

## **Gutachterliche Stellungnahme zum LINX<sup>®</sup>-Reflux- Managementsystem für den Medizinischen Dienst Bund**

**Neubewertung einer alternativen Behandlungsoption für die medikamentös nicht ausreichend oder nicht therapierbare gastro-ösophageale Refluxkrankheit mittels eines magnetischen Ösophagussphinkterimplantats: LINX<sup>®</sup>-Reflux-  
Managementsystem**



## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>Hintergrund</b>	<b>8</b>
<b>3.</b>	<b>Beschreibung des Verfahrens</b>	<b>9</b>
<b>3.1</b>	<b>Pathophysiologische/technische Grundlagen</b>	<b>9</b>
<b>3.2</b>	<b>Verbreitung und Anerkennung</b>	<b>9</b>
<b>3.3</b>	<b>Personelle und strukturelle Anerkennung</b>	<b>9</b>
<b>3.4</b>	<b>Bisherige Erfahrungen mit MDK-Begutachtungen</b>	<b>9</b>
<b>4.</b>	<b>Vorgehen/Methodik bei der systematischen Evaluierung der Evidenz</b>	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>11</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnis der Recherche</b>	<b>11</b>
5.1.1	Abgeschlossene Studien (bezogen auf die unter 5.1 genannte Auswahl)	11
5.1.2	Laufende und geplante Studien (bezogen auf die unter 5.1 genannte Auswahl)	12
<b>5.2</b>	<b>Einzeldarstellung der Studien</b>	<b>12</b>
5.2.1	Abgeschlossene Studien, Reviews und Metaanalysen	12
5.2.2	Laufende und geplante Studien, Fokus auf die Sicherheit des LINX-MSA-Systems:	23
<b>5.3</b>	<b>Stellungnahmen von Fachgesellschaften</b>	<b>28</b>
<b>5.4</b>	<b>Kosten-Nutzen-Analysen</b>	<b>29</b>
<b>6.</b>	<b>Wesentliche Änderungen gegenüber dem Gutachten des MDS vom 20.10.2014</b>	<b>30</b>
<b>7.</b>	<b>Diskussion, Zusammenfassung und Fazit</b>	<b>31</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang</b>	<b>33</b>
<b>A1</b>	<b>Ergebnis der Literaturrecherche für diese Aktualisierung</b>	<b>34</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>41</b>
	<b>Tabellen</b>	<b>4</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>

## Tabellen

<b>Tabelle 1:</b>	<b>Basisprofil der Patientengruppen der randomisierten CALIBER-Studie</b>	<b>13</b>
<b>Tabelle 2:</b>	<b>Ergebnisse der CALIBER-Studie, 6-Monatsdaten</b>	<b>14</b>
<b>Tabelle 3:</b>	<b>Basisprofile der Patientenkohorten der Registerstudie (3-Jahres-Daten)</b>	<b>15</b>
<b>Tabelle 4:</b>	<b>Basisprofile der Patientenkohorten (aus Asti et al.)</b>	<b>16</b>
<b>Tabelle 5:</b>	<b>1-Jahresergebnisse der Registerstudie</b>	<b>17</b>
<b>Tabelle 6:</b>	<b>1-Jahresergebnisse der Registerstudie, Nebenwirkungen nach Intervention</b>	<b>18</b>
<b>Tabelle 7:</b>	<b>3-Jahresdaten der Registerstudie</b>	<b>19</b>
<b>Tabelle 8:</b>	<b>3-Jahresdaten der Registerstudie (Fortsetzung der Tabelle 7)</b>	<b>20</b>
<b>Tabelle 9:</b>	<b>Vergleich der Behandlungsgruppen mit Propensity-Score-Matching (Asti et al)</b>	<b>21</b>
<b>Tabelle 10:</b>	<b>Ergebnisse der Propensity-Score-basierten Vergleiche (Warren et al.)</b>	<b>22</b>
<b>Tabelle 11:</b>	<b>Übersicht zu Metaanalysen zum LINX®-System und darin berücksichtigte wesentliche Publikationen</b>	<b>23</b>
<b>Tabelle 12:</b>	<b>Ergebnisse aus dem ROARS-Register</b>	<b>24</b>
<b>Tabelle 13:</b>	<b>Patienten-Kohorten und Ergebnisse (aus Lipham et al.)</b>	<b>25</b>
<b>Tabelle 14:</b>	<b>Gründe für die Implantatentfernung aus der Publikation von Lipham et al.</b>	<b>26</b>
<b>Tabelle 15:</b>	<b>Gründe für die Entfernung des des LINX®-Systems (aus Smith et al.)</b>	<b>27</b>
<b>Tabelle 16:</b>	<b>Suchstrategie der Literatur Recherche in PubMed</b>	<b>34</b>
<b>Tabelle 17:</b>	<b>In der Literaturrecherche identifizierte Studienpublikationen</b>	<b>36</b>
<b>Tabelle 18:</b>	<b>Übersicht der Ergebnisse der Suche in Studienregistern und daraus resultierenden Veröffentlichungen</b>	<b>40</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	Gastroösophageale Refluxerkrankung
HR	Risikoquotient (hazard ratio)
IDE	investigational device exemption, Ausnahmegenehmigung für experimentelle Medizinprodukte
KI (CI)	Konfidenzintervall
LF	Laparoskopische Fundoplikatio
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen
NF	Fundoplicatio nach Nissen
OR	Chancenverhältnis (odds ratio)
OUS	Außerhalb der USA
p	Kennzahl zur Auswertung statistischer Tests (p=probability)
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Risikodifferenz
RR	Risiko-Rate (risk ratio)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen sind geschlechtsneutral und beziehen sich auf Angehörige aller Geschlechter.

## 1. Fragestellung

Diese Stellungnahme zum LINX®-Reflux-Managementsystem (im Folgenden auch referenziert als LINX®-System) zur Behandlung einer medikamentös therapierefraktären GORD/GERD (im Folgenden GERD) folgt der Zielsetzung, den MD-Bund (bzw. bislang Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen - MDS) über den neuesten Stand der Kenntnis und die Evidenz für die Sicherheit und Wirksamkeit des LINX®-System zu informieren und darzulegen, dass eine erneute gutachterliche Bewertung durch den MD-Bund erwogen werden muss. Das letzte Gutachten wurde vom MDS am 20.10.2014 erstellt, und die darin referenzierten wissenschaftlichen Studien und evidenzbasierten Erkenntnisse zur o.g. Behandlungsmethode berücksichtigen nicht den aktuellen Stand des Wissens<sup>1</sup>.

Nach Auffassung des Autors dieser Stellungnahme sind Wirksamkeit und Sicherheit des Verfahrens nunmehr umfänglich dargelegt, d.h. Nutzen und Risiken der Methode sind abschätzbar, und die Kriterien, die für die Qualität einer Behandlungsmethode vom SGB V gefordert werden, sind erfüllt, d.h., dass „zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können“ und die „große Mehrheit der einschlägigen Fachleute (Ärzte, Wissenschaftler) die Behandlungsmethode befürwortet“. Die S2k-Leitlinie zur Behandlung des GERD ist bereits seit gültig bis 31.05.2019 abgelaufen und befindet sich zurzeit in Überarbeitung. Konsensus - Stellungnahmen mehrerer medizinischer Fachgesellschaften aus den USA [19, 20, 77] messen dem LINX®-Reflux-Managementsystem für entsprechend der Indikation ausgewählte Patienten den Status einer gleichwertigen Behandlungsalternative (zu verschiedenen Fundoplicatio-Verfahren) zu. Dabei spielen die minimale Invasivität des Verfahrens, die komplikationslose Reversibilität der Intervention und die hohe Standardisierung des deutlich einfacheren chirurgischen Eingriffs bei Implantation eines LINX®-Reflux-Managementsystem gegenüber den Fundoplicatio-Verfahren eine relevante Rolle in der Akzeptanz durch die Fachkreise.

Den Erörterungen im MDS-Gutachten von 2014 folgend, wurden zum Nachweis von Nutzen und Sicherheit des LINX®-Systems auch nicht-randomisierte, prospektive, vergleichende Studien berücksichtigt.

Die gegenüber 2014 qualitativ und quantitativ deutlich bessere Evidenz für den Nutzen und die Sicherheit des LINX®-Systems ist auch relevant im Hinblick auf die Bewertung des Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative (gemäß §137c Abs.3 SGB V<sup>2</sup>). Es wird davon ausgegangen, dass eine entsprechende Bewertung jedenfalls das Potenzial einer Behandlungsalternative ergeben wird, sollte nicht ohnehin den Darlegungen dieser gutachterlichen Stellungnahme gefolgt werden, dass die vorliegenden Daten für den Nachweis von Nutzen und Sicherheit des LINX®-Systems bereits ausreichend sind. Gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 3 Satz 1 VerFO des G-BA ist nämlich ein Potenzial dann gegeben, wenn eine Behandlungsmethode (wie das LINX®-System)....

*...,aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.“*

Sofern sich gegenüber der vorherigen Begutachtung des MDS von 2014 keine wesentlichen neuen Aspekte ergeben, z.B. zur Epidemiologie und zum Stand der anderen Therapieoptionen, wird auf diese Aspekte nicht erneut eingegangen.

<sup>1</sup> Aufgabenbeschreibung und Anspruch des MDS:

„Mit seinen rund 80 Beschäftigten berät der MDS den GKV-SV und erstellt Gutachten zu grundsätzlichen Fragen der medizinischen und pflegerischen Versorgung, etwa zum Nutzen neuer medizinischer Verfahren oder zur Sicherheit von Medizinprodukten....Bei der Wahrnehmung ihrer Beratungsaufgaben sind die Gutachterinnen und Gutachter des MDS fachlich unabhängig.“

Der MDS sieht sich den sozialen und gesundheitspolitischen Zielen der gesetzlichen Kranken- und Pflegeversicherung verpflichtet und setzt sich für eine gerechte und wissenschaftsbasierte Gestaltung der Gesundheitsversorgung und Pflege ein, in dem informierte Versicherte und mündige Patientinnen und Patienten im Mittelpunkt stehen.“ (<https://www.mdk.de/mds/>)

<sup>2</sup> Der G-BA hat das LINX®-Verfahren auch weder nach §137c SGB V als stationäre Behandlungsmöglichkeit ausgeschlossen, noch die Bewertung des Verfahrens ausgesetzt.

**Die Gliederung dieser Stellungnahme folgt aus Gründen der Übersichtlichkeit numerisch der Gliederung des MDS-Gutachtens von 2014.**

## 2. Hintergrund

Keine wesentlichen Ergänzungen

### **3. Beschreibung des Verfahrens**

#### **3.1 Pathophysiologische/technische Grundlagen**

Gegenwärtig gibt es nur ein auf magnetischer Verstärkung der unteren Ösophagus-Sphinkter-Funktion basierendes System zur Behandlung des GERD am Markt. Die Version des LINX®-Reflux-Managementsystems mit ≤ 12 „Perlen“ wird nicht mehr angeboten (s. weiter unten zu den Gründen).

Die Indikationsstellung und die wesentlichen angestrebten und nachgewiesenen Vorteile, die für die Methode genannt werden, entsprechen den Angaben im Gutachten des MDS vom Oktober 2014. Das LINX®-Reflux-Managementsystem ist für Patienten indiziert, bei denen eine pathologische Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) mit abnormalen pH-Werten diagnostiziert wurde und die trotz der maximalen medizinischen Refluxtherapie weiterhin chronische GERD-Symptome aufweisen (siehe Gebrauchsanleitung [1]).

#### **3.2 Verbreitung und Anerkennung**

Mit weltweit ca. 30.000 Anwendungen, ca. 440 Kliniken in den USA und Europa und ca. 50 Kliniken in Deutschland, die das Verfahren bisher eingesetzt haben (617 laparoskopische Anwendungen in 2019 [78], 217 in den ersten 5 Monaten des Jahres 2020 [79]), hat das LINX®-Reflux-Managementsystem in den letzten Jahren einen wesentlich höheren Verbreitungsgrad als noch 2014 erreicht. Die Anerkennung als alternative Behandlungsmethode bei entsprechend der Indikation und Gebrauchsanleitung selektierten Patienten kommt in mehreren Konsensus-Stellungnahmen US-amerikanischen Fachgesellschaften zum Ausdruck (s. Abschnitt 5.3).

#### **3.3 Personelle und strukturelle Anerkennung**

Keine wesentlichen neuen Informationen

#### **3.4 Bisherige Erfahrungen mit MDK-Begutachtungen**

Zahlreiche Anwender des Produktes in Deutschland berichten über Ablehnungen der Kostenübernahme für die Implantation eines LINX®-Reflux-Managementsystems durch die zuständigen Krankenkassen, basierend auf gutachterlichen Stellungnahmen des MDK. In der Mehrzahl nehmen diese Gutachten Bezug auf das MDS-Gutachten von 2014, ohne jeweils zum entscheidungserheblichen Zeitpunkt das Vorliegen neuer Evidenz zu Nutzen und Sicherheit des Verfahrens zu berücksichtigen.

#### **4. Vorgehen/Methodik bei der systematischen Evaluierung der Evidenz**

Es wurde eine Literaturrecherche mit den in Anhang aufgeführten Suchbegriffen durchgeführt, deren Ergebnis Publikationen bis einschließlich 14. November 2020 umfasst.

Entsprechend dem Vorgehen des MDS in seinem Gutachten von 2014 werden im Folgenden zunächst randomisierte, kontrollierte Studien, dann auch nicht- randomisierte, prospektive, vergleichende Studien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe in der Darlegung der seit 2014 neu generierten Evidenz berücksichtigt. Dabei wird, auch entsprechend dem Gutachten des MDS, sowohl auf vergleichende Studien zu PPI als auch zu Fundoplicatio-Verfahren Bezug genommen. Zusätzlich werden Studienergebnisse zusammengefasst, die auf retrospektiven Kohortenvergleichen beruhen, aber das Verfahren des Propensity-Score-Matching eingesetzt haben. Schließlich werden die Publikationen zu umfänglichen Hersteller-internen und externen Registerdaten zu Sicherheit/Risiken des LINX®-Reflux-Managementsystems bewertet, die mittlerweile > 9.000 der behandelten Patienten umfassen.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Ergebnis der Recherche

Auf Basis einer aktuellen Literaturrecherche (14. November 2020) wurden für den Zeitraum 2014-2020 6 Publikationen (einschließlich einer Promotionsarbeit) zu 2 Studien identifiziert, deren Einschlusskriterien weitestgehend der Indikation für das LINX®-Reflux-Managementsystem entsprechen und die die Evidenzanforderungen (inkl. der ausnahmsweisen Berücksichtigung nicht randomisierter prospektiver Studien), wie sie im Gutachten des MDS vom Oktober 2014 erwähnt werden, erfüllen: eine RCT im Vergleich mit fortgesetzter, angepasster PPI-Medikation (Bell et al., 2019, Bell et al., 2020, n= 152) [2], [3] und eine prospektive multizentrische vergleichende, vom Hersteller initiierte Kohortenstudien (Riegler et al., 2015, Bonavina et al., 2020; 1 bzw. 3-Jahresdaten) zum Vergleich des LINX®-Reflux-Managementsystem vs. Fundoplicatio-Verfahren; n=249 bzw. n= 631) [4], [5]; s. auch [clinicaltrials.gov, NCT01624506](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01624506)). Asti et al. (2016) berichten zusätzliche Ergebnisse zu Patienten aus dieser Studie (n=238) [6]. Diese Studie wird kurz dargestellt, soweit sie ergänzende relevante Informationen beiträgt. Weitere Publikationen (einschließlich der Promotionsarbeit von Fuchs, 2015 [7]), die sich auf Subgruppen derselben Patientenkohorten, den gleichen Beobachtungszeitraum und dieselben Parameter beziehen, werden nicht gesondert zusammengefasst.

Darüber hinaus wurde eine retrospektive Kohortenstudie, die die Propensity-Score-Matching Methodik eingesetzt hat, um eine bessere Vergleichbarkeit der Kohorten (LINX®- System vs. Fundoplicatio-Verfahren) zu ermöglichen, identifiziert (Warren et al., 2016; n=354, n=228 nach Propensity Matching) [8]. Diese Studie schließt mit hoher Wahrscheinlichkeit Daten einer weiteren Publikation mit Propensity-Scroe-Matching ein (Reynolds et al., 2015) [9], die deshalb nicht gesondert dargestellt wird. Die Ergebnisse werden als unterstützende Evidenz angesehen und kurz zusammengefasst.

Es wurden acht Publikationen zu Metaanalysen der Studien zum LINX®-System gefunden, die aus den folgenden Gründen nicht für aussagekräftig erachtet werden: sieben von 8 Metaanalysen korrigieren nicht oder nicht vollständig für multiple Publikationen zu identischen oder weitgehend überlappenden Patienten-Kohorten; Skubleny et al. (2017) [10] identifizieren korrekt die drei Studien und Publikationen mit distinkten Patientenkohorten [4], [8], [11] fassen damit aber letztlich bis auf eine kleine retrospektive Studie mit 24 Patienten (Sheu et al., 2015) [11] die prospektive Registerstudie (Riegler et al.; Bonavina et al.) [4], [5] und die retrospektive Studie von Warren et al. [8] zusammen, die im Folgenden (5.2.1) einzeln darstellt werden.

Es liegen drei Publikationen auf Basis der Sicherheits-Datenbanken des Herstellers vor, wobei die letzte Publikation > 9.000 Patienten umfasst (Alicuben et al., 2018 [12]; Smith et al., 2017 [13]; und Lipham et al., 2015 [14]). Zusätzlich liegen Daten (nur in Abstract/Poster-Form) aus einem Hersteller-unabhängigen Register vor, die 638 (von 1173) Patienten mit einem LINX®-Reflux-Managementsystem einschließen (Furay et al., 2019) [15].

Da die Publikationen von Ferrari et al. (2020; [16]) und von Ganz et al. (2016; [17]) neben Ergebnissen zur Dauerhaftigkeit des Effekts der Kontrolle eines GERD durch ein LINX®-System auch weitere Daten zur Sicherheit über Beobachtungszeiträume von bis zu 12 Jahren bzw. bis zu 5 Jahren nach Implantation umfassen, werden sie unter 5.2.1 kurz referenziert. Zur Studie von Ferrari et al. ist anzumerken, dass Patienten mit kürzeren Nachbeobachtungszeiten wahrscheinlich ebenfalls in den von Riegler et al. und Bonavina et al. publizierten Daten der Registerstudie erfasst wurden.

#### 5.1.1 Abgeschlossene Studien (bezogen auf die unter 5.1 genannte Auswahl)

Die unter 5.1 genannten Studien sind bis auf die fortlaufende Erfassung von Daten zur Sicherheit des LINX® Reflux-Managementsystems und die ROARS-Register-Studie abgeschlossen.

### 5.1.2 Laufende und geplante Studien (bezogen auf die unter 5.1 genannte Auswahl)

Die Register zur Dokumentation der Sicherheit der Anwendung des LINX® Reflux-Managementsystems werden – natürlich – weitergeführt. Auch die ROARS-Registerstudie und eine weitere Register-Studie des Herstellers („Rethink Reflux“), zu der bisher keine Ergebnisse veröffentlicht sind, werden fortgeführt (s. [clinicaltrials.gov: NCT02923362](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02923362) und [NCT04253392](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04253392)).

## 5.2 Einzeldarstellung der Studien

### 5.2.1 Abgeschlossene Studien, Reviews und Metaanalysen

In der Gesamtheit zeigen die hier referenzierten Studien eine Überlegenheit des LINX® Reflux-Managementsystems gegenüber fortgesetzter angepasster PPI-Medikation und mindestens Gleichwertigkeit im Vergleich mit Fundoplicatio-Operationen hinsichtlich Nutzens und Risiken, Wirksamkeit und Sicherheit. Darüber hinaus zeichnet sich die Implantation eines LINX®-Systems durch die Vorteile der minimalen (= geringeren) Invasivität, auch im Falle einer notwendigen laparoskopischen Revision (Reversibilität), und der hohen Standardisierung, die sie von dem komplexeren Eingriff verschiedener Fundoplicatio-Verfahren unterscheidet, aus.

#### Randomisierte multizentrische Studie zum Vergleich LINX® Reflux-Managementsystem vs. PPI:

Die von Bell et al. 2019 berichteten primären Ergebnisse der CALIBER-Studie (NCT02505945) [2] mit 152 Patienten (aus 21 Zentren in den USA), die entweder eine angepasste PPI-Therapie erhielten (Omeprazol 2 x 20 mg / d; n=102) oder mit einem LINX®-System versorgt wurden (n=50), sowie die 1-Jahres-Follow-up-Ergebnisse, die 2020 publiziert wurden [3], stellen die derzeit beste verfügbare Evidenz zum Nutzen des LINX®-Systems im Vergleich zu einer pharmakologischen Therapie des GERD dar. Tabelle 1 illustriert das Basisprofil der Studienpopulation. Patienten waren grundsätzlich – gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien – für beide Therapie-Verfahren geeignet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Beseitigung von mittel- stark ausgeprägter Regurgitation basierend auf der Auswertung des Foregut Symptom-Fragebogens (FSQ); die Endpunkte dieser Studie sind gleichzeitig als Responder-Kriterien zu interpretieren.

**Tabelle 1: Basisprofil der Patientengruppen der randomisierten CALIBER-Studie**

Variable/Behandlungsgruppe	LINX®	PPI
N	50	102
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männer	31 (62)	55 (54)
Frauen	19 (38)	47 (46)
Medianes Alter, Jahre (Spanne)	46 (21 – 76)	46 (21 – 72)
Mittlerer BMI, kg / m <sup>2</sup> (SD)	28,0 (4,3)	28,0 (4,1)
GERD-HRQL Score unter PPI*	23,5 (10,1)	25,0 (9,6)
GERD-HRQL Score ohne PPI*	31,6 (10,4)	30,3 (8,5)
RDQ Regurgitations-Score unter PPI**	4,5 (3,3 – 5,3)	4,5 (3,8 – 5,3)
RDQ Regurgitations-Score ohne PPI**	5,4 (4,5 – 5,8)	5,1 (4,3 – 5,8)
RDQ Sodbrennen-Score unter PPI**	3,4 (2,3 – 4,5)	3,5 (2,5 – 5,0)
RDQ Sodbrennen-Score ohne PPI**	4,6 (3,5 – 5,5)	4,5 (3,5 – 5,5)
DeMeester Score**	40,3 (28,1 – 53,0)	30,9 (24,3 – 39,5)
<b>Ösophagitis, n (%)</b>		
Keine	30 (61)	66 (66)
Grad A	10 (20)	24 (24)
Grad ≥B	9 (18)	10 (10)
prozentuale Säure-Expositionsdauer pH <4,0**	11,5 (7,8 – 14,5)	9,3 (7,0 – 13,2)
Hiatushernie (<3 cm)	29 (58)	50 (49)
Keine Hiatushernie	21 (42)	52 (51)

Quelle: Daten aus Bell et al., 2019 [2];

Anmerkung: RDQ = Reflux Disease Questionnaire; \*Mittelwert (± SD) vor Intervention;

\*\* Median (Interquartilsabstand) vor der Intervention

Nach sechs Monaten standen 47/50 Patienten der LINX®-System und 87/102 Patienten der PPI-Gruppe für die Auswertung primärer und sekundärer Endpunkte zur Verfügung. Bezogen auf die auswertbaren Patienten war das LINX®-System einer PPI-Therapie im Hinblick auf die Symptomkontrolle der Regurgitation (keine oder geringfügig ausgeprägte Symptome), dem primärer Endpunkt, mit 89% (79% ohne Regurgitation), versus 10% (3% ohne Regurgitation) signifikant ( $p < 0.001$ ) überlegen; eine Intention-to-treat-Analyse bestätigt dieses Ergebnis mit 84% vs. 10% Symptomkontrolle. Ebenso wurden signifikant häufiger eine  $\geq 50\%$  Besserung im GERD-HRQL (81% versus 8%,  $p < 0.001$ ), eine Normalisierung des DeMeester-Scores  $< 14,7$  (89% versus 71%) und eine normale ( $< 4,5\%$ ) Säureexpositionsdauer bei pH  $< 4,0$  (89% versus 75%) beobachtet. Der GERD-HRQL-Score reduzierte sich auf 6 in der LINX®-System-Gruppe und änderte sich nur geringfügig (auf 24) in der PPI-Gruppe ( $p < 0.002$ ). 91% der Patienten in der der LINX®-System-Gruppe nahmen nach 6 Monaten keine PPI mehr ein. Die Ergebnisse für dichotome Endpunkte der Studie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Ergebnisse der CALIBER-Studie, 6-Monatsdaten**

Endpunkt/Behandlungsgruppe	LINX® n/n* (%)	PPI n/n* (%)
Keine oder milde Regurgitation	42/47 (89)	10/101 (10)
Besserung ≥50% GERD-HRQL	38/47 (81)	7/87 (8)
Normalisierung Reflux-Ereignisse (<57/24 Stunden)	40/44 (91)	46/79 (58)
DeMeester-Score <14,7	39/44 (89)	56/79 (71)
Säureexpositionszeit (<4,5%), pH <4,0	39/44 (89)	59/79 (75)

Quelle: Daten aus Bell et al., 2019 [2];

Anmerkung: \*Patienten mit verfügbaren Daten

Eine Dysphagie trat post-operativ bei 15/50 Patienten in der LINX®-System-Gruppe auf, von denen bei dreien eine endoskopische Dilatation und bei einem eine chirurgische Revision (Versorgen der Hiatushernie) durchgeführt wurden; bei 13/15 Patienten bestand zum 6-Monatszeitpunkt keine Dysphagie mehr oder sie wurde als minimal angegeben.

Die Ergebnisse nach einem Jahr (Bell et al., 2020) [3] bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit des LINX®-Systems. In der verlängerten Beobachtungsperiode war (allerdings) ein Cross-Over zur Implantation eines LINX®-Systems erlaubt, und für Patienten, die weiter PPI erhielten, wurde die Dosis reduziert; dadurch ist die Vergleichbarkeit der Daten für die 1-Jahresdaten nicht auf der randomisierten Zuordnung zu den Behandlungen basiert. Ohne Berücksichtigung der Patienten mit Cross-Over, die sehr vergleichbare Ergebnisse zeigten, wurde für die ursprünglich Gruppe der LINX®-System Patienten nach 12 Monaten (44 Patienten) eine Beseitigung mittel – stark ausgeprägter Regurgitation bei 97.7% der Patienten und eine ≥50%ige Verbesserung des GERD-HRQL Scores bei 93% gefunden; die mediane Säure-Expositions-Zeit des Ösophagus bei pH <4 reduzierte sich von 11,5% auf 1,3%; Dysphagie wurde von 39% der Patienten angegeben, Dysphagie-Scores von >3 von 7% der Patienten.

#### Prospektive und zeitgleich vergleichende multizentrische Kohortenstudien:

Die Publikationen von Riegler [4] und Bonavina [5] beziehen sich auf die Daten einer prospektiv angelegten Registerstudie des Herstellers zum Vergleich des LINX®-Systems und verschiedener Funduplicatio-Verfahren. Die berichtete Nachbeobachtungsperiode betrug zwischen ein (Riegler et al.) und drei Jahren (Bonavina et al.). Die Autoren adressieren, dass die Auswahl der Interventionen, LINX®-System vs. Funduplicatio-Operation, durch bestimmte Patientencharakteristika und -auswahlkriterien beeinflusst wurden (z.B. Ausmaß einer vorliegenden Zwerchfellhernie oder Barrett-Ösophagus), was die Vergleichbarkeit der Kohorten einschränkt (s. Tabellen yy zum Basisprofil der Patientenkohorten [5]); dieses ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Für einen Teil der Patientenkohorte dieser Registerstudie (und einer Minorität von Patienten aus früheren Studien) haben Asti et al. [6] Propensity-Score-Matching basierte longitudinale Analysen durchgeführt, die hier der Vollständigkeit halber ebenfalls kurz dargestellt werden.

Im Folgenden sind die Basisprofile der Patientenkohorten für diese Studien und Publikationen dargestellt (Tabellen 3-4).

**Tabelle 3: Basisprofile der Patientenkohorten der Registerstudie (3-Jahres-Daten)**

Variable/Behandlungsgruppe	LINX n=465	LF n=166	p
Alter [Jahren]*	46,6 ± 13,6	56,3 ± 12,6	<0,0001
<b>Geschlecht [% der Patienten]</b>			0,866
Männlich	63,7%	49,4%	
Weiblich	36,3%	50,6%	
BMI	25,7 ± 3,7	27,81 ± 4,0	<0,0001
Lebensjahre mit GERD*	9,0 ± 7,7	9,2 ± 8,6	0,795
Lebensjahre mit PPI Einnahme*	6,1 ± 5,3	5,7 ± 6,0	0,5184
<b>Ösophagitis [% der Patienten]</b>			0,013
Keine	53,0%	40,9%	
Grad A	31,7%	29,6%	
Grad B	13,5%	16,4%	
Grad C	1,1%	8,2%	
Grad D	0,7%	5,0%	
Barrett Ösophagus [% der Patienten]	1,7%	12,7%	<0,0001
<b>Hiatus - Hernie [% der Patienten]</b>			<0,0001
Keine	19,7%	7,5%	
1-3 cm	78,9%	44,4%	
>3 cm	1,4%	48,1%	
Zeit mit einem pH < 4 [%]*	12,2% ± 11,4	13,0% ± 14,7	0,583
Moderate GERD [% der Patienten]**	90,8%	18,1%	
Schwere GERD [% der Patienten]**	9,2%	81,9%	

Quelle: Bonavina et al., 2019 [5]

Anmerkung: \* Mittelwert ± Standardabweichung

\*\* Die moderate GERD wird hier definiert als eine Hiatus-Hernie ≤ 3cm, kein Barrett Ösophagus, keine Motilitätsstörung des Ösophagus und keine Ösophagitis ≥ Grad B; schwere GERD wird definiert durch das Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Befunde: Hiatus-Hernie > 3cm, Barrett Ösophagus, Motilitätsstörung und/oder Grad C oder D Ösophagitis (Los Angeles Klassifikation)

**Tabelle 4: Basisprofile der Patientenkohorten (aus Asti et al.)**

Variable/Behandlungsgruppe	LINX n=135	Funduplicatio (Toupet) n=103	p
Geschlecht [m/w]	44/91	61/42	<0,001
Alter [Jahre]	44 (20)	50 (24)	Ns
BMI	23,9 (4,5)	25,1 (4,5)	Ns
<b>Komorbiditäten [n (%)]</b>			
Depression/Angststörung	20 (15)	4 (4)	0,008
Asthma	9 (7)	5 (5)	Ns
Barrett Ösophagus	6 (4)	7 (7)	Ns
Bluthochdruck	20 (15)	24 (23)	Ns
<b>Symptome</b>			
Typisch	43 (32)	56 (54)	<0,001
Atypisch	7 (5)	1 (1)	Ns
Typisch und atypisch	85 (63)	46 (45)	0,008
GERD-HRQL	21,0 (9,0)	19,7 (11,0)	Ns
Dauer der Erkrankung [Jahre]	5,0 (7,0)	6,0 (7,0)	Ns
Dauer der PPI Therapie [Jahre]	4,0 (5,5)	5,0 (5,0)	Ns
pH < 4 (total) [%]	8,0 (6,15)	8,3 (7,7)	Ns
pH < 4 (aufrecht) [%]	7,9 (7,25)	6,5 (7,3)	0,04
pH < 4 (liegend) [%]	5,8 (9,4)	11,0 (14,2)	0,002
DeMeester Score	31,4 (25,3)	37,6 (26,4)	Ns
Herniengröße [cm]	2,0 (1,0)	2,0 (1,0)	Ns
Behandlungstage	2,0 (0,0)	2,0 (1,0)	Ns

Quelle: Asti et al., 2016 [6]

Anmerkung: Ns = nicht signifikant

\*Kontinuierliche Variablen werden als Median mit Interquartilsabstand dargestellt

Die Ergebnisse der Registerstudie bestätigen ein mindestens vergleichbares Nutzen-Risiko-Profil der jeweils eingesetzten Verfahren der Funduplicatio und des LINX®-Systems. Angaben zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen sind als deskriptiv zu verstehen, da die Studien nicht auf das Testen von Hypothesen und den Nachweis statistischer Unterschiede angelegt waren.

Dabei zeigen die 1-Jahresergebnisse der Registerstudie (Riegler et al.; [4]) Vorteile des LINX®-Systems hinsichtlich der erhaltenen Fähigkeit zum Erbrechen (wenn erforderlich) für 91,3% der Patienten nach LINX®-System Intervention vs. nur 44,4% der Patienten nach laparoskopischer Funduplicatio (LF), der erhaltenen Fähigkeit aufzustoßen (98,4% vs. 88,9%), für das (vollständige) Absetzen von PPI und für den Endpunkt mittel- bis schwergradige Regurgitation (s. Tabelle 5). Hinsichtlich der Sicherheit/Nebenwirkungen der Therapien werden (signifikante) Vorteile des LINX®-Systems für stark ausgeprägtes Völlegefühl und geblähten Bauch (10% vs. 31,9% der Patienten) berichtet. Dysphagie wird als in beiden Kohorten vergleichbar beschrieben (keine Daten) (s. Tabelle 6). Erneute Krankenhausaufenthalte (>24 Stunden) waren bei 5,4% der LINX®-System und 4,3% der LF-Patienten notwendig, Aufnahmen in der Notfallhilfe gab es bei 3,5% der Patienten mit LINX®-System und 2,1% der Patienten nach Funduplicatio. Reoperationen wurden bei 4% (LINX®-System), vs. 6,4% (LF) der Patienten durchgeführt. Die Entfernung des LINX®-Systems erfolgte dabei wegen Dysphagie oder persistierender GERD; bei Patienten nach LF erfolgten Reoperationen wegen Hernienbildung oder persistierendem GERD. Mit dem Eingriff verbundene

Komplikationen in der LINX®-System Kohorte waren eine postoperative Dysphagie und ein Pneumothorax. Todesfälle oder schwerwiegende Komplikationen wurden nicht beschrieben.

**Tabelle 5: 1-Jahresergebnisse der Registerstudie**

Klinische Wirksamkeit ein Jahr nach Antireflux-Chirurgie	LINX n=202		LF n=47		P (deskriptiv)
	Baseline	1 Jahr	Baseline	1 Jahr	
GERD-HRQL Wert (Median)	20	3	23	3,5	0,177
<b>Weitere Outcome Variablen [%]</b>					
Nächtliches Erwachen bei Sodbrennen	30,8	3,5	40,0	8,5	0,229
Den Schlaf beeinträchtigender Reflux	62,1	11,9	72,7	17,4	0,334
Schlaf in aufrechter Position nötig	48,2	6,7	46,6	8,7	0,517
Mittel oder stark ausgeprägte Regurgitation	58,2	3,1	60,0	13,0	0,014
Extra-ösophageale Symptome	63,9	22,3	53,3	17,4	0,552
Beenden der PPI Behandlung	k.A.	81,8	k.A.	63,0	0,009

Quelle: Riegler et al., 2015 [4]

Anmerkung: k.A. = keine Angaben

**Tabelle 6: 1-Jahresergebnisse der Registerstudie, Nebenwirkungen nach Intervention**

Nebenwirkungen/Behandlungsgruppe	LINX (%) n=202	LF (%) N=47	P (deskriptiv)
Völlegfühl/geblähter Bauch*	10,0	31,9	<0,001
Schluckbeschwerden*	7,0	10,6	0,373
Fähigkeit aufzustoßen	98,4	88,9	0,007
Fähigkeit zu erbrechen**	91,3	44,4	<0,001

Quelle: Riegler et al., 2015 [4];

Anmerkung: \* % der Patienten mit Score  $\geq 3$  für die entsprechende Frage im GERD-HRQL; \*\* Patientenangaben zu Fähigkeit zu erbrechen, wenn notwendig

Diese Ergebnisse werden im Wesentlichen durch die 3-Jahresdaten der fortgesetzten prospektiven Registerstudie (Bonavina, 2020) [5] mit insgesamt 631 Patienten (465 Patienten mit LINX®-System, 166 Patienten nach verschiedenen Fundoplicatio-Verfahren) bestätigt. Die Nachbeobachtungszeit von bis zu drei Jahren schließt die Patienten der Publikation von Riegler et al. [4] sowie weitere Patienten ein, die für 1-2 Jahre nachbeobachtet wurden. Eine vergleichbare Besserung in beiden Kohorten über die Beobachtungsdauer von bis zu 3 Jahren fand sich für den GERD-HRQL und die Reduktion der PPI-Einnahme; vergleichbar waren auch die Fähigkeit aufzustoßen (für die 1-Jahresdaten (signifikant) unterschiedlich zugunsten des LINX®-Systems), die Dysphagie-Scores und die Bereitschaft, sich erneut einem entsprechenden Eingriff zu unterziehen. Ebenso waren die intraoperativen und Operationsbedingten Komplikationsraten vergleichbar. Die Fähigkeit zu erbrechen (wenn notwendig) zeigt auch nach 3 Jahren einen statistisch signifikanten Vorteil für die LINX®-System-Kohorte (s. Tabelle 6). Die Daten zu Wiederaufnahmen oder ambulanten Vorstellungen wegen GERD-Symptomatik und zu chirurgischen Eingriffen über den 3-Jahreszeitraum, die von den Autoren als vergleichbar dargestellt werden, zeigt Tabelle 7a. Eine Entfernung des LINX®-Systems wurde in 11 Fällen (2.4%) innerhalb von 3 Jahren durchgeführt.

Tabelle 7: 3-Jahresdaten der Registerstudie

Parameter und Zeitpunkt/Behandlungsgruppe	LINX % (n/N) [95% KI]	LF % (n/N) [95% KI]
<b>Zufriedenheit mit der derzeitigen Situation (gemessen am GERD-HRQL)</b>		
Baseline	4,6% (21/460) [2,7%, 6,5%]	3,7% (6/164) [0,8%, 6,5%]
12M	75,3% (326/433) [71,2%, 79,4%]	77,2% (122/158) [70,7%, 83,8%]
24M	78,9% (254/322) [74,4%, 83,3%]	83,3% (90/108) [76,3%, 90,4%]
36M	78,2% (230/294) [73,5%, 82,9%]	76,5% (65/85) [67,5%, 85,5%]
<b>GERD beeinträchtigt den Schlaf</b>		
Baseline	73,3% (333/454) [69,3%, 77,4%]	78% (128/164) [71,7%, 84,4%]
12M	11,9% (50/419) [8,8%, 15%]	9,6% (15/157) [5%, 14,2%]
24M	11,7% (37/315) [8,2%, 15,3%]	5,5% (6/109) [1,2%, 9,8%]
36M	9% (26/290) [5,7%, 12,3%]	10,7% (9/84) [4,1%, 17,3%]
<b>Fähigkeit aufzustoßen</b>		
Baseline	96,7% (441/456) [95,1%, 98,3%]	93,9% (154/164) [90,2%, 97,6%]
12M	96,7% (406/420) [94,9%, 98,4%]	88,5% (138/156) [83,4%, 93,5%]
24M	97,2% (308/317) [95,3%, 99%]	92,5% (99/107) [87,5%, 97,5%]
36M	97,6% (284/291) [95,8%, 99,4%]	91,7% (77/84) [85,8%, 97,6%]
<b>Fähigkeit zu erbrechen</b>		
Baseline	96,6% (343/355) [94,8%, 98,4%]	92% (115/125) [87,2%, 96,8%]
12M	89,7% (191/213) [85,6%, 93,8%]	55,8% (29/52) [42,3%, 69,3%]
24M	85,8% (133/155) [80,3%, 91,3%]	52,6% (20/38) [36,7%, 68,5%]
36M	91,2% (134/147) [86,6%, 95,8%]	68% (17/25) [49,8%, 86,2%]
<b>Einnahme von PPI</b>		
Baseline	97,8% (453/463) [95,6%, 100%]	95,8% (158/165) [91,6%, 100%]
12M	18,9% (81/428) [15,2%, 22,6%]	19,7% (31/157) [13,5%, 26%]
24M	21,4% (74/346) [17,1%, 25,7%]	18,1% (21/116) [11,1%, 25,1%]
36M	24,2% (76/314) [19,5%, 28,9%]	19,5% (17/87) [11,2%, 27,9%]
<b>Bereitschaft, chirurgischen Eingriff erneut vornehmen zu lassen</b>		
12M	89,5% (366/409) [86,5%, 92,5%]	91,1% (143/157) [86,6%, 95,5%]
24M	90,6% (281/310) [87,4%, 93,9%]	94,4% (102/108) [90,1%, 98,8%]
36M	93,1% (270/290) [90,2%, 96%]	94% (79/84) [89%, 99,1%]

Quelle: Bonavina et al., 2020 [5]

Tabelle 8: 3-Jahresdaten der Registerstudie (Fortsetzung der Tabelle 7)

Parameter und Zeitpunkt/Behandlungsgruppe	LINX n=459	LF n=163
<b>Ambulante Wiedervorstellung</b>		
12M	18,9%	15,3%
24m	14,7%	12,9%
36M	10,5%	8,0%
<b>Davon % ambulante Wiedervorstellung wg. GERD</b>		
12M	58,5%	54,2%
24M	80,4%	86,7%
36M	87,9%	100,0%
<b>Davon % ambulante Wiedervorstellung wg. Komplikationen</b>		
12M	39,3%	41,7%
24M	19,2%	20,0%
36M	15,2%	0,0%
<b>Erneuter chirurgischer Eingriff</b>		
12M	1,6%	1,9%
24M	1,2%	0,0%
36M	0,6%	0,0%
<b>Entfernung des Implantats*</b>		
12M	1,5% (7/459)	k.A.
24M	2% (9/459)	k.A.
36M	2,4% (11/459)	k.A.

Quelle: Bonavina et al., 2020 [5]

Anmerkung: \*Die Raten sind kumulativ über 3 Jahre dargestellt

Asti et al. [6] weisen auf Basis Ihrer zusätzlichen, auf Propensity-Score-Matching basierten Analysen (s. oben) auf eine deutlich höhere Rate von Dysphagie im Vergleich zur Toupet-Fundoplicatio zum Zeitpunkt 3 Monate nach LINX®-System Implantation hin; diese Differenz war ab einer Nachbeobachtung von einem Jahr nicht mehr nachweisbar. Für die anderen publizierten Parameter, u.a. Lebensqualität (GERD-HRQL), Einnahme von PPI, Dysphagie, Meteorismus-bedingte Beschwerden und Re-Operationen, ergeben sich in der longitudinalen adjustierten Analyse keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 9). Hinsichtlich Sicherheit/Nebenwirkungen der Interventionen werden keine detaillierten Angaben gemacht (sofern nicht in Tabelle 9 aufgeführt); sieben Reoperationen in der LINX®-System-Kohorte und vier in der TF-Kohorte werden berichtet; von den sieben Fällen der LINX®-System-Kohorte war in sechs Fällen anhaltende Dysphagie, erneutes Sodbrennen oder Regurgitation, in einem Fall eine Erosion des LINX®-Systems der Anlass für die Reoperation, die in allen Fällen in einer Entfernung des LINX®-Systems bestand. Nota bene: Postoperative Dysphagie wird von anderen Autoren [74] im Zusammenhang mit der unmittelbar nach Implantation eines LINX®-System beginnenden normalen Nahrungsaufnahme in Verbindung gebracht (vs. Schrittweiser Aufbau einer normalen Ernährung nach Fundoplicatio-Operationen).

**Tabelle 9: Vergleich der Behandlungsgruppen mit Propensity-Score-Matching (Asti et al)**

Parameter/Ergebnis des Vergleichs	OR/HR	Schätzwert	KI	P (deskriptiv)
GERD HRQL	OR	1,04	0,89-1,27	0,578
PPI Einnahme	OR	1,18	0,81-1,7	0,388
Gas-bedingte Symptomatik	OR	0,69	0,21-2,28	0,532
Dysphagie	OR	0,62	0,26-1,3	0,241
Reoperationsrate	HR	0,77	0,234-2,57	0,687

Quelle: Asti et al., 2016 [6]

Anmerkung: (OR=Odds Ratio, HR=Hazard Ratio) OR-Werte beziehen sich auf den Interaktionsterm (Beobachtungsdauer/Behandlungsgruppe) der GEE (Generalized Estimating Equation) -Analyse

#### Retrospektive Studie mit Propensity-Score-Matching Analysen:

Die multizentrische retrospektive Studie von Warren et al. (2016) [8], für die Propensity-Score-Matching basierte Analysen durchgeführt wurden, vergleicht die Implantation des LINX®-System (LINX) zur Fundoplicatio nach Nissen (NF). Auf Basis einer Gesamtheit von 415 Patienten wurden 114 „Paare“ von Patienten anhand der folgenden Parameter identifiziert: Ausmaß der Hiatushernie, mikroskopischer Barrett-Ösophagus, Grad einer vorbestehenden Ösophagitis, Hill-Grad und BMI; die Nachbeobachtungszeiten unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen mit 11 Monaten für die LINX-Kohorte und 16 Monaten für die NF-Kohorte.

Die Ergebnisse (nur für die Patienten nach Propensity-Score-Matching) sind in Tabelle 10 zusammengefasst; Angaben zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen sind auch hier als deskriptiv zu verstehen. Bei vergleichbaren Ergebnissen in beiden Behandlungs-Kohorten für den GERD-HRQL waren hinsichtlich der Folgen des Eingriffs die Vorteile für die LINX-Kohorte am deutlichsten und signifikant für die erhaltene Fähigkeit aufzustoßen (97% vs. 66% nach NF) oder, wenn nötig, zu erbrechen (88% vs. 40% nach NF); signifikant unterschiedlich war auch das Vorliegen von Blähbauch-Symptomatik (Völlegefühl, Meteorismus) mit 41% der LINX-Kohorte vs. 59% der Patienten der NF-Kohorte. Geringgradig ausgeprägte Dysphagie wurde häufiger bei Patienten der LINX-Kohorte beschrieben (44% vs. 32% in der NF-Kohorte), wobei 42% in der LINX-Kohorte keine Dysphagie zeigten gegenüber 53% in der NF-Kohorte. Eine signifikant höhere Zahl von Patienten benötigte postoperativ PPI (24% vs. 12% in der NF-Kohorte). Diese Ergebnisse unterschieden sich – bis auf die Raten der PPI-Behandlung (kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten für alle Patienten) – nicht wesentlich von denen der Gesamtheit der Patienten. Insgesamt waren 4 Revisions-Eingriffe notwendig, 2 in jeder Kohorte. In einem der Fälle der LINX-Kohorte kam es zu einer Erosion des LINX®-Systems.

**Tabelle 10: Ergebnisse der Propensity-Score-basierten Vergleiche (Warren et al.)**

Endpunkt/Behandlungsgruppe	LINX [%] (n=114)	LF [%] (n=114)	P (deskriptiv)
GERD-HRQL	6	5	0,54
Postoperative PPI Einnahme	24	12	0,02
<b>Dysphagie</b>			
Keine	42	53	0,31
Mild	44	32	0,04
Moderat	13	11	0,15
Schwer	1	5	0,55
<b>Gasbedingtes Völlegefühl/Meteorismus</b>			
Nicht vorhanden	59	41	0,008
Mild	30	42	0,08
Moderat	9	16	0,09
Schwer	2	1	0,58
Fähigkeit zu erbrechen	88	40	<0,001
Fähigkeit aufzustoßen	97	66	<0,001
Zufriedenheit	88	89	0,61
Bereitschaft sich erneut der OP zu unterziehen	93	83	0,01

Quelle: Warren et al., 2016 [8]

Metaanalysen:

Es wurden zahlreiche Metaanalysen publiziert, die sowohl prospektive vergleichende als auch retrospektiv vergleichende Studien einbeziehen, die aber aus den unter 5.1 aufgeführten Gründen der nicht oder nicht vollständig korrigierten mehrfachen Publikation derselben Patientenkohorten hier nicht erörtert werden; der Vollständigkeit halber gibt Tabelle 11 eine Übersicht zu den in der Literaturrecherche identifizierten Metaanalysen und den wesentlichen Publikationen, die darin zur indikationsgemäßen Anwendung des LINX®-System berücksichtigt wurden.

**Tabelle 11: Übersicht zu Metaanalysen zum LINX®-System und darin berücksichtigte wesentliche Publikationen**

Autoren et al.	Zhang 2016	Chen 2017	Skubleny 2017	Aiolfi 2018	Guidozzi 2019	Schizas 2020
Asti 2016				•	•	•
Louie 2014	•	•		•	•	•
Reynolds 2015	•	•		•		•
Reynolds 2016		•			•	•
Riegler 2015	•		•	•	•	•
Sheu 2015	•	•	•	•	•	•
Warren 2016		•	•	•	•	•

Zusätzlich liegt ein kritischer Review von Kirkham et al. (2020, [18]) vor, der insgesamt 39 Studien umfasst, zusätzlich zu den in Tabelle 11 genannten auch Studien mit erweiterter Indikation für das LINX®-System, die RCT von Bell et al. [2] und weitere Fallserien und Fallberichte; eine Metaanalyse auf Datenbasis wurde von Kirkham et al. nicht durchgeführt.

### 5.2.2 Laufende und geplante Studien, Fokus auf die Sicherheit des LINX-MSA-Systems:

Es liegen Berichte aus unabhängigen und Hersteller-verantworteten Registern vor, die entweder Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit enthalten (Furay et al., ROARS, 2019, [15]; Riegler et al. [4], 2015), oder auf Daten zur Sicherheit der Anwendung fokussieren [12]–[14].

Die Ergebnisse des Registers ROARS (Registry of Outcome of Anti-Reflux Surgery) von Furay et al. zum Vergleich des LINX®-Systems mit verschiedenen Fundoplicatio-Verfahren (partielle vs. Fundoplicatio nach Nissen) für Nachbeobachtungszeiten von 6-12 Monaten, liegen bisher nur als Abstract und in Posterform vor [15]. Auch für dieses Register gilt, dass sich die Baseline-Charakteristika der Patienten deutlich unterscheiden. Die Daten werden hier unterstützend zu den o.g. Studien angeführt. Bei signifikant gegenüber den Fundoplicatio-Verfahren besserem HRQL (als primärer Endpunkt definiert) und geringer ausgeprägtem Völlegefühl und Meteorismus nach 6 und 12 Monaten Nachbeobachtung für die Kohorte, die mit dem LINX®-System behandelt wurde, zeigten sich (nur) in der Kohorte mit Fundoplicatio nach Nissen signifikant niedrigere Dysphagie-Scores nach 6 Monaten im Vergleich LINX®-System-Kohorte (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnisse aus dem ROARS-Register

LINX vs. Partielle Fundoplicatio		LINX n=638	Partielle Fundoplicatio n=382	p (deskriptiv)
Nach 6 Monaten	HRQL Score* (max. 50)	5,2±6,7	6,3±7,6	0,13
	Regurgitation Score (max. 30)	2,2±4,7	2,1±5,2	0,83
	Dysphagie Score (max. 10)	1,8±2,2	1,7±2,1	0,61
	Bloating Score** (max. 5)	0,89±1,1	1,2±1,5	0,02
Nach 12 Monaten	HRQL Score (max. 50)	5,7±6,5	8,6±9,1	0,002
	Regurgitation Score (max. 30)	2,1±4,1	2,6±4,8	0,46
	Dysphagie Score (max. 10)	1,7±2,02	2,1±2,4	0,22
	Bloating Score (max. 5)	1,1±1,3	1,9±1,7	0,0001
LINX vs. Nissen Fundoplicatio		LINX n=638	Nissen Fundoplicatio n=153	p (deskriptiv)
Nach 6 Monaten	HRQL Score (max. 50)	5,2±6,7	6,9±8,6	0,07
	Regurgitation Score (max. 30)	2,2±4,7	1,5±4,7	0,41
	Dysphagie Score (max. 10)	1,8±2,2	0,97±1,8	0,04
	Bloating Score (max. 5)	0,89±1,1	1,1±1,3	0,27
Nach 12 Monaten	HRQL Score (max. 50)	5,7±6,5	7,1±8,4	0,25
	Regurgitation Score (max. 30)	2,1±4,1	1,2±3,4	0,26
	Dysphagie Score (max. 10)	1,7±2,02	1,04±1,5	0,12
	Bloating Score (max. 5)	1,1±1,3	1,1±1,2	0,89
LINX vs. alle Fundoplicatio-Eingriffe		LINX n=638	Alle Fundoplicatio- Eingriffe n=535	p (deskriptiv)
Nach 6 Monaten	HRQL Score (max. 50)	5,2±6,7	6,5±7,9	0,047
	Regurgitation Score (max. 30)	2,2±4,7	2±5	0,61
	Dysphagie Score (max. 10)	1,8±2,2	1,5±2	0,21
	Bloating Score (max. 5)	0,89±1,1	1,2±1,4	0,02
Nach 12 Monaten	HRQL Score (max. 50)	5,7±6,5	8,2±8,9	0,004
	Regurgitation Score (max. 30)	2,1±4,1	2,2±4,5	0,88
	Dysphagie Score (max. 10)	1,7±2,02	1,8±2,2	0,69
	Bloating Score (max. 5)	1,1±1,3	1,7±1,6	0,001

Quelle: Furay et al., 2017 [15]

Anmerkung: \*die anderen Scores sind Sub-Scores des GERD-HRQL

\*\*Bloating Score zur Erfassung von Völlegefühl, geblähtem Bauch, Meteorismus

Die erste Übersicht zu Sicherheitsdaten (Lipham 2015) [14] fasst die Erfahrung mit dem LINX®-Reflux-Managementsystem bei 1038 Patienten von 82 anwendenden Institutionen weltweit zusammen, die im Rahmen von Studien vor Zulassung behandelt wurden, an Register – und anderen Studien nach Zulassung teilnahmen, oder außerhalb von Studien mit dem LINX®-System behandelt wurden. Der Review basiert auf Publikationen der entsprechenden Studien und der MAUDE Datenbank (Manufacturer and User Facility Device Experience). Die mediane Zeit nach Implantation des LINX®-Systems betrug 1482 Tage (ca. 4Jahre) für die Patienten aus den Studien vor Zulassung und 222 Tage für Patienten aus der Zeit nach Marktverfügbarkeit (Tabelle 13).

Die Ergebnisse dokumentieren die sichere Anwendbarkeit des Produkts und den sicheren und komplikationslosen Umgang im Fall notwendiger Korrekturingriffe (z.B. Ösophagusdilatation, Entfernung des LINX®-Systems): perioperative Komplikationen werden für 0.1% der Patienten angegeben, erneute Krankenhausaufenthalte für 1,3%, erfolgte Dilatationen des Ösophagus nach LINX®-System-Implantation bei 5,6% und Entfernungen des LINX®-Systems bei 3,4% der Patienten; nur für einen Patienten wird eine Erosion des LINX®-Systems beschrieben. Die Wiederaufnahme ins Krankenhaus bei 14 Patienten (1.3%, Tabelle 13) und die Entfernung des LINX®-Systems bei 36 Patienten (3,4%, Tabelle 13) erfolgte in der Mehrheit der Fälle wegen Dysphagie.

Hinweis: Diese Daten sollten unter dem Aspekt der frühen Erfahrung im Umgang mit dem LINX®-System interpretiert werden.

**Tabelle 13: Patienten-Kohorten und Ergebnisse (aus Lipham et al.)**

Parameter/Studie	Pilot IDE	Pivotal IDE	OUS	US	Summe
Anzahl an Patienten [n]	44	100	556	348	1048
Anzahl von Implantations-Zentren [n]	4	14	39	41	82
Anlagedauer des Implantats in Tagen - [Median] (Spanne)	2051 (226-2302)	1448 (21-1614)	325 (2-1308)	139 (3-448)	274 (2-2302)
Perioperative Komplikationen [%] (n)	0 (0)	0 (0)	0,2 (1)	0 (0)	0,1 (1)
Wiederaufnahme im Krankenhaus [%] (n)	0 (0)	3 (3)	1,9 (11)	0 (0)	1,3 (14)
Ösophagus Dilatation [%] (n)	2,3 (1)	19 (19)	4,7 (26)	3,7 (13)	5,6 (59)
Implantat Entfernung [%] (n)	6,8 (3)	6,0 (6)	4,1 (23)	1,1 (4)	3,4 (36)
Implantat Erosion [%] (n)	0 (0)	0 (0)	0,2 (1)	0 (0)	0,1 (1)
Implantat Migration [%] (n)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Implantat Fehlfunktion [%] (n)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Quelle: Lipham et al., 2015 [14]

Anmerkung: (OUS = außerhalb der USA, IDE = investigational device exemption)

**Tabelle 14: Gründe für die Implantatentfernung aus der Publikation von Lipham et al.**

Gründe für Implantat-Entfernung	Wiederaufnahme ≤90 Tage nach Implantation		Wiederaufnahme ≥90 Tage nach Implantation	
	Patienten [n]	% der Implantationen	Patienten [n]	% der Implantationen
Dysphagie	16	1,5	7	0,7
GERD Symptomatik	0	0	7	0,7
Schmerzen	1	0,1	2	0,2
Erbrechen	0	0	1	0,1
MRT Untersuchung	0	0	1	0,1
Erosion	0	0	1	0,1
Summe	17	1,6	19	1,8

Quelle: Lipham et al., 2015 [14]

Zu einer vergleichbaren Einschätzung kommen Smith et al. 2017 [13], die Sicherheitsdaten für 3283 Patienten (165 anwendende Institutionen, 191 Chirurgen, nur Daten aus den USA) mit einer medianen Dauer seit Implantation des LINX®-System von 16 Monaten und einer betrachteten gesamten Zeitspanne von etwas mehr als 4 Jahren beschreiben; für 1014 Patienten lag eine mindestens 2-jährige „Beobachtungsdauer“ vor. Die Autoren identifizierten 89 Fälle (), bei denen das LINX®-System entfernt wurde. Die Hauptgründe dafür waren Dysphagie (52 Patienten) und persistierender Reflux/GERD (19 Patienten); eine Erosion des LINX®-Systems war in 5 Fällen der Grund für die Entfernung des Implantats (s. Tabelle 15). Smith et al. weisen darauf hin, dass alle Eingriffe zur Entfernung des LINX®-Systems elektiv erfolgten und ohne Komplikationen über den Beobachtungszeitraum für die Patienten waren. Die Autoren vergleichen diese Ergebnisse mit den in der Literatur berichteten Raten von Komplikationen (auch auf Basis ihrer eigenen Erfahrung mit beiden Verfahren, LINX®-System und Fundoplicatio), wiederauftretenden Symptomen einer GERD und der deutlich eingeschränkteren und komplexeren Revidierbarkeit einer Fundoplicatio und kommen zu dem Schluss, dass diesbezüglich das LINX®-System ein besseres Sicherheitsprofil hat. Es wurden keine Todesfälle, lebensbedrohliche Ereignisse oder Fehlfunktionen des LINX®-Systems berichtet.

**Tabelle 15: Gründe für die Entfernung des des LINX®-Systems (aus Smith et al.)**

Grund für die Implantat-Entfernung	Anzahl der Implantat-Entfernungen [n]	Gesamtrate [%] (von n=3283)
Dysphagie	52	1,6
GERD	19	0,6
Abdomineller Schmerz	4	0,1
Erosion	5	0,15
Anderer:	5	0,15
MRT Untersuchung	3	0,09
Erbrechen	1	0,03
<b>Summe</b>	<b>89</b>	<b>2,7</b>

Quelle: Smith et al., 2017 [13]

Die aktuellste Publikation zu Sicherheitsdaten von Alicuben et al. (2018; [12]) fasst die weltweite Erfahrung von 9453 LINX®-System Implantationen aus einem Berichtszeitraum bis Juli 2017 hinsichtlich der Rate von Erosionen und deren Behandlung durch Entfernung des LINX®-System zusammen. Die Autoren identifizieren 29 Fälle (0,3% der Patienten), in denen Patienten nach einer medianen Dauer nach LINX®-System Implantation von 26 Monaten, (überwiegend festgestellt wg. des Auftreten erneuter Dysphagie (90%)), sich einem elektiven endoskopischen (9), laparoskopischen (3) oder einer beide Verfahren kombinierenden Intervention (17) unterziehen mussten. Alle Interventionen verliefen ohne Komplikationen, und nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 58 Tagen waren 24 Patienten symptomfrei, 4 Patienten zeigten eine gering ausgeprägte Dysphagie und 2 Patienten eine gering ausgeprägte Odynophagie. Dabei führte der Einsatz der kleinsten (12 „Perlen“) LINX®-Systeme zu 62% der Erosionen; die Autoren interpretieren dies dahingehend, dass ein den Ösophagus konstringierend angelegtes LINX®-System der Hauptrisikofaktor für mögliche Ösophaguserosionen war.

Im Hinblick auf Langzeiterfahrungen mit dem LINX®-System – hier insbesondere im Hinblick auf die Sicherheit – sind auch die Publikationen von Ferrari et al. (2020) und Ganz et al. (2016) [16], [17] relevant zu erwähnen, die Patienten über bis zu 6-12 Jahren bzw. über 5 Jahre nach Implantation nachbeobachteten. Ferrari et al. überblicken monozentrisch eine Kohorte von insgesamt 335 Patienten, die mit dem LINX®-Systems behandelt wurden und die Langzeit-Sicherheits-Informationen für 124 Patienten über eine Beobachtungsdauer von 6-12 Jahren (mediane Dauer: 9 Jahre) einschließen. Die Wirksamkeit wird auch über die lange Nachbeobachtung bestätigt, sowohl anhand von Patienten-berichteten Ergebnissen (z.B. GERD-HRQL) als auch anhand objektiver Messungen (pH-Messungen im Ösophagus). Die Notwendigkeit der Einnahme von PPI über die Jahre nimmt graduell zu, wobei zum letzten Beobachtungszeitpunkt weiterhin 79% der Patienten keine PPI-Therapie benötigen.

Bei 86,3% der Patienten, die über 6-12 Jahre nachbeobachtet wurden, wird nach 6 Jahren eine Kontroll-Gastroskopie durchgeführt; dabei finden sich in 6,5% eine Hernie, in 4,7% eine Ösophagitis Grad A, sowie eine „inkomplette intestinale Metaplasie“ bei 3 Patienten (2,8%).

Für die gesamte Kohorte wurden unerwünschte Ereignisse vom Zeitpunkt der Implantation bis zum letzten Besuch bewertet. Die Rate der Prozedur bedingten unerwünschten Ereignisse betrug 11,6% (39/335). Bei 8 Patienten war eine Dilatation des Ösophagussphinkters erforderlich (2,4%), bei 31 Patienten (9,25%) wurde das LINX®-System entfernt, darunter in 6 Fällen wegen einer Ösophaguserosion durch das LINX®-System; dabei weisen die Autoren darauf hin, dass die Mehrheit der Fälle auf die Verwendung eines zu kleinen LINX®-Systems in der frühen Phase des Einsatzes dieses Verfahrens zurückzuführen ist. Es wurden 2 Todesfälle, die nicht mit der Implantation des LINX®-System im Zusammenhang stehen, berichtet.

Ganz et al. [17] berichten die 5-Jahresdaten einer einarmigen prospektiven, multizentrischen Studie an 100 Patienten mit mindestens 6 Monaten GERD Symptomatik, die nur ein partielles Ansprechen auf PPI Therapie zeigten. Aufgrund der 2-Jahres Ergebnisse dieser Studie hatte die FDA in den USA 2012 die Genehmigung für das LINX®-System zur Behandlung der GERD erteilt. Von den initial 100 Patienten konnten 85 über fünf Jahre nachverfolgt werden. Auch diese Studie bestätigt den längerfristigen Nutzen des LINX®-Systems und dessen Sicherheit. Während des

Nachbeobachtungszeitraums traten keine Erosionen des distalen Ösophagus, Migrationen oder Fehlfunktionen auf. Bei 7 Patienten wurde das LINX®-System entfernt. Bei 4 der Patienten erfolgte die Entfernung des Implantats wegen anhaltender Dysphagie, die nach der Entfernung nicht mehr vorhanden war, bei drei weiteren Patienten aus anderen Gründen. Drei Patienten erhielten nach Entfernung des LINX®-System eine komplikationslose Nissen-Fundoplicatio.

Ergänzend zu den Sicherheitsaspekten des LINX®-System sollte auch die Studie von Asti et al. (2017) [6] erwähnt werden, die über die elektive laparoskopische Entfernung und Versorgung mit einer Fundoplicatio (verschiedene Verfahren) in 11 Fällen in einer Kohorte von 164 Patienten, die ein LINX®-System implantiert bekamen, berichtet. Die Entfernung des LINX®-Systems, die in den meisten Fällen (9/11) innerhalb von 12-24 Monaten nach Implantation und in 2 Fällen wg. einer ösophagealen Erosion erfolgte, wird als komplikationslos und die zeitgleich durchgeführten Fundoplicatio-Verfahren als erfolgreich dargestellt (Nachbeobachtungszeit 12 – 58 Monate).

Wie oben erwähnt, muss auch für die Publikationen von Asti et al. (2017) [43] und Ferrari et al. (2020) [16] berücksichtigt werden, dass eine relevante Überschneidung mit den Patientenkohorten früherer Publikationen dieser Gruppe zu der Registerstudie besteht.

### 5.3 Stellungnahmen von Fachgesellschaften

US-amerikanische Fachgesellschaften haben seit 2014 (weitere) Stellungnahmen zum Einsatz und zur Bedeutung des LINX®-Reflux-Managementsystems verfasst, zuletzt das American Foregut Society Board in 2019 in Form eines „Consensus Statements“ [19]:

***„Magnetic sphincter augmentation (MSA) of the lower esophageal sphincter (LINX® or the LINX® procedure) is an important contribution in the management of gastroesophageal reflux disease. The procedure and device are unique in that there is a standardized technique to place a functionally dynamic magnetic sphincter with few of the long-term sequelae of traditional operations.“***

In 2018 hat ein Panel von 14 US-Gastroenterologen [20] das Verfahren für eine klar definierte Patientengruppe mehrheitlich als eine angemessene Therapieoption bewertet:

***„(Scenario 2) Breakthrough Acid with Small/Absent Hiatal Hernia: EAE (esophageal acid exposure) >6.0%, hiatal hernia <3cm: Panelists unanimously agreed that additional anti-reflux measures should be pursued for Scenario 2 and that laparoscopic fundoplication is appropriate. Seventy-seven percent agreed that magnetic sphincter augmentation is appropriate, transoral incisionless fundoplication was ranked as equivocal without agreement...“***

In 2017 kommt das SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) Technologie Bewertungs-Komitee (TAVAC) [77] in der Schlussfolgerung ihrer Analyse der vorliegenden Daten zu folgender Einschätzung des LINX®- Systems:

***“Conclusions:***

***Longer-term (3-5 years) experience with the LINX Reflux Management System confirms the initial safety profile that led to FDA approval of the device.***

***The LINX device has been demonstrated to result in long-term GERD control based on symptomatic outcomes, PPI utilization, and pH studies.***

***LINX is a reasonable treatment option for appropriately selected patients with GERD who meet indications for antireflux surgery. The LINX procedure is part of the armamentarium in the treatment of GERD. As such, it should be performed by surgeons familiar with the workup and different management alternatives of GERD and not offered in isolation.***

***Implantation of the LINX device should be covered and reimbursed by insurance for appropriate patients who meet the selection criteria as described above.“***

## 5.4 Kosten-Nutzen-Analysen

Erste Kosten-Nutzen-Analysen zum Vergleich des LINX®-Reflux-Managementsystems und der laparoskopischen Nissen Fundoplicatio liegen aus den USA von Reynolds et al. [21] von insgesamt 119 Patienten (52 Patienten mit Implantation eines LINX®-Reflux-Managementsystems vs. 67 Patienten mit Nissen Fundoplicatio) und von Ayazi et al. [22] (195 Patienten mit Implantation eines LINX®-Reflux-Managementsystems vs. 1131 Patienten mit Nissen Fundoplicatio) vor. Reynolds et al. fanden in einer retrospektiven Betrachtung der Gesamtkosten des Eingriffs, dass die Kosten des LINX®-Reflux-Managementsystems durch Einsparungen anderer Kosten (z.B. Nutzungsdauer Operationssaal und Anästhesiologie) ausgeglichen werden und sich die Gesamtkosten deshalb nicht unterscheiden. Ayazi et al. betrachteten die 1-Jahreskosten für beide Verfahren und zeigten, dass diese für den Einsatz des LINX®-Reflux-Managementsystems geringer sind. Diese Analysen können nicht auf die Situation des deutschen Gesundheits- und Abrechnungssystems übertragen werden und haben auch dadurch eingeschränkten Aussagewert dadurch, dass – auch hier - nicht Patienten mit vergleichbaren Einschlusskriterien betrachtet werden.

## 6. Wesentliche Änderungen gegenüber dem Gutachten des MDS vom 20.10.2014

Seit der Begutachtung der Evidenzlage zum LINX®-Reflux-Managementsystems durch den MDS im Oktober 2014 sind wesentliche neue Erkenntnisse zu dieser Behandlungsmethode publiziert worden, die in den Abschnitten 5.1 – 5.3 zusammengefasst sind. Neue Daten zum Nutzen und zur Sicherheit, Langzeit-Nachbeobachtungen in relevantem Umfang, die Verbreitung der Anwendung, und die Anerkennung des LINX®-Reflux-Managementsystems als alternative und gleichwertige Behandlungsoption zu operativen Fundoplicatio-Verfahren durch Fachkreise stellen eine wesentlich veränderte Grundlage für die Bewertung dieses Verfahrens dar.

## 7. Diskussion, Zusammenfassung und Fazit

Für den Einsatz des LINX®-Systems in der laut CE-Zertifikat und Gebrauchsanleitung [1] beschriebenen Indikation liegen für den Zeitraum dieser Aktualisierung der Evidenz eine RCT (Vergleich zu PPI) und eine prospektive vergleichende Kohortenstudie vor (Vergleich zu Fundoplicatio-Verfahren), die zusammen mit umfangreichen Daten aus Hersteller-internen Registern (veröffentlicht) und externen Registern (ROARS) die Überlegenheit gegenüber PPI bzw. die Vergleichbarkeit vs. Fundoplicatio für die Implantation eines LINX®-Systems hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit darlegen. Dem Ansatz des MDS-Gutachtens von 2014 folgend, wurden hier zum Nachweis von Nutzen und Sicherheit des LINX®-Systems auch nicht-randomisierte, prospektive, vergleichende Studien berücksichtigt.

Während die S2k-Leitlinie zur Behandlung der GERD [23], in der das LINX®-System noch keine Erwähnung fand, seit Ende 2019 nicht mehr gültig und zur Zeit in Überarbeitung ist, messen Konsensus - Stellungnahmen mehrerer medizinischer Fachgesellschaften aus den USA [19, 20, 77] dem LINX®-Reflux-Managementsystem für entsprechend der Indikation ausgewählte Patienten den Status einer gleichwertigen Behandlungsalternative (zu verschiedenen Fundoplicatio-Verfahren) zu. Dabei spielen die minimale (= geringere) Invasivität des Verfahrens, die komplikationslose Reversibilität der Intervention und die hohe Standardisierung des deutlich einfacheren chirurgischen Eingriffs bei Implantation eines LINX®-Reflux-Managementsystem gegenüber den Fundoplicatio-Verfahren eine relevante Rolle in der Akzeptanz durch die Fachkreise.

Damit sind Nutzen und Risiken der Methode abschätzbar und die Kriterien, die für die Qualität einer Behandlungsmethode im SGB V bzw. nach ständiger Rechtsprechung des BSG gefordert werden, erfüllt, nämlich dass eine Behandlung den Qualitätskriterien des § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V (der bestimmt, dass die Leistungen der Krankenversicherung nach Qualität und Wirksamkeit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen haben) nur entspricht,....

*.....„wenn die große Mehrheit der einschlägigen Fachleute (Ärzte, Wissenschaftler) die Behandlungsmethode befürwortet und von einzelnen, nicht ins Gewicht fallenden Gegenstimmen abgesehen, über die Zweckmäßigkeit der Therapie Konsens besteht. Dieses setzt im Regelfall voraus, dass über Qualität und Wirksamkeit der Methode zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können; der Erfolg muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei durchgeführten Studien über die Zahl der behandelten Fälle und die Wirksamkeit der Methode ablesen lassen. Die Therapie muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein.“*

Wiewohl die Darlegungen dieser gutachterlichen Stellungnahme folgern ließen, dass die vorliegenden Daten für den Nachweis von Nutzen und Sicherheit des LINX®-Systems bereits ausreichend sind, belegt die hier dargelegt, neuere Evidenzlage jedenfalls das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Der hier zusammengefasste aktuelle Erkenntnisstand zum LINX®-Reflux-Managementsystem lässt eine neue Bewertung dieser Behandlung als eine alternative Option für Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend kontrollierbarem GERD als zwingend erforderlich erscheinen, da die gutachterliche Bewertung durch den MDS auf dem Stand des Wissens von 2014 basiert und somit als veraltet gelten muss und der Vorgabe der Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts nicht mehr gerecht werden kann.

Ergänzend möchten der Autor dieser Zusammenfassung im Hinblick auf zahlreiche gutachterliche MDK-Stellungnahmen, die in einer Ablehnung der Kostenübernahme für die Implantation eines LINX®-Reflux-Managementsystems durch die zuständigen Krankenkassen resultiert haben, darauf hinweisen, dass der Gesetzgeber mit dem Ziel, für die Anwendung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden den Grundsatz der „Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt“ im Krankenhaus zu wahren, den 137c SGB V ergänzt hat; mit Wirkung zum 23. Juli 2015 wurde Absatz 3 angefügt:

*„Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, zu denen der G-BA bisher keine Entscheidung nach Absatz 1 getroffen hat, dürfen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden, wenn sie das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten und ihre Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgt, sie also insbesondere medizinisch indiziert und notwendig ist. Dies gilt sowohl für Methoden, für die noch kein Antrag nach Absatz 1, Satz 1 gestellt wurde, als auch für Methoden“, deren Bewertung nach Absatz 1 noch nicht abgeschlossen ist.“*

Zur Begründung hieß es u. a. (BR-Drucks. 641/14, Seite 148):

*„Es stünde mit dem Konzept der grundsätzlichen „Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt“ nicht in Einklang, wenn jede einzelne Krankenkasse im Einzelfall die Kostenübernahme für eine nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgende Behandlung mit einer Methode, die das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, mit der Begründung ablehnen könnte, der Nutzen der angewandten Methode sei noch nicht hinreichend belegt. ... Ebenso wenig wie der G-BA eine Methode mit Potenzial unmittelbar aus der Krankenhausversorgung ausschließen kann, darf eine solche negative Leistungsentscheidung stattdessen auf der Ebene der Einzelkasse erfolgen.“*

## **8. Anhang**

---

### **A1 Ergebnis der Literaturrecherche für diese Aktualisierung**

## A1 Ergebnis der Literaturrecherche für diese Aktualisierung

Um eine Übersicht über den aktuellen Stand der durch Studien belegten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu erhalten, wurde am 14. November 2020 ein Literaturrecherche in der Medline/ Embase Datenbank via PubMed mit der Suchstrategie, wie in Tabelle 17 dargestellt, durchgeführt.

**Tabelle 16: Suchstrategie der Literatur Recherche in PubMed**

Suche	Suchstrategie	Treffer
#1	"LINX"[All Fields]	124
#2	"Low"[All Fields] AND ("oesophagus"[All Fields] OR "esopha-gus"[MeSH Terms] OR "esophagus"[All Fields]) AND ("sphinc-ter"[All Fields] OR "sphincter s"[All Fields] OR "sphincteral"[All Fields] OR "sphincteric"[All Fields] OR "sphincters"[All Fields]) AND ("augment"[All Fields] OR "augmentation"[All Fields] OR "augmentations"[All Fields] OR "augmented"[All Fields] OR "aug-menting"[All Fields] OR "augments"[All Fields])	12
#3	("magnet s"[All Fields] OR "magnetical"[All Fields] OR "magneti-cally"[All Fields] OR "magnetics"[MeSH Terms] OR "magnetics"[All Fields] OR "magnetic"[All Fields] OR "magnetisation"[All Fields] OR "magnetisations"[All Fields] OR "magnetised"[All Fields] OR "magnetism"[All Fields] OR "magnetisms"[All Fields] OR "magneti-zation"[All Fields] OR "magnetizations"[All Fields] OR "magnet-ize"[All Fields] OR "magnetized"[All Fields] OR "magnetizing"[All Fields] OR "magnets"[MeSH Terms] OR "magnets"[All Fields] OR "magnet"[All Fields]) AND ("sphincter"[All Fields] OR "sphincter s"[All Fields] OR "sphincteral"[All Fields] OR "sphincteric"[All Fields] OR "sphincters"[All Fields]) AND ("augment"[All Fields] OR "augmentation"[All Fields] OR "augmentations"[All Fields] OR "augmented"[All Fields] OR "augmenting"[All Fields] OR "aug-ments"[All Fields])	170
#4	#1 OR #2 OR #3	251
#5	"gastroesophageal reflux"[MeSH Terms] OR ("gastroesophage-al"[All Fields] AND "reflux"[All Fields]) OR "gastroesophageal re-flux"[All Fields] OR "gerd"[All Fields] OR "GORD"[All Fields]	36.509
#6	("reflux"[All Fields] OR "refluxant"[All Fields] OR "refluxate"[All Fields] OR "refluxates"[All Fields] OR "refluxed"[All Fields] OR "refluxers"[All Fields] OR "refluxes"[All Fields] OR "refluxing"[All Fields] OR "refluxive"[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "diseases"[All Fields] OR "disease s"[All Fields] OR "diseased"[All Fields])	32.221
#7	"hernia, hiatal"[MeSH Terms] OR ("hernia"[All Fields] AND "hia-tal"[All Fields]) OR "hiatal hernia"[All Fields] OR ("hiatus"[All Fields] AND "hernia"[All Fields]) OR "hiatus hernia"[All Fields]	c) 9.563
#8	#5 OR #6 OR #7	f) 53.538
#9	"studies"[All Fields] OR "study"[All Fields] OR "study s"[All Fields] OR "studying"[All Fields] OR "studys"[All Fields] OR "clinical tri-al"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[All Fields]	i) 12519936
#10	#4 AND #8 AND #9	l) 106

Diese Suche ergab insgesamt 106 Treffer. Zusätzlich wurden noch sieben Arbeiten aus anderen Quellen in die Analyse einbezogen. Damit ergab sich ein Pool von 113 Publikationen. Nach einer Titel/Abstrakt Prüfung und Analyse der verbliebenen Volltexte konnten davon 61 als Studien und acht als Meta-Analysen identifiziert werden.

Bei den 44 ausgeschlossenen Publikationen handelt es sich um Arbeiten mit anderen Fragestellungen (prä-klinisch, verschiedene Fundoplicatio Verfahren ohne Ergebnisse zu LINX®, pharmakologische Therapie, sozio-ökonomische Aspekte u.a.), Reviews, Kongressabstrakte oder die Veröffentlichungen waren nicht in englischer oder deutscher Sprache.

Bei den identifizierten Studienpublikationen handelt es sich um

- 2 Publikationen zu einem RCT, bei dem die MSA Methode mit der medikamentösen PPI Therapie verglichen wird
- 18 vergleichende Kohortenstudien, davon
  - 11 mit Vergleich von MSA zu laparoskopischen Fundoplicatio (LF)
  - 7 Studien vergleichen die MSA bei verschiedenen Patientengruppen
- 8 Metaanalysen
- 42 Publikationen zu einarmigen Studien, davon
  - 9 Publikationen zu prospektiven mulizentrischen Studien
  - 5 Publikationen zu prospektiven Studien aus jeweils einem Zentrum
  - 7 Publikationen zu retrospektiven mulizentrischen Studien
  - 18 Publikationen zu retrospektiven Studien aus jeweils einem Zentrum
  - 3 Datenbanksuchen zur Sicherheit mit jeweils tausenden von Patienten

Die einzelnen Publikationen mit Studientyp, Anzahl an eingeschlossenen Patienten pro Behandlungsarm und Nachverfolgungszeitraum sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Tabelle 17: In der Literaturrecherche identifizierte Studienpublikationen

Erstautor	Jahr	Studien Typ	# Patienten	Follow up	Ref.
<b>Multizentrisch randomisiert kontrollierte Studien</b>					
Bell R.	2019	RCT, cross-over, multicenter	MSA 50 PPI 102	6 M	[2]
Bell R.	2020	RCT, cross-over, multicenter	MSA 50 PPI 102	1 Y	[3]
<b>Meta-Analysen</b>					
Aiolfi A.	2018	Systematic review and meta-analysis	MSA 686 LF 525	1 Y	[24]
Chen M.Y.	2017	Systematic review and meta-analysis	MSA 299 LF 325	up to 1 Y	[25]
Guidozzi N.	2019	Systematic review and meta-analysis	MSA 12.230 LF 467	up to 5 Y	[26]
Riva C.G.	2019	Systematic review and meta-analysis, MSA after gastric surgery	35	1 - 26 M	[27]
Schizas D.	2020	Systematic review and meta-analysis	MSA 1539 LF 525	up to 7 Y	[28]
Skubleny D.	2017	Systematic review and meta-analysis	MSA 415 LF 273	Mean 7 - 16 M	[10]
Stanak M.	2018	Systematic review and meta-analysis	MSA 558 LF 47 ES 70	up to 3 Y	[29]
Zhang H.	2016	Systematic review and meta-analysis	MSA 1947 LF 208	up to 5 Y	[30]
<b>Vergleichende Kohortenstudien MSA vs. LF</b>					
Asti E.	2016	Prospective, single center, cohort	MSA 135 LF 103	1 - 7 Y	[6]
Bonavina L.	2020	Prospective, multicenter, cohort	MSA 465 LF 166	3 Y	[5]
Fuchs M.	2015	Prospective, single center, cohort	MSA 43 LF 9	1 Y	[7]
Louie B.E.	2014	Retrospective, single center, case control	MSA 34 LF 32	6 M	[31]
Nikolic M.	2019	Retrospective, single center, cohort	MSA 25 LF 25 ES 25	3 M	[32]
Reynolds J.L.	2015	Retrospective, single center, case control	MSA 50 LF 50	1 Y	[9]
Reynolds J.L.	2016	Retrospective, single center, cohort	MSA 52 LF 67	1 Y	[21]

Erstautor	Jahr	Studien Typ	# Patienten	Follow up	Ref.
Richards W.O.	2018	Retrospective, single center, cohort	MSA 32 LF 6	3 - 6 M	[33]
Riegler M.	2015	Prospective, multicenter, cohort	MSA 202 LF 47	1 Y	[4]
Sheu E.G.	2015	Retrospective, single center, case control	MSA 12 LF 12	1 Y	[11]
Warren H.F.	2016	Retrospective, multicenter, cohort	MSA 201 LF 214	1 Y	[8]
<b>Vergleichende Kohortenstudien MSA vs. MSA</b>					
Allman R.	2020	Retrospective, single center, cohort	MSA HRHR 86 MSA LRHR 51		[34]
Kuckelman J.P.	2017	Retrospective, single center, cohort	MSA SI 16 MSA EI 15	Median 12 M	[35]
Kuckelman J.P.	2018	Prospective, single center, cohort	MSA SI 18 MSA PB 10	post-op	[36]
Leeds S.G.	2020	Retrospective, single center, cohort	MSA NI 59 MSA MI 25 MSA SuI 15	Mean 10 M	[37]
Leeds S.G.	2020	Retrospective, single center, cohort	MSA 82 MSA GS 21	post-op	[38]
Schwameis K.	2018	Retrospective, single center, cohort	MSA NHH 16 MSA NHR 26 MSA HHR 26	Median 13 M	[39]
Tatum J.M.	2019	Retrospective, single center, cohort	MSA MHD 96 MSA OD 86	18 M 12 M	[40]
<b>Einarmige Studien</b>					
Alicuben E.T.	2019	Retrospective, single center, single arm	86	Median 1.2Y	[41]
Alicuben E.T.	2018	Registry safety study (MAUDE database)	9.453	Up to 10 Y	[12]
Antiporda M.	2019	Retrospective, single center, single arm	98	Median 46 M	[42]
Asti E.	2017	Prospective, single center, explant study	164	Median 4 Y	[43]
Ayazi S.	2020	Retrospective, single center, single arm	380	Mean (SD) 11.5 (8.7) M	[44]
Ayazi S.	2020	Retrospective, single center, health economic	350	Mean (SD) 13.6 (10.4) M	[45]
Ayazi S.	2020	Retrospective, single center, single arm	553	Mean (SD) 10.3 (10.6) M	[46]
Bellorin O.	2020	Retrospective, single center, single arm	52	30 D	[47]

Erstautor	Jahr	Studien Typ	# Patienten	Follow up	Ref.
Bonavina L.	2010	Prospective, multicenter, single arm	44	1 Y 2 Y	[48]
Bonavina L.	2008	Prospective, multicenter, single arm	38	Mean 209 D	[49]
Bonavina L.	2013	Prospective, single center, single arm	100	1-6 Y	[50]
Broderick R.C.	2019	Retrospective, multicentre, single arm	13	post-op	[51]
Buckley F.P.	2018	Prospective, multicentre, single arm	200	Median 9 M	[52]
Czosnyka N.M.	2017	Retrospective, single center, single arm	102	Mean 7.6 M	[53]
Dominguez-Profeta, R.	2020	Retrospective, single center, single arm, safety	68		[54]
Dunn C.P.	2020	Retrospective, multicentre, single arm	79	3 Y	[55]
Dunn C.P.	2020	Retrospective, single center, single arm, safety	87	2.35 ± (1.57) Y	[56]
Ferrari D.	2020	Retrospective, single center, single arm	124	6 - 12 Y	[16]
Fletcher R.	2020	Retrospective, multicentre, single arm, safety	144		[57]
Ganz R.A.	2013	Prospective, multicenter, single arm	100	1, 2, and 3 Y	[58]
Ganz R.A.	2016	Prospective, multicenter, single arm	85	5 Y	[17]
Hawasli A.	2019	Retrospective, single center, single arm	13	26 ± 12 M	[59]
Irribarra M.M.	2019	Retrospective, single center, single arm	197	post-op	[60]
Lipham J.C.	2015	Retrospective, multicenter, safety	1.000	Median 9 M	[14]
Lipham J.C.	2012	Prospective, multicenter, single arm	44	4 Y	[61]
Louie B.E.	2019	Prospective, multicenter, single arm	200	1 Y	[62]
Prakash D.	2018	Prospective, single center, single arm	47	1 and 2 Y	[63]
Reynolds J.L.	2014	Prospective, multicenter, single arm	67	Median 5 M	[64]
Riva C.G.	2020	Retrospective, single center, single arm	45	Median 1 Y	[65]

Erstautor	Jahr	Studien Typ	# Patienten	Follow up	Ref.
Rona K.A.	2018	Retrospective, multicenter, single arm	47	Mean 19 M	[66]
Rona K.A.	2017	Retrospective, multicenter, single arm	192	Median 20 M	[67]
Saino G.	2015	Prospective, multicenter, single arm	33	5 Y	[68]
Schwameis K.	2014	Prospective, single center, single arm	23	1 M	[69]
Schwameis K.	2018	Retrospective, single center, single arm	68	Median 13 M	[70]
Smith C.D.	2014	Prospective, single center, single arm	66	6 M	[71]
Smith C.D.	2017	Retrospective, MAUDE database review	3.283	up to 4 Y	[13]
Tatum J.M.	2019	Retrospective, single center, explant study	24	Mean 30 M	[72]
Tsai C.	2020	Retrospective, single center, single arm	118		[73]
Ward M.A.	2020	Retrospective, single center, single arm	86	1 Y	[74]
Warren H.F.	2018	Retrospective, single center, single arm	170	4 Y	[75]
Warren H.F.	2017	Retrospective, multicenter, single arm	121	6 and 12 M	[76]

Anmerkung: Engl. Abkürzungen: MSA: Magnetic Sphincter Augmentation; LF: Laparoscopic Fundoplication; PPI: Proton Pump Inhibitor; SI: Standard Indication; EI: Extended Indication; PB: Post Bariatric surgery; NI: No Intervention; MI: Medical Intervention; Sul: Surgical Intervention; ES: Electric Stimulation; GS: Gastric Surgery; NHH: No Hiatal Hernia; NHR: No Hiatal Repair; HR: Hiatal Repair; HRHR: High Risk of Hiatal hernia Recurrence; LRHR: Low Risk of Hiatal hernia Recurrence; MHD: Minimal Hiatal Dissection; OD: Obligatory hiatal Dissection

**Tabelle 18: Übersicht der Ergebnisse der Suche in Studienregistern und daraus resultierenden Veröffentlichungen**

Studiennummer	Studientitel	Status Datum Ende	# Pat.	Studien Design	Studien Zentren*	Publ.
NCT 02505945	The CALIBER Study Randomized Controlled Trial of LINX Versus Double-Dose Proton Pump Inhibitor Therapy for Reflux Disease (CALIBER)	abgeschl. 8-2018	152	Randomized Crossover Open Label	21 x USA	[2] [3]
NCT 00776997	LINX Reflux Management System Clinical Study Protocol	abgeschl. 9-2011	100	Single Group Assignment Open Label	13 x USA 1 x NL	[58] [17]
NCT 01057992	A Prospective Evaluation of the Torax Medical Inc. Magnetic Esophageal Sphincter	abgeschl. 1-2013	31	Single Group Assignment Open Label	1 x IT	[48]
NCT 01058070	An Observational Clinical Feasibility Study of the Magnetic Esophageal Sphincter	abgeschl. 8-2013	44	Single Group Assignment Open Label	2 x USA	[48]
NCT 01058564	A Prospective Evaluation of the Torax Medical Inc. Magnetic Esophageal Sphincter	abgeschl. 10-2011	4	Single Group Assignment Open Label	1 x NL	[48]
NCT 01624506	Observational Study of Anti-Reflux Surgery	abgeschl. 7-2018	734		2 x AUT 13 x DE 1 x IT 5 x UK	[4] [5]
NCT 01940185	A Post-Approval Study of the LINX® Reflux Management System	aktiv, nicht rekrutierend 10-2025	200	Cohort Prospective	19 x USA	[62]
NCT 02429830	A Study of Reflux Management With the LINX® System for Gastroesophageal Reflux Disease After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (RELIEF)	aktiv, nicht rekrutierend 12-2021	30	Single Group Assignment Open Label	11 x USA	nein
NCT 02762487	RELIEF Europe Study	abgebr.	7	Single Group Assignment Open Label	3 x DE 1 x IT	nein
NCT 02923362	Registry of Outcomes from AntiReflux Surgery (ROARS)	rekrutiert 5-2025	2500	Cohort Prospective	23 x USA	nein
NCT 04253392	RETHINK REFLUX Registry	rekrutiert 7-2032	500	Single Group Assignment Open Label	8 x USA	nein

\*Anzahl der Studienzentren pro Land.

## Literaturverzeichnis

- [1] TORAX Medical Inc., "LINX Gebrauchsanleitung DE," 2010.
- [2] R. Bell *et al.*, "Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus double-dose proton pump inhibitors for management of moderate-to-severe regurgitation in GERD: a randomized controlled trial.," *Gastrointest. Endosc.*, vol. 89, no. 1, pp. 14-22.e1, Jan. 2019.
- [3] R. Bell *et al.*, "Magnetic Sphincter Augmentation Superior to Proton Pump Inhibitors for Regurgitation in a 1-Year Randomized Trial.," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 18, no. 8, pp. 1736-1743.e2, Jul. 2020.
- [4] M. Riegler, S. F. Schoppman, L. Bonavina, D. Ashton, T. Horbach, and M. Kemen, "Magnetic sphincter augmentation and fundoplication for GERD in clinical practice: one-year results of a multicenter, prospective observational study.," *Surg. Endosc.*, vol. 29, no. 5, pp. 1123–1129, May 2015.
- [5] L. Bonavina, T. Horbach, S. F. Schoppmann, and J. DeMarchi, "Three-year clinical experience with magnetic sphincter augmentation and laparoscopic fundoplication.," *Surg. Endosc.*, Jul. 2020.
- [6] E. Asti, G. Bonitta, A. Lovece, V. Lazzari, and L. Bonavina, "Longitudinal comparison of quality of life in patients undergoing laparoscopic Toupet fundoplication versus magnetic sphincter augmentation: Observational cohort study with propensity score analysis.," *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, no. 30, p. e4366, Jul. 2016.
- [7] M. Fuchs, "Evaluierung einer neuen Operationsmethode zur Antirefluxchirurgie (Magnetisches Antirefluxband, LINX Reflux Management System, Torax Medical, Shoreview, MN, USA) - Machbarkeit, Symptomkontrolle, Lebensqualität," Ruhr-Universität Bochum, 2015.
- [8] H. F. Warren *et al.*, "Multi-institutional outcomes using magnetic sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for chronic gastroesophageal reflux disease.," *Surg. Endosc.*, vol. 30, no. 8, pp. 3289–3296, Aug. 2016.
- [9] J. L. Reynolds, J. Zehetner, P. Wu, S. Shah, N. Bildzukewicz, and J. C. Lipham, "Laparoscopic Magnetic Sphincter Augmentation vs Laparoscopic Nissen Fundoplication: A Matched-Pair Analysis of 100 Patients.," *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 221, no. 1, pp. 123–128, Jul. 2015.
- [10] D. Skubleny *et al.*, "LINX(®) magnetic esophageal sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis.," *Surg. Endosc.*, vol. 31, no. 8, pp. 3078–3084, Aug. 2017.
- [11] E. G. Sheu, P. Nau, B. Nath, B. Kuo, and D. W. Rattner, "A comparative trial of laparoscopic magnetic sphincter augmentation and Nissen fundoplication.," *Surg. Endosc.*, vol. 29, no. 3, pp. 505–509, Mar. 2015.
- [12] E. T. Alicuben *et al.*, "Worldwide Experience with Erosion of the Magnetic Sphincter Augmentation Device.," *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 22, no. 8, pp. 1442–1447, Aug. 2018.
- [13] D. C. Smith, R. A. Ganz, J. C. Lipham, R. C. Bell, and D. W. Rattner, "Lower Esophageal Sphincter Augmentation for Gastroesophageal Reflux Disease: The Safety of a Modern Implant," *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.*, vol. 27, no. 6, pp. 586–591, 2017.
- [14] J. C. Lipham, P. A. Taiganides, B. E. Louie, R. A. Ganz, and T. R. DeMeester, "Safety analysis of first 1000 patients treated with magnetic sphincter augmentation for gastroesophageal reflux disease.," *Dis. esophagus Off. J. Int. Soc. Dis. Esophagus*, vol. 28, no. 4, pp. 305–311, 2015.

- [15] E. Furay, S. Doggett, K. Freeman, F. P. Buckley, and R. C. Bell, "THE REGISTRY OF ANTI-REFLUX SURGERY ( ROARS ) RESULTS OF 1173 PATIENTS AT 1 YEAR," in *SAGES Annual Meeting*, 2017, p. 95563.
- [16] D. Ferrari, E. Asti, V. Lazzari, S. Siboni, D. Bernardi, and L. Bonavina, "Six to 12-year outcomes of magnetic sphincter augmentation for gastroesophageal reflux disease.," *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 13753, Aug. 2020.
- [17] R. A. Ganz *et al.*, "Long-term Outcomes of Patients Receiving a Magnetic Sphincter Augmentation Device for Gastroesophageal Reflux.," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, no. 5, pp. 671–677, May 2016.
- [18] E. N. Kirkham, B. G. Main, K. J. B. Jones, J. M. Blazeby, and N. S. Blencowe, "Systematic review of the introduction and evaluation of magnetic augmentation of the lower oesophageal sphincter for gastro-oesophageal reflux disease.," *Br. J. Surg.*, vol. 107, no. 1, pp. 44–55, Jan. 2020.
- [19] AFS, "American Foregut Society Statement on Appropriate Patient Selection and Use of Magnetic Sphincter Augmentation (LINX).," 2019.
- [20] R. Yadlapati *et al.*, "Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 113, no. 7, pp. 980–986, Jul. 2018.
- [21] J. L. Reynolds *et al.*, "Charges, outcomes, and complications: a comparison of magnetic sphincter augmentation versus laparoscopic Nissen fundoplication for the treatment of GERD.," *Surg. Endosc.*, vol. 30, no. 8, pp. 3225–3230, Aug. 2016.
- [22] S. Ayazi *et al.*, "Comparison of surgical payer costs and implication on the healthcare expenses between laparoscopic magnetic sphincter augmentation (MSA) and laparoscopic Nissen fundoplication (LNF) in a large healthcare system.," *Surg. Endosc.*, vol. 34, no. 5, pp. 2279–2286, May 2020.
- [23] H. Koop *et al.*, "S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) \*: AWMF Register Nr. 021-013," *Zeitschrift für Gastroenterologie*, vol. 52, no. 11. Georg Thieme Verlag, pp. 1299–1346, 18-Nov-2014.
- [24] A. Aiolfi *et al.*, "Early results of magnetic sphincter augmentation versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease: Systematic review and meta-analysis.," *Int. J. Surg.*, vol. 52, pp. 82–88, Apr. 2018.
- [25] M.-Y. Chen *et al.*, "Efficacy of Magnetic Sphincter Augmentation versus Nissen Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease in Short Term: A Meta-Analysis.," *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 2017, p. 9596342, 2017.
- [26] N. Guidozzi, T. Wiggins, A. R. Ahmed, G. B. Hanna, and S. R. Markar, "Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and pooled analysis.," *Dis. esophagus Off. J. Int. Soc. Dis. Esophagus*, vol. 32, no. 9, Nov. 2019.
- [27] C. G. Riva, E. Asti, V. Lazzari, K. Aquilino, S. Siboni, and L. Bonavina, "Magnetic Sphincter Augmentation After Gastric Surgery.," *JSLS J. Soc. Laparoendosc. Surg.*, vol. 23, no. 4, 2019.
- [28] D. Schizas *et al.*, "LINX® reflux management system to bridge the 'treatment gap' in gastroesophageal reflux disease: A systematic review of 35 studies," *World J. Clin. Cases*, vol. 8, no. 2, pp. 294–305, 2020.

- [29] M. Stanak, J. Erdos, K. Hawlik, and T. Birsan, "Novel Surgical Treatments for Gastroesophageal Reflux Disease: Systematic Review of Magnetic Sphincter Augmentation and Electric Stimulation Therapy.," *Gastroenterol. Res.*, vol. 11, no. 3, pp. 161–173, Jun. 2018.
- [30] H. Zhang, D. Dong, Z. Liu, S. He, L. Hu, and Y. Lv, "Revaluation of the efficacy of magnetic sphincter augmentation for treating gastroesophageal reflux disease.," *Surg. Endosc.*, vol. 30, no. 9, pp. 3684–3690, Sep. 2016.
- [31] B. E. Louie, A. S. Farivar, D. Shultz, C. Brennan, E. Vallières, and R. W. Aye, "Short-term outcomes using magnetic sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for medically resistant gastroesophageal reflux disease.," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 98, no. 2, pp. 495–498, Aug. 2014.
- [32] M. Nikolic *et al.*, "Tailored modern GERD therapy - steps towards the development of an aid to guide personalized anti-reflux surgery.," *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, p. 19174, Dec. 2019.
- [33] W. O. Richards and C. McRae, "Comparative Analysis of Laparoscopic Fundoplication and Magnetic Sphincter Augmentation for the Treatment of Medically Refractory GERD.," *Am. Surg.*, vol. 84, no. 11, pp. 1762–1767, Nov. 2018.
- [34] R. Allman *et al.*, "Fundic gastropexy for high risk of recurrence laparoscopic hiatal hernia repair and esophageal sphincter augmentation (LINX) improves outcomes without altering perioperative course.," *Surg. Endosc.*, Jul. 2020.
- [35] J. P. Kuckelman, C. J. Phillips, M. O. Hardin, and M. J. Martin, "Standard vs Expanded Indications for Esophageal Magnetic Sphincter Augmentation for Reflux Disease.," *JAMA Surg.*, vol. 152, no. 9, pp. 890–891, Sep. 2017.
- [36] J. P. Kuckelman, C. J. Phillips, M. J. Derickson, B. J. Faler, and M. J. Martin, "Esophageal Magnetic Sphincter Augmentation as a Novel Approach to Post-bariatric Surgery Gastroesophageal Reflux Disease.," *Obes. Surg.*, vol. 28, no. 10, pp. 3080–3086, Oct. 2018.
- [37] S. G. Leeds *et al.*, "The role of preoperative workup in predicting dysphagia, dilation, or explantation after magnetic sphincter augmentation.," *Surg. Endosc.*, vol. 34, no. 8, pp. 3663–3668, Aug. 2020.
- [38] S. G. Leeds, A. Ngov, G. O Ogola, and M. A. Ward, "Safety of magnetic sphincter augmentation in patients with prior bariatric and anti-reflux surgery.," *Surg. Endosc.*, Sep. 2020.
- [39] K. Schwameis *et al.*, "Crural Closure improves Outcomes of Magnetic Sphincter Augmentation in GERD patients with Hiatal Hernia.," *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, p. 7319, May 2018.
- [40] J. M. Tatum, E. Alicuben, N. Bildzukewicz, K. Samakar, C. C. Houghton, and J. C. Lipham, "Minimal versus obligatory dissection of the diaphragmatic hiatus during magnetic sphincter augmentation surgery.," *Surg. Endosc.*, vol. 33, no. 3, pp. 782–788, Mar. 2019.
- [41] E. T. Alicuben *et al.*, "Regression of intestinal metaplasia following magnetic sphincter augmentation device placement.," *Surg. Endosc.*, vol. 33, no. 2, pp. 576–579, Feb. 2019.
- [42] M. Antiporda, C. Jackson, C. D. Smith, and S. P. Bowers, "Short-Term Outcomes Predict Long-Term Satisfaction in Patients Undergoing Laparoscopic Magnetic Sphincter Augmentation.," *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*, vol. 29, no. 2, pp. 198–202, Feb. 2019.
- [43] E. Asti, S. Siboni, V. Lazzari, G. Bonitta, A. Sironi, and L. Bonavina, "Removal of the Magnetic Sphincter Augmentation Device: Surgical Technique and Results of a Single-center Cohort Study.," *Ann. Surg.*, vol. 265, no. 5, pp. 941–945, May 2017.
- [44] S. Ayazi *et al.*, "Magnetic Sphincter Augmentation and Postoperative Dysphagia: Characterization, Clinical Risk Factors, and Management.," *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 24, no. 1, pp. 39–49, Jan. 2020.
- [45] S. Ayazi *et al.*, "Magnetic sphincter augmentation (MSA) in patients with hiatal hernia: clinical

- outcome and patterns of recurrence.," *Surg. Endosc.*, vol. 34, no. 4, pp. 1835–1846, Apr. 2020.
- [46] S. Ayazi *et al.*, "Clinical Outcomes and Predictors of Favorable Result after Laparoscopic Magnetic Sphincter Augmentation: Single-Institution Experience with More than 500 Patients.," *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 230, no. 5, pp. 733–743, May 2020.
- [47] O. Bellorin *et al.*, "Robotic-assisted approaches to GERD following sleeve gastrectomy.," *Surg. Endosc.*, Jun. 2020.
- [48] L. Bonavina *et al.*, "Laparoscopic sphincter augmentation device eliminates reflux symptoms and normalizes esophageal acid exposure: one- and 2-year results of a feasibility trial.," *Ann. Surg.*, vol. 252, no. 5, pp. 857–862, Nov. 2010.
- [49] L. Bonavina *et al.*, "Magnetic augmentation of the lower esophageal sphincter: results of a feasibility clinical trial.," *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 12, no. 12, pp. 2133–2140, Dec. 2008.
- [50] L. Bonavina, G. Saino, D. Bona, A. Sironi, and V. Lazzari, "One hundred consecutive patients treated with magnetic sphincter augmentation for gastroesophageal reflux disease: 6 years of clinical experience from a single center.," *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 217, no. 4, pp. 577–585, Oct. 2013.
- [51] R. C. Broderick *et al.*, "Magnetic sphincter augmentation: a viable rescue therapy for symptomatic reflux following bariatric surgery.," *Surg. Endosc.*, vol. 34, no. 7, pp. 3211–3215, Jul. 2020.
- [52] F. P. 3rd Buckley, R. C. W. Bell, K. Freeman, S. Doggett, and R. Heidrick, "Favorable results from a prospective evaluation of 200 patients with large hiatal hernias undergoing LINX magnetic sphincter augmentation.," *Surg. Endosc.*, vol. 32, no. 4, pp. 1762–1768, Apr. 2018.
- [53] N. M. Czosnyka *et al.*, "Outcomes of magnetic sphincter augmentation - A community hospital perspective.," *Am. J. Surg.*, vol. 213, no. 6, pp. 1019–1023, Jun. 2017.
- [54] R. Dominguez-Profeta *et al.*, "More beads, more peristaltic reserve, better outcomes: factors predicting postoperative dysphagia after magnetic sphincter augmentation.," *Surg. Endosc.*, Oct. 2020.
- [55] C. P. Dunn *et al.*, "Magnetic sphincter augmentation with hiatal hernia repair: long term outcomes.," *Surg. Endosc.*, Oct. 2020.
- [56] C. P. Dunn *et al.*, "Regression of Barrett's esophagus after magnetic sphincter augmentation: intermediate-term results.," *Surg. Endosc.*, Oct. 2020.
- [57] R. Fletcher *et al.*, "Safety and efficacy of magnetic sphincter augmentation dilation.," *Surg. Endosc.*, Jul. 2020.
- [58] R. A. Ganz *et al.*, "Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 8, pp. 719–727, Feb. 2013.
- [59] A. Hawasli, M. Sadoun, A. Meguid, M. Dean, M. Sahly, and B. Hawasli, "Laparoscopic placement of the LINX(®) system in management of severe reflux after sleeve gastrectomy.," *Am. J. Surg.*, vol. 217, no. 3, pp. 496–499, Mar. 2019.
- [60] M. M. Irribarra *et al.*, "Does Treatment of the Hiatus Influence the Outcomes of Magnetic Sphincter Augmentation for Chronic GERD?," *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 23, no. 6, pp. 1104–1112, Jun. 2019.
- [61] J. C. Lipham *et al.*, "The LINX® reflux management system: confirmed safety and efficacy now at 4 years.," *Surg. Endosc.*, vol. 26, no. 10, pp. 2944–2949, Oct. 2012.
- [62] B. E. Louie *et al.*, "Objective Evidence of Reflux Control After Magnetic Sphincter Augmentation: One Year Results From a Post Approval Study.," *Ann. Surg.*, vol. 270, no. 2, pp. 302–308, Aug. 2019.
- [63] D. Prakash, B. Campbell, and S. Wajed, "Introduction into the NHS of magnetic sphincter augmentation: an innovative surgical therapy for reflux - results and challenges.," *Ann. R. Coll. Surg.*

- Engl.*, vol. 100, no. 4, pp. 251–256, Apr. 2018.
- [64] J. L. Reynolds, J. Zehetner, N. Bildzukewicz, N. Katkhouda, G. Dandekar, and J. C. Lipham, “Magnetic sphincter augmentation with the LINX device for gastroesophageal reflux disease after U.S. Food and Drug Administration approval,” *Am. Surg.*, vol. 80, no. 10, pp. 1034–1038, Oct. 2014.
- [65] C. G. Riva, S. Siboni, M. Sozzi, V. Lazzari, E. Asti, and L. Bonavina, “High-resolution manometry findings after Linx procedure for gastro-esophageal reflux disease,” *Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 32, no. 3, p. e13750, Mar. 2020.
- [66] K. A. Rona *et al.*, “Hiatal hernia recurrence following magnetic sphincter augmentation and posterior cruroplasty: intermediate-term outcomes,” *Surg. Endosc.*, vol. 32, no. 7, pp. 3374–3379, Jul. 2018.
- [67] K. A. Rona *et al.*, “Efficacy of magnetic sphincter augmentation in patients with large hiatal hernias,” *Surg. Endosc.*, vol. 31, no. 5, pp. 2096–2102, May 2017.
- [68] G. Saino, L. Bonavina, J. C. Lipham, D. Dunn, and R. A. Ganz, “Magnetic Sphincter Augmentation for Gastroesophageal Reflux at 5 Years: Final Results of a Pilot Study Show Long-Term Acid Reduction and Symptom Improvement,” *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*, vol. 25, no. 10, pp. 787–792, Oct. 2015.
- [69] K. Schwameis *et al.*, “Modern GERD treatment: feasibility of minimally invasive esophageal sphincter augmentation,” *Anticancer Res.*, vol. 34, no. 5, pp. 2341–2348, May 2014.
- [70] K. Schwameis *et al.*, “Results of Magnetic Sphincter Augmentation for Gastroesophageal Reflux Disease,” *World J. Surg.*, vol. 42, no. 10, pp. 3263–3269, Oct. 2018.
- [71] C. D. Smith, K. R. Devault, and M. Buchanan, “Introduction of mechanical sphincter augmentation for gastroesophageal reflux disease into practice: Early clinical outcomes and keys to successful adoption,” *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 218, no. 4, pp. 776–781, 2014.
- [72] J. M. Tatum, E. Alicuben, N. Bildzukewicz, K. Samakar, C. C. Houghton, and J. C. Lipham, “Removing the magnetic sphincter augmentation device: operative management and outcomes,” *Surg. Endosc.*, vol. 33, no. 8, pp. 2663–2669, Aug. 2019.
- [73] C. Tsai, R. Steffen, U. Kessler, H. Merki, J. Lipham, and J. Zehetner, “Postoperative Dysphagia Following Magnetic Sphincter Augmentation for Gastroesophageal Reflux Disease,” *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.*, vol. 30, no. 4, pp. 322–326, Aug. 2020.
- [74] M. A. Ward *et al.*, “Magnetic sphincter augmentation is an effective treatment for atypical symptoms caused by gastroesophageal reflux disease,” *Surg. Endosc.*, vol. 34, no. 11, pp. 4909–4915, Nov. 2020.
- [75] H. F. Warren, L. M. Brown, M. Mihura, A. S. Farivar, R. W. Aye, and B. E. Louie, “Factors influencing the outcome of magnetic sphincter augmentation for chronic gastroesophageal reflux disease,” *Surg. Endosc.*, vol. 32, no. 1, pp. 405–412, Jan. 2018.
- [76] H. F. Warren, B. E. Louie, A. S. Farivar, C. Wilshire, and R. W. Aye, “Manometric Changes to the Lower Esophageal Sphincter After Magnetic Sphincter Augmentation in Patients With Chronic Gastroesophageal Reflux Disease,” *Ann. Surg.*, vol. 266, no. 1, pp. 99–104, Jul. 2017.
- [77] Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). SAGES Technology and Value Assessment Committee (TAVAC) “Safety and Effectiveness Analysis: LINX® Reflux Management System (Torax Medical, Inc.)”. In: SAGES LINX® Safety and Effectiveness Analysis Committee, 2017.

- [78] Statistisches Bundesamt "H 1 - Gesundheit. DRG-Statistik 2019 - Aus dem Krankenhaus entlassene vollstationäre Patienten (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2019 Operationen und Prozeduren bis zum kodierbaren Endpunkt nach Bundesländern (Behandlungsort)"
- [79] Institut für das Entgeldsystem im Krankenhaus (InEK) „Analyse der unterjährigen Datenlieferung DRG Januar bis Mai 2020“ Abgerufen unter:  
<https://datenbrowser.inek.org/DRG202005?q=eyJhZ2VHcm91cCI6W10sImRyZyl6W10sImZ1cnRoZlJQcm9jZWR1cmUiOltldLCJmdXJ0aGVyU2Vjb25kYXJ5RGhhZ25vc2lzljpbXSswibWFpbkRyYWdub3NpcyI6W10sInByb2NlZHVyZSI6W10sInNlY29uZGFyeURpYWdub3NpcyI6W10sImJlZENSyXNzljpbXX0%3D>