

Behandling med duodenal-jejunal bypass-sleeve ved svær overvægt

Ulrich Rohde^{1,2}, Silas Gylwin¹, Peter Vilmann³, Steffen Ulrik Friis¹, Ebbe Langholz¹, Tina Vilsbøll¹ & Filip Krag Knop^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Diabetologisk Forskningsenhed, Medicinsk Afdeling F, Gentofte Hospital
2) Biomedicinsk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
3) Gastroenheden, Herlev Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V01140053

På verdensplan er der ca. 500 mio. svært overvægtige/adipøse (*body mass index* (BMI) ≥ 30 kg/m²) [1]. Den eksplosive vækst af patienter med svær overvægt skyldes øget gennemsnitslevetid, nedsat fysisk aktivitet og for højt kalorieindtag som følge af ubegrænset adgang til kalorier. Ifølge Sundhedsstyrelsen er 47% af den voksne befolkning i Danmark overvægtige (BMI ≥ 25 kg/m²), og omkring 13% er adipøse [2]. Adipositas er en stærk og uafhængig risikofaktor for udvikling af type 2-diabetes samt hjerte-kar-sygdom og er associeret med signifikant øget dødelighed. Tillige øger adipositas risikoen for en række andre sygdomme herunder bevægeapparatslidelser, cancer, depression samt andre psykiske lidelser og reducerer således ikke kun den tid, man har at leve i, men også livskvaliteten i den forkortede levetid. Adipositas har ulykkelige sociale og psykologiske konsekvenser for det enkelte individ, og økonomisk set er fedmeepidemien en tikkende bombe under det offentlige sundhedsvæsen [3]. På trods af intensiv forskning inden for forebyggelse og medicinsk behandling af adipositas er antallet af personer, som lider af overvægt og fedme, igennem de seneste 50 år kun steget [1]. I de seneste årtier har adipositas-kirurgi vist sig at være effektiv, men operationerne er typisk irreversible og associeret med ikke uvæsentlige komplikationer [4].

BEHANDLING AF ADIPOSITAS

Effekten på adipositas af livsstilsbehandling i form af diæt og fysisk aktivitet har på langt sigt vist sig at være beskeden [5], men er fortsat anbefalet som førstelinjebehandling i Danmark. Dette beror bl.a. på, at der kun eksisterer få medikamentelle behandlinger, og at disse er associeret med væsentlige bivirkninger

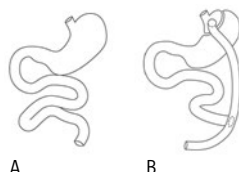
og kun har ringe klinisk effekt. Det centralstimulerende anoreksikum amfepramon er godkendt som adjuverende behandling til patienter, der ikke har tabt sig ved livsstilsændring. Der foreligger kun få korttidsstudier med amfepramon, hvor det placebofratrunkne væggtab andrager 3-6 kg [6]. Over 10% af de patienter, der er blevet behandlet med amfepramon, har haft bivirkninger i form af psykiske ændringer (fra depression over eufomani til psykoser) [6]. Ud over amfepramon findes der orlistat, der hæmmer pancreas' lipaser med fedtmalabsorption til følge [7]. Dette afstedkommer væggtab på 2,9 kg efter et års behandling (sammenlignet med placebo) [8]. Ud over malabsorptionstilstande er behandlingen hyppigt associeret med influenzalignende symptomer, abdominalsmerter, fedtet, tynd afføring, olielignende småsivning fra rectum og fækal inkontinens. Således er den tilgængelige farmakologiske behandling af adipositas associeret med uheldige bivirkninger og relativt ringe kliniske effekter. Fedmekirurgi har derimod vist sig at være effektiv. Endvidere har det vist sig, at flere af de typisk anvendte fedmeoperationer forbedrer glukosehomøostasen hos patienter med glukoseintolerans. Således får en stor andel af de opererede patienter med type 2-diabetes remission af deres diabetes [4]. Herudover forbedres adskillige andre faktorer i patienternes kardiovaskulære risikoprofil, og den øgede dødelighed reduceres [9]. I Danmark kan 25-60-årige patienter med et BMI > 50 kg/m² eller BMI > 35 kg/m² ledsaget af komplikationer, der kan forbedres ved fedmekirurgi (f.eks. type 2-diabetes, søvnapnø, hypertension, polycystisk ovariesyndrom eller osteoartrose i knæ/hofter), henvises til vurdering med henblik på kirurgisk behandling i offentligt regi.

ROUX-EN-Y-GASTRISK BYPASS – DET HYPPIGST ANVENDTE FEDMEKIRURGISKE INDGREG I DANMARK

Ved Roux-en-Y-gastrisk bypass (RYGB) ændres fødens vej gennem mave-tarm-kanalen, så den proksimale del af tyndtarmen bypasses (Figur 1). RYGB er associeret med betydeligt væggtab [4, 10], som typisk stabiliseres 1,5-2 år efter operationen [4]. Langtidsstudier af op til 20 års varighed tyder på vedvarende effekt [11]. Endvidere ses der typisk forbedring og i mange tilfælde normalisering af glukosestofskiftet

FIGUR 1

Normal gastrointestinal anatomi (A) og anatomien efter Roux-en-Y-gastrisk bypass (B).



hos patienter med type 2-diabetes. Afhængigt af definitionen er der rapporteret om remissionsrater på mellem 40% [12] og 80% [10]. Trods de kort- og langsigtede fordele ved RYGB er indgrebet forbundet med komplikationer (i randomiserede studier fik > 20% af de RYGB-behandlede patienter komplikationer [4]), der kan være irreversible og potentielt dødelige. I en metaanalyse fra 2004 rapporteredes der om en 30-dagesmortalitet på 0,5% [10], og i en nyere metaanalyse var 30-dagesmortaliteten i randomiserede studier og observationelle studier opgjort til henholdsvis 0,08% og 0,38% [4]. I Danmark var dødeligheden i perioden 2006-2011 på samme niveau, 0,49% [13]. På kort sigt er tromboemboliske samt hjerte- og lungekomplikationer de hyppigste dødsårsager efter RYGB [14]. Herudover er en række kort- og langtidskomplikationer i form af anastomose-lækage, blødning, infektion, tarmobstruktion, herniering, *dumping*-syndrom og hypoglykæmi samt malabsorption af mikro- og makronæringsstoffer associeret med RYGB [4, 13-15]. Så på trods af de signifikante kliniske effekter af RYGB synes der fortsat at være behov for udvikling af og forbedringer inden for moderne adipositas kirurgi, og mindre invasive og reversible procedurer til behandling af adipositas og de associerede følgesygdomme som f.eks. type 2-diabetes er ønskværdige.

DUODENAL-JEJUNAL BYPASS-SLEEVE

Duodenal-jejunal bypass-sleeve (DJBS) er en ny, minimalt invasiv og fuld reversibel behandlingsmodalitet til svær overvægt med eller uden type 2-diabetes. I 2010 blev EndoBarrier Gastrointestinal Liner godkendt i Europa (CE-mærket) til behandling af overvægt. EndoBarrier Gastrointestinal Liner består af et selvudvidende nikkeltitaniumanker og et 60 cm langt impermeabelt »ærme« lavet af fluoropolymer (Figur 2 og Figur 3). EndoBarrier Gastrointestinal Liner, der er åben i begge ender, placeres ved hjælp af et gastroskop samt et *over the wire*-system i den proximale del af tyndtarmen (Figur 4). Proceduren kan foretages under propofol sedering, og ukomplicerede anlæggelser tager ca. 20 minutter. Det selvudvidende anker fikseres til tarmvæggen i bulbus duodeni ved hjælp af små nikkeltitaniumpigge, der borer sig få mm ind i tarmens mucosa [16]. Indtaget føde passerer fra mavesækken videre ned igennem »ærmet« (Figur 4). Fordøjelsessaft fra pancreas og galde udskilles naturligt til tarmen og løber videre ned imellem »ærmet« og tarmvæggen. Ved den distale ende af »ærmet« ved jejunum blandes den ufordøjede føde med fordøjelsessaft og galde [17]. Producenten af EndoBarrier Gastrointestinal Liner, GI Dynamics Inc., Boston, MA, USA, anbefaler, at DJBS-behandling ledsages af kost-

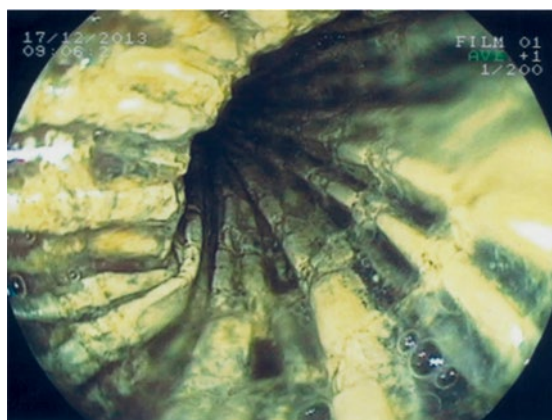
FIGUR 2

Duodenal-jejunal bypass-sleeve (EndoBarrier Gastrointestinal Liner).



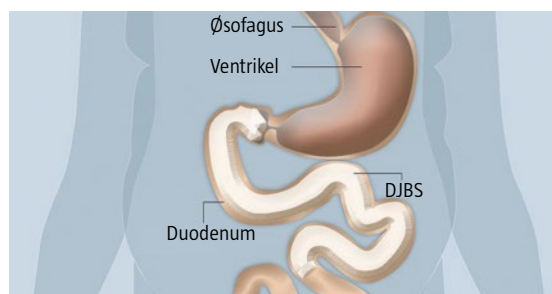
FIGUR 3

Duodenal-jejunal bypass-sleeve (EndoBarrier Gastrointestinal Liner) in situ set via endoskop i bulbus duodeni.



FIGUR 4

Skematisk fremstilling af duodenal-jejunal bypass-sleeve (DJBS) in situ.



vejledning for at optimere effekten og mindske risikoen for komplikationer. Således skal kosten være



TABEL 1

Opgørelse over studievarighed og vægttab for randomiserede kliniske studier samt ikke-randomiserede kliniske studier.

Reference	Studievarighed, uger	Vægttab efter DJBS, kg	Vægttab hos kontrolpersoner, kg
Tarnoff et al, 2009 [18]	12	10,3	2,6
Rodriguez et al, 2009 [19]	24/52 ^a	11,0 (data fra uge 24)	10,5 (data fra uge 24)
Gersin et al, 2010 [17]	12	8,2	2,0
Schouten et al, 2010 [20]	12/24 ^b	19,0 ^{c,d}	6,9 ^{c,d}
Rodriguez-Grunert et al, 2008 [21]	12	10,2	–
Escalona et al, 2010 [22]	12	16,7	–
de Moura et al, 2012 [23]	52	35,5 ^a	–
Escalona et al, 2012 [24]	52	22,1	–
Cohen et al, 2013 [25]	52	6,5	–
de Jonge et al, 2013 [26]	24	12,7	–

DJBS = duodenal jejunal bypass-sleeve.

a) Kontrolgruppen udgik efter 24 uger.

b) Kontrolgruppen udgik efter 12 uger.

c) Opgjort i *excess weight loss* (absolut vægttab er ikke rapporteret).

d) Data rapporteret fra uge 12, idet kontrolgruppen udgik efter 12 uger.

flydende i den første uge efter anlæggelsen af DJBS, pureret i uge to og derefter bestå af en normal sund kost med fravalg af trevlede fødevarer som f.eks. asparges og rabarber. Efter 12 måneder (eller før hvis patienten ønsker det, f.eks. ved bivirkninger) fjernes EndoBarrier Gastrointestinal Liner endoskopisk. Dette sker under propofolsedering ved hjælp af en beskyttelseshætte til det sammenklappelige anker.

Der er publiceret fire randomiserede kliniske studier, hvor man vurderer DJBS-behandling. Varigheden af studierne varierer fra 12 til 52 uger (Tabel 1). I én undersøgelse blev 47 overvægtige personer randomiseret til DJBS + diæt (n = 21) eller sham + diæt (n = 26). Blandt de patienter, som fuldførte studiet (62% af de DJBS-behandlede og 92% af de sham-behandlede), sås vægttab på henholdsvis 11,9% og 2,7% af overvægten, hvilket svarer til 8,2 kg og 2,0 kg [17]. I et andet randomiseret studie blev 25 patienter DJBS-behandlet og 14 diætbehandlet (80% af de DJBS-behandlede og 71% diætbehandlede gennemførte 12 ugers behandling). De DJBS-behandlede tabte 22% af deres overvægt imod 5% hos kontrolpersonerne, svarende til henholdsvis 10,3 kg og 2,6 kg [18]. I et tredje studie med en varighed på 24 uger blev 12 patienter randomiseret til DJBS-behandling (83% gennemførte 24 uger) og seks til sham + diætbehandling (67% gennemførte 24 uger). Efter 24 uger havde de to grupper tabt sig henholdsvis 11 kg og 10 kg [19]. I et fjerde studie blev 26 patienter ran-

domiseret til 12 ugers DJBS + diæt og 11 til diæt alene (henholdsvis 92% og 100% gennemførte), de fik vægttab på hhv. 19% og 7% af overvægten [20]. Desuden foreligger der en håndfuld ikke-randomiserede studier, der underbygger vægttabseffekten. I disse studier varierer vægttabet en del (6-22 kg sammenlignet med *baseline*). Studievarigheden i disse undersøgelser varierer fra 12 til 52 uger (Tabel 1).

Selv om der kun foreligger få data om DJBS' effekt på den glykæmiske kontrol (HbA_{1c}) hos overvægtige patienter med type 2-diabetes, synes DJBS at reducere HbA_{1c} hos de behandlede med omkring 0,5 procentpoint efter 12 ugers behandling sammenlignet med kontrolgrupper; dette på trods af reduktion eller endog seponering af antidiabetisk behandling [25]. I et enkelt 52-ugersstudie (uden kontrolgruppe) blev HbA_{1c} reduceret med 2,1 procentpoint sammenlignet med *baseline* [23].

De typiske bivirkninger under behandlingen med DJBS er forbigående mavesmerter, kvalme og opkastning inden for de første to uger. Gastrointestinal blødning, obstruktion og migration af DJBS er rapporteret. Som nævnt er DJBS-behandling reversibel og kan »afbrydes«, når patienten ønsker det. Der ikke er rapporteret om dødsfald i forbindelse med DJBS-behandling.

Der er ikke publiceret data om langtidseffekterne af DJBS, men præliminære data (fra fire ikke-randomiserede studier med 130 patienter og 12 måneders behandling) blev fremlagt ved World Diabetes Congress i december 2013. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 10,5 måneder, og patienterne tabte i gennemsnit 14,2 kg. Herudover fik patienter med type 2-diabetes signifikant reduktion i HbA_{1c} på gennemsnitligt 1,3 procentpoint sammenlignet med *baseline*, og over halvdelen (52%) opnåede HbA_{1c} ≤ 7%. Bivirkningerne var milde eller moderate, af gastrointestinal karakter, og ingen dødsfald blev rapporteret [28].

Der foreligger ikke vægtdata for patienter efter



FAKTABOKS

Duodenal-jejunal bypass-sleeve (Endobarrier Gastrointestinal Liner)

Er CE-mærket og godkendt i Europa til behandling af adipositas med eller uden ledsagende type 2-diabetes.

Består af et selvudvidende »anker« af nikkeltitanium tilkøbt et 60 cm langt polymer-»ærme«, som er åbent i begge ender.

Anlægges nemt og hurtigt under fuld bedøvelse eller propofolsedering ved hjælp af et gastroskop.

Er en fuld reversibel behandling (fjernes enkelt og hurtigt ved hjælp af et gastroskop), som er godkendt til behandling i op til 12 måneder.

fjernelse af DJBS, men upublicerede data fra Escalona et al's studie [24] viser, at vægtøgningen efter fjernelse hos de 22 patienter, der gennemførte 52 ugers behandling var ca. 5 kg efter et halvt år.

På Gentofte Hospital er vi i gang med et forskningsprojekt, hvor vi undersøger de fysiologiske effekter af DJBS for at forstå behandlingens positive effekter på svær overvægt og type 2-diabetes. Ud af indtil videre 17 anlagte DJBS'er er fire blevet fjernet før planlagt tid (én på grund af invaginering med mavesmerter samt kvalme og opkastning til følge og tre på grund af periodevis tilbagevendende mavesmerter). Efter fjernelse af DJBS blev patienterne symptomfrie. De resterende 13 patienter har kun haft forbigående kvalme, enkelte opkastninger og varierende grader af mavesmerter i de første godt 14 dage. Patienterne har indtil videre tabt sig 2,3-16,1 kg efter at have haft DJBS anlagt i 2-6 måneder.

KONKLUSION

Effekten af livsstilsintervention er beskeden og kortvarig, og tilgængelig farmakologisk behandling af adipositas er associeret med uheldige bivirkninger og lille klinisk effekt. RYGB, som er den mest anvendte form for adipositas kirurgi i Danmark, har vist sig at være overbevisende med hensyn til vægttab og remission af type 2-diabetes samt andre følgetilstande. Dog er indgrebet irreversibelt og forbundet med ikke uvæsentlige ulemper og komplikationer samt en 30-dagesmortalitet på op til 0,5%. DJBS er muligvis et endoskopisk alternativ til adipositas kirurgi.

De vægttabsmæssige resultater fra fire randomiserede kliniske studier og seks observationelle studier synes at være lovende, dog mindre end ved f.eks. RYGB. Derimod taler DJBS-procedurens mindre invasive karakter, forbigående bivirkninger og reversible natur for en mulig fremtidig plads som regelret behandlingstilbud i Danmark.

På Gentofte Hospital undersøger vi de fysiologiske ændringer efter DJBS med henblik på at bidrage til den viden, der skal til for at kunne tage stilling til, om denne nye behandlingsform bør indføres i det danske sundhedsvæsen.

KORRESPONDANCE: Filip Krag Knop, Center for Diabetesforskning, Medicinsk Afdeling F, Gentofte Hospital, Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup. E-mail: filipknop@dadlnet.dk

ANTAGET: 22. maj 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 8. september 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. WHO. Obesity and overweight. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ (3. jan 2014).
2. Overvægt. <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/overvaegt> (3. jan 2014).
3. Svær overvægt. www.sum.dk/Aktuelt/Nyheder/Forebyggelse/2007/Maj/~media/Filer%20-%20dokumenter/samfundkons2007.aspx (3. jan 2014).
4. Chang S-H, Stoll CRT, Song J et al. The effectiveness and risks of bariatric sur-

gery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg* 2014;149:275-87.

5. Dansinger ML, Tatsioni A, Wong JB et al. Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Ann Intern Med* 2007;147:41-50.
6. Regenon. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/115> (3. jan 2014).
7. Orlistat »Sandoz«. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/6592>. (3. jan 2014).
8. Li Z, Maglione M, Tu W et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532-46.
9. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
10. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
11. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273:219-34.
12. Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia* 2012;55:1890-901.
13. Kehlet H, Navar L. Komplikationer til fedmekirurgi. www.sum.dk/Sundhed/Sygehusvaesenet/~media/Filer%20-%20dokumenter/Fedmeoperationer/Rapport-for-senkomplikationer-ved-fedmeoperationer-DK-2006-2011.aspx (6. maj 2014).
14. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K et al. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2007;142:621-35.
15. Bal BS, Finelli FC, Shope TR et al. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:544-56.
16. Fishman E, Melanson D, Lampion R et al. A novel endoscopic delivery system for placement of a duodenal-jejunal implant for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *Eng Med Biol Soc* 2008;2501-3.
17. Gersin KS, Rothstein RI, Rosenthal RJ et al. Open-label, sham-controlled trial of an endoscopic duodenojejunal bypass liner for preoperative weight loss in bariatric surgery candidates. *Gastrointest Endosc* 2010;71:976-82.
18. Tarnoff M, Rodriguez L, Escalona A et al. Open label, prospective, randomized controlled trial of an endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve versus low calorie diet for pre-operative weight loss in bariatric surgery. *Surg Endosc* 2009;23:650-6.
19. Rodriguez L, Reyes E, Fagalde P et al. Pilot clinical study of an endoscopic, removable duodenal-jejunal bypass liner for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:725-32.
20. Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND et al. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg* 2010;251:236-43.
21. Rodriguez-Grunert L, Galvao Neto MP, Alamo M et al. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:55-9.
22. Escalona A, Yanez R, Pimentel F et al. Initial human experience with restrictive duodenal-jejunal bypass liner for treatment of morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:126-31.
23. De Moura EGH, Martins BC, Lopes GS et al. Metabolic improvements in obese type 2 diabetes subjects implanted for 1 year with an endoscopically deployed duodenal-jejunal bypass liner. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:183-9.
24. Escalona A, Pimentel F, Sharp A et al. Weight loss and metabolic improvement in morbidly obese subjects implanted for 1 year with an endoscopic duodenal-jejunal bypass liner. *Ann Surg* 2012;255:1080-5.
25. Rohde U. ADA 2013 Abstract: duodenal-jejunal bypass sleeve for obesity and type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis of clinical studies. www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=648a0362-2cc5-4aaa-849d-efc0f5ed13c3&cKey=fe1364c6-76d9-4e6a-bbb4-0a7b-9d15c449&mKey=%7b89918d6d-3018-4EA9-9d4f-71f98a7AE5D%7d (6. jan 2014).
26. Cohen RV, Neto MG, Correa JL et al. A pilot study of the duodenal-jejunal bypass liner in low body mass index type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E279-82.
27. de Jonge C, Rensen SS, Verdam FJ et al. Endoscopic duodenal-jejunal bypass liner rapidly improves type 2 diabetes. *Obes Surg* 2013;23:1354-60.
28. Results of new meta-analysis further demonstrate safety profile and robust efficacy of EndoBarrier therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. www.gidynamics.com/media-press-release.php?id=96 (6. jan 2014).