer konservativen Adipositastherapie verglichen haben.

- Wesentliche Voraussetzungen für eine Indikation ist in der Regel das Versagen vorheriger konservativer Therapieoptionen [7]. Eine **primäre Indikation** ohne vorherige (intensivere) konservative Adipositastherapie wird insbesondere in den deutschen Leitlinien propagiert. Die DGAV [20] empfiehlt, dass wenn Art und/oder Schwere der Krankheit bzw. psychosoziale Gegebenheiten bei Erwachsenen annehmen lassen, dass eine chirurgische Therapie nicht aufgeschoben werden kann oder die konservative Therapie ohne Aussicht auf Erfolg ist, in Ausnahmefällen auch primär eine chirurgische Therapie durchgeführt werden könne. Für diese Empfehlung ist kein Evidenz- oder Empfehlungsgrad hinterlegt. Die DAG [19] empfiehlt, dass eine chirurgische Therapie auch primär ohne eine präoperative konservative Therapie durchgeführt werden könne, wenn die konservative Therapie ohne Aussicht auf Erfolg ist oder der Gesundheitszustand des Patienten keinen Aufschub eines operativen Eingriffs zur Besserung durch Gewichtsreduktion erlaubt. Dies sei unter folgenden Umständen gegeben: Besondere Schwere von Begleit- und Folgekrankheiten der Adipositas; BMI >50 kg/m²; persönliche psychosoziale Umstände, die keinen Erfolg einer Lebensstiländerung in Aussicht stellen. Diese Empfehlung basiert auf einem Level of Evidence Grad 4 (Expertenvotum) und einem Empfehlungsgrad 0 (Empfehlung offen; d.h. eine chirurgische Therapie kann erwogen, auf sie kann aber auch verzichtet werden; s. AWMF-Regelwerk <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-graduierung-der-empfehlungen.html>; Zugriff am 17.01.2017). Zusätzlich liegt ein Sondervotum vor mit der Aussage, dass es zahlreiche Patienten gäbe, die von konservativen Therapieprogrammen profitieren, welche präoperativ durchgeführt werden mit dem Resultat, dass keine chirurgische Therapie mehr benötigt wird.

Die vorliegende Nutzenbewertung kann eine Indikation für eine primäre Indikation insbesondere wenn diese sich lediglich aus dem Vorliegen eines BMI $>50 \text{ kg/m}^2$ ableiten sollte, nicht bestätigen (s. Abschnitt 6.8). Der in den Leitlinien für eine primäre Indikation angegebene ohnehin niedrige Evidenz- und Empfehlungsgrad wird untermauert durch das Ergebnis der Nutzenbewertung, dass Patienten mit einem BMI $>50 \text{ kg/m}^2$ als eigenständige Gruppe nicht abgegrenzt werden konnten. Somit lässt sich für diese Patienten keine andere Indikationsstellung ableiten als für Patienten mit anderen BMIs bzw. Adipositasgraden.

6.5 Empfehlungen systematischer und weiterer aktueller Reviews

Im Cochrane-Review von Colquitt 2014 [13], das als Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet wurde, konnten nur RCTs zum Vergleich Adipositas-Chirurgie vs. konservative Therapie eingeschlossen werden mit einer Nachbeobachtungszeit von maximal 2 Jahren. So wird im Fazit des Reviews festgestellt, dass die Adipositas-Chirurgie kurzfristig in einem größeren Gewichtsverlust als die konservative Therapie resultiere. Der Gewichtsverlust sei assoziiert mit einer Verminderung von Komorbiditäten wie Diabetes, metabolischem Syndrom und Schlafapnoe sowie einigen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Derzeit gäbe es keine RCTs, die Langzeiteffekte untersuchen würden, so sei es unklar, ob die Vorteile langfristig bestehen bleiben. Sowohl die Adipositas-Chirurgie wie auch die konservative Therapie seien mit unerwünschten Ereignissen assoziiert gewesen. Im Falle der Adipositas-Chirurgie müssten mögliche Zugewinne in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber den Risiken von Reoperationen und der Möglichkeit postoperativer Mortalität betrachtet werden. In den für das vorliegende Gutachten identifizierten aktuellen Primärstudien als Ergänzung (Update) zum Review von Colquitt 2014 [13] wurden zusätzlich RCTs bzw. Publikationen mit Follow-up-Zeiträumen bis 5 Jahre (3 Studien mit Follow-up bis 3 Jahre, 1 Studie mit Follow-up bis 5 Jahre) gefunden. Obwohl damit Daten zu längeren Nachbeobachtungszeiträumen als im Review von Colquitt 2014 [13] vorliegen, ist nach wie vor kein langfristiger Beobachtungszeitraum mit Daten über 5 Jahre hinaus (s. Diskussion zur Beobachtungsdauer im Abschnitt 6.2) abgedeckt.

Aktuelle systematische Reviews konnten in der Literaturrecherche nach aktuellen Primärstudien identifiziert werden. Der Recherchezeitraum der gefundenen Reviews von Gloy 2013 [27], Chang 2014 [12], Ribaric 2014 [60], Kwok 2014 [40], Merlotti 2014 [45] und Ashrafian 2015 [6] endete vor dem Ende des Recherchezeitraums des Cochrane-Reviews von Colquitt 2014 [13], das als Basis für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet wurde; von daher werden sie in die weitere Betrachtung nicht mit einbezogen.

Das systematische Review von Yu 2014 [82] zu Langzeiteffekten der Adipositas-Chirurgie (Follow up länger als 2 Jahre) bei Typ-2-Diabetikern schloss RCTs, Beobachtungsstudien und Fall-Kontroll-Studien ein. Es wurde nicht explizit nur nach Studien zum Vergleich Adipositas-Chirurgie vs. konservative Therapie gesucht. So fand sich unter den 26 identifizierten Studien nur 1 RCT zu dem eben genannten Vergleich (Schauer 2014 [66], Studie mit 3 Jahresdaten, in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen), wobei alle identifizierten Studien nach den unterschiedlichen adipositaschirurgischen Verfahren gepoolt und ohne Einzelauflistung in die Ergebnisanalyse eingingen. Als Fazit wird festgestellt, dass die Adipositas-Chirurgie einen anhaltenden Gewichtsverlust, Blutzuckerkontrolle und Diabetes-Remission erzielen könnte, dass allerdings große randomisierte Studien mit einem Langzeit-

follow-up nötig wären, um Effekte auf für Patienten wichtige Outcomes (z.B. kardiovaskuläre Ereignisse) zu zeigen.

Beim systematischen Review von Shen 2015 [69] wurden RCTs und Beobachtungsstudien mit einem 10-Jahres-Follow-up von LAGB-Patienten zur Analyse von Langzeitkomplikationen eingeschlossen. Im Recherchezeitraum bis Oktober 2014 konnten nur 2 RCTs mit einer Beobachtungsdauer von 10 Jahren identifiziert werden: O'Brien 2013 [55] beschreibt die nicht-randomisierte Extensionsstudie zu O'Brien 2006 [56] (s. Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung) und ist damit eine Publikation, die wegen des offenen Studiendesigns im vorliegenden Gutachten ausgeschlossen wurde. Angrisani 2013 [4] stellt eine Studie dar, die unterschiedliche adipositaschirurgische Verfahren vergleicht, und nicht die Adipositas-Chirurgie vs. konservative Adipositasstherapie. Als Fazit wird festgestellt, dass bei LAGB-Patienten die langfristigen unerwünschten Ereignisse wichtig und beachtenswert wären.

Im systematischen Review von Müller-Stich 2015 [49] mit Studien zur metabolischen Chirurgie (bei Patienten mit einem BMI $<35 \text{ kg/m}^2$)⁷³ vs. konservative Adipositas- und Diabetestherapie konnten im Recherchezeitraum bis Juni 2014 neben 6 Beobachtungsstudien 7 RCTs identifiziert werden (Courcoulas 2014 [15], Dixon 2008 [22], Halperin 2014 [28], Ikramuddin 2013 [34], Liang 2013 [41], Schauer 2014 [66], Wentworth 2014 [79]). Alle der genannten RCTs wurden in die vorliegende Nutzenbewertung entweder eingeschlossen oder bewusst ausgeschlossen (ausgeschlossen: Liang 2013 [41] und Wentworth 2014 [79], weil als konservative Therapie eine Diabetestherapie, und nicht wie gefordert eine Adipositasstherapie, im Vordergrund stand). Als Fazit des Reviews wird festgestellt, dass die metabolische Chirurgie einer medizinischen Behandlung im Hinblick auf eine kurzzeitige Remission des Diabetes und Komorbiditäten überlegen sei (Follow-up-Perioden der eingeschlossenen Studien waren 12-36 Monate). Langfristige Ergebnisse seien nötig, bevor solide Schlussfolgerungen über den Nutzen einer chirurgischen Intervention bezüglich Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes gezogen werden könnten.

Zusammengefasst wurden in aktuellen systematischen Reviews keine weiteren relevanten Studien identifiziert, die den Einschlusskriterien dieses Gutachtens entsprächen. Auch in diesen Reviews wird auf die Notwendigkeit von längeren Nachbeobachtungszeiten hingewiesen, um den Stellenwert der Adipositas-Chirurgie abschließend beurteilen zu können.

6.6 Weißbuch Adipositas

Die in Kapitel 5.5.3 (Effektivität Adipositaschirurgischer Verfahren bei Erwachsenen) des Weißbuch Adipositas zitierte Literatur bezieht sich hinsichtlich Primärstudien auf Studien, die nicht als RCT durchgeführt wurden (Ausnahme: die bekannten und in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen RCTs von Mingrone [47] und Schauer [66]) bzw. auf Studien, bei denen unterschiedliche adipositaschirurgische Verfahren verglichen wurden, aber kein Vergleich gegenüber einer konservativen Therapie stattfand. Zitierte Reviews waren entweder keine systematischen Reviews oder die im obigen Abschnitt 6.5 aufgeführten systematischen Reviews von Chang 2014 [12]

⁷³ Im Review wurden Studien als Ganzes eingeschlossen, bei denen jede Behandlungsgruppe Patienten mit einem BMI $<35 \text{ kg/m}^2$ aufwies und einen mittleren BMI $<40 \text{ kg/m}^2$ erreichte. Es entsteht eine Diskrepanz zum vorliegenden Gutachten, in dem für die sogenannte „metabolische Gruppe“ mit einem BMI $<35 \text{ kg/m}^2$ (entspricht Adipositasgrad I der S3 Leitlinie der DAG) nur Studien in Betracht gezogen wurden, bei denen Patienten mit einem BMI $<35 \text{ kg/m}^2$ klar abgegrenzt werden konnten, und keine Vermischung mit höheren BMI-Werten stattfand.

und Ribaric 2014 [60] sowie von Colquitt 2014 [13] (Basis für die vorliegende Nutzenbewertung) und Müller-Stich 2015 [49]. Details zur Einordnung der zitierten Literatur finden sich im Anhang 10.8.

Laut Weißbuch Adipositas wiesen adipositaschirurgische Eingriffe verglichen mit nicht-chirurgischen Therapien insgesamt größere Verbesserungen bezüglich Gewichtsreduktion und Komorbiditäten auf. Zum Nachweis, dass sich auch über längere Nachbeobachtungszeiträume bis zu 10 Jahren nach Eingriff Studien eine Überlegenheit chirurgischer Eingriffe gegenüber nicht-chirurgischen Behandlungen hinsichtlich verschiedener Parameter des Körpergewichts zeigten, wird die vielzitierte SOS-Studie („Swedish Obesity Study“, Sjöström 2004 [71]) aufgeführt, die allerdings kein RCT ist, sondern eine Studie mit einer nichtrandomisierten Kontrollgruppe, die, um eine Übereinstimmung mit der chirurgischen Gruppe in wesentlichen Merkmalen zu erreichen, auf Basis von 18 Matching-Variablen mit der chirurgischen Gruppe gematcht wurde. Als Beispiel für einen langanhaltenden Effekt (über 5 Jahre) der Adipositas-Chirurgie bezüglich Körpergewicht wird neben der SOS-Studie auch der RCT von Mingrone 2015 [47] genannt, der in die Analysen des vorliegenden Gutachtens einging.

Hinsichtlich adipositasassoziierter Komorbiditäten zeigten sich laut Weißbuch Adipositas sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeitverlauf bei systematischen Vergleichsuntersuchungen zwischen Adipositaschirurgischen Behandlungen und alleinigen konventionellen Maßnahmen deutliche Verbesserungen nach operativen Prozeduren. Auch hier wird als Beispiel Mingrone 2015 [47] aufgeführt, es fehlt jedoch eine Diskussion darüber, dass sich z.B. bei der Diabetes-Remission in den längerfristigen Daten eine rückläufige Tendenz der Remissionsraten beobachten lässt. Hinsichtlich Lebensqualität werden die RCTs von Schauer 2014 [66] und Mingrone 2015 [47] zitiert und festgestellt, dass sich postoperativ signifikante Verbesserungen bei chirurgischen Patienten im Vergleich zu Kontrollgruppen, die keine chirurgische Behandlung erhielten, sondern konventionell therapiert wurden, zeigten. Es fehlt jedoch eine Diskussion darüber, dass durch die hohen drop-out-Raten gerade die 3-Jahresdaten bei Schauer 2014 [66] und die 5-Jahresdaten bei Mingrone 2015 [47] ein hohes Verzerrungspotential aufweisen.

Bezüglich Sterblichkeit habe sich im Review von Adams 2015 [3] bei Studien, in denen mit einem adipositaschirurgischen Eingriff behandelte Adipöse mit Kontrollgruppen Adipöser ohne eben genannte Eingriffe verglichen wurden, eine deutlich reduzierte Sterblichkeit nach den Eingriffen gezeigt. Dieses Review stützt sein Fazit allerdings nicht auf RCTs sondern auf prospektive und retrospektive Kohortenstudien. Adams 2007 [2] habe zeigen können, dass sich bezüglich der krankheitsspezifischen Mortalität die Sterblichkeit an koronarer Herzkrankheit, Diabetes und Krebserkrankungen für Patienten mit adipositaschirurgischem Eingriff gegenüber Kohorten nicht mit eben genannten Eingriffen behandelter Adipöser deutlich reduziert. Allerdings ist die Studie von Adams 2007 [2] eine retrospektive Studie, und kein RCT.

6.7 Registerdaten

Während randomisiert kontrollierte Studien aufgrund ihres Designs besonders gut dafür geeignet sind, vor Verzerrungen der Ergebnisse zu schützen und so verlässlich zwischen zwei Behandlungs-Alternativen zu schätzen, können Registerdaten ergänzend Daten zur Sicherheit und Effizienz in der Versorgungsroutine liefern.

Eine relativ aktuelle Übersicht von Stroh 2016 [73] beschreibt das „German Bariatric Surgery Registry“ (GBSR), das seit 2005 in Deutschland für adipositaschirurgische Eingriffe existiert. Das auch als „Qualitätssicherungsstudie zur operativen Therapie der Adipositas“ bezeichnete Register stelle nach 10 Jahren Laufzeit Angaben zu Diagnostik, operativer Therapie, postoperativem Verlauf nach metabolisch-chirurgischen Eingriffen von mehr als 45.121 Patienten zur Verfügung. Aus 169 Kliniken werden sowohl Primäroperationen als auch chirurgische Revisionen und Re-Do-Eingriffe erfasst, was zu einer Erfassungsrate von ca. 92% aller in Deutschland durchgeführten adipositaschirurgischen Eingriffe führen würde. Das durchschnittliche Alter der Patienten sei 42,7 Jahre, mit 71,5% unterzogen sich signifikant mehr Frauen als Männer (28,5%) einem adipositaschirurgischen Eingriff. Der BMI lag bei den Männern durchschnittlich bei 50,67 kg/m², bei den Frauen bei 48,69 kg/m².

Seit 2005 seien am häufigsten Magenbypass-Operationen durchgeführt worden (n=17.215), gefolgt von der Sleevegastrektomie (SG) mit 15.795 Eingriffen (Stroh 2016 [73]). Das Magenband wurde in 4.124 Fällen eingesetzt und die Biliopankreatische Diversion (BPD) in 148 Fällen durchgeführt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde als chirurgisches Verfahren in den meisten Studien das Magenband (LAGB) und der Magenbypass untersucht, nur in jeweils 1 Studie die biliopankreatische Diversion (BPD) bzw. die Sleevegastrektomie (SG). Anzumerken ist, dass zu dem wie eben dargestellt laut GBSR mit knapp 16.000 Eingriffen derzeit zweithäufigsten adipositaschirurgischen Operationsverfahren in Deutschland (Sleevegastrektomie) erst 1 RCT durchgeführt wurde.

Der Fokus der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien liegt auf der Untersuchung von Patienten mit Adipositas-assoziierten Komorbiditäten und deren Auswirkungen. 7 der 10 identifizierten Studien schlossen Patienten mit einem Typ-2 Diabetes ein. Im Gegensatz dazu betrug der Anteil der in das Register aufgenommenen Typ-2 Diabetes-Patienten nur 22 %.

Als klinische Vorteile der Adipositas-Chirurgie werden von Stroh 2016 [73] Verbesserungen bei Gewichtsreduktion, Diabetes mellitus und Schlafapnoe beschrieben. Für die 20.720 analysierten Patienten mit mindestens 1 Follow-up-Untersuchung wird allerdings nicht angegeben, zu welchem Zeitpunkt nach dem Eingriff die Daten erhoben wurden, so dass unklar bleibt, ob kurz- oder langfristige Verbesserungen beschrieben sind. Für eine Einschätzung des Nutzens fehlt zudem der Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Die 30-Tage-Letalität habe im Gesamtzeitraum der Studie 0,21% betragen ohne Unterschied zwischen Primär-, Revisions- oder Re-Do-Eingriffen.

Gemäß Registerdaten wurden im Zeitraum zwischen 2005 und 2014 3.371 Revisions- und 2.039 Re-Do-Operationen vorgenommen. Revisionen hätten am häufigsten nach primärem Magenband (44,7%) wegen Spätkomplikationen wie einem Verrutschen, Banddefekten oder Ösophagusmotilitätsstörungen stattgefunden. Für den Magenbypass lagen Revisionseingriffe bei 17,1%, für die BPD bei 0,7%. Für die SG werden in der Publikation von Stroh 2016 [73] keine quantitativen Angaben gemacht, aber festgestellt, dass sich im Langzeitverlauf für die SG eine deutliche Zunahme der Revisionsrate abzeichne, internationale Studie berichteten nach 5 bis 7 Jahren eine ähnlich hohe Revisionsrate wie nach dem Magenband. **Die Registerdaten zeigen also eine beachtenswerte Rate an Revisionen für Magenband und SG, was gegen mögliche klinische Vorteile der adipositaschirurgischen Verfahren abgewogen werden muss.**

Beim Vergleich der in der vorliegenden Nutzenbewertung erhobenen Daten zu Revisionsraten (s. Anhang 10.6) mit den für das GBSR angegebenen Revisionsraten fällt auf, dass die Revisionsraten auf Basis der Nutzenbewertung für die meisten adipositaschirurgischen Verfahren deutlich unter den Werten des GBSR liegen (LAGB=Magenband: innerhalb von 3 Jahren 3-14% vs. 44,7%;

MB=Magenbypass: innerhalb von 5 Jahren 2-6% vs. 17,1%; SG: innerhalb von 3 Jahren 2% vs. ca. 44%⁷⁴; BPD: innerhalb von 5 Jahren 5% vs. 0,7%). Dies mag daran liegen, dass im vorliegenden Gutachten eine Eingrenzung auf Daten aus randomisiert kontrollierten Studien stattfand, und nicht Daten aus allen verfügbaren Quellen – welche dann auch einen längeren Beobachtungszeitraum als maximal 5 Jahre wie im vorliegenden Gutachten abgedeckt hätten - in die Ergebnisse eingingen. Es ist eine Unterschätzung der Revisionsraten allein auf Basis randomisiert kontrollierter Studien zu vermuten, was allerdings auch auf die Unterschiede im Patientenkollektiv bedingt sein könnte.

Zusammengefasst unterscheiden sich die Register- und Studiendaten hinsichtlich der Patientenpopulation insbesondere in dem Anteil von Typ-2-Diabetes-Patienten (hoher Studienanteil mit Typ-2-Diabetes-Patienten). Während die Studienaktivität – zumindest die höhere Evidenz betreffend – auf die Behandlung eines Diabetes als Adipositas-assoziierten Komorbidität ausgerichtet ist, wird die Adipositas-Chirurgie in der Versorgung offensichtlich nicht schwerpunktmäßig für eine Diabetes-Behandlung durchgeführt.

⁷⁴ Für Revisionsraten bei SG werden in der Publikation von Stroh 2016 [73] keine quantitativen Angaben gemacht, aber festgestellt, dass eine ähnlich hohe Revisionsrate wie nach dem Magenband berichtet wird. Die ca. 44% für die SG leiten sich daher von der Revisionsrate des Magenbandes mit 44,7% ab.

6.8 Einordnung der Studien in die von der S3-Leitlinie der DAG vorgegebenen Gruppen/Adipositasgrade

Die S3-Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas“ (DAG 2014 [19]) gibt die Empfehlung, dass eine Indikation für einen adipositaschirurgischen Eingriff gemäß dem BMI wie folgt gegeben sein soll, wenn die konservativen Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind: Adipositas Grad III (BMI ≥ 40 kg/m²) oder Adipositas Grad II (BMI ≥ 35 kg/m² und < 40 kg/m²) mit erheblichen Komorbiditäten, Adipositas Grad I (BMI > 30 kg/m² und < 35 kg/m²) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.

Die DAG [19] empfiehlt außerdem, dass eine chirurgische Therapie auch primär ohne eine präoperative konservative Therapie durchgeführt werden könne, wenn die konservative Therapie ohne Aussicht auf Erfolg ist oder der Gesundheitszustand des Patienten keinen Aufschub eines operativen Eingriffs zur Besserung durch Gewichtsreduktion erlaubt. Dies sei unter folgenden Umständen gegeben: Besondere Schwere von Begleit- und Folgekrankheiten der Adipositas; BMI > 50 kg/m²; persönliche psychosoziale Umstände, die keinen Erfolg einer Lebensstiländerung in Aussicht stellen.

Auf Basis der eingeschlossenen BMIs der für die vorliegende Nutzenbewertung identifizierten Studien wurden die Adipositasgrade bzw. Indikationsgruppen der DAG-S3-Leitlinie den Studien zugeordnet (s. Tabelle 36).

Tabelle 36: Adipositasgrade in den Studien (Sortierung nach BMI bzw. Adipositasgraden)

Studie Beobachtungszeitraum Fallzahl	weitere Komorbiditäten neben der primär zum Einschluss führenden Komorbidität	tatsächl. BMI [kg/m ²], MD (SD) einzuschließender BMI [kg/m ²], MW (SD)	Adipositasgrad (n. S3-LL) ⁷⁵ grobe Schätzung auf Basis von MW (SD) des BMI
Adipositasassoziierte Komorbiditäten (z.B. Hypertonie, metabol. Syndrom, Diabetes mellitus, Dyslipidämie)			
O'Brien 2006 (2-Jahres-Daten) n=80	diverse Komorbiditäten als Einschlusskriterium, unter Studienpopulation Patienten mit metabol. Syndrom, es bleibt unklar ob und wie viel Typ-2-Diabetiker unter der Studienpopulation waren	NCB: 33,5 (1,4) LAGB: 33,7 (1,8) 30-35	(I)
Typ-2-Diabetes mellitus			
Courcoulas 2014/2015 (1- u. 3-Jahres-Daten) n=69	art. Hypertonus, Dyslipidämie	LWLI: 35,7 (3,3) MB: 35,5 (2,6), LAGB: 35,5 (3,4) 30-40	I/II
Dixon 2008 (2-Jahres-Daten) n=60	metabol. Syndrom, art. Hypertonus	CON: 37,2 (2,5) LAGB: 37,0 (2,7) 30-40	I/II
Ikramuddin 2013/2015 (1- u. 2-Jahres-Daten) n=120		LS/IMM: 34,3 (95%-CI: 33,5 -35,1) MB: 34,9 (95%-CI: 34,2 - 35,7) 30-39,9	I/II
Ding 2015 (1-Jahres-Daten) n=45		IMWM: 36,7 (4,2) LAGB: 36,4 (3,0) 30-45	I/II/III
Halperin 2014 (1-Jahres-Daten)		IMWM: 36,5 (3,4) MB: 36,0 (3,5)	I/II/III

⁷⁵ Adipositasgrad bzw. Indikationsgruppe nach S3-Leitlinie der DAG [19]

- Grad I: BMI > 30 und < 35 kg/m² bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus
- Grad II: BMI ≥ 35 und < 40 kg/m² bei Patienten mit erheblichen Komorbiditäten
- Grad III BMI ≥ 40 kg/m²

Studie Beobachtungszeitraum Fallzahl	weitere Komorbiditäten neben der primär zum Einschluss führenden Komorbidität	tatsächl. BMI [kg/m ²], MD (SD) einzuschließender BMI [kg/m ²], MW (SD)	Adipositasgrad (n. S3-LL) ⁷⁵ grobe Schätzung auf Basis von MW (SD) des BMI
n=43		30-42	
Schauer 2012/2014 (1- u. 3-Jahres-Daten) n=150	metabol. Syndrom, art. Hypertonus, Dyslipidämie, Schlafapnoe, Depression	IMT: 36,8 (3,0) MB: 37,0 (3,3), SG: 36,2 (3,9) 27-43	I/II/III
Mingrone 2012/2015 (2- u. 5-Jahres-Daten) n=60		MT: 45,62 (6,24) MB: 44,85 (5,16), BPD: 45,14 (7,78) >35	II/III (mit BMI >50)
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)			
Dixon 2012 (2-Jahres-Daten) n=60	Diabetes, art. Hypertonus, metabol. Syndrom, Depression	CON: 43,8 (4,9) LAGB: 46,3 (6,0) 35-55	II/III (mit BMI >50)
Feigel-Guiller 2015 (3-Jahres-Daten) n=63	Diabetes, art. Hypertonus	INC: 44,4 (9,0) LAGB: 48,8 (9,9) >35	II/III (mit BMI >50)

LAGB (laparoscopic adjustable gastric banding, Magenband), **MB** (Roux-en-Y-gastric-bypass; Magenbypass), **SG** (Sleevegastrektomie), **BPD** (Biliopankreatische Diversion); **NCB, LS/IMM, LWLI, IMT, IMWM, CON, MT, INC**: diverse konservative Therapieverfahren

Es zeigt sich, dass für den Adipositasgrad I nach S3-Leitlinie (BMI >30 und <35 kg/m² bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus) keine Zuordnung möglich war, da zwar in der in die engere Auswahl kommenden Studie von O'Brien 2006 [56] ein BMI von 30-35 kg/m² vorlag, jedoch unklar blieb, ob und wie viele Typ-2-Diabetiker unter der Studienpopulation waren. Somit liegt **für eine Indikation bei Adipositas-Grad-I-Patienten keine Evidenz** auf Basis von RCTs vor.

Für **alle anderen Studien** aus dem Studienpool ergab sich, dass sich die **verschiedenen Adipositasgrade überlappen** und nicht voneinander abgegrenzt werden können. 6 Studien schlossen eine Population mit einem BMI von 30 bis 40/45 kg/m² ein gegenüber 3 Studien, die eine Population mit einem höheren BMI bis hin zu einer extremen Adipositas betrachteten (BMI >35 bis >50 kg/m²). Subgruppenanalysen wurden in den Studien nicht durchgeführt⁷⁶ und waren auch selbst nicht möglich. So ist auch bezüglich einer möglichen **primären Indikation bei Patienten mit einem BMI >50 kg/m²** festzuhalten, dass wie eben beschrieben, **Patienten mit einem BMI >50 kg/m² nicht abgegrenzt werden können**.

Da sich die Adipositasgrade überlappen, **gelten für die Adipositasgrade (Indikationsgruppen) II-III⁷⁷ (inklusive BMI >50 kg/m²) gemeinsam die in Abschnitt 5.3.9 zusammengefassten Ergebnisse zu den Nutzen- und Schadenendpunkten** (s. dort).

Bezüglich der Einordnung der Ergebnisse in die Empfehlungen internationaler Leitlinien inklusive der DAG-S3-Leitlinie siehe Abschnitt 6.4.

⁷⁶ nur bei Schauer wurde eine Subgruppenanalysen für BMI < bzw. ≥ 36,7 kg/m²; Alter < bzw. ≥ 50 Jahre; Diabetesdauer ≤ bzw. > 8 Jahre; Insulinanwender bzw. kein-Insulinanwender bezüglich Anteil Patienten mit HbA1c <6% durchgeführt; die Grenze für den BMI bei < bzw. ≥ 36,7 kg/m² entspricht aber nicht den Grenzen für die Adipositasgrade laut Leitlinie der DAG; insofern ist die bei Schauer durchgeführte Subgruppenanalyse für die Einordnung der Studienergebnisse in distinkte Adipositasgrade nicht hilfreich

⁷⁷ der Adipositasgrad I wird hier nicht eingeschlossen, da für ihn wie oben erwähnt keine Evidenz auf Basis von RCTs vorliegt

7 Ergänzende Daten

Im folgenden Abschnitt werden ergänzende Daten von 1 Studie (Cummings 2016 [16]) bzw. die 5-Jahresdaten der Studie von Schauer 2012/2014 [66, 67] dargestellt, die publiziert wurden, nachdem die systematische Literatur-Recherche nach aktuellen RCTs und die Identifizierung der Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt waren.

7.1 Studie von Cummings 2016 (CROSSROADS)

Der RCT von Cummings 2016 ([16], NCT01295229) vergleicht das adipositaschirurgische Verfahren laparoskopischer Magenbypass (+ prä- und postoperativ hauptsächlich telefonisch vermitteltes Programm mit Ernährungs-, Verhaltens- und Bewegungstherapie + antidiabetische, antihypertensive, fetttsenkende Pharmakotherapie) mit einer intensiven 3-Komponenten-Adipositasstherapie mit persönlicher Betreuung besonders in der Initialphase (+ antidiabetische, antihypertensive, fetttsenkende Pharmakotherapie) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Die Rekrutierung fand von 07/2011 – 06/2012 statt. Einschlusskriterien waren ein Patientenalter von 25-64 Jahren, ein BMI von 30-45 kg/m² und aktuell Einnahme von Diabetes-Medikamenten. Patientenrelevante Endpunkte waren Diabetes-Remission (HbA1c <6%, ohne Diabetesmedikation nach 1 Jahr), Gewicht, Lebensqualität (EQ-5D), Medikamenteneinnahme, unerwünschte Ereignisse.

43 Patienten wurden randomisiert (23 in die chirurgische Gruppe, 20 in die konservative Gruppe). In der chirurgischen Gruppe gab es 8 drop-outs (35%), in der konservativen Gruppe 3 drop-outs (15%); somit ist eine deutliche Imbalance zwischen den Gruppen zu verzeichnen, die die erlaubte 15%-Grenze überschreitet (s. Abschnitt 4.3.2). Der mittlere BMI lag bei 37,7 kg/m², der mittlere HbA1c-Wert bei 7,5%.

Als Ergebnis nach 1 Jahr zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie bei der Diabetes-Remission (OR 19,8; 95%-CI 2,0 - 194,6; p=0,003) und beim Gewichtsverlust (Gewichtsverlust in %, Mittelwert ± SD: chirurgische Gruppe: 25,8 ± 14,5; konservative Gruppe: 6,4 ± 5,8; p<0,001). Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D Fragebogen) hingegen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu verzeichnen (overall health ratings, Mittelwert ± SD, Basiswert -> nach 1 Jahr: chirurgische Gruppe: 77,5 ± 14,3 -> 87,2 ± 8,2; konservative Gruppe: 62,1 ± 20,7 -> 76,5 ± 11,9; p=0,34). Bezüglich der Anzahl der eingenommenen Medikamente wurden nur 12-Monatswerte berichtet und keine Basiswerte, so dass ein Verlauf der Medikamenteneinnahme nicht beurteilt werden konnte. Bei der Diabetesmedikation zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie (Anzahl Medikamente, Mittelwert ± SD: 0,5 ± 0,2 vs. 1,2 ± 0,2; p=0,009⁷⁸), das gleiche gilt für die antihypertensive Medikation (Anzahl Medikamente, Mittelwert ± SD: 0,6 ± 0,2 vs. 1,8 ± 0,4; p=0,014). Bei der fetttsenkenden Medikation fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Anzahl Medikamente, Mittelwert ± SD: 0,4 ± 0,1 vs. 0,5 ± 0,2; p=0,62). Was unerwünschte Ereignisse betrifft, so traten in beiden Behandlungsgruppen im Beobachtungsjahr keine Todesfälle oder Hospitalisationen wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) auf. In der konservativen Gruppe wurden 4 schwere

⁷⁸ Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in einer deutlich größeren Abnahme im Insulin-Gebrauch in der chirurgischen Gruppe wider im Vergleich zur konservativen Gruppe (chirurgische Gruppe: Baseline 60% -> nach 1 Jahr 27%; konservative Gruppe: Baseline 47% -> nach 1 Jahr 41%); ein p-Wert wurde nicht berechnet.

Hypoglykämien berichtet und in der chirurgischen Gruppe 1 schweres unerwünschtes Ereignis in Form einer akuten Alkoholintoxikation mit Besuch der Notaufnahme.

Die Studie von Cummings 2016 [16] kann bezüglich der Gesamtbewertung adipositaschirurgischer Verfahren zu den Kurzzeitdaten beitragen. Es finden sich große Effekte bei Diabetes-Remission und Gewichtsverlust, was die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung für die Kurzzeitdaten untermauert, ebenso wie der festgestellte Vorteil bei der Medikamenteneinnahme. Bei der Lebensqualität fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für den EQ-5D. Dieses Ergebnis untermauert die Ergebnisse der beiden Studien des Studienpools, die den EQ-5D anwendeten (Halperin 2014 [28] und Ding 2015 [21]). Somit ergeben sich durch die Studie von Cummings 2016 [16] keine Veränderungen der Ergebnisse der Gesamtbewertung dieses Gutachtens.

7.2 5-Jahresdaten der Studie von Schauer, publiziert 2017

Die im Februar 2017 veröffentlichten 5-Jahresdaten der Studie von Schauer 2012/2014 [66, 67] berichten über 134 von 150 eingeschlossenen Patienten: 38 Patienten in der konservativen Gruppe, 49 in der Magenbypass-Gruppe (MB) und 47 Patienten in der Behandlungsgruppe mit Sleevegastrektomie (SG). Bei 50 eingeschlossenen Patienten/Gruppe waren demnach nach 5 Jahren 12 (24%) drop-outs in der konservativen Gruppe, 1 (2%) drop-out in der MB-Gruppe und 3 (6%) drop-outs in der SG-Gruppe zu verzeichnen. Durch den Unterschied in den Drop-Out-Raten zwischen den Gruppen über die vorab festgelegte Grenze von >15% hinaus bei fehlender Imputation stellt sich das Problem der Verletzung des ITT-Prinzips bei den 5-Jahresdaten von Schauer 2017 [65] genauso wie bei den 3-Jahresdaten von Schauer 2012/2014.

In Tabelle 37 sind für die von Schauer 2012/2014 berichteten Endpunkte die Ergebnisse für mittelfristige Daten aus der Nutzenbewertung den Ergebnissen mit Berücksichtigung der 5-Jahresdaten von Schauer 2017 gegenübergestellt. Die Berücksichtigung bzw. Bearbeitung der 5-Jahresdaten orientierte sich an der Vorgehensweise für die einzelnen Endpunkte in den entsprechenden Abschnitten des Kapitels 5 (Ergebnisse zu BMI, Gewicht, Diabetes-Remission, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Absetzen der Medikation, Schaden).

Tabelle 37: Gegenüberstellung von Ergebnissen für mittelfristige Daten aus der Nutzenbewertung mit Ergebnissen unter Berücksichtigung der 5-Jahresdaten von Schauer 2017 [65]

Endpunkt	Gesamtschätzer der Metaanalysen für die mittelfristigen Daten aus der Nutzenbewertung	Gesamtschätzer für die mittelfristigen Daten berechnet mit den 5-Jahresdaten von Schauer	Ergebnisänderung durch die 5-Jahresdaten von Schauer
Gewicht (kg) SMD (95%-CI)	-2,61 (-3,67 bis -1,56); p<0,0001	-2,46 (-3,48 bis -1,44); p<0,001	keine wesentliche
BMI (kg/m²) SMD (95%-CI)	-7,23 (-10,54 bis -3,93); p<0,001	-6,56 (-9,71 bis -3,42); p<0,001	keine wesentliche
Partielle Diabetes-Remission RR (95%-CI)	0,68 (0,58 bis 0,79); p<0,0001 Worst-case Szenario Chirurgie: 0,93 (0,79 bis 1,09); p=0,35	0,72 (0,62 bis 0,84); p<0,0001 Worst-case Szenario Chirurgie: 1,02 (0,88 bis 1,19); p=0,78	keine wesentliche
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	in allen 8 Dimensionen des SF36 statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Adipositas-Chirurgie, eingeschränkte Interpretierbarkeit der Daten	in allen 8 Dimensionen des SF36 statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Adipositas-Chirurgie, eingeschränkte Interpretierbarkeit der Daten	keine
Absetzen der Medikation	Auswertung 3-Jahresdaten Schauer:	Auswertung 5-Jahresdaten Schauer:	keine

Ergänzende Daten

	in allen Vergleichen Vorteil zugunsten Adipositas-Chirurgie	in allen Vergleichen Vorteil zugunsten Adipositas-Chirurgie	
SUE	Auswertung 3-Jahresdaten Schauer: 4 Patienten mehr in chirurgischer als in konservativer Gruppe	Auswertung 5-Jahresdaten Schauer: 4 Patienten mehr in chirurgischer als in konservativer Gruppe	keine
Spätkomplikationen eines Diabetes mellitus	Auswertung 3-Jahresdaten Schauer: mehr Spätkomplikationen in chirurgischer als in konservativer Gruppe (I: 10 bzw. 9 Pat., K: 4 Pat.)	Auswertung 5-Jahresdaten Schauer: mehr Spätkomplikationen (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Nephro-/Neuro-/Retinopathie, Fußulkus) in chirurg. als in konservat. Gruppe (I: 20 bzw. 21 Pat., K: 13 Pat.)	keine wesentliche

Tabelle 37 zeigt, dass sich bei Berücksichtigung der 5-Jahresdaten von Schauer 2017 [65] keine/keine wesentlichen Änderungen der Ergebnisse bei den von Schauer berichteten patientenrelevanten Endpunkten ergeben. Somit ändern die neu publizierten Daten von Schauer 2017 auch nicht das Gesamtfazit der Nutzenbewertung, deren Ergebnisse auf einer systematischen Literaturrecherche im Jahr 2016 basieren.

8 Fazit

Zum Vergleich von Adipositas-Chirurgie gegenüber konservativer Therapie wurde eine systematische Bewertung der Evidenzlage auf Grundlage von randomisiert kontrollierten Studien (RCT) vorgenommen. In den Studien an Erwachsenen mit Übergewicht/Adipositas sollte ein adipositaschirurgisches Verfahren in aktuellem Gebrauch (offen chirurgisch oder laparoskopisch) mit einem etablierten konservativen Therapiemodell, nämlich einem, das die 3 Therapiesäulen Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie beinhaltet, verglichen werden. Die regelhaft in den Studien berichteten Endpunkte Veränderungen von Gewicht und/oder BMI wurden als Nutzenendpunkte zwar berücksichtigt, da sie als relevante klinische Endpunkte für die Beurteilung eines Verfahrens, bei dem die Gewichtsreduktion zu den wesentlichen Therapiezielen zählt, zu betrachten sind. Sie wurden allerdings als Surrogat eingestuft, da sich die Patientenrelevanz des Verfahrens in der Verbesserung des klinischen Bildes der Komorbiditäten manifestiert. Als patientenrelevante Endpunkte wurden u.a. gesundheitsbezogene Lebensqualität, verschiedene mit Diabetes mellitus sowie Schlafapnoe - relevante Komorbiditäten der Adipositas - assoziierte Endpunkte und Schadenendpunkte wie Mortalität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse angesehen.

10 Primärpublikationen wurden nach vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Studienlage konzentriert sich auf Untersuchungen zu Patienten, die primär einen Typ-2-Diabetes mellitus aufwiesen, nur 2 Studien untersuchten Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) und 1 Studie Patienten mit allgemeinen adipositasassoziierten Komorbiditäten. Die Beobachtungsdauer ist bei den meisten Studien mit 1-2 Jahren als kurzfristiges Follow-Up zu bezeichnen, bei weniger als der Hälfte der Studien wurden die Patienten über eine Dauer von 3 bzw. 5 Jahre nachbeobachtet (mittelfristiges Follow-Up) - Daten mit einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren liegen bislang nur aus 2 Studien vor. Es ist jedoch fraglich, ob nicht längere Nachbeobachtungszeiten nötig sind, um abschätzen zu können, ob Effekte langfristig bestehen bleiben, und um späte Komplikationen und die Notwendigkeit von Re-Operationen zu erfassen. Während als chirurgisches Verfahren in den meisten Studien das laparoskopische Magenband und der Magenbypass untersucht wurden, war dies für die biliopankreatische Diversion bzw. die Sleevegastrektomie nur in jeweils 1 Studie der Fall. So ist zu dem laut Deutschem Register bariatrischer Chirurgie derzeit zweithäufigsten adipositaschirurgischen Operationsverfahren in Deutschland (Sleevegastrektomie) erst 1 RCT durchgeführt worden.

Im Ergebnis lassen sich auf Basis der vorliegenden Daten für die meisten Endpunkte über alle Komorbiditäten (Gewicht, BMI, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Absetzen der Medikation) sowohl kurzfristig als auch mittelfristig Hinweise bzw. erste Hinweise auf einen Nutzen der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Adipositas-Therapie ableiten. Hinweise auf einen Nutzen zeichnen sich auch kurzfristig für die Remission des metabolischen Syndroms ab, mittelfristige Daten wurden in den betrachteten Studien nicht berichtet. Diese Vorteile sind gegenüber verfahrensbedingten Komplikationen der Adipositas-Chirurgie patientenindividuell abzuwägen.

Bei Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten lassen sich für den Endpunkt Diabetes-Remission und Reduktion assoziierter Komorbiditäten zwar kurzfristig Hinweise auf einen Nutzen der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Adipositas-Therapie ableiten, in den mittelfristigen Daten zeichnen sich lediglich erste Hinweise auf einen Nutzen ab. Bei Patienten mit Schlafapnoe (OSA) lassen sich keine Hinweise auf einen Nutzen/Schaden ableiten. Besonders für die mittelfristigen Daten führten hohe

drop-out-Raten über die vorab festgelegten Grenzen hinaus zu einer großen Unsicherheit in Hinblick auf den wahren Therapieeffekt.

Bei der Einordnung der Studien in die von der S3-Leitlinie der DAG vorgegebenen Gruppen/Adipositasgrade ist festzustellen, dass für eine Indikation bei Adipositas-Grad-I-Patienten keine Evidenz auf Basis von RCTs vorliegt. Für alle anderen Studien aus dem Studienpool ergab sich, dass sich die verschiedenen Adipositasgrade überlappen und nicht voneinander abgegrenzt werden können. Somit gelten für die Adipositasgrade (Indikationsgruppen) II-III (inklusive BMI $>50 \text{ kg/m}^2$ - dieser BMI-Wert wird in der S3-Leitlinie als ein Kriterium für eine primäre Indikation gelistet) gemeinsam die eben genannten Ergebnisse zum Nutzen und Schaden.

Eine Wissenslücke wird insbesondere hinsichtlich der Daten zu Adipositas-assoziierten Komorbiditäten gesehen. Entweder liegen diese Daten nicht vor oder sie sind methodisch nur bedingt belastbar. Ebenso wären Daten mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer wünschenswert, um langfristig die klinischen Effekte als auch die Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten beurteilen zu können.

9 Literatur

- [1] Aasheim, E.T., Bjorkman, S., Sovik, T.T., Engstrom, M., Hanvold, S.E., Mala, T., Olbers, T., Bohmer, T. Vitamin status after bariatric surgery: a randomized study of gastric bypass and duodenal switch. *Am J Clin Nutr*, 2009; 90 (1): 15-22
- [2] Adams, T.D., Gress, R.E., Smith, S.C., Halverson, R.C., Simper, S.C., Rosamond, W.D., Lamonte, M.J., Stroup, A.M., Hunt, S.C. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, 2007; 357 (8): 753-761
- [3] Adams, T.D., Mehta, T.S., Davidson, L.E., Hunt, S.C. All-Cause and Cause-Specific Mortality Associated with Bariatric Surgery: A Review. *Curr Atheroscler Rep*, 2015; 17 (12): 74
- [4] Angrisani, L., Cutolo, P.P., Formisano, G., Nossio, G., Vitolo, G. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 10-year results of a prospective, randomized trial. *Surg Obes Relat Dis*, 2013; 9 (3): 405-413
- [5] Angrisani, L., Lorenzo, M., Borrelli, V. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5-year results of a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis*, 2007; 3 (2): 127-132; discussion 132-123
- [6] Ashrafian, H., Toma, T., Rowland, S.P., Harling, L., Tan, A., Efthimiou, E., Darzi, A., Athanasiou, T. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg*, 2015; 25 (7): 1239-1250
- [7] Birkmeyer, N.J., Dimick, J.B., Share, D., Hawasli, A., English, W.J., Genaw, J., Finks, J.F., Carlin, A.M., Birkmeyer, J.D., Michigan Bariatric Surgery, C. Hospital complication rates with bariatric surgery in Michigan. *JAMA*, 2010; 304 (4): 435-442
- [8] Bischoff, S.C. Adipositas im Erwachsenenalter. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 2015; 10 (04): R35-R66
- [9] Brethauer, S.A., Kim, J., El Chaar, M., Papasavas, P., Eisenberg, D., Rogers, A., Ballem, N., Kligman, M., Kothari, S., Committee, A.C.I. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*, 2015; 25 (4): 587-606
- [10] Burgmer, R., Petersen, I., Burgmer, M., De Zwaan, M., Wolf, A.M., Herpertz, S. Psychological outcome two years after restrictive bariatric surgery. *Obes Surg*, 2007; 17 (6): 785-791
- [11] Carlsson, L.M., Peltonen, M., Ahlin, S., Anveden, A., Bouchard, C., Carlsson, B., Jacobson, P., Lonroth, H., Maglio, C., Naslund, I., Pirazzi, C., Romeo, S., Sjöholm, K., Sjöström, E., Wedel, H., Svensson, P.A., Sjöström, L. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*, 2012; 367 (8): 695-704
- [12] Chang, S.H., Stoll, C.R., Song, J., Varela, J.E., Eagon, C.J., Colditz, G.A. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg*, 2014; 149 (3): 275-287
- [13] Colquitt, J.L., Pickett, K., Loveman, E., Frampton, G.K. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 8 CD003641
- [14] Courcoulas, A.P., Belle, S.H., Neiberg, R.H., Pierson, S.K., Eagleton, J.K., Kalarchian, M.A., Delany, J.P., Lang, W., Jakicic, J.M. Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*, 2015; 150 (10): 931-940
- [15] Courcoulas, A.P., Goodpaster, B.H., Eagleton, J.K., Belle, S.H., Kalarchian, M.A., Lang, W., Toledo, F.G., Jakicic, J.M. Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*, 2014; 149 (7): 707-715
- [16] Cummings, D.E., Arterburn, D.E., Westbrook, E.O., Kuzma, J.N., Stewart, S.D., Chan, C.P., Bock, S.N., Landers, J.T., Kratz, M., Foster-Schubert, K.E., Flum, D.R. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2016; 59 (5): 945-953
- [17] De Zwaan, M., Enderle, J., Wagner, S., Muhlhans, B., Ditzen, B., Gefeller, O., Mitchell, J.E., Muller, A. Anxiety and depression in bariatric surgery patients: a prospective, follow-up study using structured clinical interviews. *J Affect Disord*, 2011; 133 (1-2): 61-68

-
- [18] Department of Veterans Affairs, Department of Defense. VA/DoD Clinical practice guideline for screening and management of overweight and obesity. Version 2.0. <http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/obesity/CPGManagementOfOverweightAndObesityFINAL041315.pdf>, letzter Zugriff: 25.07.2016. 2014
- [19] Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft Für Ernährung, Deutsche Gesellschaft Für Ernährungsmedizin. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas". AWMF-Register Nr. 050/001. 2014
- [20] Deutsche Gesellschaft Für Allgemein- Und Viszeralchirurgie, Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Für Adipositaschirurgie. Chirurgie der Adipositas. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 088/001. 2010
- [21] Ding, S.A., Simonson, D.C., Wewalka, M., Halperin, F., Foster, K., Goebel-Fabbri, A., Hamdy, O., Clancy, K., Lautz, D., Vernon, A., Goldfine, A.B. Adjustable Gastric Band Surgery or Medical Management in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100 (7): 2546-2556
- [22] Dixon, J.B., O'Brien, P.E., Playfair, J., Chapman, L., Schachter, L.M., Skinner, S., Proietto, J., Bailey, M., Anderson, M. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*, 2008; 299 (3): 316-323
- [23] Dixon, J.B., Schachter, L.M., O'Brien, P.E., Jones, K., Grima, M., Lambert, G., Brown, W., Bailey, M., Naughton, M.T. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*, 2012; 308 (11): 1142-1149
- [24] Ellert, U., Kurth, B.-M. Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 2004; 47 (11): 1027-1032
- [25] Feigel-Guiller, B., Drui, D., Dimet, J., Zair, Y., Le Bras, M., Fuertes-Zamorano, N., Cariou, B., Letessier, E., Nobecourt-Dupuy, E., Krempf, M. Laparoscopic Gastric Banding in Obese Patients with Sleep Apnea: A 3-Year Controlled Study and Follow-up After 10 Years. *Obes Surg*, 2015; 25 (10): 1886-1892
- [26] Fried, M., Yumuk, V., Oppert, J.M., Scopinaro, N., Torres, A.J., Weiner, R., Yashkov, Y., Fruhbeck, G. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts*, 2013; 6 (5): 449-468
- [27] Gloy, V.L., Briel, M., Bhatt, D.L., Kashyap, S.R., Schauer, P.R., Mingrone, G., Bucher, H.C., Nordmann, A.J. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J*, 2013; 347 f5934
- [28] Halperin, F., Ding, S.A., Simonson, D.C., Panosian, J., Goebel-Fabbri, A., Wewalka, M., Hamdy, O., Abrahamson, M., Clancy, K., Foster, K., Lautz, D., Vernon, A., Goldfine, A.B. Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Surg*, 2014; 149 (7): 716-726
- [29] Hasenberg, T., Niedergethmann, M. Redo-Eingriffe und Komplikationsmanagement in der bariatrischen Chirurgie. *Chirurg*, 2014; 85 (7): 643-654
- [30] Hedberg, J., Sundbom, M. Superior weight loss and lower HbA1c 3 years after duodenal switch compared with Roux-en-Y gastric bypass--a randomized controlled trial. *Surg Obes Relat Dis*, 2012; 8 (3): 338-343
- [31] Hinney, A., Herrfurth, N., Schonhop, L., Volckmar, A.L. Genetik und Epigenetik der Adipositas. *Bundesgesundheitsbl*, 2015; 58 (2): 154-158
- [32] Ho, M.P., Gonzalez, J.M., Lerner, H.P., Neuland, C.Y., Whang, J.M., Mcmurry-Heath, M., Hauber, A.B., Irony, T. Incorporating patient-preference evidence into regulatory decision making. *Surg Endosc*, 2015; 29 (10): 2984-2993
- [33] Ikramuddin, S., Billington, C.J., Lee, W.J., Bantle, J.P., Thomas, A.J., Connett, J.E., Leslie, D.B., Inabnet, W.B., 3rd, Jeffery, R.W., Chong, K., Chuang, L.M., Sarr, M.G., Jensen, M.D., Vella, A., Ahmed, L., Belani, K., Schone, J.L., Olofson, A.E., Bainbridge, H.A., Laqua, P.S., Wang, Q., Korner, J. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015; 3 (6): 413-422
- [34] Ikramuddin, S., Korner, J., Lee, W.J., Connett, J.E., Inabnet, W.B., Billington, C.J., Thomas, A.J., Leslie, D.B., Chong, K., Jeffery, R.W., Ahmed, L., Vella, A., Chuang, L.M., Bessler, M., Sarr, M.G.,
-

-
- Swain, J.M., Laqua, P., Jensen, M.D., Bantle, J.P. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*, 2013; 309 (21): 2240-2249
- [35] Iwen, K.A., Perwitz, N., Lehnert, H., Klein, J. Adipositas. Valider Prädiktor für das kardiometabolische Risiko? *Internist (Berl)*, 2011; 52 (4): 352-361
- [36] Jurowich, C., Germer, C.T., Seyfried, F., Thalheimer, A. [Metabolic surgery]. *Chirurg*, 2012; 83 (6): 583-598; quiz 599-600
- [37] Klein, S., Krupka, S., Behrendt, S., Pulst, A., Bleß, H.H. Weißbuch Adipositas. Versorgungssituation in Deutschland. Klein, S., Krupka, S., Behrendt, S., Pulst, A., Bleß, H.H. (Hrsg.), Berlin: MMW Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 2016
- [38] Korczak, D., Kister, C. Wirksamkeit von Diäten zur nachhaltigen Gewichtsreduktion bei Übergewicht und Adipositas. DIMDI Schriftenreihe Health Technology Assessment, HTA-Bericht Nr. 127. 2013
- [39] Kritchevsky, S.B., Beavers, K.M., Miller, M.E., Shea, M.K., Houston, D.K., Kitzman, D.W., Nicklas, B.J. Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*, 2015; 10 (3): e0121993
- [40] Kwok, C.S., Pradhan, A., Khan, M.A., Anderson, S.G., Keavney, B.D., Myint, P.K., Mamas, M.A., Loke, Y.K. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2014; 173 (1): 20-28
- [41] Liang, Z., Wu, Q., Chen, B., Yu, P., Zhao, H., Ouyang, X. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013; 101 (1): 50-56
- [42] Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery, C., Flum, D.R., Belle, S.H., King, W.C., Wahed, A.S., Berk, P., Chapman, W., Pories, W., Courcoulas, A., McCloskey, C., Mitchell, J., Patterson, E., Pomp, A., Staten, M.A., Yanovski, S.Z., Thirlby, R., Wolfe, B. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*, 2009; 361 (5): 445-454
- [43] Mechanick, J.I., Youdim, A., Jones, D.B., Timothy, G.W., Hurley, D.L., Molly, M.M., Heinberg, L.J., Kushner, R., Adams, T.D., Shikora, S., Dixon, J.B., Brethauer, S. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*, 2013; 9 (2): 159-191
- [44] Mensink, G.B.M., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T., Scheidt-Nave, C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl*, 2013; 56 (5-6): 786-794
- [45] Merlotti, C., Morabito, A., Ceriani, V., Pontiroli, A.E. Prevention of type 2 diabetes in obese at-risk subjects: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*, 2014; 51 (5): 853-863
- [46] Mingrone, G., Panunzi, S., De Gaetano, A., Guidone, C., Iaconelli, A., Leccesi, L., Nanni, G., Pomp, A., Castagneto, M., Ghirlanda, G., Rubino, F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2012; 366 (17): 1577-1585
- [47] Mingrone, G., Panunzi, S., De Gaetano, A., Guidone, C., Iaconelli, A., Nanni, G., Castagneto, M., Bornstein, S., Rubino, F. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2015; 386 (9997): 964-973
- [48] Mitchell, J.E., Crosby, R., De Zwaan, M., Engel, S., Roerig, J., Steffen, K., Gordon, K.H., Karr, T., Lavender, J., Wonderlich, S. Possible risk factors for increased suicide following bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)*, 2013; 21 (4): 665-672
- [49] Müller-Stich, B.P., Senft, J.D., Warschkow, R., Kenngott, H.G., Billeter, A.T., Vit, G., Helfert, S., Diener, M.K., Fischer, L., Buchler, M.W., Nawroth, P.P. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*, 2015; 261 (3): 421-429
-

-
- [50] National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children in Australia. <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/n57>, letzter Zugriff: 25.07.2016. 2013
- [51] National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity: identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults. Clinical Guideline 189. 2014
- [52] Ncd Risk Factor Collaboration Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*, 2016; 387 (10026): 1377-1396
- [53] Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E.C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014; 384 (9945): 766-781
- [54] Nogues, X., Goday, A., Pena, M.J., Benaiges, D., De Ramon, M., Crous, X., Vial, M., Pera, M., Grande, L., Diez-Perez, A., Ramon, J.M. [Bone mass loss after sleeve gastrectomy: a prospective comparative study with gastric bypass]. *Cir Esp*, 2010; 88 (2): 103-109
- [55] O'brien, P.E., Brennan, L., Laurie, C., Brown, W. Intensive medical weight loss or laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of mild to moderate obesity: long-term follow-up of a prospective randomised trial. *Obes Surg*, 2013; 23 (9): 1345-1353
- [56] O'brien, P.E., Dixon, J.B., Laurie, C., Skinner, S., Proietto, J., Mcneil, J., Strauss, B., Marks, S., Schachter, L., Chapman, L., Anderson, M. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2006; 144 (9): 625-633
- [57] Peterli, R., Borbely, Y., Kern, B., Gass, M., Peters, T., Thurnheer, M., Schultes, B., Laederach, K., Bueter, M., Schiesser, M. Early results of the Swiss Multicentre Bypass or Sleeve Study (SM-BOSS): a prospective randomized trial comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*, 2013; 258 (5): 690-694; discussion 695
- [58] Raffaelli, M., Sessa, L., Mingrone, G., Bellantone, R. Assessing the obese diabetic patient for bariatric surgery: which candidate do I choose? *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2015; 8 255-262
- [59] Renquist, K. Obesity classification. *Obes Surg*, 1998; 8 (4): 480
- [60] Ribaric, G., Buchwald, J.N., Mcglennon, T.W. Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*, 2014; 24 (3): 437-455
- [61] Runkel, N. 6. Adipositas Symposium 2013 - spannend und inspirierend. *CHAZ*, 2013; 14 (3): 173-178
- [62] Runkel, N., Colombo-Benkmann, M., Huttli, T.P., Tigges, H., Mann, O., Flade-Kuthe, R., Shang, E., Susewind, M., Wolff, S., Wunder, R., Wirth, A., Winckler, K., Weimann, A., De Zwaan, M., Sauerland, S. Evidence-based German guidelines for surgery for obesity. *Int J Colorectal Dis*, 2011; 26 (4): 397-404
- [63] Runkel, N., Colombo-Benkmann, M., Huttli, T.P., Tigges, H., Mann, O., Sauerland, S. Bariatric surgery. *Dtsch Arztebl Int*, 2011; 108 (20): 341-346
- [64] Runkel, N., Colombo-Benkmann, M., Huttli, T.P., Tigges, H., Mann, O., Sauerland, S. Chirurgie der Adipositas. *Dtsch Arztebl*, 2011; 108 (20): 341-346
- [65] Schauer, P.R., Bhatt, D.L., Kirwan, J.P., Wolski, K., Aminian, A., Brethauer, S.A., Navaneethan, S.D., Singh, R.P., Pothier, C.E., Nissen, S.E., Kashyap, S.R., Investigators, S. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*, 2017; 376 (7): 641-651
- [66] Schauer, P.R., Bhatt, D.L., Kirwan, J.P., Wolski, K., Brethauer, S.A., Navaneethan, S.D., Aminian, A., Pothier, C.E., Kim, E.S., Nissen, S.E., Kashyap, S.R. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med*, 2014; 370 (21): 2002-2013
- [67] Schauer, P.R., Kashyap, S.R., Wolski, K., Brethauer, S.A., Kirwan, J.P., Pothier, C.E., Thomas, S., Aboud, B., Nissen, S.E., Bhatt, D.L. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*, 2012; 366 (17): 1567-1576
-

-
- [68] Schowalter, M., Benecke, A., Lager, C., Heimbucher, J., Bueter, M., Thalheimer, A., Fein, M., Richard, M., Faller, H. Changes in depression following gastric banding: a 5- to 7-year prospective study. *Obes Surg*, 2008; 18 (3): 314-320
 - [69] Shen, X., Zhang, X., Bi, J., Yin, K. Long-term complications requiring reoperations after laparoscopic adjustable gastric banding: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*, 2015; 11 (4): 956-964
 - [70] Sjöström, L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*, 2013; 273 (3): 219-234
 - [71] Sjöström, L., Lindroos, A.K., Peltonen, M., Torgerson, J., Bouchard, C., Carlsson, B., Dahlgren, S., Larsson, B., Narbro, K., Sjöström, C.D., Sullivan, M., Wedel, H., Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*, 2004; 351 (26): 2683-2693
 - [72] Sjöström, L., Peltonen, M., Jacobson, P., Ahlin, S., Andersson-Assarsson, J., Anveden, A., Bouchard, C., Carlsson, B., Karason, K., Lonroth, H., Naslund, I., Sjöström, E., Taube, M., Wedel, H., Svensson, P.A., Sjöholm, K., Carlsson, L.M. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *J Am Med Assoc*, 2014; 311 (22): 2297-2304
 - [73] Stroh, C. Bariatrische Chirurgie: Magenbypass bevorzugte Operation. *Dtsch Arztebl International*, 2016; 113 (20): 980-
 - [74] Swiss Society for the Study of Morbid Obesity and Metabolic Disorders. Richtlinien zur operativen Behandlung von Übergewicht (medizinische Richtlinien). <http://www.smob.ch/>, letzter Zugriff: 29.06.2016. 2013
 - [75] The Look Ahead Research Group Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*, 2014; 22 (1): 5-13
 - [76] Thomas, J.G., Bond, D.S., Phelan, S., Hill, J.O., Wing, R.R. Weight-loss maintenance for 10 years in the National Weight Control Registry. *Am J Prev Med*, 2014; 46 (1): 17-23
 - [77] Varban, O.A., Reames, B.N., Finks, J.F., Thumma, J.R., Dimick, J.B. Hospital volume and outcomes for laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in the modern era. *Surg Obes Relat Dis*, 2015; 11 (2): 343-349
 - [78] Weiner, R.A. Adipositaschirurgie: Operationstechnik - Komplikationsmanagement - Nachsorge. Weiner, R.A. (Hrsg.), München: Elsevier, Urban&Fischer Verlag. 2010
 - [79] Wentworth, J.M., Playfair, J., Laurie, C., Ritchie, M.E., Brown, W.A., Burton, P., Shaw, J.E., O'Brien, P.E. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014; 2 (7): 545-552
 - [80] Wirth, A., Wabitsch, M., Hauner, H. Prävention und Therapie der Adipositas. *Dtsch Arztebl*, 2014; 111 (42): 705-713
 - [81] World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report auf a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 894. 2000
 - [82] Yu, J., Zhou, X., Li, L., Li, S., Tan, J., Li, Y., Sun, X. The long-term effects of bariatric surgery for type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized evidence. *Obes Surg*, 2015; 25 (1): 143-158
-

10 ANHANG

10.1 Dokumentation der Literaturrecherchen

Recherche (aufbauend auf Colquitt-Review von 2014) in DIMDI (Cochrane, Embase)

Datum	15.01.16
Datenbank(en)	Cochrane (CCTR93),Embase (EM05) (http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	223

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	Datenbankauswahl: CCTR93 ME10 EM05	19448223
2	CT D obesity	343167
3	CT=overweight	233134
4	overweight/(TI;AB);over weight/(TI;AB)	85063
5	overeating/(TI;AB);over eating/(TI;AB)	2779
6	CT D weight reduction	110094
7	weight reduc*/(TI;AB);weightreduc*/(TI;AB)	10951
8	CT D weight loss	110094
9	weight loss/(TI;AB);weightloss/(TI;AB)	97467
10	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	463739
11	CT D bariatric surgery	31268
12	bariatric surg*/(TI;AB)	21650
13	surg* bariatric/(TI;AB)	114
14	antiobesity surg*/(TI;AB);anti obesity surg*/(TI;AB)	23
15	obesity surgery/(TI;AB);obesity surgical/(TI;AB)	1122
16	gastroplasty/(TI;AB);gastrogastrostomy/(TI;AB);gastro gastrostomy/(TI;AB);gastric bypass/(TI;AB);gastric surgery/(TI;AB);restrictive surgery/(TI;AB)	17594
17	CT D stomach bypass	12205
18	CT D jejunoileal bypass	335
19	jejunoileal bypass/(TI;AB);jejuno ileal bypass/(TI;AB);jejuno ilial bypass/(TI;AB)	207
20	gastrointestinal surg*/(TI;AB)	2558
21	gastrointestinal diversion*/(TI;AB)	3
22	CT D biliopancreatic bypass	2115
23	biliopancreatic bypass/(TI;AB)	22
24	CT D biliopancreatic diversion	2115
25	biliopancreatic diversion/(TI;AB)	1362
26	bilio pancreatic diversion/(TI;AB);bilio pancreatic bypass/(TI;AB)	112
27	CT D gastric banding	4871
28	gastric band*/(TI;AB)	6127
29	silicon band*/(TI;AB);silicone band*/(TI;AB)	131
30	CT D gastroenterostomy	4031
31	gastroenterostomy/(TI;AB)	278

ANHANG

32	CT D gastrectomy	27017
33	gastrectomy/(TI;AB)	23355
34	CT D gastroplasty	3251
35	LAGB/(TI;AB)	2137
36	stomach stapl*/(TI;AB);gastric stapl*/(TI;AB)	122
37	lapband*/(TI;AB);lap band*/(TI;AB)	476
38	malabsorpti* surg*/(TI;AB)	77
39	malabsorpti* procedure*/(TI;AB)	280
40	mason procedure/(TI;AB)	22
41	roux en y/(TI;AB)	13041
42	CT D roux y anastomosis	5964
43	CT D anastomosis, roux en y	792
44	duodenal switch*/(TI;AB)	1160
45	CT=obesity/QF=su	8090
46	CT D obesity, morbid/QF=su	9309
47	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46	73994
48	10 AND 47	36157
49	45 OR 46 OR 48	36157
50	CT D animals NOT CT D humans	2207187
51	49 NOT 50	35441
52	51 AND PY=2013 to 2016 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)	15953
53	double-blind*/(TI;AB)	258689
54	placebo*/(TI;AB)	337278
55	blind/(TI;AB)	291840
56	CT D double blind procedure	93242
57	53 OR 54 OR 55 OR 56	484340
58	52 AND 57	193
59	check duplicates: unique in s=58	125

Medline nur zur Duplikateeliminierung mitgelaufen!

Suchschritt 57: Embase klinische Studien Suchfilter (best specificity) (Wong, 2006; Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Jan;94(1):41-7)

Recherche (aufbauend auf Colquitt-Review von 2014) in PubMed

Datum	14.01.16
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	344

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	obesity[mesh]	155169
2	overweight[mesh:noexp]	14757
3	overweight[tiab] OR over weight[tiab]	46100
4	overeating[tiab] OR over eating[tiab]	2013
5	weight loss[mesh]	31408
6	weight loss[tiab] OR weightloss[tiab]	62763
7	weight reduc*[tiab] OR weightreduc*[tiab]	8412

Suchschritt 51: Medline klinische Studien Suchfilter (spezifischer) (basierend auf Cochrane (2008 revision: sensitivity- and precision-maximizing version) updated March 2011, (Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. New York: Wiley; 2008. S. 95-150) und PubMed)

Recherche in Studienregistern

Datum	06.07.16
Datenbank(en)	Clinical Trials (http://www.clinicaltrials.gov/) WHO ICTRP (http://apps.who.int/trialsearch/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	966

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	bariatric surgery OR obesity surgery	1430 (ClinTrials=799) (ICTRP=631)

10.2 Ausschlussgründe der ausgeschlossenen Volltexte

Quelle	Ausschlussgrund
Ashrafian (2015)	syst. Review
Burguera (2015)	kein Vergleich mit chirurgischer Therapie
Carlsson (2015)	kein RCT
Cummings (2014)	Kommentar
Dawes (2016)	syst. Review, kein RCT
Ells (2015)	syst. Review
Eriksson-Hogling (2015)	anderes Thema
Esposito (2015)	Kommentar
Fitzgerald (2014)	Kommentar
Fredheim (2013)	kein RCT
Genco (2013)	anderes Thema
Gloy (2013)	syst. Review
Handley (2015)	kein RCT
Herder (2014)	nicht relevante Studie
Hofso (2015)	kein RCT
Hopkins (2015)	syst. Review
Kontinen (2015)	kein RCT
Kwok (2014)	syst. Review
Liang (2013)	kein Vergleich mit chirurgischer Therapie
Lips (2014)	nicht relevante Studie
Maghrabi (2015)	Unterstudie zu Schauer, aber exploratorisch
Malin (2014)	keine patientenrelevanten Endpunkte
Malkani (2015)	kein RCT
Merlotti (2014)	syst. Review
Miras (2014)	Kommentar
Mitchel (2014)	Review
Müller-Stich (2015)	syst. Review
Nguyen (2015)	keine patientenrelevanten Endpunkte
Oberhofer (2015)	Kongressbericht
O'Brien (2015)	kein RCT
O'Brien (2013)	kein RCT
Panunzi (2016)	kein RCT
Petersen (2015)	Meta-Analyse, kein RCT
Petersen (2015)	syst. Review
Rabkin (2015)	syst. Review
Senft (2014)	syst. Review
Shen (2015)	syst. Review
Sjöholm (2015)	kein RCT
Sjöström (2014)	kein RCT
Wentworth (2015)	keine patientenrelevanten Endpunkte
Wentworth (2014)	kein Vergleich mit konservativer Therapie
Yu (2015)	anderes Thema

10.3 Drop outs in den eingeschlossenen Studien (detaillierte Darstellung)

Tabelle 38: Drop-outs in den eingeschlossenen Studien (detaillierte Darstellung)

Studie	Drop-outs chirurgischer Therapiearm	Drop-outs konservativer Therapiearm	Sonstiges
Adipositasassoziierte Komorbiditäten			
O'Brien 2006 (2-Jahres-Daten)	LAGB n. 2 J.: 1x Operation abgelehnt = 1/40 (2,5%)	NCB n. 2 J.: 5x Rücknahme Einwilligung [nach Woche 4,6,8,10,52] 2x lost to follow up wg. Umzug [nach Woche 26 und 29] } = 7/40 (17%)	für Gewichtsmaße longitudinale Analyse, um fehlende Werte einzukalkulieren für alle anderen Parameter keine Imputation für drop-outs
Typ-2-Diabetes mellitus			
Courcoulas 2014/2015 (1- und 2- bzw. 3-Jahresdaten)	LAGB n. 1 J.: 2x lost to follow up⁷⁹ = 2/22 (9%) 2 J.: 1 Therapieablehner aus 1. Jahr + 2 weitere lost to follow up nicht in Analyse = 3 drop-outs n. 1 und 2 J.: -> 2 + 3 = 5/22 (23%) 3 J.: 1 Therapieablehner aus 1. Jahr + 1 lost to follow up nicht in Analyse = 2 drop-outs laut Publik. n. 3 Jahren insgesamt n=20 in Analyse (drop-outs = 2/22, 9%) MB n. 1 J.: 2x lost to follow up = 2/24 (8%) 2 und 3 J.: 3 Therapieablehner + 1 Ausschluss aus 1. Jahr nicht in Analyse = 4 drop-outs nach 3 Jahren: 2 + 4 = 6/24 (25%)	LWLI n. 1 J.: 1x lost to follow up 3x Therapie abgebrochen < 1 Monat 2x Therapie abgebrochen > 6 Monate } = 6/23 (26%) 2 und 3 J.: 3 Therapieablehner nicht in Analyse = 3 drop-outs nach 3 Jahren: 6 + 3 = 9/23 (39%)	<u>Behandlung nicht erhalten (aber für 1. Jahr in Analyse):</u> LWLI: 3 Patienten lehnten Therapie ab LAGB: 1 Patient lehnte OP ab MB: 4 Patienten erhielten keine OP (3x OP abgelehnt, 1x ausgeschlossen am Tag der Prozedur) multiple Imputationen für 1-Jahres-Daten, für 2-/3-Jahres-Daten bei stetigen Variablen multiple Imputationen, bei dichotomen Variablen Ergebnisdarstellung ohne Imputation
Ding 2015 (1-Jahres-Daten)	LAGB: 4x Einwilligung zurückgezogen 1x nicht operabel wegen schwerer Aortendilatation } = 5/23 (22%)	IMWM: 0/22	keine Imputation für drop-outs

⁷⁹ den Angaben in der Publikation ist zu entnehmen, dass mit lost to follow up häufig gemeint ist, dass es unmöglich war, die betreffenden Patienten für eine bestimmte Visite zu kontaktieren; die Patienten fielen in diesem Fall nicht vollständig aus der Studie heraus; so kann es z.B. in der LAGB-Gruppe zu niedrigeren drop-out-Zahlen nach 3 Jahren als nach 2 Jahren kommen

Studie	Drop-outs chirurgischer Therapiearm	Drop-outs konservativer Therapiearm	Sonstiges
Dixon 2008 (2-Jahres-Daten)	LAGB: 1x ausgeschieden präoperativ = 1/30 (3%)	CON: 4x ausgeschieden (3 im 1. Monat, 1 nach 4 Monaten) = 4/30 (13%)	Imputation für drop-outs, Imputationsverfahren aber LOCF mit Baselinedaten
Halperin 2014 (1-Jahres-Daten)	LAGB: 1x Einwilligung zurückgezogen 1x neue Brustkrebs-Diagnose 1x neue psychiatrische Erkrankung } = 3/22 (14%)	IMWM: 2x Einwilligung zurückgezogen vor Intervention = 2/21 (9,5%)	keine Imputation für drop-outs
Ikramuddin 2013/2015 (1- und 2-Jahres-Daten)	MB <u>n. 1 J.:</u> 3x lost to follow up = 3/60 (5%) <u>2 J.:</u> 1x lost to follow up = 1 drop out <u>nach 2 Jahren:</u> 3 + 1 = 4/60 (7%)	LS/IMM <u>n. 1 J.:</u> 3x lost to follow up 1x Entscheidung für OP woanders } = 4¹/60 (7%) <u>2 J.:</u> 1x gestorben (Pankreas-CA) = 1 drop-out <u>nach 2 Jahren:</u> 4 + 1 = 5/60 (8%)	<u>zugewiesene Behandlung nicht erhalten (aber in Analyse):</u> LS/IMM: nach 2 Jahren 2x cross-over zur OP-Gruppe MB: nach 1 Jahr 2 Patienten lehnten OP ab bei allen Analysen: für fehlende Werte multiple Imputationen ⁸⁰
Mingrone 2012/2015 (2- und 5-Jahres-Daten)	MB (n. 2 und 5 J.): 1x wegen Darmokklusion nach 6 Monaten = 1/20 (5%) BPD (n. 2 und 5 J.): 1x wegen Narbenhernie nach 9 Monaten = 1/20 (5%)	MT <u>n. 2 J.:</u> 2x ausgeschieden (nach 1 bzw. 3 Monaten) = 2/20 (10%) <u>5 J.:</u> 1x gestorben (Myokardinfarkt) 2x cross-over zur OP-Gruppe (analysiert als PP⁸¹) } = 3/20 (15%) <u>nach 5 Jahren:</u> 2 + 3 = 5/20 (25%)	keine Imputation für drop-outs
Schauer 2012/2014 (1- und 3-Jahres-Daten)	MB <u>n. 1 J.:</u> 0/50 <u>n. 3 J.:</u> 48/50 Patienten in Analyse --> 4% drop-outs SG (n. 1 und 3 J.): 1x Operation abgelehnt = 1/50 (2%)	IMT <u>n. 1 J.:</u> 7x ausgeschieden (im 1. Jahr) 2x keine Messungen nach 9 und 12 Monaten } = 9/50 (18%) <u>n. 3 J.:</u> 40/50 Patienten in Analyse -> 20% drop-outs	keine Imputation für drop-outs
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)			
Dixon 2012 (2-Jahres-Daten)	LAGB: 2x keine finale Polysomnographie durchgeführt = 2/30 (7%)	CON: 2x ausgeschieden (Zeitpunkt unklar) 2x keine finale Polysomnographie durchgeführt } = 4/30 (13%)	<u>zugewiesene Behandlung nicht erhalten (aber in Analyse):</u> 4x OP abgelehnt -> 4x konv. Therapie, 1x konv. Therapie abgelehnt -> 1x OP außerhalb der Studie multiple Imputationen für drop-outs

⁸⁰ in Publikation Sensitivitätsanalysen auf 12 Monats-Ergebnisse (IIT mit multiplen Imputationen, ITT mit allen beobachteten Ergebnissen, „as treated“ mit allen beobachteten Ergebnissen) erbrachten keine wesentlichen Unterschiede in den p-Werten

⁸¹ PP: per protocol

ANHANG

Studie	Drop-outs chirurgischer Therapiearm	Drop-outs konservativer Therapiearm	Sonstiges
Feigel-Guiller 2015 (1- und 3-Jahres-Daten)	• LAGB: <u>n. 1 J.:</u> 4x ausgeschieden = 4/30 (13%) <u>n. 3 J.:</u> zusätzlich 4x ausgeschieden = 8/30 (27%)	• INC: <u>n. 1 J.:</u> 3x ausgeschieden aus persönlichen Gründen (keine weiteren Angaben dazu) = 3/33 (9%) <u>n. 3 J.:</u> zusätzlich 6x ausgeschieden aus persönlichen Gründen = 9/33 (27%)	keine Imputation für drop-outs

10.4 Berechnung zum Endpunkt „Absetzen der Medikation“

Tabelle 39: Berechnung zum Endpunkt „Absetzen der Medikation“

Studie	Medikamenten-Gruppe	Adipositaschirurgisches Verfahren		Konservatives Verfahren	
		Baseline n/N (%)	Absetzen n/N (%) [drop-outs]	Baseline n/N (%)	Absetzen n/N (%) [drop-outs]
Courcoulas 2014/2015 (1-und 3-J.-Daten)	Insulin (nach 1 Jahr)	MB 12/24 (50) LAGB 8/22 (36,4)	MB Einnahme 5/24 (20,8) -> abgesetzt: 7/24 (29) [0] LAGB: Einnahme 8/22 -> abgesetzt: 0 [0]	6/23 (26,1)	Einnahme 6/23 (26,1)-> abgesetzt: 0 [0]
	Antihypertensive Medikation (nach 1 Jahr)	k. A.	MB abgesetzt: 58% -> n/N? LAGB abgesetzt: 54% -> n/N? nicht berechenbar, da Bezugsgrößen fehlen	k. A.	abgesetzt: 13% -> n/N? nicht berechenbar, da Bezugsgrößen fehlen
	Diabetes-Medikation nach 1 Jahr:	MB 24/24 LAGB 20/22	MB Einnahme 10/24 -> abgesetzt 14/24 (58) [0] LAGB Einnahme 14/22->abgesetzt 6/22 (27) [0]	22/23	Einnahme 22/23 -> abgesetzt 0 [0]
	nach 3 Jahren:	MB: 20/20 ^a LAGB: 19/21 ^a	MB: 13/18 (72) [6] ^b LAGB: 7/20 (35) [2] ^b	20/20 ^a	0/14 [9] ^b
Ding 2015 (1-J.-Daten)	(keine numer. Daten, Werte aus Abb. 2D) bzw. Supplement Abb. 1A und B)	(keine numer. Daten, Werte aus Abb. 2D) bzw. Supplement Abb. 1A und B)	(keine numer. Daten, Werte aus Abb. 2D) bzw. Supplement Abb. 1A und B)	(keine numer. Daten, Werte aus Abb. 2D) bzw. Supplement Abb. 1A und B)	(keine numer. Daten, Werte aus Abb. 2D) bzw. Supplement Abb. 1A und B)
	Diabetes-Medikation (Anzahl)	MW (SD): 2,5 (0,2)	Einnahme: 1,6 (0,2) MW (SD) -> abgesetzt*: 0,9	MW (SD): 2,2 (0,2)	Einnahme: 2,1 (0,2) MW (SD) -> abgesetzt*: 0,1
	Antihypertensive Medikation (Anzahl)	MW (SD): 1,2 (0,2)	Einnahme: 1,2 (0,2) MW (SD) -> abgesetzt*: 0	MD (SD): 1,4 (0,3)	Einnahme: 1,3 (0,2) MW (SD) -> abgesetzt*: 0,1
	Lipidsenkende Medikation (Anzahl)	MW (SD): 1,0 (0,1)	Einnahme: 0,7 (0,1) MW (SD) -> abgesetzt*: 0,3	MW (SD): 0,8 (0,1)	Einnahme: 0,8 (0,1) MW(SD) ->abgesetzt*: 0
Dixon 2008 (2-J.-Daten)	Insulin	1/30 ^c	Einnahme: 0/30 ^c ; abgesetzt: 1/30 ^c (3) [1, Imputation]	0/30 ^c	Einnahme 3/30 ^c ; abgesetzt: -3/30 ^c (-10) [4, Imputation]
	Diabetes-Medikation	28/30 ^c	Einnahme: 4/30 ^c ; abgesetzt: 24/30 ^c (80) [1, Imputation]	26/30 ^c	Einnahme: 22/30 ^c ; abgesetzt: 4/30 ^c (13) [4, Imputation]
	Antihypertensive Medikation	20/29	Einnahme 6/29 -> abgesetzt: 14/29 (48) [1]	15/26	Einnahme 15/26 -> abgesetzt: 0/26 [4]
	Lipidsenkende Medikation	12/29	Einnahme 4/29 -> abgesetzt: 8/29 (28) [1]	8/26	Einnahme 7/26 -> abgesetzt: 1/26 (4) [4]
Dixon 2012 (2-J.-Daten)	Diabetes-Medikation Antihypertensive Medikation Lipidsenkende Medikation	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Studie	Medikamenten-Gruppe	Adipositaschirurgisches Verfahren		Konservatives Verfahren	
		Baseline n/N (%)	Absetzen n/N (%) [drop-outs]	Baseline n/N (%)	Absetzen n/N (%) [drop-outs]
Halperin 2014 (1-J.-Daten)	Diabetes-Medikation (Anzahl)	(keine numer. Daten, Werte aus Abb. 2D) bzw. Supplement Abb. 1A und B) MW (SD): 2,3 (0,2)	(keine numer. Daten, Werte aus Abb. 2D) bzw. Supplement Abb. 1A und B) Einnahme: 0,5 (0,2) MW (SD) -> abgesetzt*: 0,8	(keine numer. Daten, Werte aus Abb. 2D) bzw. Supplement Abb. 1A und B) MW (SD): 1,8 (0,2)	(keine numer. Daten, Werte aus Abb. 2D) bzw. Supplement Abb. 1A und B) Einnahme: 2,0 (0,2) MW (SD) -> abgesetzt*: -0,2
	Antihypertensive Medikation (Anzahl)	MW (SD): 1,6 (0,2)	Einnahme: 0,7 (0,2) MW (SD) -> abgesetzt*: 0,9	MW (SD): 1,2 (0,2)	Einnahme: 1,2 (0,2) MW(SD) -> abgesetzt*: 0
	Lipidsenkende Medikation (Anzahl)	MW (SD): 0,9 (0,2)	Einnahme: 0,4 (0,2) MW (SD) -> abgesetzt*: 0,5	MW (SD): 0,8 (0,1)	Einnahme: 1,0 (0,1) MW (SD) -> abgesetzt*: 0,2
Mingrone 2012/2015 (2- und 5-J.-Daten)	Diabetes-Medikation nach 2 Jahren: nach 5 Jahren:	MB: 100%, BPD: 100% MB: 100%, BPD: 100%	MB 100% BPD: 100% Einnahme MB 21%, BPD: 5% -> abgesetzt: MB 79%, BPD 95%	100% 100%	0% Einnahme 100% -> abgesetzt: 0%
	Antihypertensive Medikation nach 2 Jahren: nach 5 Jahren:	k. A. k. A.	MB 80% BPD: 85% Einnahme MB 11/19 (58%), BPD 6/19 (32%) -> abgesetzt: nicht berechenbar, da Baseline-daten fehlen	k. A. k. A.	70% Einnahme 11/15 (73%) -> abgesetzt: nicht berechenbar, da Baseline-daten fehlen
Schauer 2012/2014 (1- und 3-J.-Daten)	Insulin nach 1 Jahr:	MB 23/50 (46) SG 22/49 (45)	MB Einnahme 2/49, abgesetzt 21/49 (43) [1] SG Einnahme 4/49, abgesetzt 18/49 (37) [1]	21/41 (51) -> 9 drop-outs	Einnahme 15/39, abgesetzt 6/39 (15) [11]
	nach 3 Jahren:	MB 23/50 (46) SG 22/49 (45)	MB: Einnahme 3/48, abgesetzt 20/48 (42) [2] SG: Einnahme 4/49, abgesetzt 18/49 (37) [1]	21/41 (51) -> 9 drop-outs	Einnahme 22/40, abgesetzt -1/40 (-3) [10]
	Diabetes-Medikation (Anzahl) nach 1 Jahr:	MB: MW 2,6 SG: MW 2,4	MB Einnahme 0,3 -> abgesetzt* MW 2,3 SG Einnahme 0,9 -> abgesetzt* MW 1,5	MW 2,8	Einnahme 3,0 -> abgesetzt* MW -0,2
	nach 3 Jahren:	MB MW 2,6 SG MW 2,4	MB Einnahme 0,48 -> abgesetzt* MW 2,12 SG Einnahme 1,02 -> abgesetzt* MW 1,38	MW 2,8	Einnahme 2,6 -> abgesetzt* MW 0,2
	Antihypertensive Medikation (nach 1 Jahr)	MB 39/50 (78) SG 33/49 (67)	MB Einnahme 16/49, abgesetzt 23/49 (47) [1] SG Einnahme 13/49, abgesetzt 20/49 (41) [1]	31/41 (76) -> 9 drop-outs	Einnahme 30/39, abgesetzt 1/39 (3) [11]
	Lipidsenkende Medikation (nach 1 Jahr)	MB 43/50 (86) SG 38/49 (78)	MB Einnahme 13/49, abgesetzt 30/49 (61) [1] SG Einnahme 19/49, abgesetzt 19/49 (39) [1]	34/41 (83) -> 9 drop-outs	Einnahme 36/39, abgesetzt -2/39 (-9) [11]

Studie	Medikamenten-Gruppe	Adipositaschirurgisches Verfahren		Konservatives Verfahren	
		Baseline n/N (%)	Absetzen n/N (%) [drop-outs]	Baseline n/N (%)	Absetzen n/N (%) [drop-outs]
	Kardiovaskuläre Medikation (Anzahl) (beinhaltet antihypertensive + lipidsenkende Medikation) nach 3 Jahren:	MB: MW (SD): 2,73 (1,32) SG: MW (SD): 2,18 (1,09)	MB Einnahme 0,96 (1,15) -> abgesetzt* MW 1,77 SG Einnahme 1,35 (1,40) -> abgesetzt* MW 0,83	MW (SD) 2,70 (1,22)	Einnahme 2,63 (1,31) -> abgesetzt* MW 0,07
* eigene Berechnung, nur bezogen auf Mittelwert a Nenner laut Angaben mit 3-Jahres-Daten von Courcoulas et al. (Courcoulas 2015 [14]); Nenner entspricht nicht den randomisierten Patienten b Drop-outs bezogen auf Anzahl randomisierter Patienten c keine Angabe des Nenners in Publikation; Annahme, dass bei Durchführung einer Imputation der Nenner der Anzahl randomisierter Patienten entspricht					

10.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (detaillierte Darstellung)

Tabelle 40: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (detaillierte Darstellung)

Studie	UE	Adipositaschirurgisches Verfahren (Intervention) n/N (%)	Konservatives Verfahren (Vergleichsintervention) n/N (%)	Effekt Effektmaß [95%-CI], p-Wert
Adipositasassoziierte Komorbiditäten				
O'Brien 2006 (2-Jahres-Daten) n = Anzahl der Patienten		gesamt 7/39 (18) - 5mm-Infektion Port: 1/39 (2,6) - posteriorer Prolaps (-> lap. Revision): 4/39 (10) - akute Cholezystitis (-> lap. Cholezystektomie): 1/39 (2,6) <u>von Publikation auch als UE bezeichnet:</u> - Loss to Follow-up: 1/39 (2,6) - operative Intervention: 5/39 (13) ⁸²	gesamt 18/31 (58) - Intoleranz gegenüber VLCD: 1/31 (3) - Intoleranz gegenüber Orlistat: 8/31 (26) - akute Cholezystitis (-> lap. Cholezystektomie): 4/31(13) <u>von Publikation auch als UE bezeichnet:</u> - Loss to Follow-up: 5/31 (12,5) - operative Intervention: 4/31 (13) ⁸³	k. A.
Typ-2-Diabetes mellitus				
Courcoulas 2014 (1-Jahres-Daten) Courcoulas 2015 (2-/3-Jahres-Daten) n = Anzahl der Ereignisse; keine patientenbezogene n Angaben	- SUE - Hospitalisation wegen Dehydrierung - wegen überfülltem gastr. Band - wegen Schwindel und Hypertonus - Anastomosen-Ulcus - UE - verlängerter Krankenhausaufenthalt nach OP (wegen Übelkeit oder Glukose-Management) - Verlängerter Krankenhausaufenthalt (Grund nicht angegeben) - Port-Malposition -> Revision - Pruritus/Erythem an Inzisionsstelle - abdominale Schmerzen - Übelkeit und Erbrechen -> iv-Hydrierung - Nierenstein - Dehydrierung	<u>nach 1 Jahr:</u> MB: LAGB: 0/20, 2/21 (9,5) k. A. k. A. k. A. k. A. 1/20 (5,0), 0/21 <u>nach 3 Jahren:</u> MB: LAGB: k. A. k. A. 0/20, 2/21 (9,5) 0/20, 1/21 (4,8) 1/20 (5,0), 0/21 k. A. k. A. 2/20 (10), 4/21(19) 0/20, 1/21 (4,8) 0/20, 1/21 (4,8) 0/20, 1/21 (4,8) 1/20 (5,0), 0/21 k. A. k. A. k. A. k. A. 0/20, 2/21 (9,5)	<u>nach 1 Jahr:</u> 0/20 k. A. k. A. 0/20 <u>nach 3 Jahren:</u> k. A. 0/20 0/20 0/20 k. A. 0/20 k. A. 0/20 0/20 0/20 0/20 0/20 0/20 0/20	k. A.
Ding 2015	- Schwere Hypoglykämie - SUE	0	0 - 1x KHK -> koronarer Bypass	k. A.

⁸² in Publikation keine Erklärung der Zahlen; Annahme – auch wegen der numerischen Übereinstimmung - , dass damit die angegebene Cholezystektomie und die Revisionen gemeint sind

⁸³ in Publikation keine Erklärung der Zahlen; Annahme – auch wegen der numerischen Übereinstimmung - , dass damit die angegebenen Cholezystektomien gemeint sind

Studie	UE	Adipositaschirurgisches Verfahren (Intervention) n/N (%)	Konservatives Verfahren (Vergleichsintervention) n/N (%)	Effekt Effektmaß [95%-CI], p-Wert
n = Anzahl der Ereignisse; keine patientenbezogene n Angaben		- 1x kein LAGB zu setzen wg. unerwartet großer paraösophagealer Hernie - 2x verlängerter Krankenhaus-Aufenthalt (1x wg. Glukosemanagement, 1x wg. Problemen mit oraler Nahrungsaufnahme) - 1x OP wg. Syringomyelie		
Dixon 2008 n = Anzahl der Ereignisse; keine patientenbezogene n Angaben		- 2 LAGB-Pouch-Dilatation-> Revision/Repositionierung - 1 persistierende Regurgitation -> Bandentfernung - 1 superfizielle Wundinfektion - 1 postoperative febrile Episode - 1 GI-Trakt-Intoleranz gegenüber Metformin - 1 geringfügige hypoglykämische Episode	- 2 geringfüge AE im GI-Trakt - 1 persistierende Diarrhoe unter Metformin - 1 Vaskulitis rash (Wirkung von Rosiglitazon?) - 1 multiple hypoglykämische Episoden unklar - 1 Krankenhauseinweisung wegen Angina und TIA - 2 intolerant gegenüber VLED	k. A.
Halperin 2014 				

⁸⁴ in Publikation mit 1-Jahres-Daten 22 (hier dargestellt, da Festlegung, dass Basis für 1-Jahres-Daten die Publikation mit 1-Jahres-Daten ist), in Publikation mit 2-Jahres-Daten 27 (nach 1 Jahr)

⁸⁵ für 1 Patienten mit Anastomosensleck schlossen die Komplikationen Sepsis, Schlaganfall, Beinamputation, Nierenversagen, anderes Organversagen, Koma und erhebliche Blutverlust-/Koagulationsstörung ein. Bei 1 Patienten führte das Leck zu einer laparoskopischen Reoperation (s. auch Ergebnisse zu Revisionsraten).

⁸⁶ in Publikation mit 1-Jahres-Daten 1 (hier dargestellt, da Festlegung, dass Basis für 1-Jahres-Daten die Publikation mit 1-Jahres-Daten ist), in Publikation mit 2-Jahres-Daten 2 (nach 1 Jahr), bei 2-Jahres-Daten keine Angabe ob blutendes Ulkus oder nicht

⁹³ in Publikation mit 1-Jahres-Daten 15 (hier dargestellt, da Festlegung, dass Basis für 1-Jahres-Daten die Publikation mit 1-Jahres-Daten ist), in Publikation mit 2-Jahres-Daten 16 (nach 1 Jahr)

Studie	UE	Adipositaschirurgisches Verfahren (Intervention) n/N (%)		Konservatives Verfahren (Vergleichsintervention) n/N (%)		Effekt Effektmaß [95%-CI], p-Wert
	Diarrhoe, Abdominalschmerz	2 ⁸⁷ (SUE)	2	0 ⁹⁴	1	
	Duodenitis	0	--	1 (SUE)	--	
	akute Pankreatitis	0	--	1 (SUE)	2	
	Refluxösophagitis	0	3	2 ⁹⁵	--	
	- Infektion (Harntrakt, Gesäßabszess, Pyelonephritis, Bronchitis)	2 ⁸⁸ (SUE)	5	2 (SUE)	2	
	- Neurologie (Bandscheibenvorfall, Hängefuß, Lähmung des 3. Kranialnerven, Bell-Lähmung)	2 ⁸⁹ (SUE)	1 (Multiple Sklerose)	3 ⁹⁶ (SUE)	--	
	- Psychologisch (Selbstmordversuch)	0	--	1 (SUE)	1 (Depression)	
	- Kardiovaskulär	0	1 (tiefe Venenthrombose)	0	1 (kongestive Herzinsuffizienz)	
	- vaskulär (Zehenamputation)	1 (SUE)	--	0	--	
	- metabolisch	0	--	0	1 (diabetische Ketoazidose)	
	- nicht-operatives Trauma (Verkehrsunfall)	1		2		
	- Sturz mit Fraktur	2 ⁹⁰	3	1 ⁹⁷	--	
	ohne Verletzung	1 ⁹¹	1	2 ⁹⁸	--	
	- andere (Kopf-/Rückenschmerz, Thoraxschmerz, Schwangerschaft, Uterusblutung, Nierenstein, Pankreaskrebs, Cholelithiasis, Verlust der Körperkraft)	4 (SUE)	2	5 (SUE)		
	• Selektierte UE (häufig assoziiert m. Diabetes o. MB)					
	– Katarakt (schwer)	1		0		
	– Nephrolithiasis	1		2		
	– Periphere Neuropathie	2		2		
	– Hypoglykämie, nicht hilfebedürftig	7 ⁹²		2		

⁸⁷ in Publikation mit 1-Jahres-Daten 2 (hier dargestellt, da Festlegung, dass Basis für 1-Jahres-Daten die Publikation mit 1-Jahres-Daten ist), in Publikation mit 2-Jahres-Daten 4 (nach 1 Jahr)

⁸⁸ in Publikation mit 1-Jahres-Daten 2 (hier dargestellt, da Festlegung, dass Basis für 1-Jahres-Daten die Publikation mit 1-Jahres-Daten ist), in Publikation mit 2-Jahres-Daten 3 (nach 1 Jahr)

⁸⁹ in Publikation mit 1-Jahres-Daten 2 (hier dargestellt, da Festlegung, dass Basis für 1-Jahres-Daten die Publikation mit 1-Jahres-Daten ist), in Publikation mit 2-Jahres-Daten 1 (nach 1 Jahr)

⁹⁰ Wert aus Publikation mit 2-Jahres-Daten (hier Einsatz des Wertes aus Publikation mit 2-Jahres-Daten, da das Ereignis Fall in Publikation mit 1-Jahres-Daten nicht berichtet)

⁹¹ Wert aus Publikation mit 2-Jahres-Daten (hier Einsatz des Wertes aus Publikation mit 2-Jahres-Daten, da das Ereignis Fall in Publikation mit 1-Jahres-Daten nicht berichtet)

⁹² darunter 2 Ereignisse bei 1 Patienten, der OP abgelehnt hat

⁹⁴ in Publikation mit 1-Jahres-Daten 0 (hier dargestellt, da Festlegung, dass Basis für 1-Jahres-Daten die Publikation mit 1-Jahres-Daten ist), in Publikation mit 2-Jahres-Daten 1 (nach 1 Jahr)

⁹⁵ Wert aus Publikation mit 2-Jahres-Daten (hier Einsatz des Wertes aus Publikation mit 2-Jahres-Daten, da das Ereignis Refluxösophagitis in Publikation mit 1-Jahres-Daten nicht berichtet)

⁹⁶ in Publikation mit 1-Jahres-Daten 3 (hier dargestellt, da Festlegung, dass Basis für 1-Jahres-Daten die Publikation mit 1-Jahres-Daten ist), in Publikation mit 2-Jahres-Daten 1 (nach 1 Jahr)

⁹⁷ Wert aus Publikation mit 2-Jahres-Daten (hier Einsatz des Wertes aus Publikation mit 2-Jahres-Daten, da das Ereignis Fall in Publikation mit 1-Jahres-Daten nicht berichtet)

⁹⁸ Wert aus Publikation mit 2-Jahres-Daten (hier Einsatz des Wertes aus Publikation mit 2-Jahres-Daten, da das Ereignis Fall in Publikation mit 1-Jahres-Daten nicht berichtet)

Studie	UE	Adipositaschirurgisches Verfahren (Intervention) n/N (%)			Konservatives Verfahren (Vergleichsintervention) n/N (%)			Effekt Effektmaß [95%-CI], p-Wert
	- Nutritional Eisenmangel - Hypoalbuminämie - Vit. B-Mangel (B1, B6, B12) - Vit. D-Abfall ≤30ng/dl - Elektrolyt-/Flüssigkeitsstörung - Hypertriglyzeridämie	13			0			
		4			0			
		11			2			
		4			5			
		1			0			
		1			5			
	<u>Daten aus Publikation mit 2-Jahres-Daten</u>	<u>Baseline</u>	<u>nach 1 Jahr</u>	<u>im 2. Jahr</u>	<u>Baseline</u>	<u>nach 1 Jahr</u>	<u>im 2. Jahr</u>	
	niedriges Ferritin	1 (2%)	8 (14%)	11 (20%)	2 (3%)	4 (7%)	0 (0%)	p<0,01 (für Werte im 2. Jahr, aus Ikramuddin 2015)
	niedriges Albumin	4 (7%)	14 (25%)	8 (14%)	1 (2%)	5 (9%)	3 (6%)	
	niedriges Vit B1	5 (11%)	12 (31%)	3 (8%)	1 (2%)	--	--	
	niedriges Vit B12	2 (3%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	2 (4%)	
	niedriges Vit D	31 (70%)	24 (59%)	21 (53%)	21 (49%)	22 (66%)	17 (50%)	
	niedriges Calcium	3 (5%)	11 (19%)	8 (14%)	0 (0%)	2 (4%)	1 (2%)	p<0,05 (für Werte im 2. Jahr, aus Ikramuddin 2015)
Mingrone 2012 (2-Jahres-Daten)		<u>nach 2 Jahren:</u>		<u>nach 5 Jahren:</u>	<u>nach 2 Jahren:</u>	<u>nach 5 Jahren:</u>		k. A.
		MB:	BPD:	MB: BPD:	MT:	MT:		
Mingrone 2015 (5-Jahres-Daten)	- Darmokklusion (mit Reoperation)	1	0	1/19 (5)	0	NA		
	- Narbenhernie (mit Reoperation)	0	1	0	1/19 (5)	NA		
	- Eisenmangelanämie	2	2#	3/19 (16)	5/19 (26)	k. A.	0	
	- Osteopenie	0	1	1/19 (5)	3/19 (16)	k. A.	1/15 (7)	
	- Osteoporose	0	1#	0	1/19 (5)	k. A.	0	
	- Nierenstein	k. A.	k. A.	1/19 (5)	2/19 (11)	k. A.	0	
	- symptom. Hypoglykämie	k. A.	k. A.	2/19 (11)	0	k. A.	0	
	- transiente Nachtblindheit	k. A.	k. A.	0	1/19 (5)	k. A.	0	
	- Nephropathie (Proteinurie >0,5g/24h)	k. A.	k. A.	1/19 (5)	0	k. A.	1/15 (7)	
	- Retinopathie	k. A.	k. A.	0	0	k. A.	1/15 (7)	
	- Neuropathie	k. A.	k. A.	0	0	k. A.	2/15 (13)	
	- Myokardinfarkt	k. A.	k. A.	0	0	k. A.	1/15 (7) (mit Todesfolge)	
	- Diarrhoe (persistierend unter Metformin)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2	2/15 (13)	
	- Spät-Komplikationen des Diabetes (Retino-, Nephro-, Neuropathie, inkl. Myokardinfarkt)	- k. A.	k. A.	0	0	- k. A.	5 Ereignisse/15 (33), 4 Pat./15 (27)	
Schauer 2012 (1-Jahres-Daten)	<u>nach 1 Jahr:</u>							k. A.
	• SUE u.a.							
Schauer 2014 (3-Jahres-Daten)	- Hospitalisation	MB: 11/50 (22),	SG: 4/49 (8)			IMT: 4/43 (9)		
	- iv-Behandlung wegen Dehydratation	MB: 4/50 (8),	SG: 2/49 (4)			IMT: 0/43		
	- Reoperation	MB: 3/50 (6)	SG: 1/49 (2)			IMT: 0/43		
	- Transfusion	MB: 1/50 (2),	SG: 1/49 (2)			IMT: 0/43		
	- GI-Leck	MB: 0/50,	SG: 1/49 (2)			IMT: 0/43		

Studie	UE	Adipositaschirurgisches Verfahren (Intervention) n/N (%)	Konservatives Verfahren (Vergleichsintervention) n/N (%)	Effekt Effektmaß [95%-CI], p-Wert
n = Anzahl der Ereignisse an, laut Publikation können Patienten mehr als 1 Ereignis gehabt haben	- transiente Niereninsuffizienz - Arrhythmie/Palpitationen - pleurale Effusionen - Ketoazidose - Pneumonie - Hernie	MB: 1/50 (2), SG: 0/49 MB: 0/50, SG: 1/49 (2) MB: 0/50, SG: 1/49 (2) MB: 1/50 (2), SG: 0/49 MB: 2/50 (4), SG: 0/49 MB: 1/50 (2), SG: 0/49	IMT: 0/43 IMT: 2/43 (5) IMT: 0/43 IMT: 0/43 IMT: 0/43 IMT: 0/43	
	• UE u.a. - hypoglykämische Episoden⁹⁹ - Anastomosens-Ulkus	MB: 28/50 (56), SG: 39/49 (80) MB: 4/50 (8), SG: 0/49	IMT: 35/43 (81) IMT: 0/43	
	<u>nach 3 Jahren:</u>			
	Gastrointestinal			
	- Darmobstruktion	MB: 1/50 (2), SG: 1/49 (2)	IMT: 1/43 (2)	
	- Strikturen	MB: 1/50 (2), SG: 1/49 (2)	IMT: 0/43	
	- Ulkus	MB: 4/50 (8), SG: 0/49	IMT: 1/43 (2)	
	- Leck	MB: 0/50, SG: 1/49 (2)	IMT: 0/43	
	- intraabdominelle Blutung	MB: 2/50 (4), SG: 0/49	IMT: 0/43	
	- Dumping Syndrom	MB: 4/50 (8), SG: 1/49 (2)	IMT: 0/43	
	- Cholelithiasis	MB: 1/50 (2), SG: 1/49 (2)	IMT: 0/43	
	Mikro-/Makrovaskulär			
	- Schlaganfall	MB: 0/50, SG: 1/49 (2)	IMT: 0/43	
	- Retinopathie	MB: 1/50 (2), SG: 2/49 (4)	IMT: 0/43	
	- Nephropathie	MB: 7/50 (14), SG: 5/49 (10)	IMT: 4/43 (9)	
	- Fußulkus	MB: 2/50 (4), SG: 1/49 (2)	IMT: 0/43	
	Nutritional und metabolisch			
	- Anämie	MB: 8/50 (16), SG: 15/49 (31)	IMT: 6/43 (14)	
	- i.v.-Behandlung wegen Dehydratation	MB: 7/50 (14), SG: 4/49 (8)	IMT: 3/43 (7)	
	- hypoglykämische Episoden	MB: 32/50 (64), SG: 40/49 (82)	IMT: 39/43 (91)	
	- schwere Hypoglykämie, Behandlungspflichtig	MB: 1/50 (2), SG: 0/49	IMT: 0/43	
	- exzessive Gewichtszunahme (5%-Gewichtszunahme im Vgl. zu Baseline)	MB: 0/50, SG: 0/49	IMT: 7/43 (16)	
	andere			
	- Wundinfektion	MB: 1/50 (2), SG: 0/49	IMT: 0/43	
	- Hernie	MB: 3/50 (6), SG: 1/49 (2)	IMT: 1/43 (2)	
	- Pneumonie	MB: 2/50 (4), SG: 1/49 (2)	IMT: 0/43	

⁹⁹ von Patienten selbst berichtet

Studie	UE	Adipositaschirurgisches Verfahren (Intervention) n/N (%)	Konservatives Verfahren (Vergleichsintervention) n/N (%)	Effekt Effektmaß [95%-CI], p-Wert
	- Nierenstein - Krebs <u>Unterstudie zu Knochendichte+Fraktur-Inzidenz¹⁰⁰:</u> - Periphere Frakturen (selbstberichtet)	MB: 5/50 (10), SG: 4/49 (8) MB: 2/50 (4), SG: 2/49 (4) MB: 4/18, SG: 2/19 (alle Spontanfrakturen)	IMT: 6/43 (14) IMT: 2/43 (5) IMT: 4/16 (3 im Zusammenhang mit Trauma, 1 Spontanfraktur)	
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)				
Dixon 2012	• UE insgesamt • Minor AE • Serious AE¹⁰¹	19 ¹⁰² events/ 14 Patienten/ insg. n=30 Pat. 16 events/ 12 Patienten - 2 elektive Arthroplastien (Schulter, Knie) - 1 LAGB Austausch - 1 spinaler Stimulator wg. Schmerzen - 1 Nasen-OP - 1 Knie-OP - 4 x Schmerzen (Knie, Schulter, Rücken) - 1 Duodenal-Ulkus - 1 Synkope wg. Dehydratation - 1 Epilepsie - 3 Sinusitis/Gastritis 5 events/ 5 Patienten - 1 akute LAGB-Pouch-Dilatation -> Revision/Repositionierung - 1 Pneumonie¹⁰³ - 1 akute Cholezystitis mit Pankreatitis - 1 strangulierte Nabelhernie - 1 starke Kopfschmerzen	16 events/ 13 ¹⁰⁴ Pat./insg. n=30 Pat. 11 events/ 9 Patienten - 1 Hand-OP - 1 Fersen-OP - 3 x Schmerzen (Rücken, Schulter, Knie) - 1 Nierenstein - 1 Diarrhoe mit VLED - 1 Depression - 3 Erkältung/Sinusitis 5 events/ 5 Patienten - 1 akutes Abdomen - 1 Asthma - 1 kardiale und renale Insuffizienz - 1 Angina pectoris - 1 perianaler Abszess/Fistel	k.A.
Feigel-Guiller 2015 Angaben in Publikation für RCT-Phase von 3 Jahren ¹⁰⁵	• SUE • UE	0 - kein Nährstoffmangel - 3 operationsbedingte Ereignisse (3 Patienten): Bandreposition, andere Reservoirlokalisation, Bandersatz	0 - kein Nährstoffmangel	k.A.

¹⁰⁰ Mahgrabi et al. 2015, Obesity 23: 2344-2348¹⁰¹ serious adverse events werden in der Publikation als Ereignisse, die einer dringenden Krankenhausaufnahme bedürften, bezeichnet; alle anderen Ereignisse als minor adverse events. Die Definition der serious adverse events entspricht nicht der viel umfassenderen Definition in der GCP-Verordnung. Zudem scheint eine Verwechslung der Begriffe serious (schwerwiegend) und severe (schwer) vorzuliegen, da die übrigen AE als minor (geringfügige) AE bezeichnet werden.¹⁰² in Publikation angegebene Zahl (eTable 3) für AE insgesamt paßt nicht zur Gesamtzahl der minor AE + SAE¹⁰³ bei 1 cross-over-Patienten, der keine Operation erhielt¹⁰⁴ in der Ergebnistabelle der Publikation sind nicht die im Publikationstext erwähnten 2 neu aufgetretenen Fälle von Typ-2-Diabetes in der konservativen Behandlungsgruppe enthalten¹⁰⁵ nach RCT-Phase (Extensionsphase bis 10 Jahre): 5 Bandentfernungen (3 wegen Verrutschen des Bandes 3,4,9 Jahre nach OP, 1 wegen Magengeschwür 8 Jahre nach OP, 1 wegen Magen-CA 7 Jahre nach OP)

10.6 Ergebnisse zu Revisionsraten

Angaben zu Revisionsraten fanden sich in 8 von 10 Studien (s. Tabelle 41).

Tabelle 41: Revisionsraten

Studie	Adipositaschirurgisches Verfahren (Intervention) n/N (%)
Adipositasassoziierte Komorbiditäten	
O'Brien 2006 (2-Jahres-Daten)	LAGB: 4/39 (10)
Typ-2-Diabetes mellitus	
Courcoulas 2014 und 2015 (1- und 2-/3-Jahres-Daten)	MB: 0/24 LAGB: 1/22 (5)
Ding 2015 (1-Jahres-Daten)	k. A.
Dixon 2008 (2-Jahres-Daten)	LAGB: 3/30 (10)
Halperin 2014 (1-Jahres-Daten)	k. A.
Ikramuddin 2013 (1-Jahres-Daten)	MB: 1/57 (2) (1-Jahres-Daten)
Ikramuddin 2015 (2-Jahres-Daten)	MB: k. A. (2-Jahres-Daten)
Mingrone 2012 (2-Jahres-Daten)	MB: 1/19 (5) (2-Jahres-Daten) BPD: 1/19 (5) (2-Jahres-Daten)
Mingrone 2015 (5-Jahres-Daten)	keine zusätzlichen Revisionen nach 5 Jahren
Schauer 2012 (1-Jahres-Daten)	MB: 3/50 (6) ¹⁰⁶ (1-Jahres-Daten) SG: 1/49 (2) (1-Jahres-Daten)
Schauer 2014 (3-Jahres-Daten)	keine zusätzlichen Revisionen nach 3 Jahren
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)	
Dixon 2012 (2-Jahres-Daten)	LAGB: 1/30 (3)
Feigél-Guiller 2015 -> Angabe in Publikation für 3 Jahresdaten	LAGB: 3/22 (14)

¹⁰⁶ einschließlich laparoskopische Entfernung eines Blutgerinnsels, Untersuchung bei Übelkeit und Erbrechen, Cholezystektomie nach MB, Jejunostomie bei Leck im Magen nach SG

10.7 Leitlinien-Synopse

Tabelle 42: Empfehlungen der Leitlinien (BMI Grenzwerte)

FG/Jahr	Empfehlung	LoE/GoR
DAG et al., 2014 [19]	Die Indikation für einen adipositaschirurgischen Eingriff soll gemäß dem BMI wie folgt gegeben sein, wenn die konservativen Behandlungsmöglichkeiten <u>erschöpft "ohne befriedigenden Erfolg vor"</u>, * sind: • Adipositas Grad III (BMI ≥ 40 kg/m²) oder • Adipositas Grad II (BMI ≥ 35 und < 40 kg/m²) mit erheblichen Komorbiditäten (z. B. T2DM) oder • Adipositas Grad I (BMI ≥ 30 und < 35 kg/m²) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Sonderfälle) * Dieser Empfehlung kann sich die DGEM nicht anschließen, weil die Definition von "erschöpft" unzureichend bzw. unrealistisch ist, solange es keinerlei konservative Gewichtsreduktionsmaßnahmen gibt, die im Mittel eine Gewichtsreduktion von > 20 % erreichen. • Bei Patienten mit einem BMI von > 35 kg/m² gelten > 10 % Reduktion des Ausgangsgewichts innerhalb von 6 Monaten als Erfolg einer konservativen Gewichtsreduktionsmaßnahme, denn dies entspricht dem realistischen Ziel. • Wird durch eine 6-monatige konservative Gewichtsreduktionsmaßnahme weniger als 10 % Gewichtsreduktion erreicht, sollte bei einem BMI von > 40 ohne Komorbiditäten bzw. BMI > 35 mit Komorbiditäten eine chirurgische Intervention empfohlen werden. • Weiterhin kann die DGEM der Teil-Empfehlung zur Operation bei Patienten mit Adipositas Grad I mit dem Empfehlungsgrad A nicht folgen.	LoE 4 Konsens GoR: A
NICE 2014 [51]	Bariatric surgery is a treatment option for people with obesity if all of the following criteria are fulfilled: • They have a BMI of 40 kg/m² • or more, or between 35 kg/m² and 40 kg/m² and other significant disease (for example, type 2 diabetes or high blood pressure) that could be improved if they lost weight. • The person is generally fit for anaesthesia and surgery. • The person commits to the need for long-term follow-up. • All appropriate non-surgical measures have been tried but the person has not achieved or maintained adequate, clinically beneficial weight loss. The person has been receiving or will receive intensive management in a tier 3 service. • Where progress to tier 4 bariatric surgery is required the policy states that patients should undergo a service based weight loss programme (non-surgical tier 3/4), for a duration of 12 – 24 months, the minimum acceptable period being six months. The policy also	Keine Graduierung

FG/Jahr	Empfehlung	LoE/GoR
	recognises that patients completing tier 3 support who pro-actively manage their diet and exercise are more likely to subsequently succeed in the dietary control required post-surgery, and therefore maximise the outcomes of their surgery. <u>Zusätzliche Indikationen:</u> • Offer an expedited assessment for bariatric surgery to people with a BMI of 35 or over who have recent-onset type 2 diabetes as long as they are also receiving or will receive assessment in a tier 3 service (or equivalent). [new2014] • Consider an assessment for bariatric surgery for people with a BMI of 30–34.9 who have recent-onset type 2 diabetes as long as they are also receiving or will receive assessment in a tier 3 service (or equivalent)). [new 2014]. <u>Evidenzbezug</u> (Weiteres https://www.nice.org.uk/guidance/cg189/evidence) ⇒ There was little information found in the literature search on the use of VLCDs in patients with a BMI above 40 kg/m², although they are increasingly used in this group of patients. There was also a lack of data on quality of life. The Guideline Development Group was concerned about VLCDs potential encouraging disordered eating or weight cycling, which is detrimental to both physical and psychological health. It would also be useful to differentiate between liquid VLCDs and those VLCDs which incorporate solid food products to identify whether the liquid formulation or the energy reduction alone affected weight loss, quality of life, and subsequent disordered eating. ⇒ Short-term studies (1–2 years) show that patients with type 2 diabetes who undergo bariatric surgery lose more weight and have better blood glucose control than those treated with conventional diabetes management. There are no long-term data (that is, over 3 years) to show whether this results in reduced development of diabetes complications and improved quality of life compared with standard care.	
SMOB 2013 [74]	• Bei einem Body-Mass-Index (BMI) von ≥ 35 kg/m². Eine zweijährige, adäquate Therapie zur Gewichtsreduktion war erfolglos (zur Definition von "zweijährig", "adäquat" und "erfolglos". • Bei einem BMI von > 50 kg/m² ist eine Dauer von 12 Monaten ausreichend. Ein zweijähriges Gewichtsreduktionsprogramm gilt dann als erfüllt, wenn es additiv während einer minimalen Gesamtdauer von 24 Monaten durchgeführt wurde. Diese zweijährige Therapie kann aus verschiedenen adäquaten konservativen Therapieprogrammen zusammengesetzt werden und muss nicht ununterbrochen durchgeführt werden. Als kürzeste anrechenbare Therapiedauer gilt ein Monat. Ein additiv während einer minimalen Gesamtdauer von zwei Jahren durchgeführtes Gewichtsreduktionsprogramm gilt dann als erfolglos, wenn in dieser Zeit oder nachher kein BMI unter 35 kg/m² erreicht und auch gehalten werden kann.	Keine Graduierung

FG/Jahr	Empfehlung	LoE/GoR
VA / DoD 2014 [18]	Offer bariatric surgery, as an adjunct to comprehensive lifestyle intervention, for weight loss in adult patients with a body mass index (BMI) > 40 kg/m² or those with BMI 35.0-39.9 kg/m² with one or more obesity-associated conditions. Offer bariatric surgery, as an adjunct to comprehensive lifestyle intervention, to improve some obesity-associated conditions in adult patients with a body mass index (BMI) >35.0 kg/m². Current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of offering bariatric surgery as an adjunct to comprehensive lifestyle intervention, for weight loss or to improve some obesity-associated conditions, to patients over age 65 or with a body mass index (BMI) < 35 kg/m².	GoR: A kein LoE GoR: A LoE „high“ I kein LoE
AACE 2013 [43]	• Patients with a BMI ≥ 40 kg/m² without coexisting medical problems and for whom bariatric surgery would not be associated with excessive risk should be eligible for 1 of the procedures • Patients with a BMI ≥ 35 kg/m² and 1 or more obesity-related conditions (more severe T2D, hypertension, co-morbidities, hyperlipidemia, obstructive sleep apnea (OSA), obesity-hypoventilation syndrome (OHS), Pickwickian syndrome (a combination of OSA and OHS), nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) or nonalcoholic steatohepatitis (NASH), pseudotumor cerebri, gastroesophageal reflux disease (GERD), asthma, venous stasis disease, severe urinary incontinence, debilitating arthritis, or considerably impaired quality of life, may also be offered a bariatric procedure. • Patients with BMI of 30-34.9 kg/m² with diabetes or metabolic syndrome may also be offered a bariatric procedure, although current evidence is limited by the number of subjects studied and lack of long-term data demonstrating net benefit • There is insufficient evidence for recommending a bariatric surgical procedure specifically for glycemic control alone, lipid lowering alone, or cardiovascular disease risk reduction alone, independent of BMI criteria	GoR: A LOE 1 GoR: A LOE 1 GoR: B/C LOE 2-3 GoR: D
IFSO-EASO 2013 [26]	Bariatric surgery is indicated to patients in age groups from 18 to 60 years having the following characteristics: • With BMI ≥ 40 kg/m², • With BMI 35–40 kg/m² with co-morbidities in which surgically induced weight loss is expected to improve the disorder (such as metabolic disorders, cardio-respiratory disease, severe joint disease, obesity-related severe psychological problems, etc.), • Patients with BMI >30<35 kg/m² with T2DM may be considered for bariatric surgery on an individual basis, as there is evidence-based data supporting bariatric surgery benefits in regard to T2DM remission or improvement. > However, yet there is lack of high evidence level data to clearly support benefits of self-standing surgical treatment/control of glycaemia, dyslipidaemia and/or other metabolic diseases	GoR (Oxford) A, B; C A, B, C, D A, B, C, D
NHMRC 2013 [50]	• For adults with BMI > 40 kg/m² or • adults with BMI > 35 kg/m² and comorbidities that may improve with weight loss, bariatric surgery may be considered, taking into account the individual situation	GoR: A GoR: A

FG/Jahr	Empfehlung	LoE/GoR
	Bariatric surgery may be a consideration for people with a BMI > 30 kg/m² who have poorly controlled type 2 diabetes and are at increased cardiovascular risk, taking into account the individual situation. (Practice point).	Practice Point
DGAV 2010 [20]	Bei Patienten mit einem BMI ≥ 40 kg/m² ohne Kontraindikationen ist bei Erschöpfung der konservativen Therapie nach umfassender Aufklärung eine bariatrische Operation indiziert. Bei Patienten mit einem BMI zwischen 35 und 40 kg/m² und mit einer oder mehreren Adipositas-assoziierten Folge-/Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus Typ 2, koronare Herzkrankheit, etc.) ist ebenfalls eine chirurgische Therapie indiziert, sofern die konservative Therapie erschöpft ist. Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 kann bereits bei einem BMI zwischen 30 und 35 kg/m² eine bariatrische Operation im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie erwogen werden.	↑↑ ↑↑ ↔
LoE: Level of Evidence, Evidenzgrad GoR: Grade of Recommendation, Empfehlungsgrad		

Tabelle 43: Empfehlungen der Leitlinien zur OP ohne vorherige konservative Therapie

Autor/Jahr	Empfehlung	LoE/GoR
DAG et al. 2014 [19]	• Eine chirurgische Therapie kann auch primär ohne eine präoperative konservative Therapie durchgeführt werden, wenn die konservative Therapie ohne Aussicht auf Erfolg ist oder der Gesundheitszustand des Patienten keinen Aufschub eines operativen Eingriffs zur Besserung durch Gewichtsreduktion erlaubt. Dies ist unter folgenden Umständen gegeben: – Besondere Schwere von Begleit- und Folgekrankheiten der Adipositas – BMI > 50 kg/m² – Persönliche psychosoziale Umstände, die keinen Erfolg einer Lebensstiländerung in Aussicht stellen Diese Empfehlung wird nicht durch die zitierte Literatur gestützt, in der allein Patienten eingeschlossen wurden, die sich einer bariatrischen Chirurgie unterzogen. Somit wurde nicht berücksichtigt, dass es zahlreiche Patienten gibt, die von konservativen Therapieprogrammen profitieren, die präoperativ durchgeführt werden mit dem Resultat, dass keine chirurgische Therapie mehr benötigt wird. <u>Hinweis:</u> Die in diesem Zusammenhang genannte Literaturquelle (Runkel N. et al., 2011 [62] mit Bezug zur Leitlinie der DGAV 2010 [20] bestätigt zwar im „Ausnahmefall“ eine „primäre Indikation“, wenn „Art und Schwere der Krankheit bzw. psychosoziale Gegebenheiten annehmen lassen, dass eine chirurgische Therapie nicht aufgeschoben werden kann oder die konservative Therapie ohne Aussicht auf Erfolg ist“, ein BMI (als Schwellenwert) wird jedoch nicht angegeben!	LoE 4 Konsens GoR: 0
NICE 2014 [51]	• In addition to the criteria listed in 1.10.1 8 (siehe oben), bariatric surgery is the option of choice (instead of lifestyle interventions or drug treatment) for adults with a BMI of more than 50 kg/m² [2006, amended 2014] when other interventions have not been effective. <u>Hinweis:</u> Die in den englischen NICE Clinical Guidelines noch 2006 bei BMI > 50 kg/(m²) als Erstlinientherapie genannte Adipositas-Chirurgie (die im Leitfaden 2009 zitiert worden war), wird 2014 nunmehr als Wahloption angesehen, wenn andere Interventionen nicht wirksam waren.	Keine Graduierung
SMOB 2013 [74]	Minimum 12 Monate (siehe oben)	Keine Graduierung
VA / DoD 2014 [18]	Keine spezifische Empfehlung. Der Umfang der im Vorfeld zu fordernden begleitenden Lebensstiländerung wurde im Kontext als Frage zukünftiger Forschung formuliert. Im Anhang K der Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass kein evidenzbasierter Konsens über die notwendigen Voraussetzungen über die	Keine Angabe graduerter Empfehlung

Seite 153 von 156

Autor/Jahr	Empfehlung	LoE/GoR
	Bewegung: Durchführung einer Ausdauer- und/oder Kraftausdauersportart mit mindestens zwei Stunden Umfang pro Woche, falls keine Barrieren bestehen (z. B. Gonarthrose für Gehsportarten oder Scham beim Schwimmen). Psychotherapie: Durchführung einer ambulanten oder stationären Psychotherapie (Verhaltenstherapie oder Tiefenpsychologie), falls eine Essstörung (binge-eating, night-eating) oder eine Psychopathologie (z. B. Depression, Ängstlichkeit) vorliegt. 2. Dauer der Behandlung: Die genannten Therapiearten müssen mindestens sechs Monate durchgeführt werden und werden spätestens nach 12 Monaten abschließend beurteilt. 3. Setting: Behandlungen zum Lebensstil sollten nach Möglichkeit in der Gruppe (Leitung idealerweise durch Fachpersonal) erfolgen. 4. „Primäre Indikation“ Lassen Art und/oder Schwere der Krankheit bzw. psychosoziale Gegebenheiten bei Erwachsenen annehmen, dass eine chirurgische Therapie nicht aufgeschoben werden kann oder die konservative Therapie ohne Aussicht auf Erfolg ist, kann in Ausnahmefällen auch primär eine chirurgische Therapie durchgeführt werden; die Indikation hierzu ist durch einen in der Adipositas-Therapie qualifizierten Arzt und einen bariatrischen Chirurgen gemeinsam zu stellen....	
LoE: Level of Evidence, Evidenzgrad GoR: Grade of Recommendation, Empfehlungsgrad		

10.8 Weißbuch Adipositas, Effektivität adipositaschirurgischer Verfahren bei Erwachsenen

Zitierte Literatur in Abschnitt 5.5.3 des Weißbuch Adipositas:

- Aasheim [1]: Studie mit Vergleich unterschiedlicher adipositaschirurgischer Verfahren, kein Vergleich gegenüber konservativer Therapie
- Adams [2]: retrospektive Studie, kein RCT
- Adams [3]: Review zu Mortalität bei Adipositas-Chirurgie, kein systematisches Review, im Review für die Ergebnisse keine RCTs aufgeführt
- Angrisani 2007 [5]: Studie mit Vergleich unterschiedlicher adipositaschirurgischer Verfahren, kein Vergleich gegenüber konservativer Therapie
- Angrisani 2013 [4]: Follow-Up von Angrisani 2007 [5], Studie mit Vergleich unterschiedlicher adipositaschirurgischer Verfahren, kein Vergleich gegenüber konservativer Therapie
- Birkmeyer [7]: Registerstudie zu Komplikationen, kein RCT
- Burgmer [10]: Studie mit Vorher-Nachher-Vergleich, kein RCT
- Carlsson [11]: SOS-Studie, kein RCT, sondern gematchte Gruppen
- Chang [12]: systematisches Review von Studien bei denen man adipositaschirurgischer Verfahren und konservative Therapie gegenüberstellen kann (es wurden nicht nur explizit Studien mit den 2 Gruppen Adipositas-Chirurgie und konservative Therapie gesucht), Recherchezeitraum bis März 2012 (endet vor Colquitt 2014 [13], hier Recherchezeitraum bis 11/2013), Einschluss von RCT und Beobachtungsstudien, Poolen der Daten in verschiedene Arme zu verschiedenen adipositaschirurgischer Verfahren und konservativer Therapie, unabhängig vom in der Studie untersuchten Vergleich; nicht überprüfbar welche Studien zum Vergleich Adipositas-Chirurgie vs. konservative Therapie
- Colquitt [13]: bekannt, Basis für die vorliegende Nutzenbewertung
- De Zwaan [17]: Studie mit Vorher-Nachher-Vergleich, kein RCT
- Flum [42]: 1-armige Beobachtungsstudie, kein RCT
- Hedberg [30]: Studie mit Vergleich unterschiedlicher adipositaschirurgischer Verfahren, kein Vergleich gegenüber konservativer Therapie
- Ho [32]: Studie mit Benefit-Risk-Assessment, keine klinische Studie
- Jurowich [36]: Artikel zu adipositaschirurgischen Verfahren im Überblick, kein systematisches Review
- Mingrone [47]: bekannt, eingeschlossen in Nutzenbewertung
- Mitchell [48]: narratives Review, kein systematisches Review, kein RCT
- Müller-Stich [49]: systematisches Review metabolische Chirurgie vs. medizinische Behandlung eines Diabetes, Recherchezeitraum bis Juni 2014, 7 RCT (Dixon 2008 [22], Ikramuddin 2013 [34], Schauer 2014 [66], Wentworth 2014 [79], Liang 2013 [41], Halperin

- 2014 [28], Courcoulas 2014 [15], alle entweder in Nutzenbewertung eingeschlossen oder bewusst ausgeschlossen) und 6 Beobachtungsstudien
- Nogues [54]: Studie mit Vergleich unterschiedlicher adipositaschirurgischer Verfahren, kein Vergleich gegenüber konservativer Therapie, Publikation in Spanisch
- Peterli [57]: Studie mit Vergleich unterschiedlicher adipositaschirurgischer Verfahren, kein Vergleich gegenüber konservativer Therapie
- Raffaelli [58]: kein systematisches Review, Bezug auf Review von Gloy 2013 [27] (systematisches Review Adipositas-Chirurgie vs. konservative Therapie, diverse RCT identifiziert, Recherchezeitraum bis Juni 2013, endet vor Colquitt 2014 [13], hier Recherchezeitraum bis 11/2013), und Ribaric 2014 [60] (s.u.)
- Ribaric [60]: systematisches Review Adipositas-Chirurgie vs. konservative Therapie bei Diabetikern. Recherchezeitraum bis Juni 2013 (endet vor Colquitt 2014 [13], hier Recherchezeitraum bis 11/2013). Eingeschlossen wurden RCTs, nicht-randomisierte kontrollierte Studien, prospektive und retrospektive Kohortenstudien
- Runkel [63]: Artikel zur interdisziplinären S3-Leitlinie
- Schauer [66]: bekannt, eingeschlossen in Nutzenbewertung
- Schwalter [68]: keine randomisierte kontrollierte Studie
- Sjöström 2004 [71], Sjöström 2014 [72], Sjöström 2007, 2009 und 2013: SOS-Studie, kein RCT, sondern gematchte Gruppen
- Varban [77]: Studie zu Komplikationen mit Krankenhaus-Entlass-Daten, kein RCT