

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Innere Medizin,  
III. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Tobias B. Huber

## **Sicherheit und Effektivität des EndoBarrier<sup>®</sup>s bei Patienten mit Adipositas und Diabetes mellitus**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Tobias Anton Lamersdorf  
aus Hamburg

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität  
Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. Jens Aberle

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. med. Maximilian Bockhorn

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. med. Franz Rinninger

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Volkskrankheit Adipositas .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Therapiemöglichkeiten der Adipositas .....</b>	<b>2</b>
1.2.1 Magenverkleinernde Therapiemethoden .....	4
1.2.2 Platzeinnehmende Therapiemethoden .....	6
1.2.3 AspireAssist als Therapiemethode.....	8
1.2.4 Endoskopischer Bypass als Therapiemethode .....	8
1.2.5 SatisSphere™ als Therapiemethode.....	9
<b>1.3 Endoskopische biliodigestive Diversion (DJBS) - EndoBarrier® .....</b>	<b>9</b>
1.3.1 Aufbau und Implantation des EndoBarrier®s.....	9
1.3.2 Ursprüngliches Ziel der Entwicklung .....	10
1.3.3 Zulassung und Indikation .....	11
1.3.4 Wirkung auf das Körpergewicht .....	12
1.3.5 Wirkung auf Diabetes und Hormone .....	12
1.3.6 Aktueller Stand zur Zulassung und Wirksamkeit.....	14
1.3.7 Nebenwirkung und Komplikationen.....	15
<b>1.4 Fragestellung und Hypothese .....</b>	<b>16</b>
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 EndoBarrier® Register Deutschland .....</b>	<b>17</b>
2.1.1 Erhobene Daten.....	17
2.1.2 Hintergrund zur Datenspeicherung und Verarbeitung.....	18
2.1.3 Probandenkollektiv.....	18
2.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
<b>2.2 Methoden.....</b>	<b>20</b>
2.2.1 Rekrutierung der Patienten .....	20
2.2.2 Nachsorge und Betreuung der Patienten.....	21
2.2.3 Statistische Auswertung.....	21
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1 Probandenkollektiv.....</b>	<b>22</b>

3.2 Auswirkungen auf das Gewicht.....	23
3.3 Auswirkungen auf den Diabetes mellitus Typ 2.....	24
3.4 Auswirkungen auf den Blutdruck.....	25
3.5 Auswirkungen auf die Blutfette .....	26
3.6 Auswirkungen auf weitere Laborparameter .....	27
3.7 Nebenwirkungen.....	28
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>30</b>
4.1 Auswirkungen auf das Gewicht und den Blutzuckerspiegel .....	31
4.1.1 Vergleich mit konservativen Therapiemethoden .....	32
4.1.2 Vergleich mit medikamentöser Therapie.....	33
4.1.3 Vergleich mit anderen EndoBarrier® Studien und Metaanalysen..	34
4.1.4 Vergleich mit anderen endoskopischen Behandlungsmethoden ..	35
4.2 Auswirkungen auf Leberenzym- und Cholesterinwerte .....	35
4.3 Auswirkungen auf den Blutdruck.....	36
4.4 Sicherheit und Nebenwirkungen .....	36
4.4.1 Leberabszess.....	37
4.5 Methodendiskussion .....	38
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>40</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
<b>7 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>52</b>
<b>8 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>53</b>
<b>9 Dank .....</b>	<b>54</b>
<b>10 Lebenslauf .....</b>	<b>55</b>
<b>11 Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>56</b>

## Abkürzungsverzeichnis

TWL	Total weight loss
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
BMI	Body mass index
EWL	Excess weight loss
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
BSG98	Bundes-Gesundheitssurvey 1998
POSE	Primary obesity surgery endolumenal
TOGA	Transorale Gastroplastie
ACE-Stapler	Articulating circular endoscopic Stapler
TERIS	Trans-Oral Endoscopic Restrictive Implant System
BIB	BioEnterics Intra-gastric Balloon
LRYGB	Laparoskopischer Roux-y-Magen Bypass
RYGB	Roux-y-Magen Bypass
BDP	Biliopankreatische Diversion
CCK	Cholecystokinin
GJBS	Gastro-duodeno-jejunal bypass sleeve
DJBS	Endoskopische biliodigestive Diversion
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Adipositas und Viszeralchirurgie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
BL	Baseline

VLCD	Very low calorie diet
GLP	Glucagon like peptid
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
MD-Trakt	Magen-Darm Trakt
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NFS	NASH fibrosis score
PPI	Protonenpumpen Inhibitoren
CTC North	Clinical trial center North

# 1 Einleitung

## 1.1 Volkskrankheit Adipositas

Adipositas ist weltweit eine der führenden Ursachen für Herz-Kreislaufkrankungen und auch in Deutschland eine Volkskrankheit mit steigender Prävalenz. In der ersten Erhebungswelle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) (Mensink et al., 2013) des Robert Koch Instituts wurde in den Jahren 2008-2011 die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas der deutschen Bevölkerung zwischen 18-79 Jahren ermittelt. 67,1% der Männer und 53,0% der Frauen waren zu dem Zeitpunkt der Befragung übergewichtig (BMI >25kg/m<sup>2</sup>). Die Adipositasprävalenz (BMI >30kg/m<sup>2</sup>) lag bei den Männern bei 23,3%, bei den Frauen bei 23,9%. Adipositas ist assoziiert mit Komorbiditäten wie der Entstehung einer Fettleber, arteriellem Hypertonus und Hyperlipidämie (Nguyen et al., 2008). Die DEGS1 zeigt im Vergleich mit dem Bundesgesundheitsurvey von 1998 (Thefeld, 1999) einen signifikanten Anstieg der Adipositasprävalenz in den letzten 10 Jahren, besonders bei jungen Erwachsenen. Es ist davon auszugehen, dass dies auch zu einem Anstieg der Prävalenzen der mit Adipositas assoziierten Komorbiditäten führen wird. Ein weiteres Problem ist die Korrelation zwischen Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 (DM2). Adipositas geht mit einem mehr als 3-fach erhöhten Risiko einher, an DM2 zu erkranken (Guh et al., 2009). Der DEGS1 ergab eine DM2 Prävalenz von 7,1% (Frauen 7,4%, Männer 7,0%). Im Vergleich zum Bundesgesundheitsurvey 1998 (BSG98) ist dies ein Anstieg um 38% der diagnostizierten Diabetes Patienten. Durch die steigende Prävalenz der Adipositas, einem der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines DM2, kann mit einer weiter steigenden Diabetesinzidenz zu rechnen sein (Schienkiewitz et al., 2006).

## 1.2 Therapiemöglichkeiten der Adipositas

Schon ein Gewichtsverlust von 10% des ursprünglichen Körpergewichts führt bei adipösen Patienten zu einem signifikant positiven Effekt auf den Blutdruck, den Lipidstatus, DM2 und das mit Adipositas verbundene erhöhte Krebsrisiko (Deitel, 2001). Bis vor einigen Jahren gab es zur langfristigen Behandlung der Adipositas allerdings keine erfolgsversprechende Alternative zur bariatrischen Operation. Diäten, Bewegung, Ernährungstherapie und weitere Verhaltensänderungen sind in den seltensten Fällen erfolgreich (Kumar, 2015).

Die konservative Therapie der Adipositas und des DM2 setzt sich aus den Komponenten Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie zusammen. Eine Kombinationstherapie hat sich als effektiver gezeigt als beispielsweise eine alleinige Ernährungsumstellung (Wu et al., 2009).

Skender et al. (1996) untersuchten bei einem Kollektiv von 127 Patienten die Wirksamkeit der Kombination von Diät und Bewegungstherapie über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen. Nach einem Jahr Therapie betrug der Gewichtsverlust der Patienten  $8,9 \pm 11,5$ kg bei einem durchschnittlichen Ausgangsgewicht von  $100,1 \pm 27,4$ kg. Es zeigte sich, dass Bewegungstherapie eine längerfristige gewichtsreduzierende Wirkung hat als Diät und auch der Relapse Effekt geringer ist. Diäten scheinen für Patienten schwerer konsequent durchzuhalten zu sein. Sie schränken den Lebensstil ein und können zu Depressionen führen, wohingegen Bewegungstherapien als selbstbestimmte Lebensstiländerung länger durchgehalten werden und als angenehm und antriebssteigernd empfunden werden (Skender et al., 1996, Smoller et al., 1987).

Außerdem gibt es zur Behandlung von Adipositas verschiedene medikamentöse Ansätze. In Deutschland sind zur reinen Gewichtsreduzierung die Medikamente Amfepramon, Orlistat und seit 2015 auch Liraglutid zugelassen. Liraglutid, ein Glucagon like Peptid (GLP-1) Analogon, war bis dahin nur bei zusätzlich bestehendem DM2 zur Adipositas Therapie zugelassen.

Orlistat (in einer Dosis von 3x 120mg/Tag über einen Zeitraum von 20 Wochen) führte in einer Studie von Astrup et al. (2009) im Schnitt zu einer Gewichtsreduktion um 4,1kg. In der selben Studie wurde über den gleichen Zeitraum die Wirkung vom GLP-1 Analogon Liraglutid in verschiedenen



Dosierungen untersucht. In der höchsten Dosis (3mg/Tag) führte es zu einer Reduktion des Gewichts um 7,2kg. Beide Patientenkollektive hatten zu Beginn das gleiche Ausgangsgewicht.

Die längerfristige Wirkung von Liraglutid auf den HbA1c-Wert und das Gewicht wurde in einer Studie von Garber et al. (2009) untersucht. Über eine Gabe von 52 Wochen kam es bei einer Dosis von 1,8mg Liraglutid/Tag zu einer Reduktion des HbA1cs um 1,14 Prozentpunkte ( $SD\pm 1,24$ ). Eine Dosis von 1,2mg führte zu einer Reduktion um 0,84 Prozentpunkte ( $SD\pm 1,23$ ). Der HbA1c reduzierende Effekt wurde allerdings nur in den ersten 8-12 Wochen der Behandlung beobachtet. Danach kam es bei beiden Dosen zu einem signifikanten (bei einer Dosis von 1,2mg/Tag) bzw. nicht signifikanten (bei einer Dosis von 1,8mg/Tag) erneuten Anstieg des HbA1c-Wertes. Eine signifikante aber geringe Gewichtsreduktion um 1,85kg und 2,26kg bei 1,2mg bzw. 1,8mg Liraglutid wurde ebenfalls beobachtet. Die Ursache für die deutlich geringere Gewichtsreduktion im Vergleich zur Studie von Astrup et al., (2009) könnte an dem deutlich niedrigeren Ausgangsgewicht liegen (98kg vs. 92kg).

Eine ähnliche Effektivität beschrieben Brodows et al. (2008), welche die Wirkung von Exenatid in einem Zeitraum von 24 Wochen untersuchten. Es kam bei einer täglichen Dosis von 20 $\mu$ g/Tag zu einer Reduktion des HbA1c-Wertes um 0,9 Prozentpunkte und des Gewichts um 3,1kg.

In einer Studie zur Wirksamkeit von Amfepramon aus Mexiko von Soto-Molina et al. (2015) wurde bei nur geringen Nebenwirkungen eine Gewichtsreduktion um  $7,7 \pm 0,52$  kg in 6 Monaten gezeigt. Die gewichtsreduzierende Wirkung ist damit der Wirkung der GLP-1 Analoga ähnlich bis leicht überlegen. Eine signifikant positive Wirkung auf einen bestehenden DM2 ist aber nicht bekannt.

Die Anzahl der bariatrischen Operationen, der effektivsten Methode zur Gewichtsreduktion, ist weltweit trotz steigender Adipositasprävalenz in den letzten Jahren nicht gestiegen. Ursächlich hierfür sind verschiedene Faktoren wie die Indikationsstellung zur Operation, die Anzahl der Operateure und deren Verfügbarkeit, sowie die Kostenübernahme durch die Krankenkassen (Buchwald und Oien, 2013).

Weitere Therapiemethoden, anzusiedeln zwischen konservativen und operativen Methoden, sind die endoskopisch durchgeführten Therapien. Sie zeichnen sich durch Reversibilität, Wiederholbarkeit, geringe Invasivität oder geringere Kosten im Vergleich zu vielen medikamentösen und operativen Alternativen aus (Kumar, 2015). Es gibt verschiedene Methoden, die sich in ihrer Wirkweise unterscheiden und im Folgenden kurz vorgestellt werden.

### **1.2.1 Magenverkleinernde Therapiemethoden**

Es gibt verschiedene Optionen, das Magenvolumen endoskopisch zu verkleinern, mit dem Ziel, ein schneller einsetzendes Sättigungsgefühl zu erlangen. Eine reversible Verkleinerung des Magenvolumens lässt sich endoskopisch mithilfe von Nähten oder eines Staplers herstellen. Im Folgenden werden jeweils drei Verfahren vorgestellt.

Der Apollo Overstitch, der EndoCinch und die Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) sind drei verschiedene Möglichkeiten, das Magenvolumen mit Nähten zu verringern.

Der Apollo Overstitch rafft mit dreieckig angeordneten, fortlaufenden Nähten die Magenwand und reduziert so das Volumen. Ein mittels dem Apollo Overstitch hergestellter Schlauchmagen führte in einem Jahr zu einer Reduktion des BMI um  $7,3 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$  (Lopez-Nava et al., 2016).

Der EndoCinch hat in einer Studie aus dem Jahre 2008 von (Fogel et al., 2008) mit 64 Patienten über 12 Monate eine Reduktion des BMI von  $39,9 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$  auf  $30,6 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$  bewirkt. Es handelt sich bei dem EndoCinch ebenfalls um ein Methode zur Gastroplicatio, mit einer daraus resultierenden Volumenminderung.

Die POSE ist ein Verfahren, bei der die Magenwand durch mehrere einzelne Nähte gerafft wird. In einer Studie aus dem Jahre 2014 von Lopez-Nava et al. (2015), in der 147 Patienten einer POSE unterzogen wurden, verloren diese in den ersten 12 Monaten durchschnittlich 15% ihres ursprünglichen Körpergewichts. In der Studie erlitt keiner der 147 Patienten während des ersten Jahres ernsthafte langwierige Komplikationen. Zu der Langzeitwirkung auf den Gewichtsverlust und den damit verbundenen reduzierten Komorbiditäten gibt es bislang allerdings noch keine Studien.

Die transorale Gastroplastie (TOGA), der articulating circular endoscopic Stapler (ACE-Stapler) und das Trans-Oral Endoscopic Restrictive Implant System (TERIS) sind verschiedene Methoden, das Magenvolumen mit Hilfe eines Staplers zu verringern.

Im Rahmen einer TOGA, wird ein Schlauchmagen hergestellt. Nanni et al. (2012) verglichen in einer Studie die Wirkung und Sicherheit der TOGA mit den bariatrischen Operationsmöglichkeiten laparoskopischer Roux-y-Magen Bypass (LRYGB) und biliopankreatische Diversion (BDP). Die TOGA erwies sich als sichere und effektive Methode zur Gewichtsreduktion. Die Patienten nahmen im Durchschnitt innerhalb des ersten Jahres 17% ihres ursprünglichen Körpergewichts ab und konnten dieses Gewicht auch annähernd über das nächste Jahr halten. Nach 24 Monaten lag die Differenz zum Ursprungsgewicht bei 14,9%. In dieser Studie kam es bei keinem der 29 Patienten zu schwerwiegenden Komplikationen.

Der ACE-Stapler, ein ähnliches Verfahren wie die TOGA, untersucht von Verlaan et al. (2015), führte zu einer Reduktion des BMIs von  $40,2 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$  auf  $34,5 \pm 2,2 \text{ kg/m}^2$  innerhalb eines Jahres.

TERIS ist eine künstliche Membran, befestigt an mehreren mittels Stapler in der Kardia befestigten Ankern, die ein zweites abgeschlossenes Lumen im Magen bildet und so das eigentliche Volumen des Magen verringert. Innerhalb eines Jahres reduzierte sich der BMI von  $43,3 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$  auf  $35,8 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$  (Verlaan et al., 2016).

**Tabelle 1: Übersicht endoskopischer magenverkleinernder Therapieverfahren**

Endoskopische magenverkleinernde Therapiemethoden			
	n	Behandlungsdauer in Monaten	Gewichtsverlust
Apollo Overstitch	25	12	$21,1 \pm 12,6 \text{ kg}$
EndoCinch	64	12	$58,1 \pm 19,9 \text{ \% EWL}$
POSE	147	12	$16,6 \pm 9,7 \text{ kg}$
TOGA	29	12	$19,8 \text{ kg}$
ACE-Stapler	17	12	$18,6 \text{ kg}$
TERIS	18	12	$14,6 \pm 6,7 \text{ kg}$

POSE: Primary obesity surgery endolumenal, TOGA: transorale Gastroplastie, ACE-Stapler: articulating circular endoscopic Stapler, TERIS: Trans-Oral Endoscopic Restrictive Implant System

## 1.2.2 Platzeinnehmende Therapiemethoden

1982 wurde der erste Magenballon als raumfordernde Therapie der Adipositas beschrieben. Es gibt verschiedene Modelle des Magenballons, die alle auf dem gleichen Wirkprinzip beruhen. Durch einen raumfordernden Ballon und der damit relativen Verringerung des Magenvolumens kommt es zu einem früher einsetzenden Sättigungsgefühl. Die ständige Magenfüllung, die durch den Magenballon suggeriert wird, fördert zudem die Darmmotilität und die Sekretion von Cholecystokin (CCK), einem Sättigungshormon (Evans und DeLegge, 2011). Der Magenballon ist eine effektive und sichere Methode zur Gewichtsreduktion und damit eine Möglichkeit, durch präoperativen Gewichtsverlust vor bariatrischen Operationen die OP-Dauer, die Komplikationsrate und die Krankenhausliegezeit zu verringern (Zerrweck et al., 2012). Die Langzeitwirkung ist allerdings stark abhängig von der Compliance und der Verhaltensänderung der Patienten nach Entfernung des Ballons (Kotzampassi et al., 2012).

Der Orbera ist ein Magenballon, der nach Implantation mit 500-750ml NaCl-Lösung gefüllt wird. In einer Studie aus dem Jahre 2012 wurden 500 Patienten, denen ein Orbera/BIB (BioEnterics Intragastic Balloon) implantiert wurde, auf die gewichtsreduzierende Wirkung des Ballons untersucht. Von 352 Patienten sind Daten zur langfristigen Gewichtsentwicklung vorhanden. Sie verloren in den 6 Monaten, in denen der Magenballon implantiert war, durchschnittlich 19,5% ihres ursprünglichen Körpergewichts und verringerten ihren BMI von 44,49kg/m<sup>2</sup> auf 35,74kg/m<sup>2</sup>. Zwei Jahre nach Entfernung des Ballons lag der durchschnittliche BMI bei 40,89kg/m<sup>2</sup>, der Gewichtsverlust lag damit noch bei 8% im Vergleich zum Ausgangsgewicht. 488 der Patienten waren an DM2 erkrankt. Bei 87,2% kam es zu einer signifikanten Reduktion oder Normalisierung des HbA1c-Spiegels (Kotzampassi et al., 2012).

Heliosphere BAG ist ein Magenballon, der im Gegensatz zum Orbera mit 950ml Luft gefüllt wird. In mehreren Studien konnte die gewichtsreduzierende Wirkung des Heliosphere BAG gezeigt werden (de Castro et al., 2013), in Vergleichsstudien, in denen die Wirkung mit dem Orbera verglichen wurde (Giardiello et al., 2012), zeigte der Orbera (Reduktion des BMI von 45,00 ±8,39

kg/m<sup>2</sup> auf 39,96 ±7,34kg/m<sup>2</sup>) eine überlegene Wirkung und weniger Komplikationen (frühzeitige Deflation) im Behandlungszeitraum und während der Explantation gegenüber dem Heliosphere BAG (Reduktion des BMI von 45,63 ±8,95 kg/m<sup>2</sup> auf 42,07 ±8,74 kg/m<sup>2</sup>) (Caglar et al., 2013).

Der Obalon ist ebenfalls ein gasgefüllter Ballon, der geschluckt und im Magen gefüllt wird. Aufgrund seiner geringeren Größe (450ml) ist es möglich, zwei oder drei Ballons, bei Toleranz des ersten bzw. des zweiten, nach 4 und 8 Wochen zu schlucken. Er führte über 12 Wochen zu einer Reduktion des BMI von 31,0 ±2,6 kg/m<sup>2</sup> auf 28,1kg/m<sup>2</sup> (Mion et al., 2013).

Der transpylorische Shuttle besteht aus zwei unterschiedlich großen, miteinander verbundenen Kugeln und wird transoral über einen Katheter in den Magen eingeführt. Während die kleine Kugel mit der Peristaltik durch den Pylorus in das Duodenum gelangt, verbleibt die größere vor dem Pylorus und verlangsamt so die Magenentleerung. Er zeigte mit einer Reduktion des Körpergewichts um 14,6 ±5,7kg in 6 Monaten (Ursprungs BMI von 36,0kg/m<sup>2</sup>) eine gute Wirkung, ist aber in Deutschland nicht zugelassen (Kumar, 2015).

Der Duo-intragastrische Ballon (Reshape) besteht aus zwei mit insgesamt 900ml NaCl gefüllten Ballons und zeigte eine signifikante Reduktion des BMI um 2,7 ±1,9kg/m<sup>2</sup> (Ursprungs-BMI 35,3 ±2,8kg/m<sup>2</sup>) über einen Zeitraum von 24 Wochen (Ponce et al., 2015).

**Tabelle 2: Übersicht endoskopischer raumeinnehmender Therapiemethoden**

<b>Endoskopische raumeinnehmende Therapiemethoden</b>			
	<b>n</b>	<b>Behandlungs- dauer</b>	<b>Gewichtsverlust</b>
Orbera / Diät	500	6	21,2 ± 10,3 kg
Heliosphere BAG / Diät	18	6	13,3 ± 8,8 kg
Obalon / Diät	17	3	5,0 kg
Transpylorischer Shuttle	20	6	14,6 ± 5,7 kg
Reshape / Diät / Bewegung	187	6	8,0 ± 6,0 kg

### **1.2.3 AspireAssist als Therapiemethode**

Der AspireAssist ist eine Vorrichtung, die es ermöglicht, Anteile der aufgenommenen Nahrung durch ein modifiziertes Gastrosstoma kontrolliert abzulassen. Dadurch verringert sich die Kalorienaufnahme bei gleichbleibender Nahrungsaufnahme. In einer Pilotstudie mit 10 Patienten aus dem Jahre 2013, führte der AspireAssist nach einem Jahr durchschnittlich zu einer Gewichtsreduktion von 18,6%. Sieben dieser Patienten konnten auch über das folgende Jahr verfolgt werden. Es kam in dieser Zeit allerdings zu keiner weiteren signifikanten Gewichtsveränderung. Keiner der Patienten erlitt während der Studienzeit ernsthafte Komplikationen (Sullivan et al., 2013). Auch Forssell und Noren (2015) beschrieben in ihrer Studie mit 25 Probanden einen signifikanten Gewichtsverlust von 14,8% über einen Zeitraum von sechs Monaten. Auch hier wurden keine schwerwiegenden Komplikationen beschrieben.

### **1.2.4 Endoskopischer Bypass als Therapiemethode**

Der Gastro-Duodeno-jejunal bypass sleeve (GJBS) ist ein 120cm langer Schlauch, der im gastro-ösophagealen Übergang verankert wird und bis in das proximale Jejunum reicht. Seine Wirkungsweise gleicht der eines RYGB. Die Implantation des GJBS ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht rein endoskopisch möglich, sondern bedarf bei der Anlage noch laparoskopischer Unterstützung zur Fixierung des proximalen Endes. Die Entfernung ist komplett endoskopisch möglich. In einer Studie mit 12 Patienten beendeten 10 Patienten die Therapie nach einem Jahr planmäßig mit einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 13,3%. Bei den 2 Patienten, welche die Studie nicht beendeten, musste der GJBS 5 bzw. 13 Tage nach Implantation aufgrund einer Dysphagie bzw. einer Odynophagie mit Gastritis wieder explantiert werden. Der GJBS zeigte nicht nur positive Wirkung auf die Gewichtsentwicklung, sondern wirkte sich bei den Patienten auch positiv auf bestehenden Hypertonus, Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie aus und senkte bei drei von vier an DM2 erkrankten

Patienten den HbA1c-Spiegel um mehr als einen Prozentpunkt (Sandler et al., 2015).

### **1.2.5 SatisSphere™ als Therapiemethode**

Der SatisSphere™ ist eine endoskopisch in das Duodenum implantierte Vorrichtung, die aus einem Draht besteht, an dem mehrere netzförmige Elemente befestigt sind. Diese sollen dafür sorgen, dass der Nahrungstransport durch das Duodenum verlangsamt wird und es zu einem früher einsetzenden Sättigungsgefühl kommt. In einer ersten Studie aus dem Jahre 2013 konnte gezeigt werden, dass der SatisSphere™ während der dreimonatigen Behandlungsdauer zu einem signifikanten Gewichtsverlust führt. Das Patientenkollektiv, das die Behandlung abschloss, verlor im Schnitt 6,7kg Körpergewicht. Allerdings kam es bei 10 von 21 Patienten zu einer Migration des SatisSphere™. Die führte in zwei Fällen zu Notoperationen und als Folge zum Abbruch der Studie (Sauer et al., 2013).

## **1.3 Endoskopische biliodigestive Diversion (DJBS) - EndoBarrier®**

### **1.3.1 Aufbau und Implantation des EndoBarrier®s**

Der EndoBarrier® besteht aus einem Nitinolanker und einem undurchlässigen Fluorpolymerschlauch mit einem proximalen Röntgenmarker, der sich, komplett entfaltet, 61cm weit in den Dünndarm erstreckt. Er wird über einen Führungsdraht mittels Katheter im Rahmen einer Ösophagogastroduodenoskopie im Bulbus duodeni platziert. Der Katheter ist mit einer sphärischen Spitze versehen, um Traumata in der Darmschleimwand während der Entfaltung zu verhindern. Diese wird durch ein kontinuierliches langsames Vorschieben eines inneren Katheters ermöglicht. Ist der EndoBarrier® komplett entfaltet, wird die Spitze gelöst und im Verlauf auf natürliche Weise ausgeschieden. Der EndoBarrier® wird mit einem

selbstexpandierenden Anker im Bulbus duodeni mittels Widerhaken fixiert (Gersin et al., 2007) .

Nach Implantation empfiehlt der Hersteller eine Diät, die derjenigen entspricht, die Patienten nach RYGB erhalten. Diese beinhaltet unter anderem fettarme Kost, viel Obst und die Reduktion von schnell resorbierbaren Kohlenhydraten (Winckler, 2014).

**Abbildung 1: EndoBarrier®**



(Gersin et al., 2007)

### **1.3.2 Ursprüngliches Ziel der Entwicklung**

Schon lange ist bekannt, dass Übergewicht ein großer Risikofaktor für peri- und postoperative Komplikationen ist. Adipositas ist in den verschiedensten Disziplinen wie Orthopädie, Transplantationsmedizin und Allgemeinchirurgie als Ursache für Operationskomplikationen und verlängerte Liegedauer bekannt (Gillespie und Porteous, 2007). Still et al. (2007) zeigten, dass eine Reduktion des Übergewichts um 5 – 10% vor elektiven bariatrischen Eingriffen sowohl das Outcome signifikant verbessert, als auch die postoperative Liegedauer im Krankenhaus verkürzt. Diäten und Verhaltenstherapien führen allerdings nur in wenigen Fällen zu einer signifikanten, langanhaltenden Gewichtsreduktion (Holzapfel und Hauner, 2011). Tarnoff et al. (2009) verglichen zwei Patientenkollektive zum präoperativen Gewichtsverlust in Bezug auf die Effektivität des EndoBarrier®s. 92% der EndoBarrier® Patienten schafften es, ihr



Übergewicht in 12 Wochen um mehr als 10% zu reduzieren. Im Vergleich gelang dies nur 20% der Patienten, die dieselbe Gewichtsreduktion durch Diät und Verhaltenstherapie anstrebten. Auch Schouten et al. (2010) zeigten in der ersten europäischen Studie zur präoperativen Reduktion des Übergewichts um 10% des Übergewichts durch den EndoBarrier®, eine 88%ige Erfolgsquote. In der Kontrollgruppe schafften dies 27,3% der Patienten. Der präoperative Gewichtsverlust war initial die am häufigsten untersuchte Indikationsstellung des EndoBarrier®s.

### **1.3.3 Zulassung und Indikation**

Der EndoBarrier® wurde 2010 als ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt zugelassen. Aktuell wird er in folgenden Ländern angewendet: Deutschland, Österreich, Schweiz, Großbritannien (UK), Frankreich, Niederlande, Dänemark, Slowenien, Spanien, Italien, Schweiz, Österreich. Außerhalb von Europa wird er in Israel, Saudi-Arabien, UAE (Vereinigte Arabische Emirate) und Australien eingesetzt.

Die CE-Indikation besagt, dass der EndoBarrier® zur Behandlung adipöser Typ-2-Diabetes-Patienten mit einem BMI  $\geq 30\text{kg/m}^2$  oder adipöser Patienten mit einem BMI  $\geq 30\text{kg/m}^2$  mit  $\geq 1$  Komorbidität oder adipöser Patienten mit einem BMI  $> 35\text{kg/m}^2$  über einen Zeitraum von 12 Monaten zugelassen ist.

Die Empfehlung der Fachgesellschaften Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Adipositas und Viszeralchirurgie (DGAV) und Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) weichen teilweise von der CE-Indikation ab. Sie empfehlen den EndoBarrier® als Behandlungsalternative für erwachsene (Mindestalter 18 Jahre), adipöse (BMI  $30\text{-}45\text{kg/m}^2$ ) Patienten mit DM2, wenn diese ihre individuellen Therapieziele über einen Zeitraum von 3-6 Monaten nicht erreichen konnten. Für morbid adipöse Patienten (BMI  $45\text{-}60\text{kg/m}^2$ ) wird eine Therapie zum Gewichtsverlust mit dem EndoBarrier® als sinnvoll erachtet, wenn dieser zur Vorbereitung einer geplanten bariatrischen Operation als klinisch notwendig angesehen wird, um das erhöhte Operationsrisiko zu verringern (Siegel et al., 2014).

### **1.3.4 Wirkung auf das Körpergewicht**

Der EndoBarrier® zeigte in den ersten Studien, dass er für Patienten eine sichere und effektive Methode sein kann, ihr Gewicht zu reduzieren. Rodriguez-Grunert et al. (2008) zeigten in einer ersten Studie 2009 eine durchschnittliche Reduktion des Übergewichts um 23,6% innerhalb der 12-wöchigen Liegezeit des EndoBarrier®s. Auch in einer Metaanalyse aus dem Jahre 2016, die vier Studien aus dem Zeitraum von 2009 bis 2015 verglich, betrug in der behandelten Kohorte (n=151, Behandlungsdauer 12 Wochen) die durchschnittliche Gewichtsreduktion 5,1kg mehr als in der Kontrollgruppe. Diese wurde mit Diäten, Lebensstiländerung und Scheinimplantation therapiert (Rohde et al., 2016).

De Moura et al. (2012) untersuchten die Wirkung und Sicherheit des EndoBarrier®s bei einer Liegezeit von 52 Wochen. Es zeigte sich während der gesamten Behandlung eine kontinuierliche Reduktion des Gewichts (EWL-Reduktion von 26% nach 24 Wochen, 39% nach 52 Wochen). Trotz der langen Liegedauer kam es zu keinem Anstieg der Komplikationsraten. 27% der EndoBarrier® mussten frühzeitig explantiert werden. Allerdings liegt der Anteil frühzeitiger Explantationen bei Studien mit einer kürzeren Liegedauer auch zwischen 15-33% (Gersin et al., 2007), (Rodriguez-Grunert et al., 2008), (Jain und Singhal, 2015). Die Gründe zur frühzeitigen Explantation bei de Moura et al. (2012) waren GI Blutung (n=1), Migrationen (n=3) und abdominelle Schmerzen (n=2).

Escalona et al. (2012) zeigten in einer Studie ebenfalls eine Wirksamkeit auf den Gewichtsverlust bei verlängerter Liegedauer von einem Jahr (BL: 110,6kg; 93,9kg nach 24 Wochen; 88,2kg nach 52 Wochen).

### **1.3.5 Wirkung auf Diabetes und Hormone**

In der ersten Studie zum EndoBarrier® aus dem Jahre 2008 untersuchten Rodriguez-Grunert et al. (2008) die Auswirkung des EndoBarrier® auf den Gewichtsverlust und die Komorbiditäten der Patienten. Neben der oben genannten signifikanten Gewichtsreduktion fiel besonders die Wirkung auf den DM2 auf. 4 der 12 Patienten waren davon betroffen und wurden mit oralen

Antidiabetika behandelt. 24 Stunden nach Implantation des EndoBarrier® benötigten 3 der 4 Patienten keine Diabetes Medikamente mehr und zeigten verbesserte Glukosespiegel. Da diese schnelle Wirkung nicht durch den Gewichtsverlust zu erklären war, wurde die Umgehung des Duodenums als mögliche Ursache diskutiert (Rodriguez-Grunert et al., 2008).

In zwei Studien mit Ratten aus den Jahren 2005 und 2006 konnte bereits gezeigt werden, dass ein duodeno-jejunaler Bypass bzw. eine Ileumtransposition zu signifikanter Verbesserung eines DM2, einer signifikant verbesserten Glukosetoleranz und zu einem erhöhten GLP-1 Spiegel führt (Rubino et al., 2006), (Patrity et al., 2005). Es wird vermutet, dass dies auf den früher stattfindenden Kontakt der Nahrung mit dem terminalen Ileum zurückzuführen ist.

Die Umgehung des Duodenums und die Ileumtransposition sind beides Effekte, die durch den EndoBarrier® nachgeahmt werden.

GLP-1 und glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP) sind gastrointestinale Hormone, die durch ihre blutzuckersenkende und insulinfreisetzende Wirkung eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Insulinresistenzen, DM2 und Adipositas spielen. GLP-1 wirkt außerdem inhibitorisch auf die Nahrungsaufnahme, da es die Magenentleerung verzögert.

Der EndoBarrier® zeigt einen normalisierenden Einfluss auf diese gastrointestinalen Hormone. Er führt postprandial zu einer signifikanten Erhöhung des GLP-1 Spiegels und zu einer Senkung des GIP- und des Glukagon-Spiegels (de Jonge et al., 2013a). Glukagon wird von GLP-1 und GIP reguliert und hebt den Blutzuckerspiegel an.

Die „Foregut“-Theorie beschreibt dabei die Normalisierung des Inkretinmechanismus und Normalisierung des GIP-Spiegels durch den verhinderten Kontakt der Nahrung mit dem Duodenum und dem proximalen Jejunum. Die „Hindgut“-Theorie beschreibt die Stimulation zur GLP-1 Sekretion im distalen Ileum durch den Kontakt mit unverdauter Nahrung (Rubino et al., 2006).

Es wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des EndoBarrier®s durch eine Kombination der beiden Theorien zu erklären ist (Siegel et al., 2014).

Auch langfristig hat der EndoBarrier® eine positive Wirkung auf den Blutzuckerspiegel. De Moura et al. (2012) zeigten eine signifikante Reduktion des HbA1cs bei einer Behandlungsdauer von 52 Wochen (-1,5% nach 24 Wochen, -2,3% nach 52 Wochen). Der Nüchtern glukosewert war nach 52 Wochen um 27,1mg/dl reduziert, das Nüchterninsulin um 10,1µU/ml. Auch Escalona et al. (2012) zeigten eine Reduktion des HbA1cs um 1,6% bei einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Eine signifikante Verbesserung des HbA1cs konnte zwar nur in den ersten 24 Wochen gezeigt werden, ab dann lag dieses allerdings mit 5,8% bzw. 6,0% nach 52 Wochen im Normbereich. Die Nüchtern glukose sank bei diesem Kollektiv von 104mg/dl auf 94mg/dl nach 52 Wochen, das Nüchterninsulin von 21µU/ml auf 16µU/ml.

### **1.3.6 Aktueller Stand zur Zulassung und Wirksamkeit**

Der EndoBarrier® wurde zu Beginn seines Einsatzes meist in Intubationsnarkose implantiert (Koehestanie et al., 2014a). Durch die Möglichkeit, den EndoBarrier® in Propofol-Sedierung zu im- und explantieren, würden die Risiken entfallen, die mit einer Intubationsnarkose verbunden sind. Koehestanie et al. (2014a) untersuchten dies und kamen zu dem Ergebnis, dass eine Sedierung zur erfolgreichen und gefahrlosen Implantation ausreicht. Es kam in keinem einzigen Fall zu Komplikationen. Im Vergleich zur Intubationsnarkose konnte die Implantation unter Sedierung im Schnitt 10 Minuten schneller durchgeführt werden und auch der Aufenthalt im Krankenhaus war im Durchschnitt um 10 Stunden verringert.

Fast alle an DM2 erkrankten Patienten sind übergewichtig, denn in 80% der Fälle ist Adipositas die Ursache für die Entwicklung eines DM2 (Gregg et al., 2007). Da aber nur etwa die Hälfte der an DM2 erkrankten Personen einen BMI >30kg/m<sup>2</sup> aufweist (Hauner, 2014), die bisherigen Patientenkollektive, die zur Wirksamkeit des EndoBarrier®s untersucht wurden, aber meist einen Durchschnitts-BMI von >35kg/m<sup>2</sup> aufwiesen, untersuchte Cohen et al. (2013) die Wirksamkeit des EndoBarrier®s bei nur moderat übergewichtigen Personen. Sein Patientenkollektiv, bestehend aus 20 Patienten, wies einen durchschnittlichen BMI von 30,0kg/m<sup>2</sup> auf. Auch bei diesem Kollektiv konnte eine signifikante

Gewichtsabnahme um 1,5 BMI-Punkte innerhalb eines Jahres gezeigt werden. Der HbA1c sank im Schnitt von 8,7% auf 7,5%.

Bislang gibt es keine großen Studien zur Langzeitwirkung des EndoBarrier®. Escalona et al. (2012) zeigten eine Gewichtszunahme 6 Monate nach Explantation von durchschnittlich 4,4kg. De Jonge et al. (2013a) erfassten in ihrer Studie zur Auswirkung auf Leberwerte zusätzlich die Gewichtsveränderungen während der 6-monatigen Behandlungsdauer und 6 Monate nach Explantation. Die Patienten reduzierten ihr Körpergewicht im Durchschnitt um 12,7kg. Auch hier kam es innerhalb der ersten 6 Monate nach Explantation zu einem erneuten Anstieg des Gewichts um durchschnittlich 3,1kg.

Koehestanie et al. (2015) untersuchten deshalb die Wirksamkeit und Sicherheit einer Re-Implantation, die 18 Monate nach Explantation des ersten EndoBarrier® durchgeführt wurde und kamen zu dem Ergebnis, dass eine Re-Implantation sowohl sicher als auch wirksam ist. Anzumerken ist ihr kleines Patientenkollektiv von fünf Patienten und dass die Patienten zum Zeitpunkt der zweiten Implantation bereits keinen Effekt mehr des ersten EndoBarrier®s in Bezug auf Gewicht und HbA1c zeigten.

### **1.3.7 Nebenwirkung und Komplikationen**

Rohde et al. (2016) untersuchten in einer Metaanalyse Ergebnisse aus 15 verschiedenen Studien aus den Jahren 2009 bis 2015 mit insgesamt 347 Patienten, die einen EndoBarrier® für unterschiedlich lange Dauer implantiert bekamen. In 66 Fällen (19%) musste der EndoBarrier® aufgrund von Blutungen, Migration, Obstruktion oder abdominellen Schmerzen früher als geplant explantiert werden. Milde Nebenwirkungen wie leichte abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen traten in fast allen Fällen mindestens einmal auf. Alle milden und schweren Komplikationen, die im Rahmen der untersuchten EndoBarrier® Behandlung auftraten waren reversibel und erforderten in keinem Fall eine operative Behandlung.

In den USA wurde allerdings die von GI Dynamics (GID) durchgeführte Studie zum EndoBarrier® „Endo Trial“ abgebrochen, da es bei 7 von 213 Patienten (3,2%) zu Leberabszessen gekommen war. Alle Leberabszesse konnten

erfolgreich behandelt werden und heilten folgenlos aus. Hauptgrund für den Abbruch der Studie war der mit der Weiterführung verbundene unkalkulierbare Anstieg der Kosten.

In der oben genannten Metaanalyse von Rohde et al. (2016) wurde bei keiner der analysierten Studien ein Leberabszess dokumentiert.

## **1.4 Fragestellung und Hypothese**

Die bisherige Datenlage zum EndoBarrier® zeigt seine Wirksamkeit, macht aber deutlich, dass weitere Daten und insbesondere Studien mit großem Patientenkollektiv außerhalb von klinischen Studien fehlen, um in Bezug auf seine Verträglichkeit, Nebenwirkungen und zur Langzeitprognose beurteilen zu können, welcher Stellenwert dem EndoBarrier® in der Therapie der Adipositas und des DM2 zuzuschreiben ist. Mit dem EndoBarrier® Register Deutschland, das unter der Federführung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) und des Freiburger Uniklinikums entstanden ist, liegt die bisher größte zusammenhängende Sammlung an Patientendaten von EndoBarrier® Patienten vor. Nicht nur über den Einfluss des EndoBarrier®s auf Gewicht und DM2 ermöglichen die Daten des Registers eine Aussage, sondern auch über viele laborchemischen Parameter, den Blutdruck und Änderungen von eventuell vorbestehender Medikation von arteriellem Hypertonus und bestehender Hypercholesterinämie. Zum Zeitpunkt der Auswertung (März 2016) befanden sich Daten von 255 Patienten im Register. Von diesen 255 Patienten hatten 235 einen bekannten DM2. Für die Auswertung wurden die Daten dieser 235 Patienten verwendet.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 EndoBarrier® Register Deutschland

2010 wurde im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf der erste EndoBarrier® in Deutschland implantiert. Das EndoBarrier® Register Deutschland wurde 2011 ins Leben gerufen, um Real-Life-Daten der deutschen EndoBarrier® Patienten in Bezug auf Nebenwirkungen, Effizienz und Langzeitverläufe zu sammeln, zu strukturieren und auszuwerten. Das Ziel ist es, alle Patienten, welche in Deutschland mit dem EndoBarrier® therapiert werden, zu registrieren und den Verlauf der Patienten auch über die Explantation hinaus zu dokumentieren. Hierzu wurden alle deutschen Kliniken, die den EndoBarrier® implantieren, eingeladen, ihre Daten in das Register einzugeben. Zum jetzigen Zeitpunkt (Januar 2018) enthält das Register Daten von 308 Patienten aus 14 Zentren.

#### 2.1.1 Erhobene Daten

Im EndoBarrier® Register Deutschland werden zu festgelegten Zeitpunkten verschiedene Parameter erhoben. Die erste Datenerhebung findet direkt vor der Implantation statt. Weitere Erhebungszeitpunkte sind nach 3 Monaten ( $\pm 2$  Wochen) und nach 6 Monaten ( $\pm 2$  Wochen), zur Explantation ( $\pm 2$  Wochen) und 12 Monate ( $\pm 2$  Wochen) nach Explantation. Datenerhebungen, die zu anderen Zeitpunkten stattfinden, können ebenfalls dokumentiert, gespeichert und ausgewertet werden.

Folgende Daten werden im EndoBarrier® Register erfasst:

- Demographie: Alter, Geschlecht
- Größe, Gewicht, Bauchumfang
- Rauchverhalten
- Kardiovaskuläre Erkrankung, Schlafapnoe
- Blutdruck, Blutdruckmedikation

- Diabetes: Typ, Dauer der Erkrankung, durchschnittlicher Insulinbedarf, blutzuckersenkende Medikation
- Lipidsenkende Medikation
- Labor (CHOL, TRI, HDL, LDL, HB, Hba1C, 25-Oh-D3, Folsäure, Albumin, CA, B1, B6, B12, Ferritin, Nüchtern-Glucose, Nüchtern-Insulin, C-Peptid, AST, ALT, CK, hsCRP)
- Operationsdauer, Durchleuchtungsdauer
- Komplikationen, Nebenwirkungen
- Re-Hospitalisierungen

### **2.1.2 Hintergrund zur Datenspeicherung und Verarbeitung**

Die elektronische Case Report Form (eCRF) des Registers wurde mithilfe der Software secuTrial erstellt. Entwickelt und vermarktet wurde sie von der Firma interActive Systems GmbH (ias) aus Berlin und läuft über mehrfach verschlüsselte Server eines externen Datenverwaltungszentrums (i-motion GmbH) in Fürth, die über eine ISO 9001:2008 Zertifizierung verfügen und von ias geprüft werden. Die Daten werden nach Abschluss der Akquirierung für 10 Jahre pseudonymisiert gespeichert, wobei jedes Zentrum nur Zugriff auf die Daten seiner eigenen Patienten hat. Die Daten zur Entschlüsselung liegen nur dem jeweiligen Arzt/der Study-nurse vor, der/die die Daten der jeweiligen Patienten eingegeben hat.

### **2.1.3 Probandenkollektiv**

Erfasst werden sollen alle Patienten, bei denen ein EndoBarrier® implantiert wurde. Anzumerken ist, dass nicht alle Patienten den CE-Indikationen bzw. der Empfehlung der Fachgesellschaften entsprechend behandelt wurden. Teilweise wurden auch EndoBarrier® bei Patienten implantiert, deren BMI <30kg/m<sup>2</sup> lag. Diese Patienten wurden ebenfalls in das Register eingeschlossen. Zusätzlich bedarf es zur Eingabe der Daten in das Register der Zustimmung der Patienten. Hierzu wurden die Patienten vor der Implantation über die Existenz des Registers



und die mit dem Register verbundenen Datenschutzaufgaben aufgeklärt. Waren sie einverstanden, dass ihre Daten für das Register gesammelt werden, bestätigten sie dies schriftlich. Waren sie mit der Speicherung ihrer Daten nicht einverstanden, hatte dies keinen negativen Einfluss auf ihre Behandlung.

#### **2.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien für das EndoBarrier® Register Deutschland sind die Behandlung mit einem EndoBarrier® in Deutschland und die vom Patienten unterschriebene Einverständniserklärung, dass seine Daten im Register gespeichert und ausgewertet werden dürfen.

Der EndoBarrier®-Duodenalschlauch ist kontraindiziert bei Patienten, die:

- schwanger sind
- mit Antikoagulanzen behandelt werden müssen
- an entzündlichen Darmerkrankungen oder anderen Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts wie Magengeschwüren, Ulzera oder Morbus Crohn leiden oder gelitten haben
- an Pankreatitis erkrankt sind
- an nicht kontrollierter GERD leiden
- zum Implantationszeitpunkt bekanntermaßen an einer Infektion erkrankt sind
- eine symptomatische Koronararterienerkrankung oder Lungenfunktionsstörung aufweisen
- in der Vorgeschichte eine Gerinnungsstörung (Koagulopathie) hatten
- an hämorrhagischer Diathese, Blutungen des oberen Magen-Darm-Trakts (MD-Trakts) wie ösophagealen oder Magenvarizen bzw. hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie leiden
- hereditäre oder erworbene Anomalien des MD-Trakts wie Atresien oder Stenosen aufweisen
- sich früher bereits MD-Operationen unterziehen mussten, welche die Möglichkeit der Platzierung oder die Funktion des EndoBarrier® beeinträchtigen könnten
- an Eisenmangel und/oder Eisenmangelanämie leiden

- aktive Symptome von Nierensteinen aufweisen oder bekanntermaßen an Gallensteinen leiden
- während des Implantationszeitraums nicht auf die Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAID) verzichten können
- in deren Familiengeschichte oder eigener Vorgeschichte bekanntermaßen ein systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie oder eine andere Autoimmunstörung des Bindegewebes diagnostiziert wurde
- H. pylori positiv sind (die Implantation des EndoBarrier® kann vorgenommen werden, wenn die Erkrankung in der Vorgeschichte aufgetreten ist und erfolgreich behandelt wurde)

(Dynamics, 2017)

Nicht alle am Register teilnehmenden Kliniken implantieren den EndoBarrier® genau nach diesen Empfehlungen. Ein frühzeitiger Abbruch der EndoBarrier®-Behandlung stellt keine Indikation zum Abbruch der Datensammlung dar. Wird der Patient allerdings nach Explantation bariatrisch operiert, wird die Teilnahme am Register beendet, da nachfolgende Daten nicht mehr auswertbar sind.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Rekrutierung der Patienten**

Die Rekrutierung der Patienten wurde vom jeweiligen behandelnden Zentrum durchgeführt. Dies führte zu unterschiedlichen Herangehensweisen. Idealerweise wurden die Patienten bei ihrem Aufnahmegespräch zur Implantation über das Register aufgeklärt und konnten sich entscheiden, ob sie mit der Eingabe ihrer Daten in das Register einverstanden waren. Die Zustimmung erfolgte schriftlich, nachdem die Patienten über die mit dem Register verbundenen Datenschutzauflagen aufgeklärt worden waren. Da einige Zentren sich erst später dazu entschieden haben, ihre Daten in das Register einzutragen,

wurden dort die Unterschriften der Patienten nachträglich bei einem Nachsorgetermin eingeholt.

### **2.2.2 Nachsorge und Betreuung der Patienten**

Alle Patienten werden regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen eingeladen. Die poststationären Untersuchungen sollen in jedem Fall zu den festgelegten Zeitpunkten (3 und 6 Monate nach Implantation) stattfinden, viele Kliniken bestellen ihre Patienten bereits nach einem Monat zur Kontrolle wieder ein. Alle erhobenen Daten werden schnellstmöglich in das Register eingetragen.

### **2.2.3 Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit der Statistik Software SAS Version 9.4. Für die einzelnen Variablen wurden die Werte zum Zeitpunkt der Explantation und der Implantation mit einander verglichen und analysiert.

Neben deskriptiver Statistik zur Beschreibung soziodemographischer, medizinischer und laborchemischer Variablen wurden arithmetische Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Signifikanzen ermittelt und analysiert.

Wurde für intervallskalierte Variablen die Annahme der Normalverteilung bestätigt, so wurde zur Analyse von Mittelwertsunterschieden der t-Test eingesetzt. Konnte die Annahme der Normalverteilung mittels Shapiro Wilks Test nicht bestätigt werden, wurde der sign-Test verwendet. Als Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Test  $\alpha=0,05$  festgelegt.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Probandenkollektiv

Zum Zeitpunkt der Auswertung befanden sich Daten von 255 Patienten aus 14 Zentren im Register. 235 von diesen Patienten hatten einen diagnostizierten DM2. Bei 143 von den 255 Patienten war die Behandlung beendet und der EndoBarrier® war bereits wieder explantiert worden.

Im Folgenden wird nur das Patientenkollektiv betrachtet, bei dem zum Zeitpunkt der Implantation ein diagnostizierter DM2 bestand.

145 (61,97%) Patienten waren weiblich, 89 (38,03%) Patienten waren männlich. Durchschnittlich waren die Patienten zum Zeitpunkt der Implantation 51,62 ±10,4 Jahre alt. Das Gewicht lag zu diesem Zeitpunkt bei 125,49 ±23,74kg. Der BMI lag im Schnitt bei 43,06 ±6,94kg/m<sup>2</sup>. Das Übergewicht betrug 52,51 ±20,51kg. Explantiert wurde der EndoBarrier® nach 47,48 ±12,22 Wochen. Die Implantation dauerte durchschnittlich 35,97 ±22,61 Minuten, die Explantation 29,68 ±29,79 Minuten (vergl. Tabelle 3).

**Tabelle 3: Demographie und Basisdaten des betrachteten Patientenkollektivs**

	n	M	%
Diabetes mellitus Typ 2	255	235	92,2
Alter (Jahre)	234	51,62	
Männlich	234	89	38,03
Weiblich	234	145	61,97
<b>Gewicht</b>	<b>n</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
Gewicht Implantation (kg)	235	125,49	23,74
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	235	43,06	6,94
Übergewicht (kg)	235	52,51	20,51
<b>Explantierte Endobarrier®</b>			
Behandlungsdauer (Wochen)	143	47,48	12,22
Implantationszeit (Minuten)	107	35,97	22,61
Explantationszeit (Minuten)	107	29,68	29,79

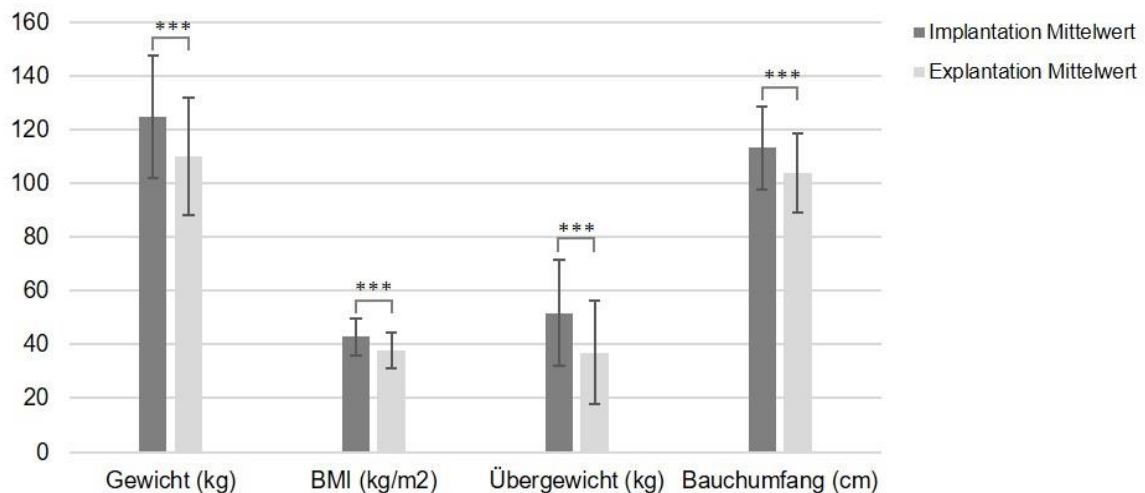
### 3.2 Auswirkungen auf das Gewicht

Durchschnittlich betrug das Gewicht zu Beginn der Behandlung 125,49 ±23,74kg, das Übergewicht lag damit bei 52,51 ±20,51kg, der BMI betrug 43,06 ±6,94kg/m<sup>2</sup>. Nach Abschluss der Behandlung betrug das Gewicht im Durchschnitt 109,98 ±21,7kg, das Übergewicht 36,96 ±19,35kg und der BMI 37,75 ±6,69kg/m<sup>2</sup>. Dies entspricht einer Reduktion des Körpergewichts um 14,72kg (12,36%) und des BMIs um 5,07kg/m<sup>2</sup> (12,33%). Der Bauchumfang betrug bei der Implantation 113,09 ±15,56cm, bei Explantation 103,64 ±14,71cm.

**Tabelle 4: Entwicklung des Gewichts und des Bauchumfangs**

Gewicht	n	Implantation		Explantation		p
		M	SD	M	SD	
Gewicht (kg)	150	124,70	22,60	109,98	21,70	<0,0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	150	42,82	6,84	37,75	6,69	<0,0001
Übergewicht (kg)	150	51,72	19,85	36,96	19,35	<0,0001
Bauchumfang (cm)	33	113,09	15,56	103,64	14,71	<0,0001

**Abbildung 2: Entwicklung des Gewichts und des Bauchumfangs**



### 3.3 Auswirkungen auf den Diabetes mellitus Typ 2

Zum Zeitpunkt der Implantation betrug der durchschnittliche HbA1c-Wert  $8,39 \pm 1,75\%$ . Eine medikamentöse Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder GLP-1 Rezeptoragonisten erhielten 86,27% der Patienten. 22,75% wurden mit einem GLP-1 Rezeptoragonisten behandelt. In dieser Untergruppe betrug der durchschnittliche HbA1c-Wert  $8,6 \pm 2,07\%$ . 81% dieser Patienten wurden mit Liraglutid behandelt, 19% mit Exenatid (Byetta oder Bydureon). Im Schnitt nahmen die Patienten 1,73 orale Antidiabetika und/ oder GLP-1 Rezeptoragonisten pro Tag ein. 63,95% der Patienten erhielten Insulin, im Schnitt eine Dosis von  $70,19 \pm 53,14$  I.U. pro Tag, bzw.  $0,73$  I.U./kg Körpergewicht.

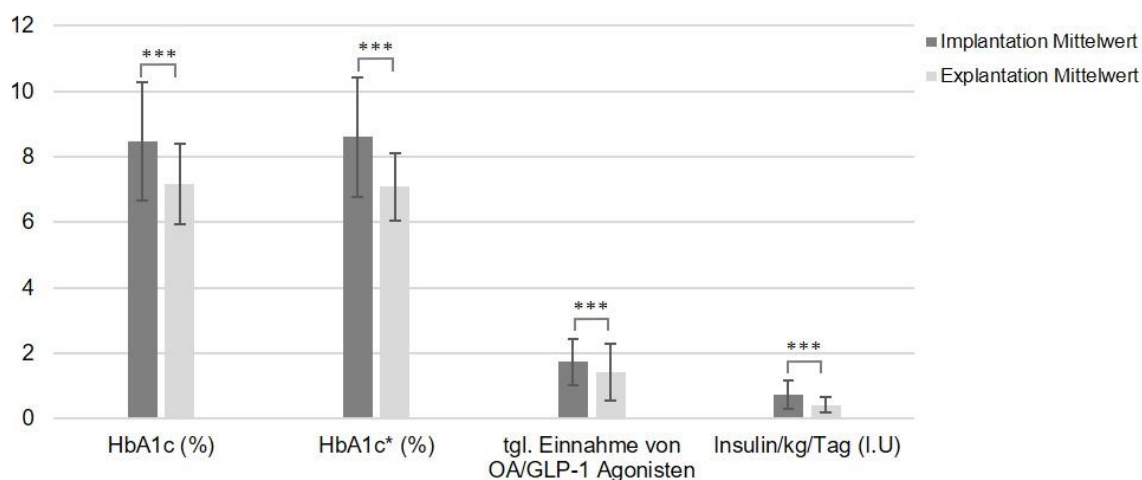
Bei Abschluss der Behandlung war der HbA1c-Wert im Schnitt um 1,33 Prozentpunkte reduziert. Bei Patienten, deren antidiabetische Medikation im Verlauf der Behandlung nicht reduziert worden war, lag dieser Wert deutlich höher. Er war um 1,53 Prozentpunkten reduziert. Eine Reduktion der antidiabetischen Medikation wurde bei 51,02% der Patienten durchgeführt. Die durchschnittliche tägliche Einnahme von oralen Antidiabetika oder GLP-1 Rezeptoragonisten reduzierte sich um 0,31 was einer Reduktion um 18% entspricht. Bei 77,97% der Patienten war zum Zeitpunkt der Explantation die GLP-1 Rezeptoragonistendosis reduziert. Bei den Patienten, die Insulin bekamen, war die Dosis um 0,31 I.U./kg/d reduziert worden.

**Tabelle 5: Entwicklung der Diabetes-Parameter**

Diabetes-Parameter	n	Implantation		Explantation		p
		M	SD	M	SD	
<b>HbA1c (%)</b>	117	8,48	1,81	7,15	1,23	<0,0001
Pat. ohne Medikationsänderung	42	8,61	1,83	7,08	1,03	<0,0001
<b>OA/GLP-1 Agonisten <sup>1</sup></b>	132	1,73	0,71	1,42	0,86	<0,0001
<b>Insulin/kg/d (I.U.)</b>	43	0,73	0,44	0,42	0,24	<0,0001

<sup>1</sup>Tägliche Einnahme von OA/GLP-1 Agonisten

**Abbildung 3: Entwicklung der Diabetes-Parameter**



\*Patienten mit unveränderter Medikation

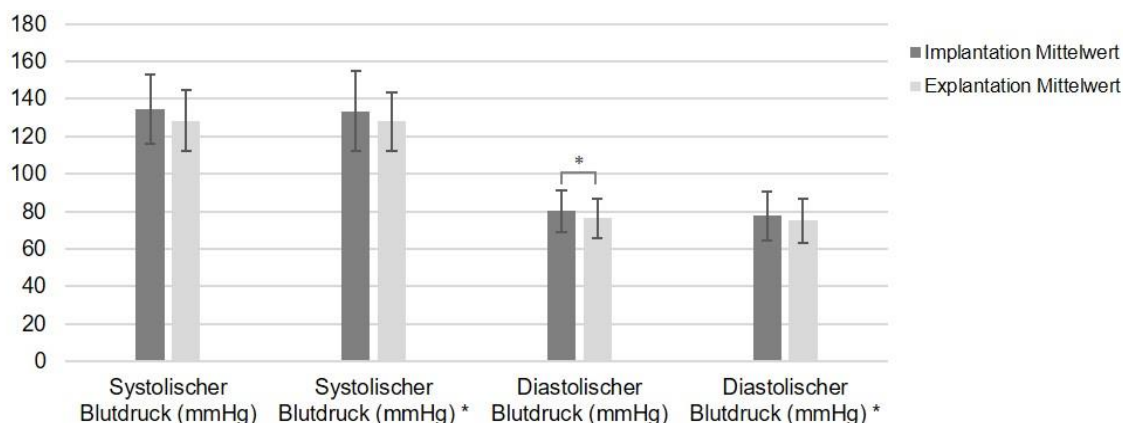
### 3.4 Auswirkungen auf den Blutdruck

83% der Patienten bekamen zu Beginn der Therapie blutdrucksenkende Medikamente. Der systolische Blutdruck lag zum Zeitpunkt der Implantation durchschnittlich bei  $134,47 \pm 18,39$  mmHg, der diastolische Blutdruck bei  $80,03 \pm 11,27$  mmHg. Bei 15,32% der behandelten Patienten wurde die blutdrucksenkende Medikation während der Behandlung verringert. Bei Abschluss der Behandlung hatte sich der systolische Blutdruck leicht aber nicht signifikant im Schnitt um 6,03 mmHg verringert, der diastolische dagegen signifikant um 3,61 mmHg. Betrachtet man das Patientenkollektiv, bei dem die blutdrucksenkende Medikation während der Behandlung nicht verringert worden ist, sieht man eine geringe, aber nicht signifikante Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdruckwerts.

**Tabelle 6: Entwicklung der Blutdruckwerte**

Blutdruck	Implantation		Explantation		p	
	n	M	SD	M		SD
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	78	134,47	18,39	128,44	16,47	0,0912
Pat. ohne Medikationsänderung	32	133,50	21,39	127,91	15,71	0,1433
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>	78	80,03	11,27	76,42	10,59	0,0013
Pat. ohne Medikationsänderung	32	77,56	13,01	74,97	12,05	0,1892

**Abbildung 4: Entwicklung der Blutdruckwerte**



\*Patienten mit unveränderter Medikation

### 3.5 Auswirkungen auf die Blutfette

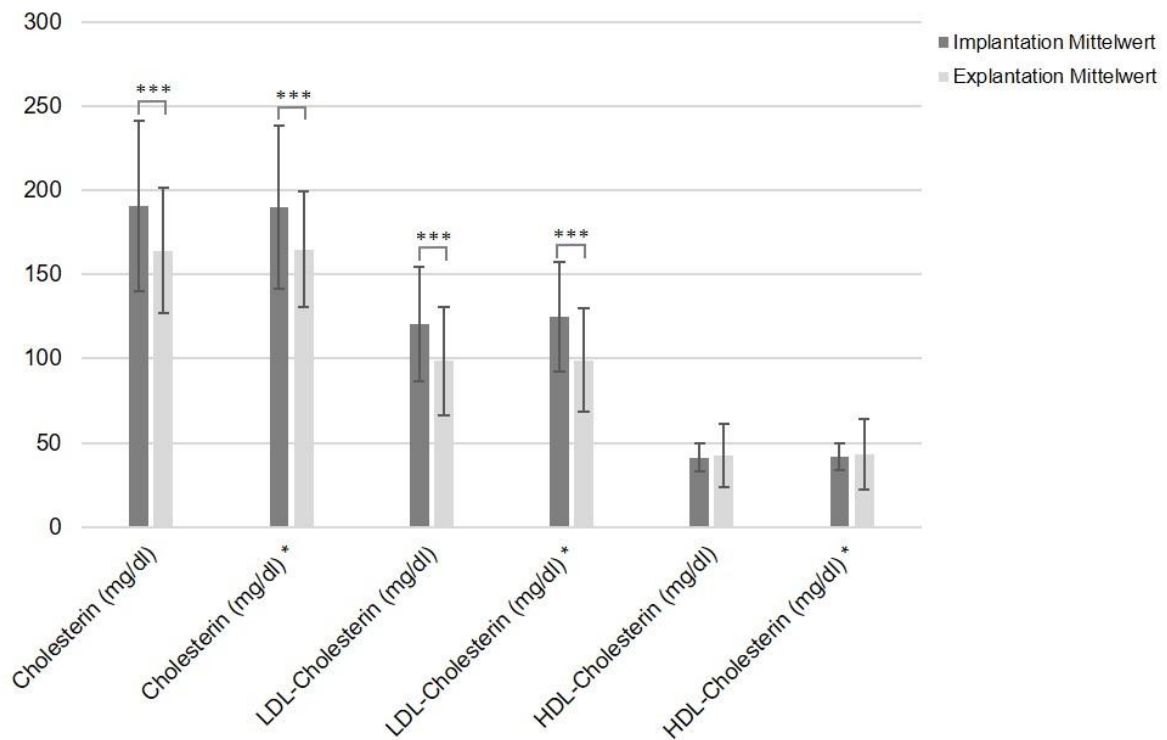
Zum Zeitpunkt der Implantation lag der Gesamtcholesterinwert im Schnitt bei  $190,98 \pm 50,56$  mg/dl und der LDL-Wert bei  $120,51 \pm 34,03$  mg/dl. Mit Abschluss der Behandlung waren diese um 26,85 mg/dl (14%) und um 21,86 mg/dl (18%) gesunken. Der HDL-Cholesterin Wert stieg im Laufe der Behandlung nicht signifikant von  $41,34 \pm 8,41$  mg/dl auf  $42,65 \pm 18,99$  mg/dl an. Bei 21,05% der Patienten kam es zu einer Reduktion der lipidsenkenden Medikamente. Auch bei dieser Patientenuntergruppe konnte eine Reduktion der Blutfette festgestellt werden. Das Gesamtcholesterin sank um 13% und das LDL-Cholesterin um 21%. Der HDL-Wert stieg in dieser Gruppe ebenfalls nur geringfügig um 1,56 mg/dl (4%) an und damit nicht signifikant.

**Tabelle 7: Entwicklung der Cholesterinwerte**

Cholesterin	n	Implantation		Explantation		p
		M	SD	M	SD	
<b>Cholesterin (mg/dl)</b>	56	190,98	50,56	164,13	37,18	0,0002
Pat. ohne Medikationsänderung	43	190,15	48,33	164,84	34,18	0,0003
<b>LDL-Cholesterin (mg/dl)</b>	55	120,51	34,03	98,65	32,16	0,0002
Pat. ohne Medikationsänderung	42	124,94	23,40	99,00	30,76	0,0001
<b>HDL-Cholesterin (mg/dl)</b>	56	41,43	8,41	42,65	18,99	0,6835
Pat. ohne Medikationsänderung	43	41,93	8,07	43,49	21,02	1,0000



**Abbildung 5: Entwicklung der Cholesterinwerte**



\*Patienten mit unveränderter Medikation

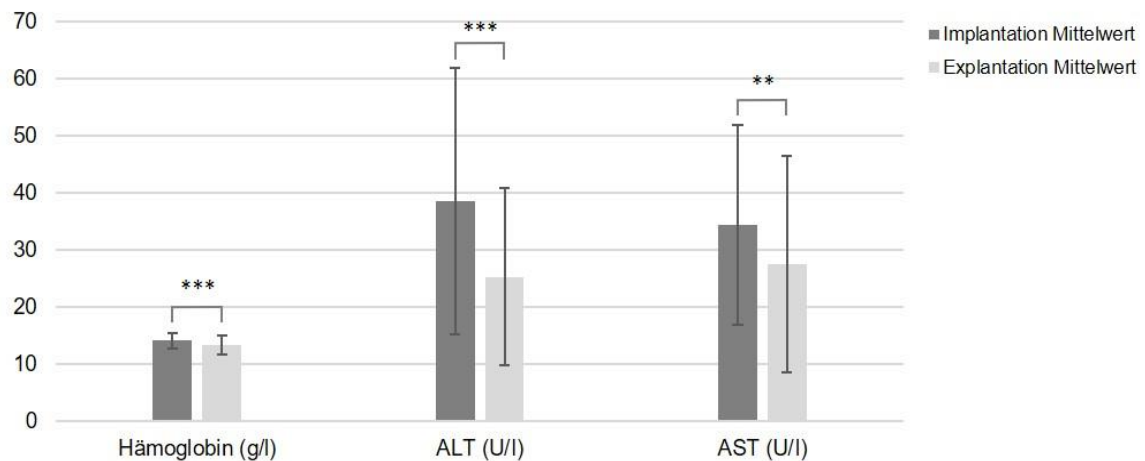
### 3.6 Auswirkungen auf weitere Laborparameter

Des Weiteren wurden die Leberenzyme und der Hämoglobingehalt im Blut ausgewertet. Der durchschnittliche Hämoglobingehalt im Blut zum Anfang der Behandlung lag bei  $14,14 \pm 1,4$ g/dl und sank im Rahmen der Behandlung auf  $13,44 \pm 1,69$ g/dl. ALT und AST lagen zu Beginn bei  $38,62 \pm 23,29$ U/l und  $34,40 \pm 17,42$ U/l. Zum Zeitpunkt der Explantation betragen sie im Schnitt  $25,24 \pm 15,50$ U/l und  $27,52 \pm 18,94$ U/l.

**Tabelle 8: Entwicklung weiterer Laborparameter**

Weitere Laborparameter	n	Implantation		Explantation		p
		M	SD	M	SD	
Hämoglobin (g/l)	124	14,14	1,40	13,44	1,69	<0,0001
ALT (U/l)	76	38,62	23,29	25,24	15,50	<0,0001
AST (U/l)	62	34,40	17,42	27,52	18,94	0,0013

**Abbildung 6: Verlauf Hb und Leberenzyme**



### 3.7 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen während der EndoBarrier® Behandlung betrafen den Gastrointestinaltrakt. Leichte bis mittelstarke abdominelle Schmerzen traten in 26,0% der Fälle auf, schwere abdominelle Schmerzen bei 1,7% der Patienten. Weitere Symptome waren in absteigender Häufigkeit Übelkeit (5,1%), Erbrechen (5,1%), Durchfall (2,6%), Verstopfungen (1,3%) und Blähungen (0,9%). Zudem traten verschiedene schwerwiegendere Nebenwirkungen auf. Dazu gehörten Dislokation/Migration (2,6%), die Bildung von Leberabszessen (1,7%), Schlauchobstruktionen (0,9%), GI Blutungen (0,4%), duodenale Ulcera mit Perforation (0,4%), biliäre Koliken ohne Cholezystitis oder Cholangitis (0,4%) und ösophageale Perforationen (0,4%).

Drei der vier gesicherten Leberabszesse traten im 12. Monat der Behandlung auf, der vierte Fall wurde erst eine Woche nach Explantation festgestellt, nachdem die Behandlung aufgrund einer Dislokation des EndoBarrier®s und daraus resultierender Explantation schon nach 3 Monaten beendet worden war. Bei drei der vier Patienten mit Leberabszess ist die damit verbundene Krankenhausaufenthaltsdauer erfasst worden. Die Patienten befanden sich 23, 28 und 32 Tage in stationärer Behandlung. Bei einem Patienten kam es im Rahmen der Behandlung zu einem schweren septischen Schock und akutem Nierenversagen. Alle Leberabszesse heilten ohne Residuen aus.

**Tabelle 9: Nebenwirkungen und deren Häufigkeit**

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>%</b>
<b>Abdominelle Schmerzen</b>	
Leicht bis moderat	26,0
Schwer	1,7
<b>Gastrointestinale Symptome</b>	
Übelkeit	5,1
Erbrechen	5,1
Diarrhoen	2,6
Obstipationen	1,3
Flatulenzen	0,9
Gastrointestinale Blutungen	0,4
Duodenale Ulzera mit Perforation	0,4
Ösophageale Läsion ohne Perforation	0,4
<b>Hepatobiliäre Symptome</b>	
Leberabszesse	1,7
Biliäre Koliken ohne Cholezystitis oder Cholangitis	0,4
<b>Endobarrier®</b>	
Dislokation/Migration	2,6
Schlauchobstruktionen	0,9

## 4 Diskussion

Adipositas und DM2 als assoziiertes Krankheitsbild sind in den vergangenen Jahren vermehrt in den Vordergrund gerückt. Sie sind Krankheiten mit steigenden Prävalenzen, die schon in jungen Jahren ursächlich für viele Folgekrankheiten wie Atherosklerose, Schlaganfälle, Herzinfarkte und andere Herz-Kreislaufkrankungen sein können (Canoy et al., 2007, McGill et al., 2002). Adipositas verursacht direkt und indirekt hohe Kosten für das Gesundheitssystem und wirkt sich physisch und psychisch negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus (Baumeister und Harter, 2007, Effertz et al., 2013, Larsson et al., 2002).

Mit der bariatrischen Operation gibt es für die Adipositas eine effektive und auch langfristig wirksame Therapie. Doch längst nicht alle adipösen Menschen entsprechen den Einschlusskriterien und können bzw. wollen sich einer Operation unterziehen (Buchwald und Oien, 2013).

Auch der Therapie des DM2 sind Grenzen gesetzt. Deutlich wird dies auch im Patientenkollektiv des EndoBarrier® Registers. Die Patienten, deren DM2 vor der EndoBarrier®-Implantation mit Insulin und durchschnittlich mit 1,46 weiteren Antidiabetika behandelt wurden (n=90), hatten im Schnitt einen HbA1c-Wert von  $9,0 \pm 1,7\%$ , der damit deutlich außerhalb des Zielkorridors von 6,5% - 7,5% lag.

Der Anteil der Patienten im Register, deren DM2 mit GLP1-Rezeptoragonisten behandelt wurde, lag bei 22,75%. GLP1-Rezeptoragonisten gehören laut den deutschen Diabetes-Leitlinien zur dritten Eskalationsstufe der Typ 2 Diabetes Therapie und sind seit kurzem auch zur medikamentösen Adipositas therapie zugelassen. Der durchschnittliche HbA1c-Wert der mit einem GLP-1 Rezeptoragonisten behandelten Patienten im EndoBarrier® Register lag zum Zeitpunkt der Implantation trotzdem noch bei 8,6% und damit außerhalb des Zielkorridors. Für diese Patienten bietet der EndoBarrier® eine weitere und effektive Therapiemöglichkeit, DM2 und Adipositas kombiniert zu therapieren.

## 4.1 Auswirkungen auf das Gewicht und den Blutzuckerspiegel

Die Ergebnisse der Auswertung des EndoBarrier®-Registers bestätigen die Hypothese, dass der EndoBarrier® über einen Zeitraum von 12 Monaten zu einer signifikanten Reduzierung des Körpergewichts und einer signifikanten Reduktion des HbA1c-Werts führt.

Der signifikante Gewichtsverlust im Rahmen der Behandlung lässt sich möglicherweise durch den Einfluss des EndoBarrier®s auf die gastrointestinalen Hormone GLP-1, GIP und Glukagon erklären.

Eine neue Studie stellt allerdings den positiven Einfluss des EndoBarrier®s auf das Hormon GLP-1 in Frage. Es wurde bei einem kleinen Kollektiv im Gegensatz zu vorherigen Studien eine verringerte GLP-1- sowie eine erhöhte Ghrelinausschüttung 4 und 48 Wochen nach EndoBarrier® Implantation gezeigt (Vilarrasa et al., 2016). Als Ursache wird eine mechanische Manipulation des Magens und des Duodenums durch den EndoBarrier® und eine damit induzierte verlangsamte Magenentleerung diskutiert (de Moura et al., 2015).

Es gibt weitere Faktoren, die einen Einfluss auf den Gewichtsverlauf gehabt haben können. Da es sich um eine Registerstudie handelt, wurde nicht geprüft, ob die diätetische Nahrungsumstellung und das teilweise von Patienten berichtete früher einsetzende Sättigungsgefühl, das auch in anderen Studien beschrieben wurde (Vilarrasa et al., 2016), ebenfalls zu dem Gewichtsverlust beigetragen hat. Auch die beschriebenen gastrointestinalen Nebenwirkungen könnten zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme und damit zu einem Gewichtsverlust geführt haben.

Es gibt zum jetzigen Zeitpunkt nicht genug Studien, die die langfristige Wirkung des EndoBarrier®s über den Zeitpunkt der Explantation hinaus beschreiben. Die momentane Datenlage deutet darauf hin, dass nach Explantation das Gewicht der Patienten wieder zunimmt (de Jonge et al., 2013b, Escalona et al., 2012, Vilarrasa et al., 2016). Der Gewichtsverlauf nach Explantation ist Gegenstand aktueller und zukünftiger Analysen des EndoBarrier® Registers.

22,75% der Patienten im EndoBarrier® Register wurden zusätzlich mit einem GLP-1 Analogon behandelt. GLP-1 Analoga haben eine gewichtsreduzierende

Wirkung (Astrup et al., 2009) und könnten somit auch zum Gewichtsverlust beigetragen haben. Da die Medikation bei den meisten Patienten im Verlauf der EndoBarrier® Behandlung reduziert worden ist, spricht dies gegen einen starken Einfluss der GLP-1 Analoga auf den stattgefundenen Gewichtsverlust. Die Studie von Vilarrasa et al. (2016) bestätigt dies, da auch hier ein signifikanter Gewichtsverlust (TWL: 14,9 ±5,7%) durch den EndoBarrier® gezeigt werden konnte, bei einem Kollektiv, das keine gewichtsreduzierenden Medikamente bekam.

Nicht bei allen Patienten wurde im Laufe der Behandlung die antidiabetische Medikation reduziert. Es fällt auf, dass bei Patienten mit unveränderter Medikation der HbA1c-Wert stärker gesunken ist, als bei dem Kollektiv, dessen Medikation verringert worden ist. Er lag in beiden Gruppen aber mit mehr als 7% noch außerhalb des Zielkorridors. Dies spricht für eine genauere und engmaschigere Kontrolle der Blutzuckerwerte während der Behandlung, eine zurückhaltende Reduktion der Medikation und für eine Erhöhung bei nicht Erreichen des Zielkorridors, da es Hinweise auf eine Korrelation zwischen der Entwicklung des Gewichts und der Blutzuckerwerte nach Explantation und dem HbA1c-Wert zum Zeitpunkt der Explantation zu geben scheint (Vilarrasa et al., 2016). Bei Beibehaltung der Medikation ist vor allem zu Beginn der Behandlung eine regelmäßige Kontrolle der Blutzuckerwerte wichtig, um eventuelle Hypoglykämien frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können.

#### **4.1.1 Vergleich mit konservativen Therapiemethoden**

Konservative Therapien der Adipositas, bestehend aus Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie, bilden zwar die nebenwirkungsärmste Möglichkeit Gewicht zu verlieren, sind aber in ihrer Effektivität und Langzeitwirkung stark abhängig von der Compliance der Patienten, aufgrund von hormoneller Gegenregulation des Körpers auf Gewichtsverlust (Anstieg von Ghrelin, verminderte Produktion von Amylin, Peptid YY und CCK), die eine erneute Gewichtszunahme bewirken und auch 12 Monate nach Beendigung der Gewichtsreduzierung noch verändert sind (Sumithran et al., 2011). Sie sind somit als alleinige Therapie zur Gewichtsreduktion in ihrer Wirkung dem EndoBarrier® unterlegen. Bewegungstherapie hat sich aber als eine Möglichkeit gezeigt,

Gewicht langfristig zu reduzieren und würde sich als Ergänzungstherapie zum EndoBarrier® anbieten, da sie bei bestehendem DM2 sowohl den Blutzuckerspiegel senkt als auch die Insulinresistenz verringert (Dahjio et al., 2016, Skender et al., 1996).

#### **4.1.2 Vergleich mit medikamentöser Therapie**

Medikamentöse Ansätze zur Gewichtsreduktion mit Orlistat und Liraglutid (GLP-1 Analogon) sind nebenwirkungsreicher als konservative Methoden, bieten aber eine effektivere und verlässlichere Möglichkeit, langfristig das Gewicht der Patienten zu senken (Astrup et al., 2012, Torgerson et al., 2004). Sie wirken sich damit positiv auf die Diabetesinzidenz und die Rate kardiovaskulärer Komplikationen aus (Rodgers et al., 2012).

Nach initialem Gewichtsverlust im Rahmen einer konservativen Therapie durch Ernährungsumstellung oder Bewegungstherapie das neue Gewicht zu halten, gelingt aufgrund der oben genannten hormonellen Regulationen des Körpers den wenigsten Patienten (Apfelbaum et al., 1999, Kraschnewski et al., 2010). Van Gaal und Dirinck (2016) zeigten aber im Vergleich mehrerer Studien die sich addierende positive Wirkung bei Kombination von einer initialen LCD (Low Calorie Diet) /VLCD (Very Low Calorie Diet) mit danach folgender medikamentöser Behandlung mit Orlistat, Topiramate oder Sibutramin (Apfelbaum et al., 1999, Wadden et al., 2013).

GLP-1 Analoga bieten die Möglichkeit, sowohl das Gewicht als auch den HbA1c-Wert medikamentös zu senken. Auch hier konnte gezeigt werden, dass eine Kombination der medikamentösen Therapie mit Bewegungstherapie und initialer LCD eine signifikante Reduktion des Körpergewichts über einen Zeitraum von 56 Wochen bewirken kann (Wadden et al., 2013).

Die gewichtsreduzierende Wirkung von GLP-1 Analoga ist abhängig von der Dosis. Sie ist zwar in vielen Studien signifikant, fällt aber deutlich geringer aus als beim EndoBarrier® (TWL: 6,2% bei 3g Liraglutid/Tag bzw. 3,3% bei 1,8g Liraglutid/Tag vs. 12,4% (EndoBarrier®)). Auch die blutzuckersenkende Wirkung des EndoBarrier® scheint der Wirkung der GLP-1 Analoga leicht überlegen zu sein (HbA1c-Reduktion: 1,14% bei 1,8g Liraglutid/Tag bzw. 0,8% bei 3g/

Liraglutid/Tag vs. 1,3% beim EndoBarrier®)(Garber et al., 2009, Lapolla et al., 2017, Wadden et al., 2013).

Da die Behandlungsdauer der GLP-1 Analoga anders als beim EndoBarrier® aber nicht auf ein Jahr beschränkt ist und sich gezeigt hat, dass es vielen Patienten möglich war, ihr reduziertes Gewicht und ihren reduzierten HbA1c über einen Zeitraum von zwei Jahren zu halten, könnten GLP-1 Analoga als passende Ergänzung oder Erweiterung der EndoBarrier®-Therapie angesehen werden (Lapolla et al., 2017).

Es gibt also mit den oben vorgestellten Medikamenten (Orlistat, GLP1-Analoga (Liraglutid, Exenatid), Amfepramon) Möglichkeiten, das Gewicht und teilweise auch den HbA1c medikamentös zu senken.

Die gewichtsreduzierenden Effekte der genannten Medikamente waren in den vorabgenannten Studien im Vergleich zu dem in unserer Studie beobachteten gewichtsreduzierenden Effekt des EndoBarrier®s geringer. Es gibt aber keine Studie, die die medikamentöse Adipositas therapie direkt mit dem EndoBarrier® vergleicht, so dass sich ohne weitere Untersuchungen keine generelle Überlegenheit des EndoBarrier® in Bezug auf den Gewichtsverlust ableiten lässt.

#### **4.1.3 Vergleich mit anderen EndoBarrier® Studien und Metaanalysen**

Die Ergebnisse aus dem EndoBarrier® Register, die erstmals Daten eines sehr großen Kollektivs unter Real-life-Bedingungen präsentieren, zeigen vergleichbare Reduktionen des Gewichts und des HbA1c-Wertes und bestätigen die Effektivität, die vorangegangene, kleinere Studien gezeigt haben. de Jonge et al. (2013a) zeigten eine Gewichtsreduktion um 9,3kg von 116,0 ±5,8kg auf 106,7 ±6,1kg über einen Zeitraum von 52 Wochen, de Moura et al. (2012) eine Reduktion des Hba1cs um 2,1 ±0,3%, sowie eine Reduktion des Übergewichts um 39,0 ±3,1% und des BMI um 6,7 ±0,7kg/m<sup>2</sup>. Escalona et al. (2012) zeigten eine Reduktion des Körpergewichts innerhalb eines Jahres um 17,1 ±4,3kg und des HbA1c-Wertes um 1,4 ±0,6%.



#### **4.1.4 Vergleich mit anderen endoskopischen Behandlungsmethoden**

Die meisten alternativen endoskopischen Behandlungsmöglichkeiten sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht in Deutschland zugelassen. Eine zugelassene Alternative ist aktuell der Magenballon (BIB, Obera, Heliosphere). Der BIB zeigte mit einer durchschnittlichen Gewichtsreduktion um 19% innerhalb von 6 Monaten eine ähnlich effiziente, gewichtsreduzierende Wirkung wie der EndoBarrier® und wirkt sich ebenfalls positiv auf einen bestehenden DM2 aus (Genco et al., 2005). Auch beim BIB hängt die endgültige, langfristige Effektivität und Erfolgsquote stark von der Compliance der Patienten ab (Kotzampassi et al., 2012). Beide Verfahren (Magenballon vs. EndoBarrier®) werden in der aktuell initiierten DFG-geförderten WET-Studie miteinander und gegen eine Kontrollgruppe verglichen.

Ein weiteres in Deutschland angewendetes Verfahren ist die POSE, die ähnliche Ergebnisse wie der EndoBarrier® bei der Gewichtsreduktion innerhalb eines Jahres erzielt (TWL 15,1%) (Lopez-Nava et al., 2015), zu der es allerdings noch keine Daten zu Langzeitergebnissen und zum Einfluss auf Komorbiditäten gibt.

## **4.2 Auswirkungen auf Leberenzym- und Cholesterinwerte**

Eine steatosis hepatis, als häufige klinische Manifestation der Adipositas, ist ein wichtiger Faktor für die Entstehung von DM2. Zudem besteht bei einer Fettleber ein erhöhtes Risiko, eine Leberzirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln. Sie ist außerdem ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Athyros et al., 2015).

Der EndoBarrier® reduziert während seiner Liegedauer signifikant die Leberenzyme. Eine deutliche Leberwertverbesserung konnte auch in anderen Studien gezeigt werden (de Jonge et al., 2013b, Stratmann et al., 2016). Eine solche signifikante Reduktion der Enzyme könnte als positive Wirkung auf eine bestehende nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) diskutiert werden. Hayee et al. (2016) untersuchten diesen positiven Effekt des EndoBarrier®s auf eine NASH ausführlich. Es konnte sowohl eine Reduktion des intrahepatischen Fettgehalts festgestellt werden, als auch eine signifikante Reduktion des NASH

Fibrose score (NFS). Auch Musso et al. (2012) konnten die positive Wirkung von Gewichtsverlust (>7%) auf die histologische Krankheitsaktivität einer bestehenden NASH oder nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) nachweisen.

Mit der positiven Wirkung auf die Leberenzyme könnte der EndoBarrier® damit zusätzlich eine neuartige Prophylaxe für die oben genannten Folgeerkrankungen bei einer bestehenden Fettleber darstellen. Da hierzu Langzeitdaten fehlen und der genaue Effekt des EndoBarrier® auf die Leber noch nicht hinreichend untersucht ist, sind weitere Studien nötig, um eine genauere Aussage über die Wirkung des EndoBarrier® auf die Leber zu treffen.

### **4.3 Auswirkungen auf den Blutdruck**

Die Blutdruckwerte der Patienten verbesserten sich leicht, allerdings konnte nur hinsichtlich des diastolischen Blutdrucks eine signifikante Reduktion erreicht werden. Anzumerken ist hier aber, dass sich sowohl der systolische Wert (134,16mmHg) als auch der diastolische Wert (79,31mmHg) schon zu Beginn der Behandlung im physiologischen Rahmen befanden. Andere Studien bestätigen zusätzlich den positiven Effekt des EndoBarrier®s auf die Blutdruckwerte und die Blutdruckmedikation (Koehestanie et al., 2014b, Vilarrasa et al., 2016).

### **4.4 Sicherheit und Nebenwirkungen**

Bei vielen Patienten traten Nebenwirkungen während der Behandlung mit dem EndoBarrier® auf, allerdings waren diese in den meisten Fällen leicht bis moderat. Alle Nebenwirkungen waren reversibel und es ist kein Patient während bzw. an der Behandlung gestorben. Dass viele Patienten unter abdominellen Schmerzen und gastrointestinalen Beschwerden litten, könnte einen Einfluss auf die

Nahrungsaufnahme und damit auf den Gewichtsverlust gehabt haben. Es wurde nicht geprüft, wie stark dieser Einfluss war.

#### **4.4.1 Leberabszess**

Sowohl in der Endo Trial Studie in den USA als auch im Rahmen des EndoBarrier®-Registers traten mit dem EndoBarrier® assoziierte Leberabszesse auf. Zur Ursache gibt es verschiedene Theorien. Maggi et al. (2016) untersuchten den Fall eines 54jährigen Patienten, bei dem im 10. Monat seiner EndoBarrier®-Behandlung ein Leberabszess diagnostiziert wurde. Sie vermuteten als mögliche Ursachen eine aufgestiegenen Cholangitis oder eine gedeckte duodenale Perforation, die sich bis in die Leber ausbreitete. Es konnte jedoch keine definitive Ursache ausgemacht werden.

Die erfassten Leberabszesse im Rahmen der EndoBarrier® Behandlung traten eher im späten Verlauf der Behandlung auf. Nur bei einem Patienten wurde früher ein Abszess erkannt. Bei diesem Patienten wurde der Leberabszess erst eine Woche nach Abschluss der Behandlung diagnostiziert, nachdem diese aufgrund einer Dislokation und der daraus resultierenden Explantation des EndoBarrier®s frühzeitig nach 3 Monaten beendet wurde.

Sollten in Zukunft weitere Fälle in den letzten Monaten der Behandlung auftreten, könnte man diskutieren, ob eine Verkürzung der Behandlungsdauer sinnvoll ist. Da de Moura et al. (2012) in ihrer Studie allerdings zu dem Ergebnis kamen, dass eine signifikante Reduktion des Gewichts und der Blutzuckerwerte auch in den Monaten 6-12 der Behandlung stattfindet, sollte primär der Mechanismus geklärt werden, der zum Auftreten der Abszesse in der zweiten Behandlungshälfte führt.

Zur Behandlung mit dem EndoBarrier® gehört standardmäßig eine begleitende Therapie mit Protonenpumpen Inhibitoren (PPI). Wang et al. (2015) zeigten in einer Studie aus Taiwan bei regelmäßiger Einnahme von PPIs (>60 Tage) ein 6,5fach erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Leberabszesses. PPIs werden allerdings weltweit in hohen Dosen und über lange Zeiträume verabreicht und bisher konnten Leberabszesse nicht als globale Nebenwirkung von PPIs bestätigt werden (Forgacs und Loganayagam, 2008). Deshalb scheinen sich die Ergebnisse nur auf ein bestimmtes Patientenkollektiv zu beziehen und

Leberabszesse keine globale Nebenwirkung von PPIs zu sein und PPIs damit auch bei der EndoBarrier® Behandlung nicht die alleinige Rolle bei der Entstehung der Leberabszesse zu spielen.

Die mit den Leberabszessen assoziierte stationäre Behandlungsdauer von 23, 28 und 32 Tagen sowie die bei einem Patienten aufgetretenen Komplikationen mit schwerem septischen Schock und akutem Nierenversagen zeigen, dass der Leberabszess als Nebenwirkung des EndoBarrier®, sehr genau beobachtet und lückenlos dokumentiert werden sollte.

Zum jetzigen Zeitpunkt liegt keine ausreichende Datenlage zur Ätiologie der Leberabszesse vor. Eine Verkürzung der Behandlungsdauer, eine prophylaktische Antibiotikagabe um aufsteigende Infektionen zu verhindern und eine Reduktion der PPI-Dosierung sollten dennoch Bestandteil von folgenden Studien sein.

## **4.5 Methodendiskussion**

In Deutschland wurden insgesamt deutlich mehr EndoBarrier® implantiert als im Register erfasst sind. Das Register erfasst nach Angaben der Firma GID ca. 1/3 aller Patienten, welche mit dem EndoBarrier® in Deutschland behandelt werden und ca. 1/10 aller EndoBarrier®-Daten weltweit

Die Struktur eines Registers birgt generell, im Gegensatz zu randomisierten klinischen Studien, das Risiko, dass Patientendaten nicht lückenlos erfasst werden können und Drop-outs nicht systematisch nachverfolgt werden. Wenn Patienten mit aufgetretenen Nebenwirkungen sich von einem niedergelassenen Arzt oder in einer anderen Klinik haben behandeln lassen, und dies nicht an ihren implantierenden Arzt weitergeleitet hatten, konnten die Daten nicht in das Register aufgenommen werden. An DM2 erkrankte Patienten werden oft von niedergelassenen Diabetologen betreut. Diese haben nur sehr vereinzelt am EndoBarrier® Register teilgenommen, so dass von ihnen behandelte Nebenwirkungen kaum im Register notiert worden sind.

Bei der Auswertung der Daten wurde nicht untersucht, ob es Unterschiede in den Ergebnissen der Behandlung und dem Auftreten von Nebenwirkungen zwischen den einzelnen Krankenhäusern in Deutschland gibt. Da die Patienten in jedem Krankenhaus eine andere Begleittherapie und Vorbereitung auf den EndoBarrier® in Bezug auf Diabeteschulungen, Bewegungstherapie, Ernährungsberatung erhielten, wäre es interessant zu analysieren, ob dies zu unterschiedlichem Outcome führte. Eine Erweiterung des Registers zur standardmäßigen Erhebung zusätzlich stattgefundener konservativer Therapieansätze wie Bewegungs- und Ernährungstherapie oder Diabeteschulung wäre hierzu sinnvoll, da dies einen direkten Vergleich ermöglichen würden.

Damit wäre man in der Lage, die Begleittherapien und Vorbereitungen zu optimieren, um das Auftreten der Nebenwirkungen zu minimalisieren und den Erfolg beim Gewichtsverlust und bei der Blutzuckerreduktion zu maximieren.

## 5 Zusammenfassung

Mit dem EndoBarrier® Register wurde eine Möglichkeit geschaffen, Patientendaten strukturiert zu sammeln und auszuwerten. Die ersten Auswertungen zeigen, dass der EndoBarrier® eine effektive Methode für Patienten ist, innerhalb eines Jahres Übergewicht zu reduzieren und im Falle eines bestehenden DM2 den HbA1c-Wert zu senken. Er wirkt sich außerdem positiv auf den Blutdruck, die Blutfette und die Leberenzyme aus. Die Daten des EndoBarrier® Registers bestätigen die bisherige Studienlage. Es sind allerdings weitere Studien zur Langzeitwirkung nötig, um beurteilen zu können, ob der EndoBarrier® einen langfristigen positiven Effekt auf den Gewichtsverlauf, den Blutzuckerspiegel, das Auftreten von mit Adipositas und Diabetes assoziierten Komorbiditäten und damit auf die Lebensqualität der Patienten hat. Diese Analysen sind Gegenstand aktueller und zukünftiger Datenauswertungen des EndoBarrier® Registers.

Nebenwirkungen sind in den meisten Fällen nicht schwerwiegend und transient. Dennoch muss das Auftreten der schwereren Nebenwirkungen und insbesondere das Auftreten von Leberabszessen in weiteren Studien genau beobachtet werden, da diese lebensgefährlich sein können, oftmals mit langen Krankenhausaufenthalten verbunden sind und weitere Komplikationen verursachen können. In diesem Zusammenhang könnte auch eine Diskussion über die Behandlungsdauer sinnvoll sein, da die Leberabszesse eher im späteren Verlauf der Behandlung auftraten.

Eine weitere in Zukunft zu untersuchende Frage wird sein, welcher Zeitpunkt der beste ist, um mit der EndoBarrier® Behandlung zu beginnen. Die Empfehlung der Fachgesellschaften geht in die Richtung, dass erst konsequent alternative, sprich konservative und medikamentöse Methoden der Therapie des DM2 ausgeschöpft werden und über 6 Monate zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis geführt haben sollten, bevor der EndoBarrier® eingesetzt wird. Die Ergebnisse von Vilarrasa et al., (2016) zeigten allerdings, dass das Erreichen eines HbA1c  $\leq 7\%$  während der Behandlung zu einer geringeren Zunahme des Gewichts und des HbA1cs nach der Behandlung führt, was die Frage aufwirft, ob

ein früherer Beginn der Therapie, bei niedrigerem Base Line HbA1c mit einem besseren Langzeitergebnis einher gehen könnte.

Zusammenfassend stellte diese Studie mit einem großen Kollektiv die Wirkung und Nebenwirkung des EndoBarrier® vor und zeigt diesen als neue, effektive aber auch mit Nebenwirkungen verbundene Alternative der DM2- und Adipositas therapie.

---

The EndoBarrier register creates an opportunity to structure, collect and analyse data of patients who were treated with the EndoBarrier. The first analyses show that the EndoBarrier is an effective method to reduce overweight and lower the HbA1c in case of diabetes. They also prove the positive effects of the EndoBarrier on blood pressure, blood lipids and liver enzymes. This study confirms earlier studies and analyses. More studies are necessary to allow conclusions about long-term outcome and benefits e.g. about long-term weight loss, reduced blood sugar levels and reduced incidences of diseases linked to diabetes and obesity. These analyses are part of current studies based on the data of the EndoBarrier register.

Side effects were transient and not severe in most cases. Still the appearance of severe side effects, especially of liver abscesses needs more attention in upcoming studies, as they are a potentially life-threatening side effect, connected to long-term hospitalisation which always risks more complications. This could lead to a discussion about treatment duration, because in most cases liver abscesses appeared at the end of the 1-year treatment.

Another question raised by the data analysis could be the timing of implantation of the device. Nowadays recommendations of the German associations of obesity, diabetes, gastroenterology and abdominal surgery suggest starting the treatment with the EndoBarrier after all other options such as diet and drug therapy were not sufficient after a period of 6 months. A new study from the year 2016 shows a lower gain of weight and HbA1c after the explantation of the EndoBarrier in patients that manage to reduce their HbA1c <7% during the

treatment. This leads to the question whether an earlier start of the treatment on patients with lower Baseline HbA1c could result in better long-term results.

In conclusion, this study presents a large body of evidence of the effectiveness and the possible side effects for the EndoBarrier. It demonstrates the EndoBarrier as a new effective therapy of diabetes and obesity, but which is linked to some side effects that need further research.



## 6 Literaturverzeichnis

- Apfelbaum, M., Vague, P., Ziegler, O., Hanotin, C., Thomas, F. & Leutenegger, E. 1999. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med*, 106, 179-84.
- Astrup, A., Carraro, R., Finer, N., Harper, A., Kunesova, M., Lean, M. E., Niskanen, L., Rasmussen, M. F., Rissanen, A., Rossner, S., Savolainen, M. J., Van Gaal, L. & Investigators, N. N. 2012. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*, 36, 843-54.
- Astrup, A., Rossner, S., Van Gaal, L., Rissanen, A., Niskanen, L., Al Hakim, M., Madsen, J., Rasmussen, M. F., Lean, M. E. & Group, N. N. S. 2009. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 374, 1606-16.
- Athyros, V. G., Tziomalos, K., Katsiki, N., Doumas, M., Karagiannis, A. & Mikhailidis, D. P. 2015. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. *World J Gastroenterol*, 21, 6820-34.
- Baumeister, H. & Harter, M. 2007. Mental disorders in patients with obesity in comparison with healthy probands. *Int J Obes (Lond)*, 31, 1155-64.
- Brodows, R. G., Qu, Y., Johns, D., Kim, D. & Holcombe, J. H. 2008. Quantifying the effect of exenatide and insulin glargine on postprandial glucose excursions in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 24, 1395-7.
- Buchwald, H. & Oien, D. M. 2013. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg*, 23, 427-36.
- Caglar, E., Dobrucali, A. & Bal, K. 2013. Gastric balloon to treat obesity: filled with air or fluid? *Dig Endosc*, 25, 502-7.
- Canoy, D., Boekholdt, S. M., Wareham, N., Luben, R., Welch, A., Bingham, S., Buchan, I., Day, N. & Khaw, K. T. 2007. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation*, 116, 2933-43.

- Cohen, R. V., Neto, M. G., Correa, J. L., Sakai, P., Martins, B., Schiavon, C. A., Petry, T., Salles, J. E., Mamedio, C. & Sorli, C. 2013. A pilot study of the duodenal-jejunal bypass liner in low body mass index type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, E279-82.
- Dahjio, Y., Noubiap, J. J., Azabji-Kenfack, M., Essouma, M., Loni, G. E., Onana, A. E., Dehayem, M., Mvom, A., Tadjore, M. N. & Sobngwi, E. 2016. Impact of a 12-week aerobic exercise training program on anthropometric and metabolic parameters of a group of type 2 diabetes Cameroonian women aged  $\geq 50$  years. *Ann Transl Med*, 4, 364.
- De Castro, M. L., Morales, M. J., Martinez-Olmos, M. A., Pineda, J. R., Cid, L., Estevez, P., Del-Campo, V. & Rodriguez-Prada, J. I. 2013. Safety and effectiveness of gastric balloons associated with hypocaloric diet for the treatment of obesity. *Rev Esp Enferm Dig*, 105, 529-36.
- De Jonge, C., Rensen, S. S., Koek, G. H., Joosten, M. F., Buurman, W. A., Bouvy, N. D. & Greve, J. W. 2013a. Endoscopic duodenal-jejunal bypass liner rapidly improves plasma parameters of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11, 1517-20.
- De Jonge, C., Rensen, S. S., Verdam, F. J., Vincent, R. P., Bloom, S. R., Buurman, W. A., Le Roux, C. W., Schaper, N. C., Bouvy, N. D. & Greve, J. W. 2013b. Endoscopic duodenal-jejunal bypass liner rapidly improves type 2 diabetes. *Obes Surg*, 23, 1354-60.
- De Moura, E. G., Lopes, G. S., Martins, B. C., Orso, I. R., Coutinho, A. M., De Oliveira, S. L., Sakai, P., Galvao-Neto Mdos, P., Santo, M. A., Sapienza, M. T., Cecconello, I. & Buchpiguel, C. A. 2015. Effects of Duodenal-Jejunal Bypass Liner (EndoBarrier(R)) on Gastric Emptying in Obese and Type 2 Diabetic Patients. *Obes Surg*, 25, 1618-25.
- De Moura, E. G., Martins, B. C., Lopes, G. S., Orso, I. R., De Oliveira, S. L., Galvao Neto, M. P., Santo, M. A., Sakai, P., Ramos, A. C., Garrido Junior, A. B., Mancini, M. C., Halpern, A. & Cecconello, I. 2012. Metabolic improvements in obese type 2 diabetes subjects implanted for 1 year with an endoscopically deployed duodenal-jejunal bypass liner. *Diabetes Technol Ther*, 14, 183-9.
- Deitel, M. 2001. How much weight loss is sufficient to overcome major comorbidities? *Obes Surg*, 11, 659.
- Dynamics, G. 2017. *The EndoBarrier® Gastrointestinal Liner with Delivery System - Instructions for use* [Online]. Available: <http://gidynamics.com/wp-content/uploads/2017/09/50-10-00552-Rev-N-IFU-EB-GI-Liner-with-Delivery-System.pdf> [Accessed 05.04.2018 2018].

- Effertz, T., Linder, R. & Verheyen, F. Die ökonomischen Kosten von Adipositas in Deutschland. 8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGepi), 2013 Leipzig.
- Escalona, A., Pimentel, F., Sharp, A., Becerra, P., Slako, M., Turiel, D., Munoz, R., Bambs, C., Guzman, S., Ibanez, L. & Gersin, K. 2012. Weight loss and metabolic improvement in morbidly obese subjects implanted for 1 year with an endoscopic duodenal-jejunal bypass liner. *Ann Surg*, 255, 1080-5.
- Evans, J. T. & Delege, M. H. 2011. Intra-gastric balloon therapy in the management of obesity: why the bad wrap? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 35, 25-31.
- Fogel, R., De Fogel, J., Bonilla, Y. & De La Fuente, R. 2008. Clinical experience of transoral suturing for an endoluminal vertical gastroplasty: 1-year follow-up in 64 patients. *Gastrointest Endosc*, 68, 51-8.
- Forgacs, I. & Loganayagam, A. 2008. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*, 336, 2-3.
- Forsell, H. & Noren, E. 2015. A novel endoscopic weight loss therapy using gastric aspiration: results after 6 months. *Endoscopy*, 47, 68-71.
- Garber, A., Henry, R., Ratner, R., Garcia-Hernandez, P. A., Rodriguez-Pattzi, H., Olvera-Alvarez, I., Hale, P. M., Zdravkovic, M., Bode, B. & Group, L.-S. 2009. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*, 373, 473-81.
- Genco, A., Bruni, T., Doldi, S. B., Forestieri, P., Marino, M., Busetto, L., Giardiello, C., Angrisani, L., Pecchioli, L., Stornelli, P., Puglisi, F., Alkilani, M., Nigri, A., Di Lorenzo, N., Furbetta, F., Cascardo, A., Cipriano, M., Lorenzo, M. & Basso, N. 2005. BioEnterics Intra-gastric Balloon: The Italian Experience with 2,515 Patients. *Obes Surg*, 15, 1161-4.
- Gersin, K. S., Keller, J. E., Stefanidis, D., Simms, C. S., Abraham, D. D., Deal, S. E., Kuwada, T. S. & Heniford, B. T. 2007. Duodenal-jejunal bypass sleeve: a totally endoscopic device for the treatment of morbid obesity. *Surg Innov*, 14, 275-8.
- Giardiello, C., Borrelli, A., Silvestri, E., Antognozzi, V., Iodice, G. & Lorenzo, M. 2012. Air-filled vs water-filled intra-gastric balloon: a prospective randomized study. *Obes Surg*, 22, 1916-9.

- Gillespie, G. N. & Porteous, A. J. 2007. Obesity and knee arthroplasty. *Knee*, 14, 81-6.
- Gregg, E. W., Cheng, Y. J., Narayan, K. M., Thompson, T. J. & Williamson, D. F. 2007. The relative contributions of different levels of overweight and obesity to the increased prevalence of diabetes in the United States: 1976-2004. *Prev Med*, 45, 348-52.
- Guh, D. P., Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C. L. & Anis, A. H. 2009. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 9, 88.
- Hauner, H. 2014. *Adipositas Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*, Springer.
- Hayee, B., Gupt, P. S., Edward Fogden, M. A., Roy, A., Butler, D., Bajwa, R., Amiel, S. & Ryder, R. E. 2016. Endoscopic Proximal Intestinal Exclusion Can Improve Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients with Diabetes *Gastroenterology*, 150, S1055–S1056
- Holzapfel, C. & Hauner, H. 2011. [Weight maintenance after weight loss - how the body defends its weight]. *Dtsch Med Wochenschr*, 136, 89-94.
- Jain, D. & Singhal, S. 2015. Endoscopic Bypass Using Endobarrier Devices: Efficacy in Treating Obesity and Metabolic Syndrome. *J Clin Gastroenterol*, 49, 799-803.
- Koehestanie, P., Betzel, B., Aarts, E. O., Janssen, I. M., Wahab, P. & Berends, F. J. 2015. Is reimplantation of the duodenal-jejunal bypass liner feasible? *Surg Obes Relat Dis*, 11, 1099-104.
- Koehestanie, P., Betzel, B., Dogan, K., Berends, F., Janssen, I., Aarts, E., Groenen, M. & Wahab, P. 2014a. The feasibility of delivering a duodenal-jejunal bypass liner (EndoBarrier) endoscopically with patients under conscious sedation. *Surg Endosc*, 28, 325-30.
- Koehestanie, P., De Jonge, C., Berends, F. J., Janssen, I. M., Bouvy, N. D. & Greve, J. W. 2014b. The effect of the endoscopic duodenal-jejunal bypass liner on obesity and type 2 diabetes mellitus, a multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg*, 260, 984-92.
- Kotzampassi, K., Grosomanidis, V., Papakostas, P., Penna, S. & Eleftheriadis, E. 2012. 500 intragastric balloons: what happens 5 years thereafter? *Obes Surg*, 22, 896-903.

- Kraschnewski, J. L., Boan, J., Esposito, J., Sherwood, N. E., Lehman, E. B., Kephart, D. K. & Sciamanna, C. N. 2010. Long-term weight loss maintenance in the United States. *Int J Obes (Lond)*, 34, 1644-54.
- Kumar, N. 2015. Endoscopic therapy for weight loss: Gastroplasty, duodenal sleeves, intragastric balloons, and aspiration. *World J Gastrointest Endosc*, 7, 847-59.
- Lapolla, A., Berra, C., Boemi, M., Bossi, A. C., Candido, R., Di Cianni, G., Frontoni, S., Genovese, S., Ponzani, P., Provenzano, V., Russo, G. T., Sciangula, L., Simioni, N., Bette, C., Nicolucci, A. & Group, N. N. S. 2017. Long-Term Effectiveness of Liraglutide for Treatment of Type 2 Diabetes in a Real-Life Setting: A 24-Month, Multicenter, Non-interventional, Retrospective Study. *Adv Ther*.
- Larsson, U., Karlsson, J. & Sullivan, M. 2002. Impact of overweight and obesity on health-related quality of life--a Swedish population study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26, 417-24.
- Lopez-Nava, G., Bautista-Castano, I., Jimenez, A., De Grado, T. & Fernandez-Corbelle, J. P. 2015. The Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) procedure: one-year patient weight loss and safety outcomes. *Surg Obes Relat Dis*, 11, 861-5.
- Lopez-Nava, G., Galvao, M., Bautista-Castano, I., Fernandez-Corbelle, J. P. & Trell, M. 2016. Endoscopic sleeve gastroplasty with 1-year follow-up: factors predictive of success. *Endosc Int Open*, 4, E222-7.
- Maggi, U., Formiga, A. & Lauro, R. 2016. Hepatic abscess as a complication of duodenal-jejunal bypass sleeve system and review of the literature. *Surg Obes Relat Dis*, 12, e47-50.
- McGill, H. C., Jr., McMahan, C. A., Herderick, E. E., Zieske, A. W., Malcom, G. T., Tracy, R. E., Strong, J. P. & Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research, G. 2002. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*, 105, 2712-8.
- Mensink, G. B., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T. & Scheidt-Nave, C. 2013. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 786-94.

- Mion, F., Ibrahim, M., Marjoux, S., Ponchon, T., Dugardeyn, S., Roman, S. & Deviere, J. 2013. Swallowable Obalon(R) gastric balloons as an aid for weight loss: a pilot feasibility study. *Obes Surg*, 23, 730-3.
- Musso, G., Cassader, M., Rosina, F. & Gambino, R. 2012. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*, 55, 885-904.
- Nanni, G., Familiari, P., Mor, A., Iaconelli, A., Perri, V., Rubino, F., Boldrini, G., Salerno, M. P., Leccesi, L., Iesari, S., Sollazzi, L., Perilli, V., Castagneto, M., Mingrone, G. & Costamagna, G. 2012. Effectiveness of the Transoral Endoscopic Vertical Gastroplasty (TOGa(R)): a good balance between weight loss and complications, if compared with gastric bypass and biliopancreatic diversion. *Obes Surg*, 22, 1897-902.
- Nguyen, N. T., Magno, C. P., Lane, K. T., Hinojosa, M. W. & Lane, J. S. 2008. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg*, 207, 928-34.
- Patriti, A., Facchiano, E., Anneti, C., Aisa, M. C., Galli, F., Fanelli, C. & Donini, A. 2005. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg*, 15, 1258-64.
- Ponce, J., Woodman, G., Swain, J., Wilson, E., English, W., Ikramuddin, S., Bour, E., Edmundowicz, S., Snyder, B., Soto, F., Sullivan, S., Holcomb, R., Lehmann, J. & Investigators, R. P. T. 2015. The REDUCE pivotal trial: a prospective, randomized controlled pivotal trial of a dual intragastric balloon for the treatment of obesity. *Surg Obes Relat Dis*, 11, 874-81.
- Rodgers, R. J., Tschop, M. H. & Wilding, J. P. 2012. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis Model Mech*, 5, 621-6.
- Rodriguez-Grunert, L., Galvao Neto, M. P., Alamo, M., Ramos, A. C., Baez, P. B. & Tarnoff, M. 2008. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis*, 4, 55-9.
- Rohde, U., Hedback, N., Gluud, L. L., Vilsboll, T. & Knop, F. K. 2016. Effect of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner on obesity and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 18, 300-5.
- Rubino, F., Forgione, A., Cummings, D. E., Vix, M., Gnuli, D., Mingrone, G., Castagneto, M. & Marescaux, J. 2006. The mechanism of diabetes control

after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg*, 244, 741-9.

Sandler, B. J., Rumbaut, R., Swain, C. P., Torres, G., Morales, L., Gonzales, L., Schultz, S., Talamini, M. A., Jacobsen, G. R. & Horgan, S. 2015. One-year human experience with a novel endoluminal, endoscopic gastric bypass sleeve for morbid obesity. *Surg Endosc*, 29, 3298-303.

Sauer, N., Rosch, T., Pezold, J., Reining, F., Anders, M., Groth, S., Schachschal, G., Mann, O. & Aberle, J. 2013. A new endoscopically implantable device (SatiSphere) for treatment of obesity--efficacy, safety, and metabolic effects on glucose, insulin, and GLP-1 levels. *Obes Surg*, 23, 1727-33.

Schienkiewitz, A., Schulze, M. B., Hoffmann, K., Kroke, A. & Boeing, H. 2006. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr*, 84, 427-33.

Schouten, R., Rijs, C. S., Bouvy, N. D., Hameeteman, W., Koek, G. H., Janssen, I. M. & Greve, J. W. 2010. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg*, 251, 236-43.

Siegel, E., Kähler, G. & Schepp, W. 2014. Positionspapier der Fachgesellschaften zur Anwendungsempfehlung der endoskopischen biliodigestiven Diversion in Deutschland – DDG/DGAV/DGVS –. *Gastroenterol* 52, 606-612.

Skender, M. L., Goodrick, G. K., Del Junco, D. J., Reeves, R. S., Darnell, L., Gotto, A. M. & Foreyt, J. P. 1996. Comparison of 2-year weight loss trends in behavioral treatments of obesity: diet, exercise, and combination interventions. *J Am Diet Assoc*, 96, 342-6.

Smoller, J. W., Wadden, T. A. & Stunkard, A. J. 1987. Dieting and depression: a critical review. *J Psychosom Res*, 31, 429-40.

Soto-Molina, H., Pizarro-Castellanos, M., Rosado-Perez, J., Rizzoli-Cordoba, A., Lara-Padilla, E., Del Valle-Laisequilla, C. F. & Reyes-Garcia, J. G. 2015. Six-month efficacy and safety of amfepramone in obese Mexican patients: a double-blinded, randomized, controlled trial. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 53, 541-9.

Still, C. D., Benotti, P., Wood, G. C., Gerhard, G. S., Petrick, A., Reed, M. & Strodel, W. 2007. Outcomes of preoperative weight loss in high-risk patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg*, 142, 994-8; discussion 999.

- Stratmann, B., Krepak, Y., Schiffer, E., Jarick, I., Hauber, M., Lee-Barkey, Y. H., Fischer, M. & Tschoepe, D. 2016. Beneficial Metabolic Effects of Duodenal Jejunal Bypass Liner for the Treatment of Adipose Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Analysis of Responders and Non-Responders. *Horm Metab Res*, 48, 630-637.
- Sullivan, S., Stein, R., Jonnalagadda, S., Mullady, D. & Edmundowicz, S. 2013. Aspiration therapy leads to weight loss in obese subjects: a pilot study. *Gastroenterology*, 145, 1245-52 e1-5.
- Sumithran, P., Prendergast, L. A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A. & Proietto, J. 2011. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*, 365, 1597-604.
- Tarnoff, M., Rodriguez, L., Escalona, A., Ramos, A., Neto, M., Alamo, M., Reyes, E., Pimentel, F. & Ibanez, L. 2009. 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*, 23, 650-6.
- Thefeld, W. 1999. [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. *Gesundheitswesen*, 61 Spec No, S85-9.
- Torgerson, J. S., Hauptman, J., Boldrin, M. N. & Sjostrom, L. 2004. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, 27, 155-61.
- Van Gaal, L. & Dirinck, E. 2016. Pharmacological Approaches in the Treatment and Maintenance of Weight Loss. *Diabetes Care*, 39 Suppl 2, S260-7.
- Verlaan, T., De Jong, K., De La Mar-Ploem, E. D., Veldhuyzen, E. A., Mathus-Vliegen, E. M. & Fockens, P. 2016. Trans-oral Endoscopic Restrictive Implant System: endoscopic treatment of obesity? *Surg Obes Relat Dis*.
- Verlaan, T., Paulus, G. F., Mathus-Vliegen, E. M., Veldhuyzen, E. A., Conchillo, J. M., Bouvy, N. D. & Fockens, P. 2015. Endoscopic gastric volume reduction with a novel articulating plication device is safe and effective in the treatment of obesity (with video). *Gastrointest Endosc*, 81, 312-20.
- Vilarrasa, N., De Gordejuela, A. G., Casajoana, A., Duran, X., Toro, S., Espinet, E., Galvao, M., Vendrell, J., Lopez-Urdiales, R., Perez, M. & Pujol, J. 2016. Endobarrier(R) in Grade I Obese Patients with Long-Standing Type 2



Diabetes: Role of Gastrointestinal Hormones in Glucose Metabolism.  
*Obes Surg*.

Wadden, T. A., Hollander, P., Klein, S., Niswender, K., Woo, V., Hale, P. M., Aronne, L. & Investigators, N. N. 2013. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*, 37, 1443-51.

Wang, Y. P., Liu, C. J., Chen, T. J., Lin, Y. T. & Fung, C. P. 2015. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of cryptogenic liver abscess: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*, 41, 1175-81.

Winckler, K. 2014. Adipositas Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie, Springer.

Wu, T., Gao, X., Chen, M. & Van Dam, R. M. 2009. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obes Rev*, 10, 313-23.

Zerrweck, C., Maunoury, V., Caiazzo, R., Branche, J., Dezfoulian, G., Bulois, P., Verkindt, H., Pigeyre, M., Arnalsteen, L. & Pattou, F. 2012. Preoperative weight loss with intragastric balloon decreases the risk of significant adverse outcomes of laparoscopic gastric bypass in super-super obese patients. *Obes Surg*, 22, 777-82.

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht endoskopischer magenverkleinernder Therapieverfahren .	5
Tabelle 2: Übersicht endoskopischer raumeinnehmender Therapiemethoden ..	7
Tabelle 3: Demographie und Basisdaten des betrachteten Patientenkollektivs	22
Tabelle 4: Entwicklung des Gewichts und des Bauchumfangs .....	23
Tabelle 5: Entwicklung der Diabetes-Parameter .....	24
Tabelle 6: Entwicklung der Blutdruckwerte.....	25
Tabelle 7: Entwicklung der Cholesterinwerte .....	26
Tabelle 8: Entwicklung weiterer Laborparameter .....	27
Tabelle 9: Nebenwirkungen und deren Häufigkeit.....	29

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EndoBarrier®.....	10
Abbildung 2: Entwicklung des Gewichts und des Bauchumfangs .....	23
Abbildung 3: Entwicklung der Diabetes-Parameter .....	25
Abbildung 4: Entwicklung der Blutdruckwerte.....	26
Abbildung 5: Entwicklung der Cholesterinwerte .....	27
Abbildung 6: Verlauf Hb und Leberenzyme .....	28

## 9 Dank

Danken möchte ich dem Ambulanzzentrum für Endokrinologie, Diabetologie und Adipositas des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf unter der Leitung von PD Dr. med. Jens Aberle für die Möglichkeit, die Betreuung und damit einhergehende Unterstützung die Doktorarbeit in dieser Abteilung durchführen zu können.

Besonders danken möchte ich meiner Betreuerin Dr. med. Nina Riedel, die es mir mit ihrem enormen Engagement und ihrer stets schnellen und professionellen Hilfe erst ermöglicht hat, diese Arbeit einzureichen.

Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei Julia Hinz aus der endokrinologischen Ambulanz des UKEs, die mir besonders in der Anfangszeit stets mit Ratschlägen zur Seite stand sowie bei Herrn Kai Fegert von CTC North der sich ebenfalls viel Zeit genommen hat, mir diverse technische Fragen zum EndoBarrier® Register zu beantworten.

Mein Dank gilt ebenso allen Patienten, die Teil des EndoBarrier® Registers sind und allen weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der teilnehmenden Krankenhäuser für ihre freundliche und professionelle Zusammenarbeit.

## **10 Lebenslauf**

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

## 11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

---

Unterschrift