

# Resorbierbare Stents zur Behandlung gutartiger refraktärer oder rezidivierender Ösophagus-Stenosen

Deutsche Kurzfassung zum  
gleichnamigen EUnetHTA  
Bericht



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 89  
ISSN online: 1998-0469



# Resorbierbare Stents zur Behandlung gutartiger refraktärer oder rezidivierender Ösophagus-Stenosen

Deutsche Kurzfassung zum  
gleichnamigen EUnetHTA  
Bericht



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, August 2015

## **Projektteam**

Projektleitung: European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)

Inhaltliche Bearbeitung: 1. ISCIII – Instituto de Salud Carlos III (Spanien)

2. SAGEM – General Directorate of Health Research – Ministry of Health (Türkei)

Deutsche Kurzfassung und Adaption für den österreichischen Kontext:

PD Dr. Claudia Wild (Ludwig Boltzmann Institut für HTA, Österreich)

## **Begutachtung**

Begutachtung der englischsprachigen Originalversion durch Europäische HTA Organisationen:

VASPV/State Health Care Accreditation Agency (Litauen), Slovak Ministry of Health, (Slowakei),

LBI-HTA (Österreich)

Interne Begutachtung Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment: Dr. Anna Nachtnebel, MSc

## **Korrespondenz**

Claudia Wild; [Claudia.wild@hta.lbg.ac.at](mailto:Claudia.wild@hta.lbg.ac.at)

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

Wild C. for the European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA): Resorbierbare Stents zur Behandlung gutartiger refraktärer oder rezidivierender Ösophagus-Stenosen. Deutsche Kurzfassung zum gleichnamigen EUnetHTA Bericht. Decision Support Dokument Nr. 89; 2015. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

## **Disclaimer**

Dieser Bericht basiert auf dem im Rahmen des Europäischen HTA-Netzwerks EUnetHTA erstellten Bericht mit dem Titel „Biodegradable stents for the treatment of refractory or recurrent benign oesophageal stenosis“. Die vorliegende Version ist eine Kurzfassung des Berichts in deutscher Sprache. Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte in Bezug auf die bewertete Technologie bestehen.

## **Der Originalbericht ist unter folgendem Link zu beziehen:**

[http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/wp5-sb-14\\_biodegradable\\_stents\\_for\\_oesophageal\\_stenosis.pdf](http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/wp5-sb-14_biodegradable_stents_for_oesophageal_stenosis.pdf)

## **IMPRESSUM**

### **Medieninhaber und Herausgeber:**

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH  
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien  
<http://hta.lbg.ac.at/page/imprint>

### **Für den Inhalt verantwortlich:**

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

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

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver <http://eprints.hta.lbg.ac.at> zur Verfügung gestellt.

Decision Support Dokument Nr.: 89

ISSN-online: 1998-0469

© 2015 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Zusammenfassung .....	5
1 Scope .....	7
1.1 Fragestellung .....	7
1.2 Einschlusskriterien.....	7
1.3 Literatursuche.....	8
1.4 Flow chart zur Literatúrauswahl.....	9
2 Beschreibung der Technologie und der Erkrankung.....	11
2.1 Beschreibung der Technologie .....	11
2.2 Hintergrund und Beschreibung der Erkrankung .....	12
3 Wirksamkeit.....	17
3.1 Ergebnisse .....	17
4 Sicherheit.....	21
4.1 Ergebnisse .....	21
5 Beurteilung der Studienqualität.....	25
6 Diskussion .....	33
7 Schlussfolgerung .....	34
8 Literaturverzeichnis .....	35
9 Appendix .....	37
9.1 Suchstrategien.....	37
9.2 HTA Core Model® Assessment Elements.....	38
9.3 Evidence tables of individual studies included for clinical effectiveness and safety.....	39
9.4 List of ongoing and planned studies .....	45
9.5 Risk of bias tables.....	45
9.6 Applicability tables.....	49

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	9
--	---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1: Inclusion criteria – PICO question.....	7
Tabelle 2.2-1: Stentimplantationen im Ösophagus in Österreich 2010-2013 .....	14
Tabelle 3.1-1: Summary table of relative effectiveness of oesophageal biodegradable stents for refractory or recurrent benign oesophageal stenosis .....	20
Tabelle 4.1-1: Patients treated with OBS with adverse events .....	22
Tabelle 5-1: GRADE evidence profile: efficacy and safety of the OBS stent vs oesophageal dilation.....	26
Tabelle 5-2: GRADE evidence profile: efficacy and safety of the OBS stent vs SEPS.....	28
Tabelle 5-3: GRADE evidence profile: efficacy and safety of the OBS vs FCSEMS .....	30
Tabelle 9.1-1: Search strategy for PubMed® .....	37
Tabelle 9.1-2: Search strategy for Embase™ .....	37
Tabelle 9.1-3: Search strategy for Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases.....	37
Tabelle 9.1-4: Search strategy for Clinical Trials .....	37

Tabelle 9.2-1: HTA Core Model® Assessment Elements.....	38
Tabelle 9.3-1: Characteristics of comparative studies.....	39
Tabelle 9.3-2: Characteristics of case series .....	43
Tabelle 9.4-1: List of ongoing studies with oesophageal biodegradable stents for refractory or recurrent benign oesophageal stenosis .....	45
Tabelle 9.5-1: Risk of bias table for RCT. Cochrane quality assessment tool.....	45
Tabelle 9.5-2: Risk of bias table for observational studies. Newcastle-Ottawa scale for quality assessment of cohort studies.....	47
Tabelle 9.5-3: Quality assessment of the case series.....	48
Tabelle 9.6-1: Summary table characterising the applicability of a body of studies.....	49

## Abkürzungsverzeichnis

AE.....	Adverse Event
ASGE.....	The American Society for Gastrointestinal Endoscopy
BD .....	Biodegradable
BOS .....	Benign Oesophageal Stenosis
CE.....	Conformité Européenne
CI.....	Confidence Interval
CRD .....	Centre for Reviews and Dissemination
DARE.....	Database of Abstracts of Reviews of Effects
EQ5D .....	EuroQol 5 Dimensions
EQVAS.....	EuroQol Visual Analogue Scale
EUnetHTA .....	European Network for Health Technology Assessment
FCSEMS .....	Fully-Covered Self-Expanding Metal Stent
GRADE.....	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR.....	Hazard Ratio
HTA .....	Health Technology Assessment
ICD .....	International Classification of Diseases
ISCIII.....	Instituto de Salud Carlos III – „Carlos III” Institute for Health, Spain
LBI-HTA .....	Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment
MeSH .....	Medical Subject Headings
NHS-EED.....	National Health Service Economic Evaluation Database
OBS .....	Oesophageal Biodegradable Stent
PICOS .....	Population Intervention Control Outcome Study
RCT.....	Randomised Controlled Trial
RRBOS.....	Refractory or Recurrent Benign Oesophageal Stenosis
SAGEM.....	General Directorate of Health Research – Ministry of Health, Turkey
SEMS .....	Self-Expanding Metal Stent
SEPS.....	Self-Expanding Plastic Stent
VASPVT.....	State Health Care Accreditation Agency, Lithuania
WHO .....	World Health Organization

# Zusammenfassung

## Einleitung

Abbaubare („resorbierbare“) Ösophagusstents zur Behandlung von gutartigen refraktären und/oder rezidivierenden Ösophagus-Stenosen wurden erst jüngst als Alternativen zu selbst-expandierenden Metallstents (SEMS) und selbst-expandierenden Plastikstents (SEPS) entwickelt. Vor dem Einsetzen von Stents ist die Ösophagus-Dilatation – das Aufdehnen mit einem Ballon – aber die Therapie der ersten Wahl für die Behandlung von durch Stenosen in der Speiseröhre bedingter Dysphagie (Schluckstörungen). Resorbierbare Stents sind Medizinprodukte aus biologisch abbaubaren Materialien. Für die Indikation von „gutartige refraktäre und/oder rezidivierende Ösophagus-Stenosen“ hält nur ein Produkt – SX-ELLA Stent Esophageal Degradable™ BD – eine CE-Kennzeichnung auf dem Europäischen Markt. Er wurde bereits im Jahr 2007 zugelassen.

Gutartige Ösophagus-Stenosen werden durch eine Vielzahl von Erkrankungen wie etwa einer unbehandelten gastro-ösophagealen Reflux-Krankheit, verursacht und können unterschiedliche Schweregrade (0-4 „Mellow-Scores“) aufweisen. Dysphagie ist das Hauptsymptom: in schweren Fällen, bei progressivem Verlauf, führen Schluckstörungen zu Unterernährung und Erkrankungen der Atemwege wie Aspirationspneumonie.

Ziel des Berichts ist, die Wirksamkeit und Sicherheit der resorbierbaren Stents bei PatientInnen mit gutartigen refraktären und/oder rezidivierenden Ösophagus-Stenosen mit alternativen Interventionen (SEMS, SEPS, aber auch wiederholte Dilatationen) zu vergleichen.

## Methoden

Grundlage für diesen Bericht ist eine, im Rahmen einer europäischen Kooperation durchgeführte systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit der Intervention. Eine systematische Literaturrecherche war von dem europäischen Autorenteam in 6 Datenbanken im Jänner 2015 durchgeführt worden. Weiters wurde der Hersteller des CE-zertifizierten Produktes kontaktiert. Die Literatursammlung und Datenextraktion erfolgte durch die Autoren des EUnetHTA Berichts (ISCIII, SAGEM), der im Juni 2015 publiziert wurde.

Für den vorliegenden Bericht wurden die Ergebnisse der Übersichtsarbeit in deutscher Sprache zusammengefasst.

## Ergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung zur Wirksamkeit standen 3 komparative Studien mit insgesamt 83 PatientInnen zur Verfügung: 1 RCT (n=15), 1 multizentrische prospektive Kohortenstudie (n=30) und 1 monozentrische prospektive Kohortenstudie. Insgesamt wurden 37 PatientInnen mit resorbierbaren Stents behandelt. Aufgrund der verwendeten unterschiedlichen Definitionen von refraktären und/oder rezidivierenden Ösophagus-Stenosen unterschieden sich die Studienpopulationen. Alle 3 Studien waren von sehr niedriger Qualität. Die Ergebnisse zeigen keine Überlegenheit in den Endpunkten Symptomverbesserung und -freiheit, sowie Lebensqualität bestenfalls eine Gleichwertigkeit mit den Alternativen.

**resorbierbare Stents zur Behandlung von gutartigen refraktären und/oder rezidivierenden Ösophagus-Stenosen**

**neues Verfahren:  
1 CE-zertifiziertes  
Produkt**

**Ursachen sind vielfältiger Natur, etwa unbehandelte gastro-ösophageale Reflux-Krankheit**

**Symptom: Dysphagie**

**Ziel des Berichts:  
Vergleich mit alternativen Interventionen**

**EUnetHTA Bericht als Grundlage:  
systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit**

**hier: deutsche Zusammenfassung**

**zur Wirksamkeit:  
2 vergleichende Studien,  
83 PatientInnen**

**aufgrund der Qualität der Studien:  
keine Aussage möglich bestenfalls Gleichwertigkeit**

**zur Sicherheit 5 Studien  
mit 86 PatientInnen**

**22 % schwerwiegende  
Ereignisse**

Zur Beantwortung der Fragestellung zur Sicherheit wurden 5 Studien mit insgesamt 86 PatientInnen (zusätzlich zu den 3 Studien wurden 2 Fallserien: n=21, n=28 identifiziert), die mit resorbierbaren Stents behandelt wurden, herangezogen. Der Anteil der PatientInnen mit Nebenwirkungen betrug in diesen Studien zwischen 33,3 % und 50,0 %, bei 22 % der PatientInnen kam es zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (starke Schmerzen und starke Dysphagie).

### **Schlussfolgerung**

**experimentelles  
Verfahren**

**1 RCT läuft**

Aufgrund der vorliegenden Ergebnissen aus wenigen Studien von sehr niedriger Qualität kann die Wirksamkeit und Sicherheit resorbierbarer Ösophagusstents zur Behandlung gutartiger refraktärer oder rezidivierender Ösophagus-Stenosen nicht abschließend beurteilt werden. Derzeit handelt es sich um ein experimentelles Verfahren in einem frühen Stadium der Anwendung. Eine Re-Evaluierung wird empfohlen, sobald weitere Ergebnisse aus RCTs (ein RCT mit 66 PatientInnen läuft derzeit bis Ende 2015) von guter Qualität verfügbar sind.



# 1 Scope

## 1.1 Fragestellung

Wie wirksam und sicher sind abbaubare („resorbierbare“) Ösophagusstents bei PatientInnen mit refraktären oder rezidivierenden gutartigen Ösophagus-Stenosen im Vergleich zu selbst-expandierenden Metall- oder Plastikstents oder wiederholten Dilatationen bei der Verminderung oder Verhinderung der Dysphagie/Schluckstörung, im Bedarf zusätzlicher Behandlungen (Dilatationen) nach dem Eingriff, bei Lebensqualität, Langzeitwirksamkeit und bei unerwünschten Ereignissen?

PIKO-Frage

## 1.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 1.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 1.2-1: Inclusion criteria – PICO question

Population	Indication: ✳ Refractory or recurrent benign oesophageal stenosis (RRBOS) Contraindications: ✳ Inability to pass the 9.4 mm (28 F) delivery system through the stenosis ✳ Benign stenosis in the upper part of the oesophagus too close to the cricopharyngeal muscle ✳ Benign stenosis due to previously performed laryngectomy ICD-10: oesophagus obstruction (K22.2), achalasia of cardia (K22.0), dyskinesia of oesophagus (K22.4).
Intervention	Oesophageal biodegradable stent (OBS). <b>SX-ELLA Stent Esophageal Degradable BD</b> is currently the only identified oesophageal biodegradable stent having a CE mark (CE-1014), which was provided by ELEKTROTECHNICKY ZU in 2007. The stent has been designed for oesophageal stenosis and is available in several sizes. OBS are placed in the oesophageal tract to maintain lumen patency. OBS integrity and radial force should be maintained for 6–8 weeks following implantation. The stent has a dual ‘flared ends’ design in order to reduce migration rates. The stent is made of polydioxanone, which is a degradable polymer. Insertion is by means of endoscopic and/or fluoroscopic guidance. First, a guidewire is passed through the stricture and dilation is performed to allow passage of the stent delivery apparatus. The stent is then deployed. The stent has radiopaque markers at both ends in order to warrant an accurate stent positioning. Sometimes, proton-pump inhibitors are prescribed to avoid rapid stent degradation.
Control	✳ Self-expanding metal stents (SEMS) ✳ Self-expanding plastic stents (SEPS) ✳ Oesophageal dilation (balloon dilation, bougie dilation)

Outcomes	
Effectiveness	<p><i>Primary outcome</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✳ Reduction in dysphagia after intervention</li> <li>✳ Number of dilations per patient after intervention</li> <li>✳ Dysphagia-free patients after intervention.</li> </ul> <p><i>Secondary outcomes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✳ Time to recurrent dysphagia after intervention</li> <li>✳ Oesophageal lumen patency after intervention</li> <li>✳ Reduction of pain after intervention</li> <li>✳ Mortality (overall and disease-related mortality)</li> <li>✳ Health-related quality of life</li> <li>✳ Time to re-intervention</li> <li>✳ Patient satisfaction</li> </ul>
Safety	Adverse events: Serious adverse events, Intervention-associated adverse events, Unexpected re-interventions, Procedure-related mortality, technical failure.
Study design	Effectiveness: comparative studies Safety: non-comparative studies (see also exclusion criteria)

**Ausschlusskriterien für Studien**

Ausschlusskriterien für Studien ohne Vergleichsgruppe (nur Sicherheit):

- ✳ Studien < 10 PatientInnen,
- ✳ Retrospektive Fallserien mit nicht konsekutivem Einschluss,
- ✳ Studien mit < 6 Wochen follow-up,
- ✳ Congress Abstracts.

### 1.3 Literatursuche

**Literatursuche in Datenbanken**

Die systematische Literatursuche wurde am 14. Jänner 2015 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✳ PubMed®
- ✳ Embase™
- ✳ The Cochrane Library
- ✳ DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects)
- ✳ HTA (Health Technology Assessment) database
- ✳ NHS-EED (National Health Service Economic Evaluation Database)
- ✳ Clinical trials registries for registered ongoing clinical trials or observational studies: ISRCTN, NIH ClinicalTrials, WHO International Clinical Trials Registry Platform.

**insgesamt 762 Zitate identifiziert**

Insgesamt standen 161 Zitate für die Literatúrauswahl zur Verfügung. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.

**zusätzliche Informationen der Hersteller**

Zusätzlich wurde der Hersteller des einzigen CE zertifizierten Produkts (ELLA-CS) um Informationen zu ihren Produkten (z. B. zur Kostenerstattung) gebeten.

## 1.4 Flow chart zur Literatursauswahl

Die Literatur wurde von jeweils zwei Personen der beteiligten Organisationen des EUnetHTA Berichts (ISCIII/SAGEM) [1] unabhängig voneinander begutachtet und ausgewählt. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 1.4-1 dargestellt:

### Literatursauswahl

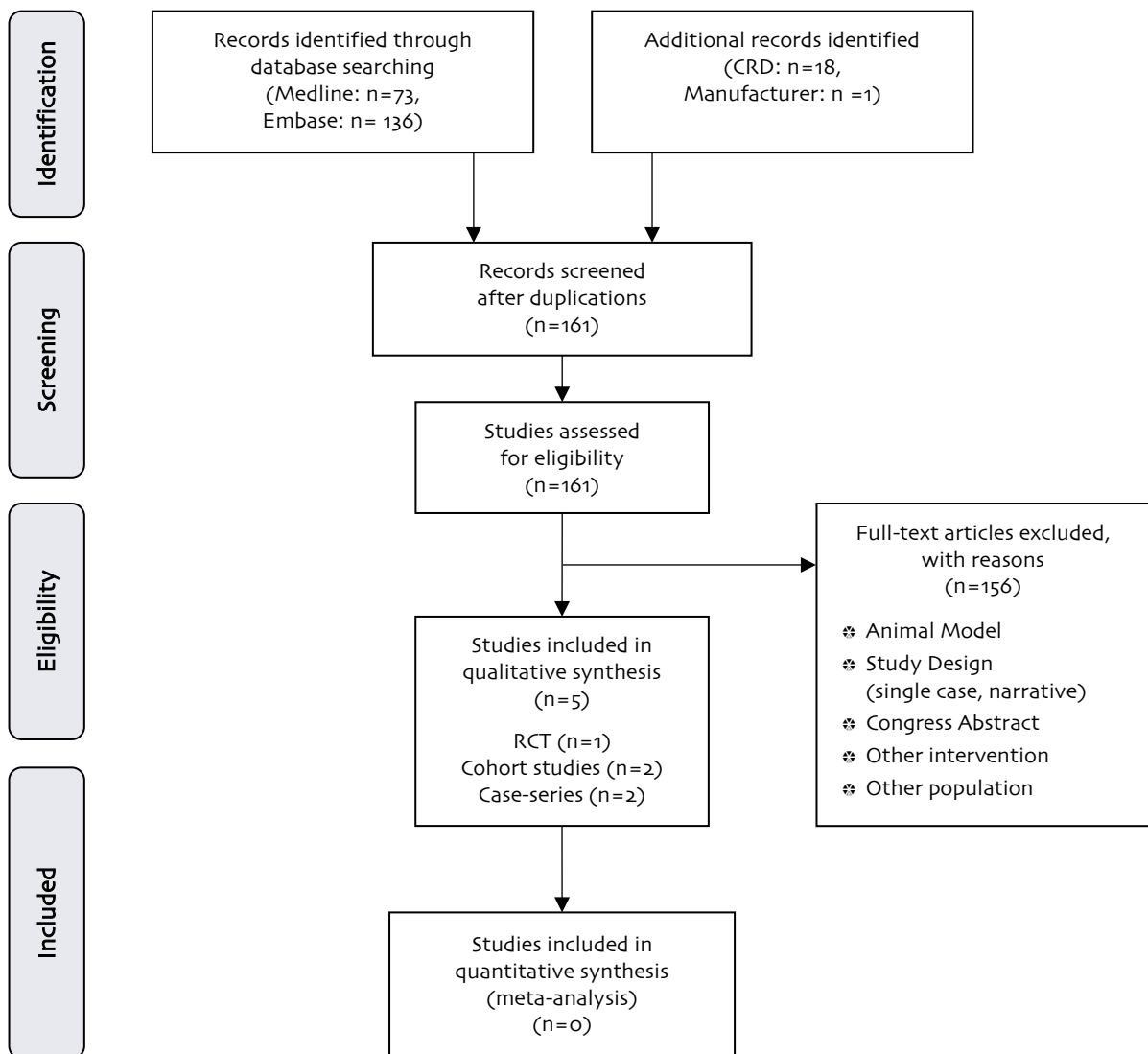


Abbildung 1.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)



## 2 Beschreibung der Technologie und der Erkrankung

### 2.1 Beschreibung der Technologie

#### Eigenschaften der Technologie und der Komparatoren (HTA Core Model® Assessment Elements B0001, B0002)

Resorbierbare Stents wurden erst jüngst als Alternativen zu SEMS und SEPS entwickelt [2, 3]. Alle Stentvarianten sind medizinische Implantate und verfolgen das Ziel, das Hohlorgan (hier die Speiseröhre oder Ösophagus) offen zu halten und so die Funktionen zu erhalten. Vor dem Einsetzen von Stents ist Ösophagus-Dilatation – das Aufdehnen mit einem Ballon – aber die Therapie der ersten Wahl für die Behandlung von Schluckstörungen (Dysphagie), die durch gutartige Ösophagus-Stenosen (benign oesophageal stenosis/BOS) bedingt sind [4]. Bei einigen PatientInnen können mit Dilatation – ohne weitere Interventionen – zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden, bei anderen müssen über viele Jahre wiederholt Dilatationen durchgeführt werden. Die Verwendung von Stents ist (nur) eine Option für PatientInnen mit RRBOS trotz wiederholter Dilatationen [4-6].

Die für die Behandlung von RRBOS stehen folgende Stents zur Verfügung [7-9]:

- ✧ SEMS: selbstexpandierende Metallstents ± Beschichtung mit Medikamenten
- ✧ SEPS: selbstexpandierende Plastikstents, sowie seit jüngst
- ✧ OBS/abbaubare („resorbierbare“) Ösophagusstents.

SEMS waren die erste Art von Stents, die zur Behandlung von RRBOS verwendet wurde. Diese sind meist aus Nitinol oder Edelstahl. SEMS wurden zunächst ohne Beschichtung entwickelt, inzwischen wurden aber eine Vielzahl von beschichteten Stents (teilweise oder vollständig beschichtete selbst expandierende Stents (FCSEMS)) und Modifikationen im Stent-Design auf den Markt gebracht, um das Einwachsen der Mukosa (Schleimhaut) in den Stent zu verhindern. Polyurethan, Polyethylen und Silikon werden als Beschichtungsmaterialien für SEMS verwendet.

Dagegen verfügen SEPS über ein gewebtes Polyester-Skelett, das vollständig mit einer Silikonmembran beschichtet ist. Der einzige verfügbare SEPS ist Polyflex™, von Boston Scientific.

In Europa, sind SEPS und vollständig beschichtete SEMS für die Behandlung von gutartigen wie bösartigen refraktären Ösophagus-Stenosen zugelassen; unbeschichtete oder nur teilweise beschichtete SEMS sind jedoch ausschließlich malignen Stenosen vorbehalten.

Resorbierbare Ösophagusstents sind Medizinprodukte aus biologisch abbaubaren Materialien, die zur Behandlung von RRBOS zugelassen sind. SX-ELLA Stent Esophageal Degradable™ BD ist der einzige abbaubare Stent mit CE-Kennzeichnung auf dem Europäischen Markt. Er wurde bereits im Jahr 2007 zugelassen. Der Stent wird aus gewebtem Polydioxanon-Monofilament gefertigt, das sich bei Hydrolyse und niedrigem pH-Wert rasch auflöst. Die Stent-Integrität und -Radialkraft bleibt für 6-8 Wochen aufrecht, die Auflösung tritt in der Regel 11-12 Wochen nach Implantation auf. Die Abbauprodukte sind harmlos: das Stent-Material wird teilweise absorbiert und teilweise durch den Darm ausgeschieden.

**resorbierbare Stents als Alternativen zu Zweitlinien-Interventionen wie Metallstents Plastikstents entwickelt: refraktäre und rezidivierende Ösophagus-Stenosen**

**Dilatation ist immer Therapie 1. Wahl**

**SEMS/selbstexpandierende Metallstents**

**auch Medikamentenbeschichtet – FCSEMS**

**SEPS/selbstexpandierende Plastikstents**

**abbaubare („resorbierbare“) Ösophagusstents**

### **Erforderliche Administration, Investments, Personal und Instrumente** (HTA Core Model® Assessment Elements B0004, B0005, B0008, B0009)

**Endoskopie-geschulte GastroenterologInnen**

**Interventionelle RadiologInnen**

**GB: Register seit 2002**

Das Therapieverfahren kann zum einen von in Endoskopie-geschulten GastroenterologInnen, aber auch von interventionellen RadiologInnen durchgeführt werden [10]. Die endoluminale Einbringung von Stents unter Fluoroskopie kann auch tagesklinisch erfolgen, die Infrastruktur zur Behandlung von Notfällen bei möglichen Komplikationen sollte aber vorhanden sein. Für die Einbringung von resorbierbaren Ösophagusstents sind keine anderen Fertigkeiten oder Infrastrukturen notwendig als für die Vergleichsinterventionen.

Die Langzeit-Beobachtung von gastro-intestinalen Stents wird zunehmend empfohlen. Die „British Society of Interventional Radiology“ hat dazu bereits 2002 ein Register eingerichtet [10].

### **Kostenerstattung** (HTA Core Model® Assessment Elements A0020, A0021)

**1 resorbierbarer Ösophagusstent CE-zertifiziert: SX-ELLA Stent Esophageal Degradable™ BD**

**Erstattung: generell (noch) nicht refundiert**

Der einzige in Europa zugelassene OBS-Stent, SX-ELLA Stent Esophageal Degradable™ BD ist der Zulassungsklasse IIB (nicht-aktives Implantat) zugeordnet [11]. Basierend auf einer Umfrage, liegen Aussagen zur Kostenerstattung zu einigen (wenigen) Ländern Europas vor: direkte Erstattung der Kosten des Medizinprodukts (Tschechien), implizite Erstattung in Form der Refundierung einer (jeglicher) Stent-Implantation im Rahmen von Diagnosis Related Groups bei RRBOS (Deutschland, Italien, Türkei, etc.) oder (bislang nur) als „Investigational“ Verfahren (Frankreich).

In Österreich liegt *kein* eigener MEL-Code für Stenting im Speiseröhrentrakt mit resorbierbaren Stents vor (vgl. 07.01 Operationen am Ösophagus [12]).

## **2.2 Hintergrund und Beschreibung der Erkrankung**

### **Definition, Risikofaktoren und Verlauf der Erkrankung** (HTA Core Model® Assessment Elements A0001, A0002, A0003, A0004)

**Ösophagus-Stenose = Einengung der Speiseröhre führt zu Dysphagie = Schluckstörung**

**Dysphagie-Schweregrad Einstufung 0-4**

Als Stenose gilt eine Einengung eines Blutgefäßes oder eines Hohlorgans: im Fall der Ösophagus-Stenose die Einengung der Speiseröhre. Die Verengung des ösophagealen Lumens behindert die Passage von Nahrungsmitteln vom oberen Speiseröhrentrakt zum Magen und hat klinische Symptome von Dysphagie zu Folge. Der Schweregrad der ösophagealen Dysphagie wird in der Regel mithilfe des „Mellow-Scores“ [13] bewertet. Die Einstufung erfolgt durch die PatientInnen selbst und nimmt eine Range von 0-4 ein:

- ✳ 0 – keine Dysphagie
- ✳ 1 – Dysphagie bei Aufnahme von fester Nahrung
- ✳ 2 – Dysphagie auch bei Aufnahme weicher Nahrung
- ✳ 3 – Dysphagie bei Nahrung und Flüssigkeit
- ✳ 4 – vollständige Dysphagie (Unfähigkeit Speichel zu schlucken).

BOS werden durch eine Vielzahl von Erkrankungen wie

- ✧ Magen-Darm-Stenosen (peptische Ösophagusstenose) als Folge einer gastro-ösophagealen Reflux-Krankheit,
- ✧ eosinophile Ösophagitis (eine chronisch-entzündlich Erkrankung des Ösophagus),
- ✧ Verätzungen,
- ✧ Medikamenten-induzierte oder (Strahlen-)Therapie-induzierte Stenosen,
- ✧ post-Endoskopie-induzierte Stenosen,
- ✧ angeborene Anomalien,
- ✧ Schatzki Ring (fibröser Ring),
- ✧ Motilitätsstörungen wie Achalasie

verursacht.

RRBOS sind – gemäß der American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) [4] sowie Kochman [14] – durch eine anatomische Einschränkung des Ösophagus Lumens mit Dysphagie in Abwesenheit einer endoskopisch nachgewiesenen Entzündung, trotz

- ✧ erfolgreicher Dilatation der Stenose auf einen Durchmesser von 14 mm (über 5 Dilatations-Sitzungen in 2-wöchentlichen Intervallen) (refraktär) oder
- ✧ Erhaltung eines zufriedenstellenden Ziel-Lumen Durchmessers von 14 mm über 4 Wochen (rezidivierend)

definiert. Diese Definition von RRBOS ist jedoch nicht standardisiert.

Der relevanteste und häufigste Risikofaktor für BOS ist die gastro-ösophageale Refluxkrankheit: in 7-23 % aller unbehandelter PatientInnen (vornehmlich ältere Männer) mit Refluxösophagitis kommt es zu gutartigen Stenosen. Protonen-Pumpen-Inhibitoren zur Behandlung der Refluxösophagitis reduzieren auch die Inzidenz von BOS. Weitere Risikofaktoren sind: vorangegangene Eingriffe an der Speiseröhre, Bestrahlung und Sklerotherapie [15, 16].

Verfügbare Informationen über Epidemiologie und Krankheitslast von BOS sind rar. Dysphagie ist das Hauptsymptom; in schweren Fällen, bei progressivem Verlauf, führen Schluckstörungen zu Unterernährung und Erkrankungen der Atemwege wie Aspirationspneumonie. Mortalität aufgrund von BOS ist selten.

### **Individuelle und gesellschaftliche Auswirkungen der Erkrankung (HTA Core Model® Assessment Elements A0005)**

Daten zur Inzidenz und Prävalenz gutartiger Ösophagusstenosen liegen nicht vor. Ausschließlich die Inzidenz von Achalasie (= gestörte Peristaltik und koordinierte Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters) wird mit einer Inzidenz von 1,6 PatientInnen und einer Prävalenz von 10 pro 100.000 Individuen berichtet [17]. Informationen zu Morbidität und Lebensqualität von PatientInnen mit BOS sind nicht verfügbar.

In Österreich werden jährlich zwischen 470 und 520 Endoskopische Stentimplantationen am Ösophagus durchgeführt.

**Ursachen gutartige Ösophagus-Stenosen**

**Definition von refraktärer und/oder rezidivierender gutartiger Ösophagus-Stenose**

**Definition nicht standardisiert**

**häufigster Risikofaktor: Refluxösophagitis**

**Informationen zu Epidemiologie und Krankheitslast: rar**

**keine Daten zu Inzidenz und Prävalenz**

Tabelle 2.2-1: Stentimplantationen im Ösophagus in Österreich 2010-2013

HEo3o Endoskopische Stentimplantation – Ösophagus (LE=je Sitzung)	Anzahl Leistungserbringung									
	Burgenland	Kärnten	Niederösterreich	Oberösterreich	Salzburg	Steiermark	Tirol	Vorarlberg	Wien	Österreich
2010	2	12	67	101	25	38	93	4	131	473
2011	2	34	93	80	26	46	84	16	139	520
2012	2	41	62	74	63	31	72	7	154	506
2013	1	28	66	73	59	38	72	7	169	513

Quelle: BMG 2015. Routinedaten auf Basis der Diagnosen- und Leistungsberichtsdaten der über LGF abgerechneten KA-Leistungen Mehrjahr; abgerufen am 13.08.2015

### Diagnose und Versorgung laut Leitlinien (HTA Core Model® Assessment Elements A0024, A0025)

#### Algorithmen zur Abklärung der Ätiologie

Zur Diagnosestellung von RRBOS sind die Anamnese und die Abklärung der Ursache der Dysphagie (der Ausschluss eines bösartigen Tumors) bedeutsam. Algorithmen zur Abklärung der Ätiologie liegen vor [18, 19]: als diagnostische Interventionen kommen sowohl Endoskopie als auch das Barium-Ösophagogramm zur Untersuchung des Schluckens und der Regurgitation (=pathologischer Rückfluss von Speisebrei zum Mund) zum Einsatz.

#### Endoskopie und Barium- Ösophagogramm oft komplementär

- ✱ Bei der invasiven Endoskopie können bereits während der Intervention Biopsien entnommen werden. Eine Perforation der Speiseröhre, insb. bei maligner Erkrankung, ist aber möglich.
- ✱ Bei dem nicht-invasiven Barium-Ösophagogramm wird eine Barium-Lösung verschluckt und die Läsionen der Speiseröhre in einem Röntgen untersucht.

Häufig kommen beide Verfahren komplementär zum Einsatz.

#### Ösophagus-Manometrie

Die Ösophagus-Manometrie (Speiseröhrendruckmessung) kommt seltener zur Anwendung und wird nur in Einzelfällen als wichtig erachtet [15].

#### Ösophageale Dilatation ist die primäre Therapie: allein oder in Kombination Stenting: Zweitlinien Therapie

Ösophageale Dilatation ist die primäre Therapie bei diagnostizierter BOS. Ziel der Therapie ist die Linderung der Dysphagie. Die Dehnung kann mit verschiedenen Dilatationsmethoden (push-type dilators: bougie dilators oder radial expanding balloon dilators) und allein oder in Kombination mit weiteren Therapien (Kortikosteroid Injektionen, Botulinum toxin) durchgeführt werden. Stenting sollte ausschließlich bei PatientInnen mit RRBOS als Zweitlinientherapie durchgeführt werden [4].



### Zielgruppe/PatientInnenpopulation (HTA Core Model® Assessment Elements A0007)

Den Informationen des einzigen in Europa zugelassenen resorbierbaren Stents zu Folge ist SX-ELLA Stent Esophageal Degradable™ BD für PatientInnen mit BOS oder Achalasie indiziert, die auf die Standardtherapie nicht ansprechen (refraktär). Das CE-Zertifikat geht nicht auf genauere Kriterien für „refraktär“ ein.

Eine Standard-Definition für RRBOS liegt nicht vor. Die in der klinischen Literatur am häufigsten verwendete Definition stammt von Kochman [14] und wurde auch von der ASGE [4] übernommen (vgl. oben).

Folgende Kontraindikationen werden für SX-ELLA Stent Esophageal Degradable™ BD angegeben [11]:

- ❖ Unmöglichkeit das 9,4 mm (28F) Applikationssystem durch die Strikturen zu führen,
- ❖ Gutartige Strikturen im oberen ösophagealen Trakt, die zu nahe an dem cricopharyngealen Muskel liegen,
- ❖ PatientInnen mit gutartigen Strikturen aufgrund kürzlich durchgeführter Laryngektomie.

**PatientInnen:  
refraktär oder  
rezidivierend,  
Definition nach  
Kochman**

**Kontraindikationen**



## 3 Wirksamkeit

Folgende wichtige Outcomes wurden aus den Studien extrahiert:

- ❖ Symptomverbesserung: Reduktion des Dysphagie nach Intervention
- ❖ Symptombefreiung: PatientInnen ohne Dysphagie nach Intervention
- ❖ Zeit bis zum Wiederauftreten von Dysphagie.

Keine Information konnten – in Ermangelung von Daten– zu den Outcomes erhoben werden:

- ❖ Durchlässigkeit des Ösophagealen Lumen nach Intervention
- ❖ Reduktion von Schmerz nach Intervention.

Die Ergebnisse zu Wirksamkeit sind in Tabelle 3.1-1 zusammengefasst. Detaillierte Ergebnisse sind in der Langversion des EUnetHTA-Berichts nachzulesen [1]. Charakteristika eingeschlossener Studien sind in Tabelle 9.3-1 im Anhang dargestellt.

Da resorbierbare Stents ein relativ neues Verfahren sind, liegen klinische Daten zur Wirksamkeit von nur insgesamt 83 PatientInnen und zur Sicherheit von insgesamt 86 mit resorbierbaren Stents behandelten PatientInnen in Studien (die den Einschlusskriterien entsprechen) vor.

### 3.1 Ergebnisse

#### Inkludierte Studien

Zur Beantwortung der Fragestellung standen 3 komparative Studien [20-22] mit insgesamt 83 PatientInnen zur Verfügung: 1 RCT (n=15, 9 OBS: 6 endoskopische Ballondilatation), 1 multizentrische prospektive Kohortenstudie (n=30, 10 OBS: 10: SEPS: 10 FCSEMS) und 1 monozentrische prospektive Kohortenstudie (n=38, 18 OBS: 20 SEPS). Insgesamt wurden also 37 PatientInnen mit OBS, 6 mit Dilatation, 30 mit SEPS, 10 mit FCSEMS behandelt. Das Follow-up war –insb. in den Kohortenstudien– sehr unterschiedlich und lag zwischen 5,5 Monaten [22] und 42,7 Monaten [21].

Aufgrund der verwendeten unterschiedlichen Definitionen von RRBOS unterschieden sich die Studienpopulationen. In nur einer Kohortenstudie [21] – basierend auf der ASGE-RRBOS Definition – war die Anforderung, dass mindestens 5 vorangegangene Dilatationen notwendig waren, um eine Stenose als refraktär zu betrachten. Die andere Kohortenstudie [22] erforderte wiederholte Dilatationen innerhalb von 2-4 Wochen. Die Einschlusskriterien des RCT [20] waren die am wenigsten stringentesten: Es wurden auch PatientInnen mit nur 1 vorangegangener Dilatation und/oder solche mit mehr als einem Jahr zurückliegenden Dilatationen eingeschlossen.

Die Beurteilung der Qualität der Studien erfolgte mit GRADE. Der „Risk of Bias“ wurde mit dem entsprechenden Cochrane-Tool (RCT) und der Newcastle-Ottawa Scale (Kohortenstudie) beurteilt.

Die Qualität der Evidenz wurde als sehr niedrig für alle 3 Studien und alle Endpunkte beurteilt. Die Qualitätsmängel des RCT sind die kleine Stichprobengröße, geringe Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen bez. Ätiologie, kli-

**extrahierte Endpunkte:**  
Symptomverbesserung,  
Symptombefreiung,  
Zeitspanne zu Rezidiven

**Detaillierergebnisse in Tabellen im Anhang**

**3 Studien:**  
1 RCT,  
2 vergleichende  
Kohortenstudien

**83 PatientInnen**

**PatientInnen-  
charakteristika**

**Beurteilung der Qualität  
Risk of Bias**

**Qualität der Evidenz:  
sehr niedrig**

nischer Schweregrad oder Begleiterkrankungen, Mangel an Verblindung der TeilnehmerInnen und des Studienpersonals, Fehlen exakter Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulationen. Die Limitationen der Kohortenstudien sind ebenfalls die geringe Vergleichbarkeit zwischen den Interventions-Gruppen, die Verwendung von historischen Kontrollen, fehlende Kontrolle der Confounder und verschieden lange Follow-up zwischen den Gruppen.

### **Mortalität**

(HTA Core Model® Assessment Elements D0001, D0002, D0003)

**keine Daten**

Daten zur Reduktion von allgemeiner oder krankheitsspezifischer Mortalität liegen nicht vor.

### **Morbidität**

(HTA Core Model® Assessment Elements D0005, D0011, D0023)

**Endpunkte:  
Symptomverbesserung,  
Symptombefreiung  
und Rezidive**

**Symptomverbesserung: Reduktion des Dysphagie nach Intervention**

**Symptombefreiung: PatientInnen ohne Dysphagie nach Intervention**

**Zeit bis zum Wiederauftreten von Dysphagie**

#### ***OBS vs ösophageale Dilatation***

**Evidenz aus RCT**

Die vorliegende klinische Evidenz basiert auf einem sehr kleinen RCT [20], von sehr niedriger Qualität. Der Eingriff war nicht klar beschränkt auf die untersuchte Indikation für OBS (RRBOS).

**FU 3-12 Monate:  
Unterschied zu  
Ungunsten von OBS**

**PatientInnen in Gruppen  
aber wenig vergleichbar**

Der RCT verglich Dysphagie zu Beginn der Studie (kein Unterschied zwischen den Gruppen) mit Schluckstörungen nach dem Eingriff. In beiden Gruppen zeigte sich zwar eine Verbesserung, allerdings war der Score in der OBS-Gruppe signifikant höher als in der Dilatations-Gruppe: nach 3-12 Monaten Follow-up zeigte sich ein Unterschied im Dysphagie-Score: 1,21 Mittelwert in der OBS-Gruppe (1,08 SD) und  $0 \pm 0$  in die Dilatation Gruppe ( $p=0,016$ ). Da die PatientInnen-Gruppen wenig vergleichbar in Ätiologie, klinischer Schweregrad oder Begleiterkrankungen waren, könnten aber auch andere Gründe als die Intervention diese Ergebnisse erklären.

**kein Unterschied  
bei Dilatationen nach  
6 und 12 Monaten**

Bei der Anzahl der zusätzlichen Ballondilatationen je PatientIn nach der Intervention zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

**einige Endpunkte  
nicht beschrieben**

Folgende Endpunkte wurden nicht beschrieben: Anzahl der Dysphagie freien PatientInnen, Zeit bis zur wiederkehrenden Dysphagie, Zeit bis Re-Intervention, Speiseröhren-Lumen-Durchgängigkeit nach der Intervention.

#### ***OBS vs SEPS***

**Evidenz aus  
2 Kohortenstudien**

**geringer Unterschied im  
Dysphagie-Score nach  
4 Wochen**

Die verfügbaren Daten zum Vergleich von OBS und SEPS stammen aus 2 Kohortenstudien [21, 22] und waren von sehr niedriger Qualität.

Die Kohortenstudien analysierten Dysphagie zu Beginn der Studie (kein Unterschied zwischen den Gruppen) und in einer Studie zeigte sich 4 Wochen nach der Intervention [21] ein Unterschied im Dysphagie-Score (0,4 Mittelwert in der OBS-Gruppe (0,52 SD) vs 0,7 (0,48 SD) in der SEPS Gruppe; statistische Signifikanz wurde nicht analysiert), in der anderen Studie [22] kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Auch bei der Anzahl der Dysphagie freien PatientInnen, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden.

Das Risiko für rezidivierende Dysphagie wurde in einer Studie untersucht [21] und war um 34 % höher für die SEPS Gruppe als für die OBS-Gruppe, aber bei hoher Varianz (CI 95 %: 0,50-3,58). 3 in 10 OBS und 1 in 10 SEPS PatientInnen bedurften zusätzlicher Dilatationen nach der Intervention.

Folgende Endpunkte wurden in den Kohortenstudien nicht berichtet: Anzahl der Dilatationen je PatientIn nach der Intervention, Zeit bis Re-Intervention, Speiseröhren-Lumen-Durchgängigkeit nach der Intervention.

### ***OBS vs FCSEMS***

Die verfügbaren Daten zum Vergleich von OBS und FCSEMS stammen aus 1 Kohortenstudie [21] von sehr niedriger Qualität.

Die Kohortenstudie analysierte Dysphagie zu Beginn der Studie (kein Unterschied zwischen den Gruppen). 4 Wochen nach der Intervention zeigte sich ein Unterschied im Dysphagie-Score: 2,8 Mittelwert in der OBS-Gruppe (0,42 SD) und 2,7 (0,48 SD) in der FCSEMS Gruppe (statistische Signifikanz wurde nicht analysiert).

Das Risiko für rezidivierende Dysphagie war um 15 % höher für die OBS-Gruppe als für die FCSEMS Gruppe, aber bei hoher Varianz (CI 95 %: 0,39-3,41). 3 in 10 OBS und 2 in 10 FCSEMS PatientInnen bedurften zusätzlicher Dilatationen nach der Intervention.

Auch bei der Anzahl der Dysphagie freien PatientInnen, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden.

Folgende Endpunkte wurden in der Kohortenstudie nicht berichtet: Anzahl der Dilatationen je PatientIn nach der Intervention, Zeit bis Re-Intervention, Speiseröhren-Lumen-Durchgängigkeit nach der Intervention.

### **Lebensqualität und PatientInnenzufriedenheit**

(HTA Core Model® Assessment Elements D0012, D0013, D0017)

Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stammen aus dem RCT [20] (n=15), die beiden Kohortenstudien machen keine Aussagen dazu. Keine der 3 Studien macht Aussagen zu den Endpunkten Schmerzreduktion und PatientInnen-Zufriedenheit.

### ***OBS vs ösophageale Dilatation***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im RCT [20] mit EuroQol 5 dimensions (EQ5D) zu Baseline, 6 Monate und nach 12 Monate nach dem Eingriff gemessen. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität zwischen OBS und Dilatation nach 6 oder 12 Monaten Follow-up.

**kein Unterschied bei Dysphagie-Symptom Freiheit**

**rezidivierende Dysphagie: höher in SEPS Gruppe**

**einige Endpunkte nicht beschrieben**

**Evidenz aus 1 Kohortenstudie**

**kein Unterschied im Dysphagie-Score nach 4 Wochen**

**rezidivierende Dysphagie: höher in OBS Gruppe**

**kein Unterschied bei Dysphagie-Symptom Freiheit**

**einige Endpunkte nicht beschrieben**

**kein Unterschied**

**FU 6 und 12 Monate: kein Unterschied**

Tabelle 3.1-1: Summary table of relative effectiveness of oesophageal biodegradable stents for refractory or recurrent benign oesophageal stenosis

Refractory or Recurrent Benign Oesophageal Stenosis						
	Health benefit				Harms	
Outcomes	Dysphagia score after intervention (score 0-4)	Risk of dysphagia recurrence (HR; CI 95 %)	Dysphagia-free patients, n (%)	Number of dilations after intervention	Total AEs (mean per patient)	Serious AEs in n (%)
Assessment elements	D0005; D0011	D0005; D0011	D0005; D0011	D0010; D0023	C0001	C0001
<b>OBS vs dilation Dhar 2014 [5]</b>	At 3-6 m: 1.17 vs 0.0 (p = 0.004) At 3-12 m: 1.21 vs 0.0 (p = 0.016)	N/A	N/A	At 12 m (mean per patient): 1.38 vs 0.40 (p = 0.385)	4.9 vs 1.0 (p = 0.001)	1.8 vs 0 (p = 0.026)
<b>Quality of evidence</b>	Very low	-	-	Very low	Very low	Very low
<b>OBS vs SEPS Canena 2012 [6]</b>	Means at 4 w: 0.4 vs 0.7 (p = N/A)	1.34 (0.50-3.58) higher for SEPS	3 (30) vs 1 (10) (p = 0.58)	N/A	0.7 vs 0.9 (p = N/A)	0.2 vs 0 (p = N/A)
<b>Van Boeckel 2011 [7]</b>	Medians at 4 w: 0.0 vs 0.0 (p = 0.91)	N/A	6 (33) vs 6 (30) (p = 0.83)	N/A	0.8 vs 0.4 (p = N/A)	0.2 vs 0.1 (p = 0.3)
<b>Quality of evidence</b>	Very low	Very low	Very low	-	Very low	Very low
<b>OBS vs FCSEMS Canena 2012 [6]</b>	At 4 w: 0.4 vs 0.5 (p = N/A) At 10-18.5 m: 2.0 vs 1.6 (p = N/A)	1.15 (0.39-3.41) higher for OBS	3 (30) vs 4 (40) (p = 0.64)	N/A	0.7 vs 0.6 (p = N/A)	0.2 vs 0 (p = N/A)
<b>Quality of evidence</b>	Very low	Very low	Very low	-	Very low	Very low

Abbreviations: AE = adverse event; CI = Confidence interval; FCSEMS = Fully-covered self-expanding metal stent; HR = Hazard ratio; m = months; N/A = Not available; OBS = Oesophageal biodegradable stent; SEPS = Self-expanding plastic stent; w = weeks.

Quality of body of evidence according to GRADE-methodology was classified as follows: high (i.e. „Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect“); moderate (i.e. „Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate“); low (i.e. „Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate“); very low (i.e. „Any estimate of effect is very uncertain“).

## 4 Sicherheit

Folgende wichtige Outcomes wurden aus den Studien extrahiert:

- ✦ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- ✦ Andere unerwünschte Ereignisse.

**extrahierte Endpunkte:  
schwerwiegende und  
andere (leichte)  
unerwünschte Ereignisse**

Folgende weitere Endpunkte wurden berücksichtigt:

- ✦ Technisches Versagen
- ✦ Interventions- und Prozedur-assoziierte unerwünschte Ereignisse.

Die Ergebnisse zu Sicherheit sind in Tabelle 3.1-1 zusammengefasst. Detaillierte Ergebnisse sind in der Langversion des EUnetHTA-Berichts nachzulesen [23]. Charakteristika eingeschlossener Studien sind in Tabelle 9.3-1 dargestellt.

### 4.1 Ergebnisse

#### Inkludierte Studien

Zur Beantwortung der Fragestellung zu Sicherheit wurden 5 Studien mit insgesamt 86 PatientInnen, die mit OBS behandelt wurden herangezogen: 1 RCT [20], 2 vergleichende Kohortenstudien [21, 22] (Charakteristika beschrieben in 3.1) und 2 Fallserien [24, 25]. Die beiden zusätzlichen Fallserien sind eine mono-zentrische Studie mit 21 [24] und eine multizentrische Studie mit 28 [25] PatientInnen.

**5 Studien  
insgesamt  
86 PatientInnen mit  
OBS behandelt**

PatientInnencharakteristika [20-22]: vgl. Kapitel 3.1 zu unterschiedlichen Definitionen von RRBOS. Auch die 2 Fallserien verwendeten unterschiedliche PatientInnen-Einschlusskriterien [24, 25].

Qualität der Evidenz und Risk of Bias [20-22]; vgl. ebenfalls Kapitel 3.1 zur Beurteilung der Qualität der Studien und zum Risk of Bias.

#### PatientInnensicherheit

(HTA Core Model® Assessment Elements C0001, C0004, C0005, C0007)

##### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

**Adverse  
Events/unerwünschte  
Ereignisse**

##### Andere unerwünschte Ereignisse

In 2 der 5 Studien, wurde die Gesamtzahl der PatientInnen mit unerwünschten Nebenwirkungen erhoben: Der Anteil der PatientInnen mit Nebenwirkungen betrug in diesen Studien zwischen 33,3 % [24] und 50,0 % [21].

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse nach Behandlung mit OBS waren:

- ✦ *schwerwiegend*: starke Schmerzen (22,2 % [20]), starke Dysphagie (22,2 % [20]),
- ✦ *leichte*: moderate Schmerzen (55,5 % [20]), moderate Dysphagie (55,5 % [20]), Hyperplasie des Gewebes (30 % [21]), und Stentmigration (22,2 % [22]).

**schwerwiegend**

**leichte**

Tabelle 4.1-1: Patients treated with OBS with adverse events

Author, date		Dhar 2014 [5]	Canena 2012 [6]	Van Boeckel 2011 [7]	Repici 2010 [58]	Hirdes 2012 [59]
Study design		RCT	Cohort study	Cohort study	Case series	Case series
Patients		9	10	18	21	28
Patients with major adverse events, n (%)	Acute pancreatitis	1 (11.1)	-	-	-	-
	Aspiration pneumonia	-	-	-	-	1 (3.6)
	Fever, nausea, vomiting	-	-	-	-	1 (3.6)
	Haemorrhage	-	1 (10)	2 (11.1)	-	2 (7.1)
	Severe dysphagia	2 (22.2)	-	-	-	-
	Severe pain	2 (22.2)	1 (10)	2 (11.1)	1 (4.8)	4 (14.3)
	Vomiting	-	-	-	-	2 (7.1)
	Total	N/A	2 (20)	4 (22.2)	1 (4.8)	N/A
Patients with minor adverse events, n (%)	Bleeding	3 (33.3)	-	-	1 (4.8)	-
	Constipation	1 (11.1)	-	-	-	-
	Cough	1 (11.1)	-	-	-	-
	Diverticulosis	1 (11.1)	-	-	-	-
	Dry mouth	1 (11.1)	-	-	-	-
	Oesophageal candidiasis	1 (11.1)	-	-	-	-
	Food bolus obstruction	-	-	2 (11.1)	-	-
	Foul taste	1 (11.1)	-	-	-	-
	Hiccups	1 (11.1)	-	-	-	-
	Hyperglycaemia	1 (11.1)	-	-	-	-
	Insomnia	1 (11.1)	-	-	-	-
	Moderate dysphagia	5 (55.5)	-	-	-	-
	Moderate pain	5 (55.5)	-	-	2 (9.5)	2 (7.1)
	Nausea, vomiting	1 (11.1)	-	2 (11.1)	-	1 (3.6)
	Reflux symptoms	1 (11.1)	-	1 (5.6)	-	1 (3.6)
	Stent migration	-	2 (20)	4 (22.2)	2 (9.5)	3 (10.7)
	Tissue hyperplasia	-	3 (30)	2 (11.1)	1 (4.8)	-
Total	N/A	5 (50)	N/A	6 (28.6)	N/A	
<b>TOTAL</b>		N/A	5 (50)	N/A	7 (33.3)	N/A

N/A= Not Available



## Unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu anderen Interventionen (HTA Core Model® Assessment Elements C0008)

### *OBS vs ösophageale Dilatation*

Die vorliegende klinische Evidenz basiert auf einem sehr kleinen RCT, von sehr niedriger Qualität. Der Eingriff war nicht klar beschränkt auf die beabsichtigte Indikation für OBS (RRBOS).

Es wurden keine Fälle von technischem Versagen weder in der OBS noch in der Dilatation- Gruppe berichtet.

Die mittlere Anzahl an unerwünschten Ereignissen pro PatientIn betrug 4,9 in der OBS-Gruppe und 1,0 in der Dilatation-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant. Die durchschnittliche Anzahl von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen pro PatientIn betrug 1,8 in der OBS-Gruppe und 0 in der Dilatation-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant.

Die Anzahl unerwarteter Wiedereingriffe zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Keine Fälle von Verfahrens-bedingter Mortalität wurden berichtet.

**Evidenz:**  
**RCT, schlechte Qualität**

**kein Vorkommen:**  
**technisches Versagen**

**mehr unerwünschte**  
**Ereignisse bei OBS**

**unerwartete**  
**Wiedereingriffe:**  
**kein Unterschied**

### *OBS vs SEPS*

Die verfügbaren Daten zum Vergleich der Sicherheit von OBS und SEPS stammen aus 2 Kohortenstudien und waren von sehr niedriger Qualität.

Technisches Versagen, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und die Anzahl der unerwarteten Re-Interventionen wurden erhoben, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Keine Fälle von Verfahrens-bedingter Mortalität wurden berichtet.

**2 Kohortenstudien,**  
**sehr niedrige Qualität**

**kein statistisch**  
**signifikanter**  
**Unterschied in**  
**diversen Endpunkten**

### *OBS vs FCSEMS*

Die verfügbaren Daten zum Vergleich von OBS und FCSEMS stammen aus 1 Kohortenstudie von sehr niedriger Qualität.

Es wurden keine Fälle von technischem Versagen weder in der OBS noch in der FCSEMS-Gruppe berichtet.

Unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden erhoben, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. Die mittlere Anzahl von unerwarteten Re-Interventionen war gleich in beiden Gruppen: 1,3 pro PatientIn. Keine Fälle von Verfahrens-bedingter Mortalität wurden berichtet.

**1 Kohortenstudie,**  
**sehr niedrige Qualität**

**kein Vorkommen:**  
**technisches Versagen**

**kein statistisch**  
**signifikanter Unterschied**  
**in diversen Endpunkten**



## 5 Beurteilung der Studienqualität

Die Beurteilung der Qualität der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema für jeden wichtigen Endpunkt. Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist im Evidenzprofil in Tabelle 5-1 dargestellt.

**Qualität der Evidenz  
nach GRADE**

GRADE benutzt folgende Kategorien, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

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

Insgesamt ist die Stärke der Evidenz für die Effektivität und Sicherheit von resorbierbaren Stents zur Behandlung gutartiger refraktärer oder rezidivierender Ösophagus-Stenosen im Vergleich mit SEMS, SEPS oder wiederholten Dilatationen als *sehr niedrig* einzuschätzen.

Tabelle 5-1: GRADE evidence profile: efficacy and safety of the OBS stent vs oesophageal dilation

Quality assessment							Results			Quality	Importance
Studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	OBS	Dilation	Effect size		
<b>EFFECTIVENESS</b>											
<b>Dysphagia 3-6 months after intervention (follow-up 3-6 months; measured with: Mean of dysphagia score after 3-6 months; range of scores: 0-4)</b>											
Dhar 2014	randomised trial	very serious <sup>1</sup>	Only 1 study	No serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	1.17 (0.9 SD)	0 (0 SD)	MD 1.17 higher for OBS (p = 0.004)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Dysphagia 3-12 months after intervention (follow-up mean 3-12 months; measured with: Mean of dysphagia score after 3-12 months; range of scores: 0-4)</b>											
Dhar 2014	randomised trial	very serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	1.21 (1.08 SD)	0 (0 SD)	MD 1.21 higher for OBS (p = 0.016)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Dilations 6 months after intervention (follow-up mean 6 months; measured with: Mean of additional dilations per patient 6 months after intervention)</b>											
Dhar 2014	randomised trial	very serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	1.22 (1.39 SD)	0.4 (0.55 SD)	MD 0.82 higher for OBS (p = 0.275)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Dilations 12 months after intervention (follow-up mean 12 months; measured with: Mean of additional dilations per patient 12 months after intervention)</b>											
Dhar 2014	randomised trial	very serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	1.38 (1.77 SD)	0.4 (0.55 SD)	MD 0.98 higher for OBS (p = 0.385)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Dysphagia-free patients</b>											
Not reported											CRITICAL
<b>Time to recurrent dysphagia</b>											
Not reported											CRITICAL
<b>Overall mortality (follow-up 6-12 months; assessed with: Number of deaths for all causes during follow-up)</b>											
Dhar 2014	randomised trial	very serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0/9 (0 %)	0/6 (0 %)	No difference	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Disease-related mortality (follow-up 6-12 months; assessed with: Number of disease-related deaths during follow-up)</b>											
Dhar 2014	randomised trial	very serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0/9 (0 %)	0/6 (0 %)	No difference	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Health-related quality of life (follow up 12 months; assessed with mean EQ5D 12 months after intervention; range of scores: -0.59-1)</b>											
Dhar 2014	randomised trial	very serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0.66 (0.23 SD)	0.64 (0.42 SD)	MD 0.02 higher for OBS (p = 0.927)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

Quality assessment							Results			Quality	Importance
Studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	OBS	Dilation	Effect size		
<b>Health-related quality of life (follow up 12 months; assessed with mean EQVAS 12 months after intervention; range of scores: -0.59-1)</b>											
Dhar 2014	randomised trial	very serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0.67 (0.21 SD)	0.73 (0.2 SD)	MD 0.06 higher for dilation (p = 0.648)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Pain reduction</b>											
Not measured											IMPORTANT
<b>SAFETY</b>											
<b>Technical failure (assessed with: number of patient with intervention technical failure)</b>											
Dhar 2014	randomised trial	very serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0/9 (0 %)	0/6 (0 %)	No difference	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Total adverse events (follow-up 6-12 months; measured with: Mean of adverse events per patient)</b>											
Dhar 2014	randomised trial	very serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	4.9	1	MD 3.9 higher for OBS (p = 0.01)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Serious adverse events (follow-up 6-12 months; measured with: Mean of serious adverse events per patient)</b>											
Dhar 2014	randomised trial	very serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	1.8	0	MD 1.8 higher for OBS (p = 0.026)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Unexpected re-interventions (follow-up 6 months; measured with mean of additional procedures after intervention per patient)</b>											
Dhar 2014	randomised trial	very serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	3.22 (2.91 SD)	0.8 (1.1 SD)	MD 2.42 higher for OBS (p = 0.127)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Unexpected re-interventions (follow-up 12 months; measured with mean of additional procedures after intervention per patient)</b>											
Dhar 2014	randomised trial	very serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	4.13 (3.87 SD)	1.2 (0.84 SD)	MD 2.97 higher for OBS (p = 0.165)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Procedure-related mortality (follow-up 6-12 months; measured with: number of procedure-related deaths during follow-up)</b>											
Dhar 2014	randomised trial	very serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0/9 (0 %)	0/6 (0 %)	No difference	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> See Cochrane risk of bias table;

<sup>2</sup> Very small sample size or wide confidence interval or lack of statistical significance;

MD: Mean Difference;

OBS: Oesophageal Biodegradable Stent

Tabelle 5-2: GRADE evidence profile: efficacy and safety of the OBS stent vs SEPS

Quality assessment							Results			Quality	Importance
Studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	OBS	SEPS	Effect size		
<b>EFFECTIVENESS</b>											
<b>Dysphagia 4 weeks after intervention (follow-up mean 4 weeks; measured with: Mean of dysphagia score after intervention; range of scores: 0-4)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0.4 (0.52 SD)	0.7 (0.48 SD)	MD 0.3 higher for SEPS (p = N/A)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Dysphagia 4 weeks after intervention (follow-up mean 4 weeks; measured with: Median of dysphagia score after intervention; range of scores: 0-4)</b>											
Van Boeckel 2011	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0.0	0.0	MD 0.0 (p = 0.91)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Dilations after intervention (follow-up median 18.5-42.7 months; assessed with: Number of patients with oesophageal dilations after intervention)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	3/10 pts (30 %)	1/10 pts (10 %)	20 % higher for OBS (p = N/A)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Dysphagia-free patients (follow-up median 5.5-43 months; assessed with: Number of patients free of dysphagia (score 0-1) after follow-up)</b>											
Canena 2012; Van Boeckel 2011	observational studies	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	9/28 pts (32.1 %)	7/30 pts (23.3 %)	8.8 % higher for OBS (p = 0.58)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Time to recurrent dysphagia (follow-up median 18.5-42.7 months; measured with: Hazard ratio of dysphagia recurrence)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	10 pts	10 pts	HR: 1.34 higher for SEPS (IC 95 %: 0.50-3.58)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Overall mortality (follow-up median 5.5-42.7 months; assessed with: Number of deaths for all causes during follow-up)</b>											
Canena 2012; Van Boeckel 2011	observational studies	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0/28 (0 %)	0/30 (0 %)	No difference	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Disease-related mortality (follow-up median 5.5-42.7 months; assessed with: Number of disease-related deaths during follow-up)</b>											
Canena 2012; Van Boeckel 2011	observational studies	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0/28 (0 %)	0/30 (0 %)	No difference	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Health-related quality of life before vs after intervention – not measured</b>											
Not measured											IMPORTANT
<b>Pain reduction</b>											
Not measured											IMPORTANT

Quality assessment							Results			Quality	Importance
Studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	OBS	SEPS	Effect size		
<b>SAFETY</b>											
<b>Technical failure (assessed with: number of patient with intervention technical failure)</b>											
Canena 2012; Van Boeckel 2011	observational studies	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	2/28 (7.1 %)	1/30 (3.3 %)	3.8 % higher for OBS (p = N/A)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Total adverse events (follow-up mean 5.5-42.7 months; measured with: Mean of adverse events per patient)</b>											
Canena 2012; Van Boeckel 2011	observational studies	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0.79	0.57	MD 0.22 higher for OBS (p = N/A)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Serious adverse events (follow-up mean 5.5-42.7 months; measured with: Mean of adverse events per patient)</b>											
Canena 2012; Van Boeckel 2011	observational studies	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0.21	0.07	MD 0.14 higher for OBS (p = N/A)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Unexpected re-interventions (follow-up median 5.5-42.7 months; measured with: Mean of unexpected re-interventions per patient)</b>											
Canena 2012; Van Boeckel 2011	observational studies	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	1.03	1.5	MD 0.47 higher for SEPS (p = N/A)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Procedure-related mortality (follow-up median 5.5-42.7 months; measured with: Number of procedure-related deaths during follow-up)</b>											
Canena 2012; Van Boeckel 2011	observational studies	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0/28 (0 %)	0/30 (0 %)	No difference	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> See New Castle – Ottawa risk of bias table;

<sup>2</sup> Very small sample size or wide confidence interval or lack of statistical significance;

HR: Hazard Ratio;

MD: Mean Difference;

N/A = Not available;

OBS: Oesophageal Biodegradable Stent;

SEPS: Self-Expanding Plastic Stent

Tabelle 5-3: GRADE evidence profile: efficacy and safety of the OBS vs FCSEMS

Quality assessment							Results			Quality	Importance
Studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	OBS	FCSEMS	Effect size		
<b>EFFECTIVENESS</b>											
<b>Dysphagia 4 weeks after intervention (follow-up mean 4 weeks; measured with: Mean of dysphagia score 4 weeks after intervention; range of scores: 0-4)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0.4 (0.52 SD)	0.5 (0.53 SD)	MD 0.1 higher for FCSEMS (p = N/A)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Dysphagia after follow-up (follow-up median 10-18.5 months; measured with: Mean of dysphagia score after intervention; range of scores: 0-4)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	2 (0.82 SD)	1.6 (1.26 SD)	MD 0.4 higher for OBS (p = N/A)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Dilations after intervention (follow-up median 10-18.5 months; assessed with: Number of patients with oesophageal dilations after intervention)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	3/10 (30 %)	2/10 (20 %)	10 % higher for OBS (p = N/A)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Dysphagia-free patients (follow-up median 10-18.5 months; assessed with: Number of patients free of dysphagia (score 0-1) after follow-up)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	3/10 (30 %)	4/10 (40 %)	10 % higher for FCSEMS (p = 0.64)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Time to recurrent dysphagia (follow-up median 10-18.5 months; assessed with: Hazard ratio of dysphagia recurrence)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	10 pts	10 pts	HR 1.15 higher for OBS (0.39-3.41)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Overall mortality (follow-up median 10-18.5 months; assessed with: Number of deaths for all causes during follow-up)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0/10 (0 %)	0/10 (0 %)	No difference	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Disease-related mortality (follow-up median 10-18.5 months; assessed with: Number of disease-related deaths during follow-up)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0/10 (0 %)	0/10 (0 %)	No difference	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Health related quality of life before vs after intervention</b>											
Not measured										IMPORTANT	
<b>Pain reduction</b>											
Not measured										IMPORTANT	



Quality assessment							Results			Quality	Importance
Studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	OBS	FCSEMS	Effect size		
<b>SAFETY</b>											
<b>Technical failure (assessed with: Number of patients with intervention technical failure)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0/10 (0 %)	0/10 (0 %)	No difference	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Total adverse events (follow-up mean 10-18.5 months; measured with: Mean of adverse events per patient)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0.7	0.6	MD 0.1 higher for OBS (p = N/A)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Serious adverse events (follow-up median 10-18.5 months; measured with: Mean of adverse events per patient)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0.2	0	MD 0.2 higher for OBS (p = N/A)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Unexpected re-interventions (follow-up median 10-18.5 months; measured with: Mean of unexpected re-interventions per patient)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	1.3	1.3	No difference	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Procedure-related mortality (follow-up median 10-18.5 months)</b>											
Canena 2012	observational study	serious <sup>1</sup>	Only 1 study	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	0/10 (0 %)	0/10 (0 %)	No difference	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> See New Castle – Ottawa risk of bias table;

<sup>2</sup> Very small sample size or wide confidence interval or lack of statistical significance;

FCSEMS: Fully Covered Self-expandable Metal Stent;

HR: Hazard Ratio;

MD: Mean Difference;

N/A= Not available;

OBS: Oesophageal Biodegradable Stent



## 6 Diskussion

Resorbierbare Stents stellen eine relativ neue Behandlungsmethode von PatientInnen mit gutartigen refraktären oder rezidivierenden Ösophagus-Stenosen dar. Derzeit ist in Europa ein CE-zertifiziertes Produkt erhältlich: SX-ELLA Stent Esophageal Degradable™ BD. Trotz der Tatsache, dass OBS in Europa seit 2007 für die Behandlung von RRBOS zugelassen ist, liegt keine ausreichende Evidenz zur klinische Wirksamkeit und Sicherheit vor. Die derzeit verfügbare Evidenz stammt aus 3 klinischen, komparativen Studien von sehr niedriger Qualität (kleine Studiengrößen, unterschiedliche Einschlusskriterien für die Studienpopulation von RRBOS, mangelnde Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen, etc.).

Die verfügbaren Wirksamkeitsdaten lassen bestenfalls eine Gleichwertigkeit gegenüber alternativen (Stent-)Behandlungsmethoden vermuten, keinesfalls eine Überlegenheit. Eine abschließende Beurteilung ist aber auf Basis der Daten aus 3 vergleichenden Studien (1 RCT: n=15, 2 prospektive Kohortenstudien: n=30 und n=38) mit OBS-Interventionen zu 37 PatientInnen nicht möglich.

Die verfügbaren Sicherheitsdaten aus 5 Studien (obige RCTs sowie 2 Fallserien, n=21 und n=28) zu OBS-Interventionen an insgesamt 86 PatientInnen zeigen, dass schwerwiegende Nebenwirkungen bei bis zu jeder/m fünften behandelten PatientIn und leichte bei bis zu jeder/m zweiten PatientIn auftreten.

Während die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen insgesamt sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu SEMS und SEPS keine Unterschiede aufweisen, sind die Unterschiede zwischen OBS und Dilatationen signifikant häufiger: es traten deutlich mehr sowohl unerwünschte Ereignisse gesamt (OBS: 4,9 vs. Dilatation 1,0 pro PatientIn) als auch schwerwiegende Ereignisse (OBS: 1,8 vs. Dilatation: 0 pro PatientIn) auf. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich zur Wirksamkeit: keine oder nur ein geringer Unterschied im Vergleich OBS mit SEMS, SEPS bei Dysphagie, jedoch geringere Wirksamkeit nach 3-12 Monaten Follow-up (OBS: 1,21 vs. 0: Dilatation) im Vergleich zur Dilatation.

Die Veröffentlichung der Ergebnisse eines zweiten RCT (Vergleich OBS vs. Dilatation in rezidivierenden BOS) könnte Evidenz mit höherer Qualität bringen: In der seit 2012 laufenden Studie, sind die letzte PatientInnen-Einschlüsse (n=66) für Januar 2015 geplant (vgl. Tabelle 9.4-1 im Appendix).

Ein weiterer resorbierbarer Stent für die Behandlung von RRBOS wurde in Japan entwickelt, wurde aber nicht in Europa auf den Markt gebracht: Tanaka-Marui „biodegradable stent“ (von Marui Textile Machinery Co., Ltd., Japan). Er ist aus poly-l-lactic acid monofilaments [26, 27].

Das Fehlen klarer Kriterien für die Indikationsstellung gutartiger refraktärer oder rezidivierenden Ösophagus-Stenosen erschweren die Bewertung der Wirksamkeit für diese Erkrankung. Da die Einschlusskriterien nicht klar definiert sind, variierte die Population in den inkludierten Studien. Eine klare Definition der Einschlusskriterien wäre in zukünftigen Studien notwendig, um bessere Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von OBS machen zu können.

**neue Behandlung**

**nur 1 zertifiziertes Produkt für RRBOS in Europa zugelassen**

**Abschluss 2015**

**Wirksamkeitsdaten aus 3 vergleichenden Studien mit OBS-Interventionen an 37 PatientInnen**

**Sicherheitsdaten aus 5 Studien mit OBS-Interventionen an 86 PatientInnen**

**bestenfalls Gleichwertigkeit zu SEMS und SEPS,**

**Unterlegenheit zu Dilatation**

**1 laufender RCT (n=66)**

**ein weiteres Produkt nur für Japan zugelassen**

**Fehlen klarer Kriterien für die Indikationsstellung erschwert Wirksamkeitsbewertung**

**Langzeitergebnisse  
notwendig**

Auch eine Einschätzung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit ist derzeit aufgrund limitierter Langzeitergebnisse nicht möglich. Um offene Fragen (wie beispielsweise die Dauer des Behandlungserfolgs, den Einfluss gleichzeitig durchgeführter Behandlungen und wiederholte OBS, im Vergleich mit anderen Behandlungsoptionen) beantworten zu können, sind weitere Studien Voraussetzung.

## 7 Schlussfolgerung

**experimentelles  
Verfahren in einem  
frühen Stadium**

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse aus wenigen Studien von sehr niedriger Qualität kann die Wirksamkeit und Sicherheit resorbierbarer Stents zur Behandlung gutartiger refraktärer oder rezidivierender Ösophagus-Stenosen nicht abschließend beurteilt werden. Derzeit handelt es sich um ein experimentelles Verfahren in einem frühen Stadium der Anwendung. Weitere Evidenz von hoher Qualität ist daher nötig, auch um einen Vergleich mit alternativen Behandlungsmöglichkeiten anstellen zu können. Eine Re-Evaluierung wird empfohlen, sobald weitere Ergebnisse aus RCTs von guter Qualität verfügbar sind.

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Imaz-Iglesia I, García-Pérez S, Sánchez-Piedra C, Martín-Águeda B, Karadayi B, A. D. Biodegradable stents for the treatment of refractory or recurrent benign oesophageal stenosis. 2015.
- [2] Sharma P, Kozarek R, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Role of esophageal stents in benign and malignant diseases. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(2):258-73.
- [3] Van Boeckel PGA, Siersema PD. Refractory esophageal strictures: what to do when dilation fails. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2015;13(1):47-58. Epub March 2015.
- [4] ASGE Standards of Practice Committee, Pasha SF, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the evaluation and management of dysphagia. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(2):191-201.
- [5] Baron TH. Management of Benign Esophageal Strictures. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;7(1):46-9.
- [6] De Wijckerslooth LRH, Vleggaar FP, PD. S. Endoscopic management of difficult or recurrent esophageal strictures. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(12):2080-91.
- [7] Heng B. Self-expanding metallic stents and self-expanding plastic stents in the palliation of malignant oesophageal dysphagia. *Ann Palliat Med.* 2014;3(2):41-6.
- [8] ASGE Technology Committee, Tokar JL, Banerjee S, Barth BA, Desilets DJ, Kaul V, et al. Drug-eluting/biodegradable stents. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(5):954-8.
- [9] Rejchrt S, Bures J, Brožík J, M. K. Use of bio-degradable stents for the treatment of refractory benign gastrointestinal stenoses. *Acta Medica Hradec Král.* 2011;54(4):137-43.
- [10] The British Society of Interventional Radiology. Registry of Oesophageal Stenting. Dendrite Clinical Systems Ltd., 2004.
- [11] ELEKTROTECHNICKY ZU. Instructions of use and CE mark for SX-ELLA Stent Esophageal Degradable. CE mark 10142011.
- [12] Bundesministerium für Gesundheit. Leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierung (LKF). Leistungskatalog BMG 2015. Wien: Bundesministerium für Gesundheit; 2015.
- [13] Mellow M, H. P. Endoscopic laser therapy for malignancies affecting the esophagus and gastroesophageal junction: Analysis of technical and functional efficacy. *Arch Intern Med.* 1985;145(8):1443-6.
- [14] Kochman ML, McClave SA, HW. B. The refractory and the recurrent esophageal stricture: a definition. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(3):474-5.
- [15] Feldman M, Friedman LS, LJ. B. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Elsevier Health Sciences; 2010.
- [16] Park JY, Song H-Y, Kim JH, Park J-H, Na HK, Kim YH, et al. Benign Anastomotic Strictures After Esophagectomy: Long-Term Effectiveness of Balloon Dilation and Factors Affecting Recurrence in 155 Patients. *Am J Roentgenol* 2012;198(5):1208-13.
- [17] Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, LW. S. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(9):e256-61.
- [18] Cockeram AW. Canadian Association of Gastroenterology Practice Guidelines: evaluation of dysphagia. *Can J Gastroenterol* 1998;12(6):409-13.
- [19] Malagelada J, Bazzoli F, Elewaut A, Fried M, Krabshuis J, Lindberg G ea. WGO Practice Guidelines. Dysphagia: World Gastroenterology Organisation; 2007.
- [20] Dhar A, Close H, Viswanath YK, Rees CJ, Hancock HC, Dwarakanath AD, et al. Biodegradable stent or balloon dilatation for benign oesophageal stricture: Pilot randomised controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2014;20(48):18199-206.

- [21] Canena JMT, Liberato MJA, Rio-Tinto RAN, Pinto-Marques PM, Romão CMM, Coutinho AVMP, et al. A comparison of the temporary placement of 3 different self-expanding stents for the treatment of refractory benign esophageal strictures: a prospective multicentre study. *BMC Gastroenterol* 2012;12:70.
- [22] Boeckel van PGA, Vleggaar FP, PD. S. A comparison of temporary self-expanding plastic and biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(8):653-9.
- [23] Finoha T, HIQA. Balloon Eustachian Tuboplasty for the treatment of Eustachian tube dysfunction [Rapid HTA]. Finland: National Institute for Health and Welfare (THL), 2015.
- [24] Repici A, Vleggaar FP, Hassan C, van Boeckel PG, Romeo F, Pagano N, et al. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: the BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(5):927-34.
- [25] Hirdes MMC, Siersema PD, van Boeckel PGA, FP. V. Single and sequential biodegradable stent placement for refractory benign esophageal strictures: a prospective follow-up study. *Endoscopy* 2012;44(7):649-54.
- [26] Saito Y, Tanaka T, Andoh A, Minematsu H, Hata K, Tsujikawa T, et al. Usefulness of biodegradable stents constructed of poly-l-lactic acid monofilaments in patients with benign esophageal stenosis. *World J Gastroenterol.* 2007;13(29):3977-80.
- [27] Saito Y, Tanaka T, Andoh A, Minematsu H, Hata K, Tsujikawa T, et al. Novel biodegradable stents for benign esophageal strictures following endoscopic submucosal dissection. *Dig Dis Sci.* 2008;53(2):330-3.
- [28] Moga C, Guo B, Schopflocher D, C H. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified Deplhi technique. *Methodology Paper.* Edmonton AB: Institute of Health Economics, 2012.

## 9 Appendix

### 9.1 Suchstrategien

*Tabelle 9.1-1: Search strategy for PubMed®*

Database: PubMed® No restrictions Date of search: January 14, 2015	
(„Absorbable implants“[Mesh] OR „bioprosthesis“[Mesh] OR ((bioabsorbable OR biodegradable) AND „Stents“[Mesh])) AND („Esophageal Stenosis“[Mesh] OR „Esophageal achalasia“[Mesh] OR „esophageal spasm, diffuse“[Mesh] OR ((„Constriction, Pathologic“[Mesh] OR obstruction OR dyskinesia OR dysphagia OR stricture OR stenosis) AND „Esophagus“[Mesh]))	63

*Tabelle 9.1-2: Search strategy for Embase™*

Database: Embase™ No restrictions Date of search: January 14, 2015	
((absorbable AND ('implants'/exp OR implants) OR 'bioprosthesis'/exp OR bioprosthesis OR (bioabsorbable OR biodegradable AND ('stents'/exp OR stents)) AND (oesophageal AND ('stenosis'/exp OR stenosis) OR oesophageal AND ('achalasia'/exp OR achalasia) OR oesophageal AND ('spasm'/exp OR spasm) AND diffuse OR ('constriction'/exp OR constriction AND pathologic OR 'obstruction'/exp OR obstruction OR 'dyskinesia'/exp OR dyskinesia OR 'dysphagia'/exp OR dysphagia OR stricture OR 'stenosis'/exp OR stenosis AND ('oesophagus'/exp OR oesophagus)))	136

*Tabelle 9.1-3: Search strategy for Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases*

Databases: Cochrane, DARE, HTA, NHS-EED No restrictions Date of search: January 14, 2015	
(„Absorbable implants“ OR „bioprosthesis“ OR ((bioabsorbable OR biodegradable) AND „Stents“)) AND („Esophageal Stenosis“ OR Oesophageal Stenosis) OR („Esophageal achalasia“ OR „Oesophageal achalasia“) OR („Esophageal spasm“ OR „Oesophageal spasm“) OR ((„Constriction OR obstruction OR dyskinesia OR dysphagia OR stricture OR stenosis) AND („Esophagus“ OR „Oesophagus“))	18

*Tabelle 9.1-4: Search strategy for Clinical Trials*

Databases: ISRCTN, NIH ClinicalTrials, WHO International Clinical Trials Registry Platform No restrictions Date of search: January 15, 2015	
Biodegradable stent, absorbable stent, degradable stent	1

## 9.2 HTA Core Model<sup>®</sup> Assessment Elements

Tabelle 9.2-1: HTA Core Model<sup>®</sup> Assessment Elements

Element ID	Research question
B0001	What is the technology and the comparator(s)?
A0020	For which indications has the technology received marketing authorisation or CE marking?
B0002	What is the claimed benefit of the technology in relation to the comparators?
B0004	Who administers the technology and the comparators and in what context and level of care are they provided?
B0005	In what context and level of care are biodegradable oesophageal stents and the comparators used?
B0008	What kind of special premises are needed to use the technology and the comparator(s)?
B0009	What supplies are needed for the technology and the comparator (s)?
A0021	What is the reimbursement status of the technology/comparator?
A0001	For which health conditions and populations, and for what purposes, are biodegradable oesophageal stents used?
A0002	What is the disease or health condition in the scope of this assessment?
A0003	What are the known risk factors for the disease or health condition?
A0004	What is the natural course of the disease or health condition?
A0005	What are the symptoms and the burden of disease or health condition for the patient?
A0024	How is the disease or health condition currently diagnosed according to published guidelines and in practice?
A0025	How is the disease or health condition currently managed according to published guidelines and in practice?
A0007	What is the target population of this assessment?
D0001	What is the expected beneficial effect of biodegradable oesophageal stents on overall mortality?
D0002	What is the expected beneficial effect of biodegradable oesophageal stents on the disease-specific mortality?
D0003	What is the expected beneficial effect of biodegradable oesophageal stents on the mortality due to causes other than the target disease?
D0005	How does the technology affect symptoms and findings (severity, frequency) of the disease or health condition?
D0011	What is the effect of the technology on patients' body functions?
D0012	What is the effect of the technology on generic health-related quality of life?
D0013	What is the effect of the technology on disease-specific quality of life?
D0017	Was the use of the technology worthwhile?
D0023	How do biodegradable oesophageal stents modify the need for other technologies and use of resources?
C0008	How safe is the technology in comparison to the comparator(s)?
C0001	What are the adverse events in patients with a biodegradable stent?
C0004	How does the frequency or severity of harms change over time or in different settings?
C0005	What are the susceptible patient groups that are more likely to be harmed through the use of the technology?
C0007	Are the technology and comparator(s) associated with user-dependent harms?



## 9.3 Evidence tables of individual studies included for clinical effectiveness and safety

Table 9.3-1: Characteristics of comparative studies

Study	Dhar 2014 [5]	Canena 2012 [6]	Van Boeckel 2011 [7]
Country	UK	Portugal	The Netherlands
Sponsor	Supported by NIHR under its Research for Patient Benefit Programme (PB-PG-1208-17025)	J Canena is consultant for Boston Scientific Corp. (USA) but not receive any financial arrangement	PD Siersema serves as advisor to Boston Scientific Corp. (USA) and receives research support from Cook Medical Ltd. (Ireland)
Intervention/Product	SX-ELLA Stent Oesophageal Degradable	SX-ELLA Stent Oesophageal Degradable	SX-ELLA Stent Oesophageal Degradable
Comparator	Endoscopic dilation using CRE <sup>®</sup> balloon (Boston Scientific)	SEPS: Polyflex <sup>™</sup> (Boston Scientific) FCSEMS: Wallflex stent <sup>™</sup> (Boston Scientific)	SEPS: Polyflex <sup>™</sup> (Boston Scientific)
Study design	Multicentre randomised controlled trial	Multicentre prospective cohort study	Unicentre prospective cohort study
Number of pts	OBS: 9 Dilation: 6	OBS: 10 SEPS: 10 FCSEMS: 10	OBS: 18 SEPS: 20
In-/Exclusion criteria	Inclusion criteria: confirmed diagnosis of BOS; aged 18-85 years; at least 1 previous oesophageal dilation. Exclusion criteria: upper oesophageal sphincter within 2 cm of the stenosis; pregnancy or not taking appropriate contraception; receiving anti-coagulants; oesophageal cancer (previous or current) or terminal disease; lack capacity or illness inhibiting participation in the view of the recruiting clinician.	Inclusion criteria: RRBOS defined as: no inflammation at the stenosis site, inability to achieve a diameter of 14 mm over 5 dilations at 2-week interval, or to maintain for 4 weeks once 14 mm diameter is achieved. Exclusion criteria: Oesophageal fistulas or leaks, malignancy suspicion and upper oesophageal sphincter within 3 cm of the stenosis.	Inclusion criteria: RRBOS defined as: biopsy-proven benign stenosis, minor or no inflammation at the stenosis site, inability to achieve or maintain a diameter of 14 mm despite dilation every 2 to 4 weeks. Exclusion criteria: malignancy suspicion, Barret oesophagus, dysmotility disorder, fistulae or leak, unfit for endoscopy.
Age of pts in years: mean (range)	OBS: 62.7 (40-78) Dilation: 63.8 (54-74)	OBS: 57.2 (42-79) SEPS: 52.7 (28-67) FCSEMS: 50.7 (27-78)	OBS: median 61 (24-80) SEPS: median 63 (27-79)
Sex of pts (M/F) in %	OBS: 89/11 Dilation: 83/17	OBS: 40/60 SEPS: 50/50 FCSEMS: 70/30	OBS: 56/44 SEPS: 65/35
Stenoses etiology in n (%)	N/A	OBS: Peptic 3 (30); caustic ingestion 1 (10), Post-surgical 6 (60) SEPS: Peptic 1 (10); radiotherapy 2 (20); caustic ingestion 1 (10), Post-surgical 4 (40); idiopathic 2 (20) FCSEMS: Peptic 3 (30); caustic ingestion 1 (10), Post-surgical 3 (30); idiopathic 3 (30)	OBS: Peptic 6 (33); anastomotic 5 (27); radiotherapy 2 (11); caustic ingestion 2 (11); following multiple stents 1 (6); following ischemic oesophagitis 1 (6); unknown 1 (6) SEPS: Peptic 1 (5); anastomotic 8 (40); radiotherapy 5 (25); caustic 4 (20); following ischemic oesophagitis 1 (5); pill-induced 1 (5)

Study	Dhar 2014 [5]	Canena 2012 [6]	Van Boeckel 2011 [7]
Oesophagus location of the stenoses in n (%)	N/A	OBS: lower 4 (40), anastomotic 6 (60) SEPS: mid 2 (20), lower 4 (40), anastomotic 4 (40) FCSEMS: Upper 2 (20), mid 2 (20), lower 3 (30), anastomotic 3 (30)	N/A
Stenoses length in cm: mean (range)	OBS: 3.5 (2-5) Dilation: 4 (2-6)	OBS: 2.9 (1-8) SEPS: 2.9 (1-5) FCSEMS: 2.8 (1-6)	OBS: 4 (1-9) SEPS: 3 (1-6)
Baseline dysphagia score (Mellow score 0-4): mean (SD)	OBS: 2.0 (1.2) Dilation: 1.83 (0.98) P = 0.776	OBS: 2.8 (0.42) SEPS: 2.8 (0.42) FCSEMS: 2.7 (0.48) P = 0.84	OBS: median 3 SEPS: median 3
Dilations per patient before intervention: mean (SD)	12 months before: OBS: 1.9 (1.8); Dilation: 1.2 (0.8) (p = 0.607) Before (ever): OBS: 6.2 (5.1); Dilation: 3.2 (2.3) (p = 0.224)	N/A	N/A
Baseline health related quality of life: mean (SD)	EQ5D: OBS: 0.69 (0.24); Dilation: 0.69 (0.31) (p = 0.955)	N/A	N/A
Time for stent degradation	N/A	At the 3-months endoscopy stents were almost dissolved. At the 6-months endoscopy there were no traces of biodegradable stents	N/A
Follow-up	OBS: 6 months (9 in 9 pts); 12 months (8 in 9 pts) Dilation: 6 months (5 in 6 pts); 12 months (4 in 6 pts)	From stent insertion until at least 8 months follow-up (follow-up started after stent removal, degradation or migration) OBS: Median months 18.5 (range: 11-21) SEPS: Median months 42.7 (range: 16-66) FCSEMS: Median months 10 (range: 8-12)	OBS: median 5.5 months (range: 0.7-18.6) SEPS: median 12.8 months (2.6-30.8)
Loss to follow-up in n (%) patients	OBS: 1 in 9 (11.1) Dilation: 2 in 6 (33.3)	OBS: 0 SEPS: 0 FCSEMS: 0	0
<b>OUTCOMES</b>			
<b>Effectiveness</b>			
Dilations per patient after intervention: mean (SD)	6 m after: OBS: 1.22 (1.39); Dilation: 0.4 (0.55) (p = 0.275) 12 m after: OBS: 1.38 (1.77); Dilation: 0.4 (0.55) (p = 0.385)	OBS: 3 pts (30 %) SEPS: 1 pts (10 %) FCSEMS: 2 pts (20 %)	N/A

Study	Dhar 2014 [5]	Canana 2012 [6]	Van Boeckel 2011 [7]
Number of patients free of dysphagia (score 0-1) after follow-up (%)	N/A	OBS: 3 (30); SEPS: 1 (10); FCSEMS: 4 (40) OBS vs SEPS: p = 0.58; OBS vs FCSEMS: p = 0.64; SEPS vs FCSEMS: p = 0.3	OBS: 6 (33) SEPS: 6 (30) P = 0.83
Dysphagia score (0-4) after intervention: mean (SD)	After 3-6 months: OBS: 1.17 (0.9); Dilation: 0 (0) (p = 0.004) After 3-12 months: OBS: 1.21 (1.08); Dilation: 0 (0) (p = 0.016)	After 4 weeks: OBS: 0.4 (0.52); SEPS: 0.7 (0.48); FCSEMS: 0.5 (0.53) (p = 0.4) After median follow up of 18.5 months (OBS), 42.7 months (SEPS) and 10 months (FCSEMS): OBS: 2.0 (0.82); SEPS: 2.4 (1.26); FCSEMS: 1.6 (1.26) (p = 0.23)	After 4 weeks: OBS: median 0.0 SEPS: median 0.0 (p = 0.91)
Time to recurrent dysphagia: HR: Hazard Ratio (95 % CI)	N/A	SEPS vs OBS: HR= 1.34 (0.50-3.58) SEPS vs FCSEMS: HR= 1.6 (0.58-4.41) OBS vs FCSEMS: HR= 1.15 (0.39-3.41)	N/A
Oesophageal lumen patency (before- after intervention)	N/A	N/A	N/A
Reduction of pain before/after stent	N/A	N/A	N/A
Overall mortality in n (%)	OBS: 0 (0) Dilation: 0 (0)	OBS: 0 (0) SEPS: 0 (0) FCSEMS: 0(0)	OBS: 0 SEPS: 0
Disease related mortality in n (%)	OBS: 0 (0) Dilation: 0 (0)	OBS: 0 (0) SEPS: 0 (0) FCSEMS: 0(0)	OBS: 0 SEPS: 0
Health-related quality of life: mean QALY (SD)	After 6 months: EQ5D: OBS: 0.35 (0.1); Dilation: 0.34 (0.16) (p = 1) After 12 months: EQ5D: OBS: 0.66 (0.23); Dilation: 0.64 (0.42) (p = 0.927) After 6 months: EQVAS: OBS: 0.32 (0.09); Dilation: 0.36 (0.09) (p = 0.364) After 12 months: EQVAS: OBS: 0.67 (0.21); Dilation: 0.73 (0.2) (p = 0.648)	N/A	N/A
Time to re-intervention (dilation, re-stenting, ...)	N/A	N/A	N/A

Study	Dhar 2014 [5]	Canena 2012 [6]	Van Boeckel 2011 [7]
<b>Safety</b>			
Intervention failed in n (%)	OBS: 0 Dilation: 0	OBS: 0 SEPS: 0 FCSEMS: 0	OBS: 2 (11) SEPS: 1 (5) (p = 0.49)
Total AEs (mean per patient)	OBS: 4.9 Dilation: 1 (p = 0.001)	OBS: 0.7 SEPS: 0.9 FCSEMS: 0.6 (p = 0.38)	OBS: 0.8 SEPS: 0.4
Serious AEs (in n patients)	OBS: Mean per patient: 1.8 (acute pancreatitis 1; severe pain 2; severe dysphagia 2). Dilation: 0 (p = 0.026)	OBS: Mean per patient: 0.2 (Hemorrhage 1, Severe chest pain 1) SEPS: 0 FCSEMS: 0	OBS: Mean per patient 0.2 (hemorrhage 2; retrosternal pain 2) SEPS: Mean per patient: 0.1 (p = 0.3) (hemorrhage 1; perforation 1)
Minor AEs (in n patients)	OBS: Mean per patient: 2.8 (bleeding 3; cough 1; constipation 1; diverticulosis 1; dry mouth 1, foul taste 1; oesophageal candidiasis 1; dysphagia 5; hiccups 1; hyperglycemia 2; insomnia 1; pain 5; vomiting 1; reflux 1) Dilation: Mean per patient: 0.5 (dysphagia 2; oesophageal spasm 1)	OBS: Mean per patient: 0.5 (stent migration 2; hyperplastic tissue: 3) SEPS: Mean per patient: 0.9 (stent migration 6; reflux 1; chest pain 2) FCSEMS: Mean per patient: 0.6 (stent migration 3; globus sensation 1; reflux 1; chest pain 1)	OBS: Mean per patient: 0.6 (Nausea, vomiting 2; reflux 1; stent migration 4; food bolus obstruction 2; hyperplastic tissue 2) SEPS: Mean per patient: 0.3 (nausea, vomiting 1; stent migration 5)
Unexpected re-interventions: mean per patient (SD)	<i>Additional procedures:</i> 6 m after: OBS: 3.22 (2.91); Dilation: 0.8 (1.1) (p = 0.127) 12 m after: OBS: 4.13 (3.87); Dilation: 1.2 (0.84) (p = 0.165) <i>Endoscopic procedures:</i> 6 m after: OBS: 0.33 (0.71); Dilation: 0 (0) (p = 0.505) 12 m after: OBS: 0.63 (1.06); Dilation: 0 (0) (p = 0.417) <i>Balloon procedures:</i> 6 m after: OBS: 1.22 (1.39); Dilation: 0.4 8 (0.55) (p = 0.275) 12 m after: OBS: 1.38 (1.77); Dilation: 0.4 (0.55) (p = 0.385) <i>Endoscopies:</i> 6 m after: OBS: 1.67 (1.5); Dilation: 0.4 (0.55) (p = 0.107) 12 m after: OBS: 2.13 (1.89); Dilation: 0.8 (0.45) (p = 0.203)	OBS: 1.3 SEPS: 2.4 FCSEMS: 1.3 (p = 0.24 Kruskal-Wallis test) (p < 0.05 Poisson regression)	OBS 0.9 SEPS: 1.05 Mean number of re-interventions per stent placed: OBS 0.8 (0.6); SEPS 1.3 (0.4) (p = 0.03)
Procedure-related mortality in n (%)	OBS: 0 Dilation: 0	OBS: 0 SEPS: 0 FCSEMS: 0	OBS: 0 SEPS: 0

Abbreviations: AE = adverse events; EQ5D = EuroQol 5 Dimensions; EQVAS = EuroQol Visual Analogue Scale; FCSEMS = Fully Covered Self-expandable Metal Stent; HR = Hazard Ratio; m = months; n = number, N/A = Not available; OBS = Oesophageal Biodegradable Stent; pts = patients; QALY = Quality Adjusted Life Years; SD = standard deviation

Tabelle 9.3-2: Characteristics of case series

Study	Repici 2010 [58]	Hirdes 2012 [59]
Country	The Netherlands, Italy	The Netherlands
Sponsor	No sponsor	PD Siersema serves as advisor to Boston Scientific Corp. (USA) and receives research support from Cook Medical Ltd. (Ireland)
Intervention/Product	SX-ELLA Stent Oesophageal Degradable	SX-ELLA Stent Oesophageal Degradable
Comparator	None	None
Study design	Case series	Case series
Number of pts	21	28
In-/Exclusion criteria	Inclusion criteria: RRBOS, defined as: biopsy-proven benign stenosis, absence of inflammation, inability to achieve or maintain a diameter of 14 mm despite dilation every 2 to 4 weeks. Exclusion criteria: malignancy suspicion, Barret oesophagus, dysmotility disorder, fistulae or leak, unfit for endoscopy	Inclusion criteria: Refractory benign oesophageal stenosis defined as: Kochman dysphagia score $\geq 2$ , inability to achieve a 14 mm diameter within 5 sessions at 2-weekly intervals. Exclusion criteria: malignancy suspicion, motility disorder, fistula or leak, or inflammation, unfit for endoscopy
Age of pts in years: mean (range)	59 (SD: 17)	Median 58 (22-88)
Sex of pts (M/F) in %	52/48	54/46
Stenoses etiology in n (%)	Peptic 7 (33); anastomotic 5 (24); radiotherapy 5 (24); caustic ingestion 4 (19), Boerhaave syndrome 1 (5); idiopathic 1 (5)	Peptic 9 (32), anastomosis 7 (25), radiotherapy induced 3 (11), Corrosive 2 (7), Lichen planus 1 (4), Iatrogenic 1 (4), Post ischemic 1 (4), other/unknown 4 (14)
Oesophagus location of the stenoses in n (%)	Distal 8 (38), mid 10 (47), proximal 3 (15)	Proximal 7 (25), Mid 7 (25), Distal 14 (50)
Stenoses length in cm: mean (SD)	3 (1)	3.9 (1.2)
Baseline dysphagia score (Mellow score 0-4): mean (SD)	3.30 (0.47)	Median 3 (range: 2-4)
Dilations per patient before intervention	Mean per patient month: 2.25	> 10 dilations n 20 (%: 71) > 10 dilations±previous stents n 8 (%: 29)
Time for stent degradation	Weeks range: 13.5-27	
Follow-up	Median 12.4 months (range 5.8-20.5)	Median 21 months (range: 0.7-37.4)
Loss to follow-up in n (%) patients	1 in 21 (4.8)	5 in 28 (22.7)

Study	Repici 2010 [58]	Hirdes 2012 [59]
<b>OUTCOMES</b>		
<b>Effectiveness</b>		
Dilations per patient after intervention	Mean per patient month: 0.8	N/A
Number of patients free of dysphagia (score 0-1) after follow-up (%)	8 (40)	7 (25)
Dysphagia score(0-4) after stenting: mean (SD)	2.05 (1.15)	N/A
Time to recurrent dysphagia since stent placement: mean weeks (SD)	19.4 (4.7). Range 7-42	Median days 90 (range: 14-618)
Oesophageal lumen patency before stent placement and after stent degradation	N/A	N/A
Reduction of pain before/after stent	N/A	N/A
Overall mortality in n (%)	1 (4.8)	5 (22.7)
Disease related mortality in n (%)	0	1 (3.6)
Health-related quality of life	N/A	N/A
Time to re-intervention (dilation, re-stenting, ... )	N/A	N/A
<b>Safety</b>		
Stent technical insertion failed in n (%)	0	2 (7)
Total AEs (mean per patient)	0.3	0.5
Serious AEs (in n patients)	Mean per patient: 0.05 (Severe pain 1)	Mean per patient: 0.39 (retrosternal pain, vomiting 4; retrosternal pain 2; bleeding 2; fever, nausea, vomiting 1; hematemesis, nausea 1; aspiration pneumonia 1)
Minor AEs (in n patients)	Mean per patient: 0.29 (stent migration 2; hyperplastic tissue 1, bleeding 1; moderate pain 2)	Mean per patient: 0.14 (retrosternal pain 2; reflux 1; vomiting 1; stent migration 3)
Unexpected re-interventions (in n patients)	Mean per patient: 0.1 (second stent implantation because of stent migration 1; dilation because of stent migration 1)	Mean per patient: 0.82 (second stent implantation 13; third stent implantation 7; endoscopy 2; blood transfusion 1)
Procedure-related mortality	0	0

Abbreviations: AE = adverse events; OBS = Oesophageal Biodegradable Stent; FCSEMS = Fully Covered Self-expandable Metal Stent; n = number; N/A = Not available; pts = patients; SD = standard deviation

## 9.4 List of ongoing and planned studies

*Tabelle 9.4-1: List of ongoing studies with oesophageal biodegradable stents for refractory or recurrent benign oesophageal stenosis*

Study Identifier	Time	Study type	Number of patients	Intervention	Comparator	Patient population	Primary endpoints
NCT01337206 DESTINY – SX ELLA Oesophageal Degradable BD Stent System Sponsor: Cook Medical	2012 January- 2015 January (Final data collection date for primary outcome measure)	Multicentre RCT, parallel assignment, open label	66	Oesophageal stenting with ELLA Biodegradable stent	Oesophageal Standard Dilations (Bougie Dilation, Balloon Dilation)	Recurrent benign oesophageal stricture due to all causes  Over 18 years old	Average number of dilations per patient within 3-6 months following stent placement

*List of ongoing and planned studies*

## 9.5 Risk of bias tables

Fallserien wurden mit der IHE 18-criteria Checklist [28] beurteilt. Das Bias- Risiko auf Outcome Level wurde anhand des Cochrane risk of bias Tool eingeschätzt.

*Tabelle 9.5-1: Risk of bias table for RCT. Cochrane quality assessment tool*

Study: Dhar 2014 [5]		
Bias	Author's judgment	Support for judgment
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	The random sequence generation was appropriate (web-based stratified by hospital site with a block size of four, allocating patients in a 1:1 ratio).
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The recruiting clinician was blinded. To ensure concealment of allocation the recruiting clinician provided patient details before allocation was disclosed
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Clinicians and patients were not blinded
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	The observer was blinded
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	The authors do not describe the reasons for exclusion of 35 patients. Lost to follow-up: OBS group 1 in 9 patients, dilation group 2 in 6. Sensitivity analysis was performed to assess impact of missing values
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	No selective reporting was detected when the manuscript was compared with the trial protocol

Study: Dhar 2014 [5]		
Bias	Author's judgment	Support for judgment
Other bias	High risk	<p>The comparability between groups is not warranted. We found the following risk of bias regarding comparability between groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Very small sample size</li> <li>✦ Dilations. In the RCT, according to the number of previous dilations required by the patients, the OBS group included more severe patients than the dilation group. The mean number of dilations was 6.2 (5.1 SD) in the OBS group; and 3.2 (2.3 SD) in the dilation group. High variance in the standard deviation but also in the range. The OBS group included patients with a range between 1 dilation and 16; and the dilation group between 1 and 6.</li> <li>✦ Comorbidities: The number of comorbidities was different between groups, counting 15 in the dilation group and 23 in the OBS group. The authors reported the statistical difference in comorbidities but only for each comorbidity individually. They did not provide a statistical analysis for ascertain differences in comorbidities globally between groups.</li> <li>✦ Concomitant medication: The statistical difference was not analysed but table 6 shows important differences.</li> <li>✦ The RCT does not describe the etiology and the location of the stenoses. Potential differences between groups in the etiology could explain differences in the response to the intervention.</li> </ul> <p>In addition several ambiguities were detected in the RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✦ The mean dysphagia score at 3 months in the dilation group is 0.25 (figure 2), however the table 3 reported for the same group a dysphagia score of 0 (range 0 to 0) at 3 and 6 months and for 3, 6 and 12 months. One of these results must be wrong.</li> <li>✦ The headlines in tables 5 and 6 mention the number of patients but they do not correspond with the rest of the manuscript. This was clarified with the authors, who said that the correct numbers are: „Endoscopic balloon dilation: 6; Biodegradable stent: 9.</li> <li>✦ The article reported that the luminal diameter of the oesophagus at endoscopy prior to the intervention in the OBS groups ranged from 6 to 80 mm. A diameter of 80 mm before the stent insertion is malpractice or a mistake.</li> </ul>



Tabelle 9.5-2: Risk of bias table for observational studies. Newcastle-Ottawa scale for quality assessment of cohort studies

Study: Van Boeckel 2011 [7]		
Bias	Author's judgment	Support for judgment
Representativeness of the exposed cohort	Low risk	No suspicion of limited representativeness of the exposed cohort
Selection of the non-exposed cohort	High risk	There are differences between the cohorts. The cohorts were not simultaneously enrolled, with the control group being a historic control. SEPS was used first by all the centres, and OBS was used there after. Then, once the centre began using OBS, all new patients received BOS.
Ascertainment of exposure	Low risk	Doubtless exposure
Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Low risk	No bias suspicion
Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	High risk	There is <i>no</i> control for confounding factors
Assessment of outcome	Low risk	No bias suspicion
Was follow-up long enough for outcomes to occur	Low risk	The follow up was enough long. Median follow up in days: BOS: 166; SEPS: 385
Adequacy of follow-up of cohorts	Low risk	No loss to follow-up
Study: Canena 2012 [6]		
Bias	Author's judgment	Support for judgment
Representativeness of the exposed cohort	Low risk	No suspicion of limited representativeness of the exposed cohort
Selection of the non-exposed cohort	High risk	There are differences between the cohorts. The cohorts were simultaneously enrolled. The stent used was chosen accordingly with the practice at that time in the participating centre.
Ascertainment of exposure	Low risk	Doubtless exposure
Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Low risk	No bias suspicion
Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	High risk	There is control for relevant factors but the follow-up was longer for the SEPS group than for the other 2 groups. Median follow-up was: 18.5 months (OBS), 10 months (FCSEMS) and 42.7 months (SEPS)
Assessment of outcome	Low risk	No bias suspicion
Was follow-up long enough for outcomes to occur (0-1)	Low risk	The follow up was enough long. Median follow-up was: 18.5 months (OBS), 10 months (FCSEMS) and 42.7 months (SEPS)
Adequacy of follow up of cohorts	Low risk	No loss to follow-up

Tabelle 9.5-3: Quality assessment of the case series

Criterion (Yes/No)	Repici 2010 [58]	Hirdes 2012 [59]
<b>STUDY OBJECTIVE</b>		
Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly stated in the abstract, introduction or methods section?	Yes	Yes
<b>STUDY POPULATION</b>		
Are the characteristics of the participants included in the study described?	Yes	Yes
Were the cases collected in more than one centre?	Yes	No
Are the eligibility criteria (inclusion and exclusion criteria) to entry the study explicit and appropriate?	Yes	Yes
Were participants recruited consecutively?	Yes	Yes
Did participants enter the study at a similar point in the disease?	Yes	Yes
<b>INTERVENTION AND CO-INTERVENTION</b>		
Was the intervention clearly described in the study?	Yes	Yes
Were additional interventions (co-interventions) clearly reported in the study?	Yes	No
<b>OUTCOME MEASUREMENT</b>		
Are the outcome measures clearly defined in the introduction or methodology section?	Yes	Yes
Were relevant outcomes appropriately measured with objective and/or subjective methods?	Yes	No
Were outcomes measured before and after intervention?	Yes	No
<b>STATISTICAL ANALYSIS</b>		
Were the statistical tests used to assess the relevant outcomes appropriate?	Yes	Yes
<b>RESULTS AND CONCLUSIONS</b>		
Was the length of follow-up reported?	Yes	Yes
Was the lost to follow-up reported?	Yes	Yes
Does the study provide estimates of the random variability in the data analysis of relevant outcomes?	No	No
Are adverse events reported?	Yes	Yes
Are the conclusions of the study supported by results?	Yes	Yes
<b>COMPETING INTEREST AND SOURCE OF SUPPORT</b>		
Are both competing interest and source of support for the study reported?	Yes	Yes
<b>TOTAL PUNCTUATION (0-18)</b>	17/18	13/18

## 9.6 Applicability tables

*Tabelle 9.6-1: Summary table characterising the applicability of a body of studies*

Domain	Description of applicability of evidence
Population	The number of patients included in the comparative studies is too small to estimate precise results. The enrolled cohorts included between 6 and 20 patients. Each of the 3 comparative studies applied a different definition for refractory and recurrent oesophageal stenosis. This resulted in an heterogeneous population
Intervention	The intervention described is consistent with the routine use of Oesophageal Biodegradable Stents in Europe. All the selected studies inserted the same device SX-ELLA Stent Oesophageal Degradable.
Comparators	The considered comparators are appropriate. The oesophageal dilation procedures, as bougie and balloon dilation, are most commonly used in routine practice, although SEPS and FCSEMS are also an acceptable alternative.
Outcomes	The studies reported dysphagia scores at specific points in time, but none of the studies analysed the reduction in dysphagia score before vs after the intervention. The dysphagia recurrence risk was measured for the comparison of OBS with SEPS and OBS with FCSEMS. However, the quality of evidence was very low and was affected by imprecision.
Setting	Only 3 comparative studies were identified. They included a very limited number of patients. One of the studies is a cohort study including overall 38 patients, which was performed in a single centre located in The Netherlands. The other study is a cohort study with 10 patients in each of 3 groups that was performed in 4 Portuguese centres. In the RCT 17 patients were recruited in several British centres, but the authors do not specify the centres. The surgeon's technical expertise is relevant to determine effectiveness and safety results. The device is being introduced as a new treatment method in European hospitals, so the learning curve could improve the current results in the future.