

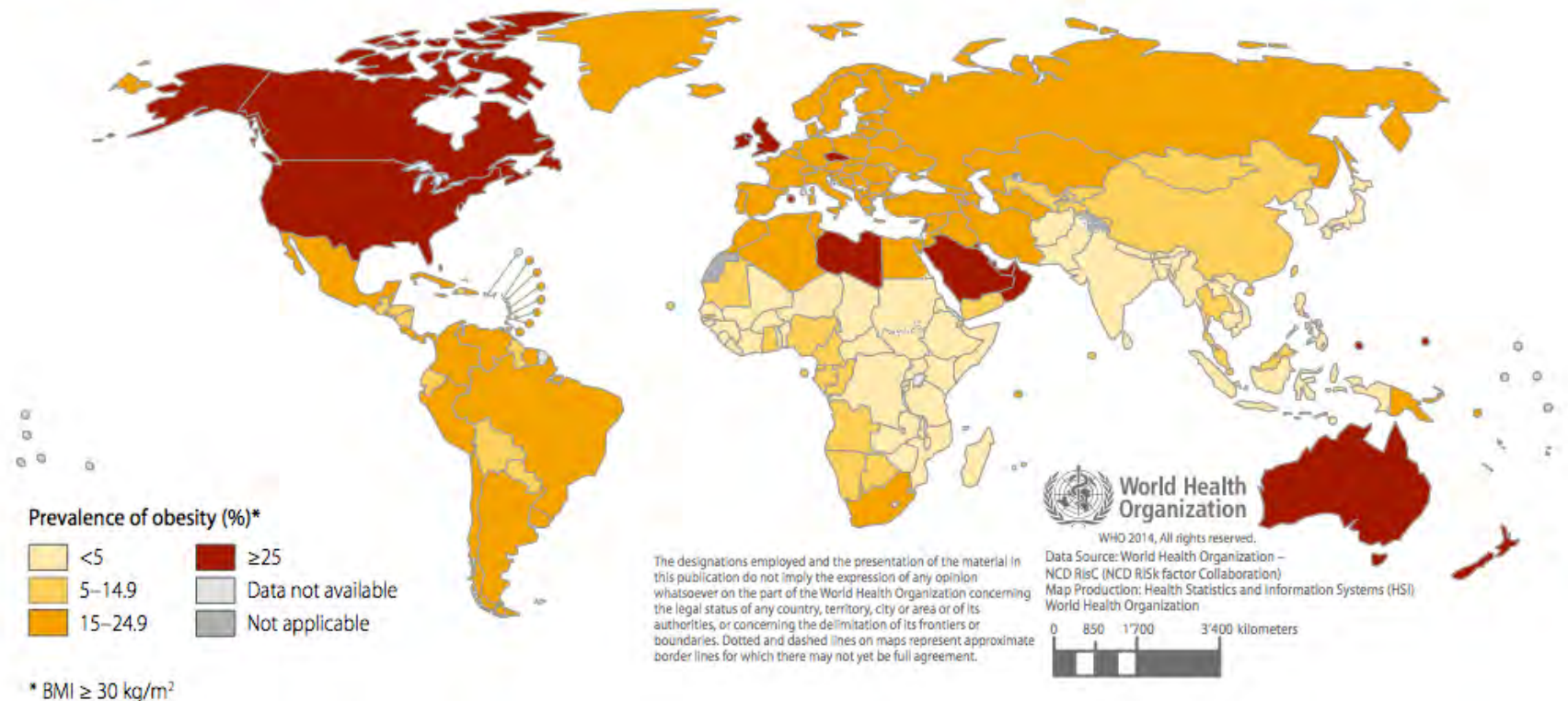
Die Rolle des Endoskopikers in der Therapie der Adipositas



Wien, 25. November 2017
Michael Gschwantler

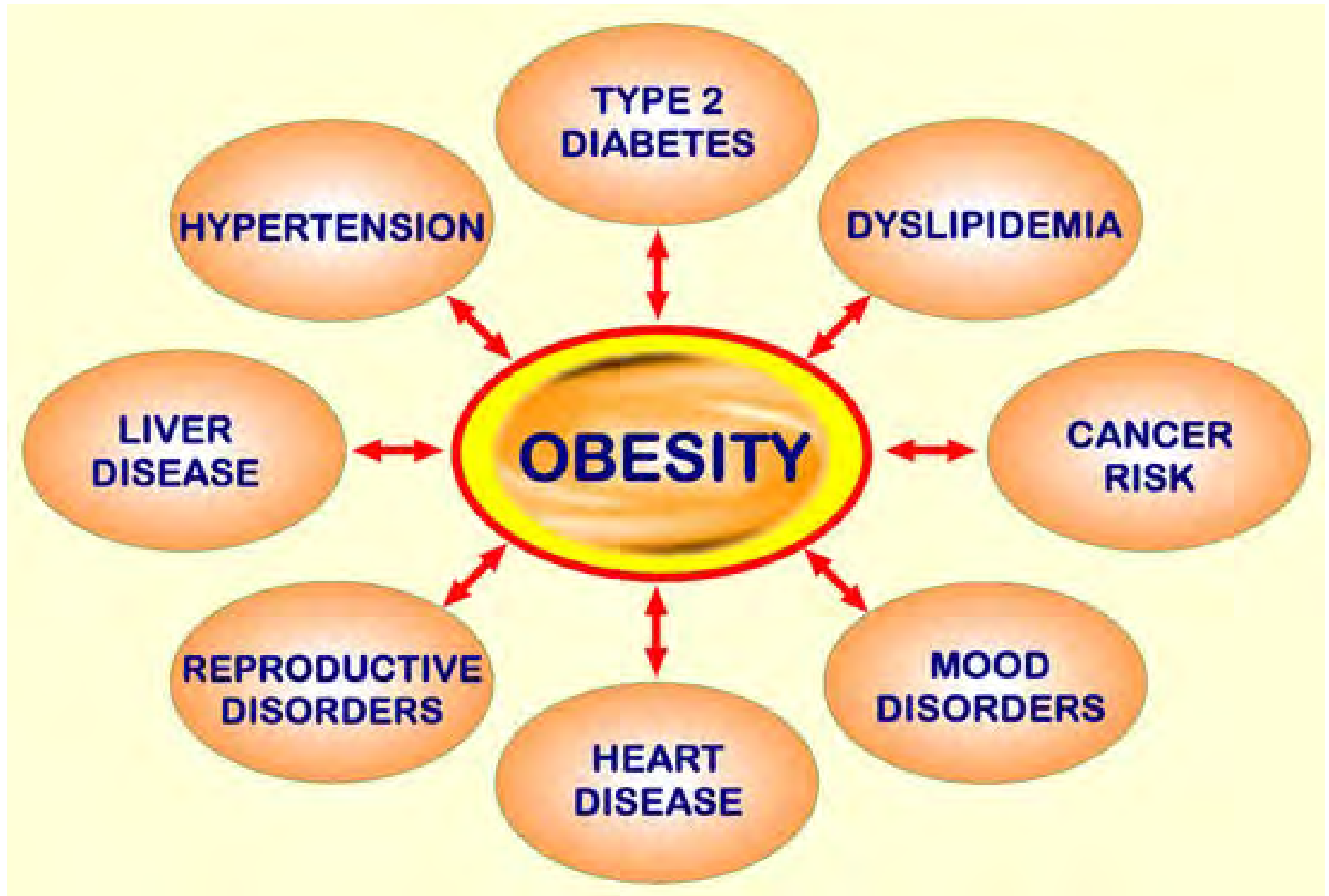
Adipositas - Epidemiologie

Fig. 7.1 Age-standardized prevalence of obesity in men aged 18 years and over (BMI ≥ 30 kg/m²), 2014

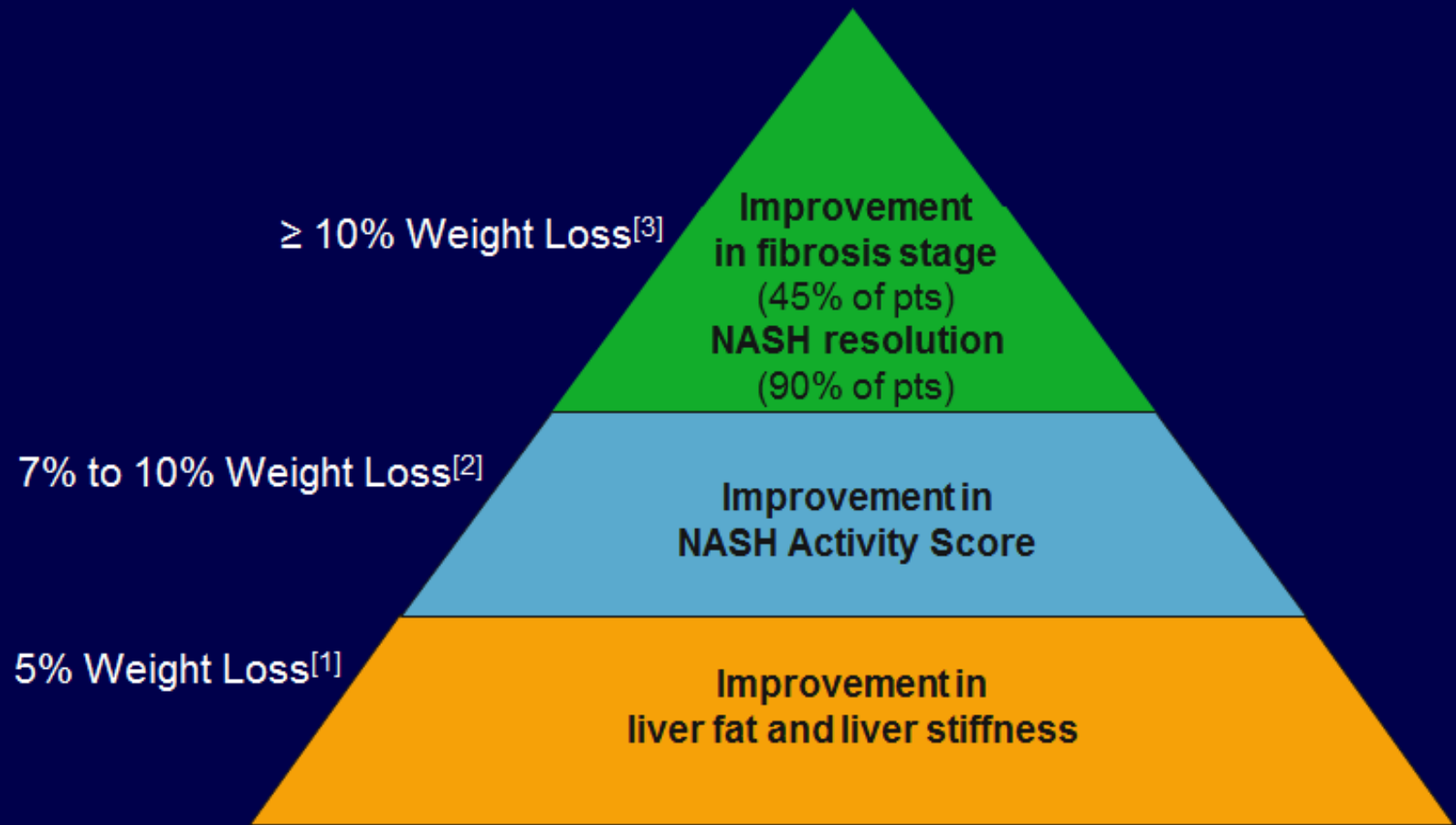


- Etwa 1/3 der Weltbevölkerung ist übergewichtig oder adipös
- Adipöse Patienten leben im Durchschnitt 5-7 Jahre kürzer und mit schlechterer Lebensqualität als Normalgewichtige
- In den USA belasten Folgeerkrankungen der Adipositas das Gesundheitssystem etwa mit 190 Milliarden US-Dollar pro Jahr

Folgeerkrankungen der Adipositas



How Much Weight Loss Is Needed for Improvement in NASH?



1. Patel NS, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15:463-464. 2. Promrat K, et al. Hepatology. 2010;51:121-129. 3. Vilar-Gomez E, et al. Gastroenterol. 2015;149:367-378.

Therapie der Adipositas - Endoskopische Verfahren

Ballon-basierte Systeme

- Orbera, ReShape, Obalon, Spatz, Elipse, Transpyloric Shuttle

Verkleinerung des Magenvolumens

- Endoscopic Gastric Plication
- Endoscopic Sleeve Gastroplasty

Aspiration des Mageninhalts

- AspireAssist

Ausschaltung der Resorption im proximalen Dünndarms

- Endobarrier

Veränderung der Hormonproduktion im Dünndarm

- Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing

Therapie der Adipositas - Endoskopische Verfahren

Ballon-basierte Systeme

- Orbera, ReShape, Obalon, Spatz, Elipse, Transpyloric Shuttle

Verkleinerung des Magenvolumens

- Endoscopic Gastric Plication
- Endoscopic Sleeve Gastroplasty

Aspiration des Mageninhalts

- AspireAssist

Ausschaltung der Resorption im proximalen Dünndarms

- Endobarrier

Veränderung der Hormonproduktion im Dünndarm

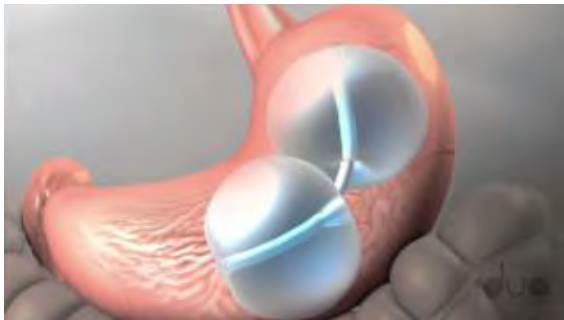
- Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing

Ballon-basierte Systeme (zugelassen für 6 Monate)



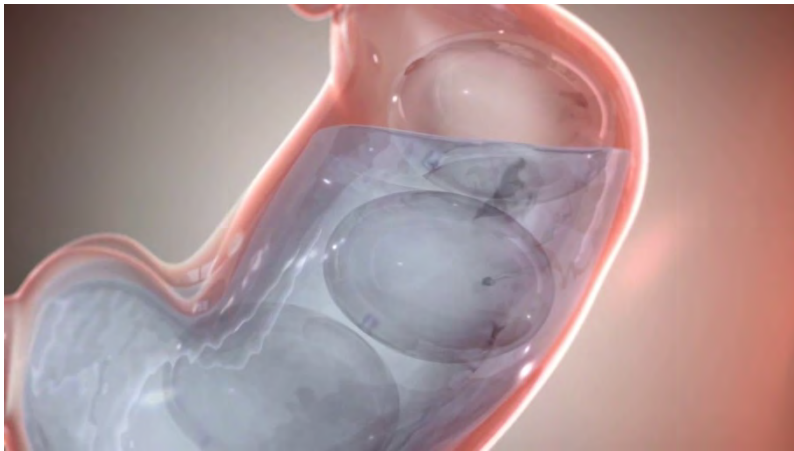
Orbera balloon (Apollo EndoSurgery, Austin, Tex, USA)

- 400-700 ml, flüssigkeits-gefüllt (+Methylenblau)
- Über Sonde eingeführt; unter endoskopischer Sicht gefüllt
- Endoskopisch entfernt



ReShape Integrated Dual Balloon System (Reshape Medical, Inc, San Clemente, Calif, USA)

- 750-900 ml; flüssigkeits-gefüllt (+Methylenblau)
- Endoskopisch plaziert und entfernt



Obalon balloon (Obalon Therapeutics, Inc, San Diego, Calif, USA)

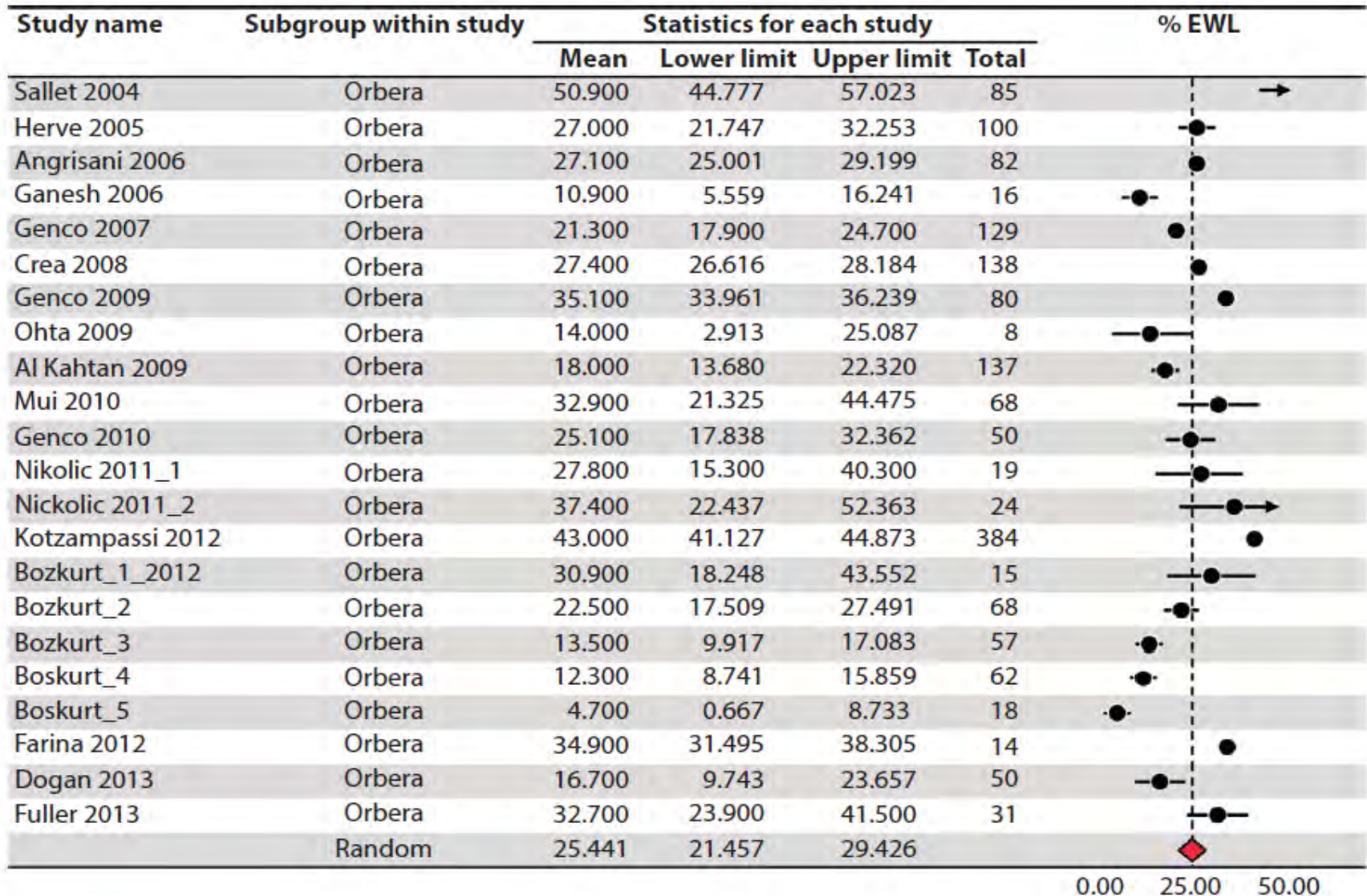
- Je 250 ml; gefüllt mit Gasgemisch
- Werden (verpackt in Kapsel) verschluckt und unter Durchleuchtungskontrolle über eine Sonde insuffliert
- Endoskopische Entfernung

Ballon-basierte Systeme - Wirkmechanismen

- Verminderung der effektiven Kapazität des Magens
- Frühes Sättigungsgefühl
- Verzögerte Magenentleerung

Orbera balloon – klinische Ergebnisse

% EWL at 12 months with Orbera IGB



Orbera balloon – klinische Ergebnisse randomisierter Studien

Mean difference in % EWL between Orbera IGB and control groups in RCTs

Study name	Statistics for each study				Sample size		% EWL for IGB
	Difference in Mean	Lower limit	Upper limit	P	IGB	Control	
Genco 2006	31.900	29.498	34.302	0.000	16	16	
Fuller 2013	33.400	17.627	49.173	0.000	31	35	
Mohammed 2014	17.300	10.560	24.040	0.000	84	44	
Random	26.956	15.666	38.246	0.000			

0.00 25.00 50.00

Nebenwirkungen:

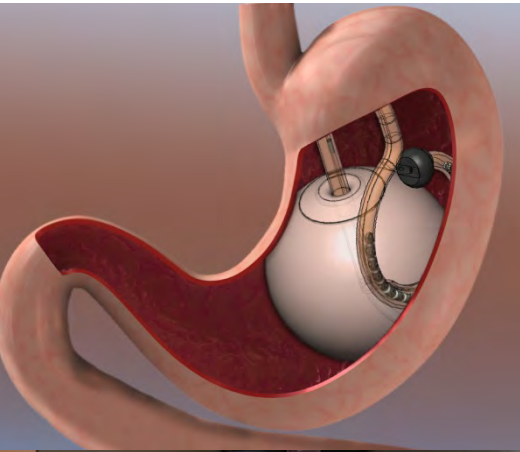
- Schmerzen und Übelkeit nach dem Setzen (33,7%)
- Frühzeitige Entfernung des Ballons war nur bei 7% nötig

Schwere Nebenwirkungen selten:

- Ballon-Migration: 1,4%
- Magenperforation: 0,1%

Ähnliche Studienergebnisse liegen für ReShape und Obalon Balloon vor (für Obalon Balloon sogar ein „randomised, sham-controlled trial“)

Ballon-basierte Techniken in Entwicklung



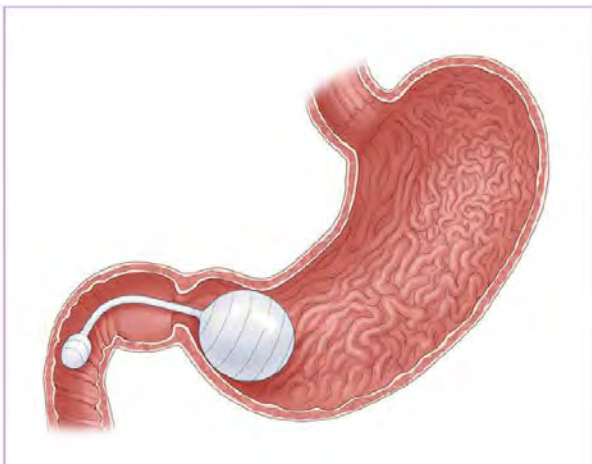
Spatz Adjustable Balloon System

- Silikon-gefüllter Ballon
- Volumen kann nach Implantation modifiziert werden
- Kann bis zu 12 Monate belassen werden



Elipse Gastric Balloon

- Keine Gastroskopie nötig
- Wird über Kapsel appliziert und unter Durchleuchtung über Sonde insuffliert
- Ausscheidung nach 4 Monaten per vias naturales (nachdem sich spontan eine Klappe öffnet und die Flüssigkeit entleert)



Transpyloric Shuttle (TPS)

- Silikon-basiert
- Verursacht vorübergehende Obstruktionen des Pylorus
- Hohe Rate an Ulcerationen

Therapie der Adipositas - Endoskopische Verfahren

Ballon-basierte Systeme

- Orbera, ReShape, Obalon, Spatz, Elipse, Transpyloric Shuttle

Verkleinerung des Magenvolumens

- Endoscopic Gastric Plication
- Endoscopic Sleeve Gastroplasty

Aspiration des Mageninhalts

- AspireAssist

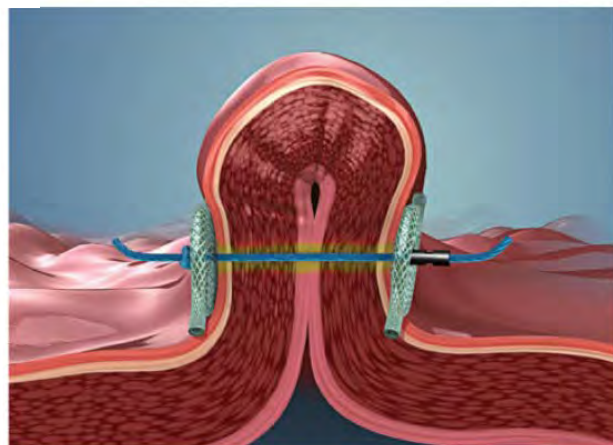
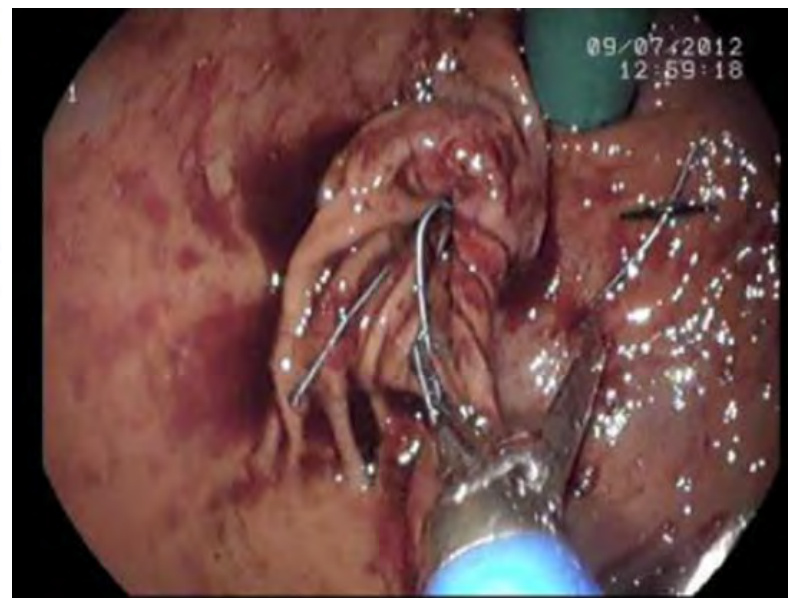
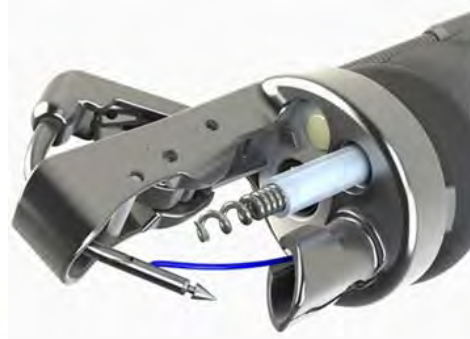
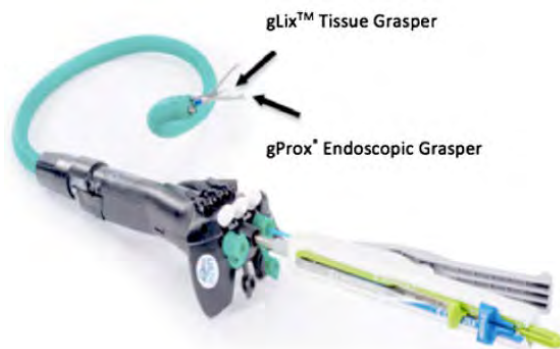
Ausschaltung der Resorption im proximalen Dünndarms

- Endobarrier

Veränderung der Hormonproduktion im Dünndarm

- Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing

Endoscopic Gastric Plication – Pose System - Technik



- 8-10 Nähte im Fundus
- 3-4 Nähte im distalen Corpus
- System derzeit nur für GERD zugelassen



Endoscopic Gastric Plication

Design:

- prospektiv, randomisiert, sham-controlled (2:1)
- Patienten und evaluierende Ärzte verblindet

Patienten und Methodik:

- n = 332
- BMI: 30-35 kg/m² mit mindestens einer adipositas-bedingten Comorbidität oder BMI 35-40
- Gruppe 1: Endoscopic Gastric Plication (n = 221)
- Gruppe 2: Sham-procedure (n = 111)
- Im Rahmen der „Sham-procedure“ wurde ein 54 F (18 mm) „Bougie“ für 45 min in den Magen eingeführt
- Alle Patienten erhielten zusätzlich eine „low-intensity life-style therapy“
- Studiendauer: 12 Monate

Endoscopic Gastric Plication – Ergebnisse

TABLE 2 Co-primary end points^a

Measure	Active group	Sham group	Difference	P
%TBWL at 12 mo				
Mean ± SD	4.95 ± 7.04 (207)	1.38 ± 5.58 (95)	3.57 (95% CI = 2.08 to 5.05)	0.2256 ^b
Median (95% CI)	3.89 (−7.73 to 30.85)	0.69 (−13.70 to 22.97)		
Responder rate	41.55%	22.11%		0.9925 ^b
(5% TBWL)	(95% CI = 34.83 to 48.26)	(95% CI = 13.76 to 30.45)		

^aResults of Intent-to-treat patient population analysis.

^bDisplayed P values are in regard to active group meeting the primary efficacy end point. Difference between active and sham groups was significant for both end points (P < 0.0001).

TBWL, total body weight loss.

TABLE 3 Secondary efficacy end points^a

Measure	Active group	Sham group	Difference and 95% CI	P
Weight (kg)				
6-mo change from baseline	−6.76	−3.99	−2.77 (−4.18 to −1.37)	0.0001
12-mo change from baseline	−4.81	−1.20	−3.60 (−5.28 to −1.93)	<0.0001
%EWL (kg)				
6-mo %EWL from baseline	−22.3	−13.6	−8.70 (−13.4 to −3.96)	0.0004
12-mo %EWL from baseline	−16.0	−4.19	−11.8 (−17.4 to −6.21)	<0.0001
BMI (kg/m ²)				
6-mo change from baseline	−2.44	−1.44	−1.01 (−1.51 to −0.50)	0.0001
12-mo change from baseline	−1.69	−0.45	−1.23 (−1.85 to −0.62)	<0.0001
Resolution or improvement of comorbid conditions at 12 mo, % (n/M)				
Diabetes	56.25% (9/16)	10.00% (1/10)		0.0367
Hyperlipidemia	35.71% (35/98)	32.43% (12/37)		0.7211
Hypertension	19.39% (19/98)	12.50% (5/40)		0.3328

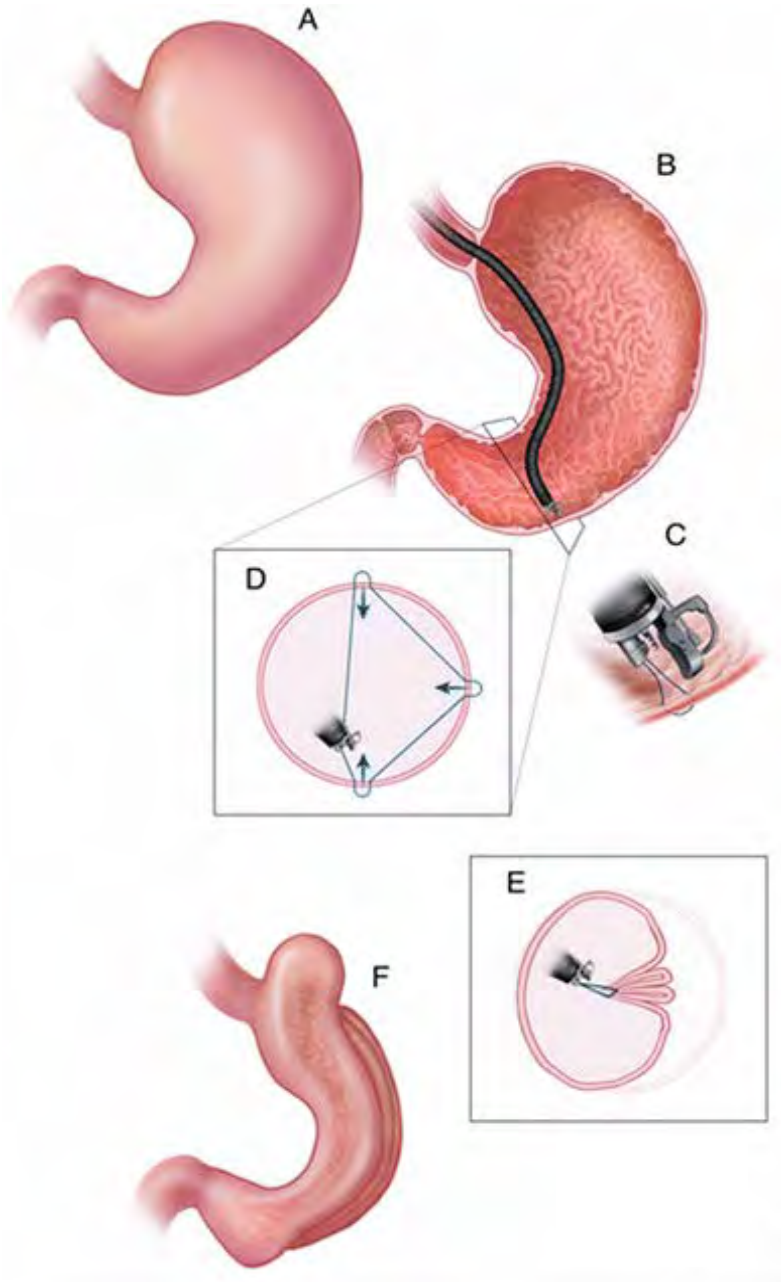
Endoscopic Gastric Plication – Komplikationen

% Subjects with event

Measure	Active group (N = 221)	Sham group (N = 111)	P
Any AE (primary end point)	91.4% (n = 202)	82.0% (n = 91)	0.0179
Procedure-related AEs	77.8% (n = 172)	55.0% (n = 61)	<0.0001
AEs occurring ≥5% in active group			
→ Pain	45.2%	22.5%	<0.0001
Pharyngitis/sore throat	27.6%	27.0%	1.000
Nausea	21.3%	7.20%	0.0009
→ Vomiting	19.5%	0.90%	<0.0001
Heartburn/reflux	8.1%	4.5%	0.2586
Other	7.2%	4.5%	0.4741
Device-related AEs			
Gastric erosion	1.8% (n = 4)	0.9% (n = 1)	0.6678
Pain	0.5% (n = 1)	0.0% (n = 0)	1.0000
Mouth trauma	0.5% (n = 1)	0.0% (n = 0)	1.0000
Procedure-related SAEs	5.0% (11/221)	0.9% (1/111)	0.0675
→ Extra-gastric bleeding	0.5%	0.0%	1.0000
Nausea	1.8%	0.0%	0.3052
Pain	0.5%	0.0%	1.0000
Vomiting	1.8%	0.9%	0.6678
Other	0.5%	0.0%	1.0000
Device-related SAEs	0%	0%	–

- Die meisten Nebenwirkungen bildeten sich innerhalb der 1. Woche nach dem Eingriff zurück

Endoscopic Sleeve Gastroplasty



Design:

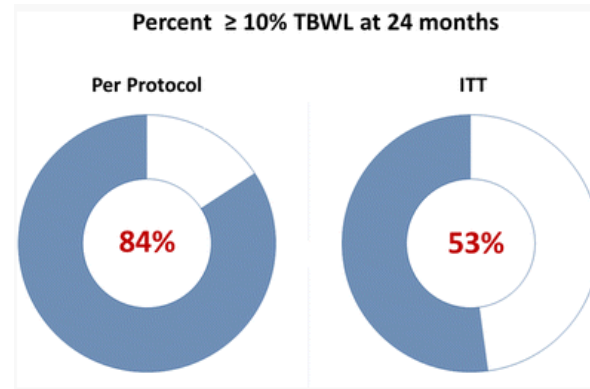
- retrospektiv, nicht kontrolliert

Patienten: n = 248

- BMI: $37,8 \pm 5,6$ kg/m²

Ergebnisse:

- TBWL nach 6 Monaten: 15,2%
- TBWL nach 24 Monaten: 18,6%



- 5 schwere Komplikationen: perigastrale inflammatorische Flüssigkeitsansammlung (n=2), intraperitoneale Blutung (n=1), Pulmonalembolie (n=1), Pneumoperitoneum plus Pneumothorax (n=1)

Therapie der Adipositas - Endoskopische Verfahren

Ballon-basierte Systeme

- Orbera, ReShape, Obalon, Spatz, Elipse, Transpyloric Shuttle

Verkleinerung des Magenvolumens

- Endoscopic Gastric Plication
- Endoscopic Sleeve Gastroplasty

Aspiration des Mageninhalts

- AspireAssist

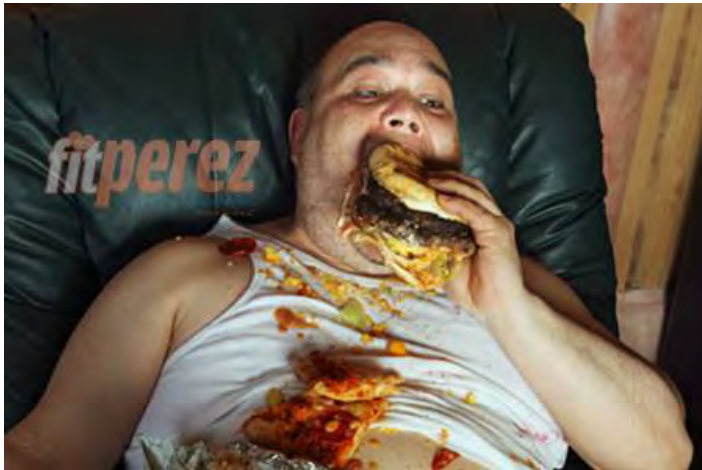
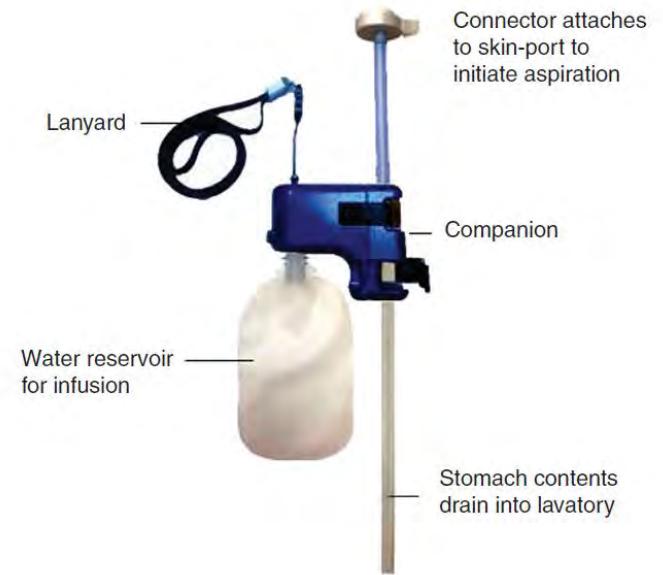
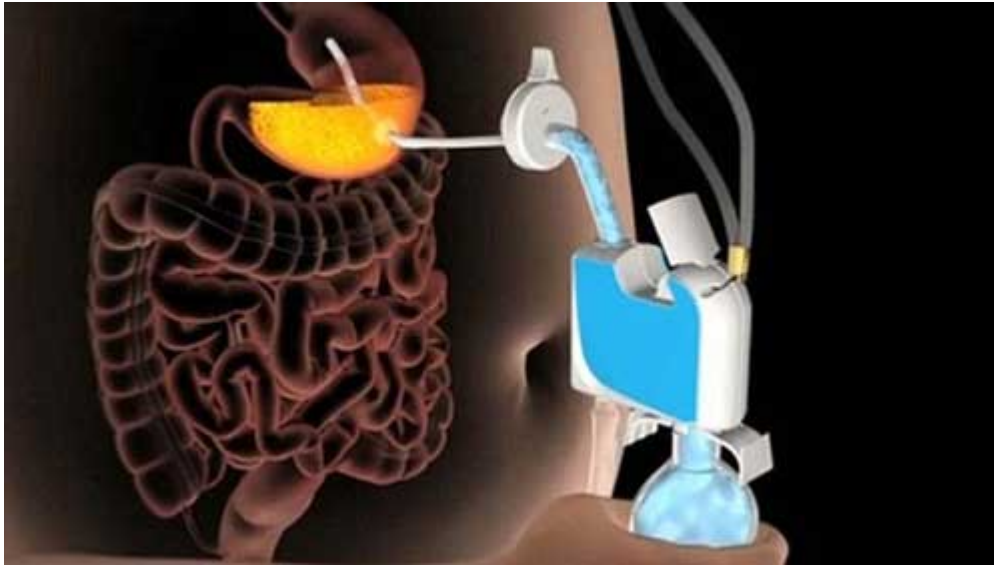
Ausschaltung der Resorption im proximalen Dünndarms

- Endobarrier

Veränderung der Hormonproduktion im Dünndarm

- Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing

AspireAssist System - Technik



- Funktioniert ähnlich wie PEG-Sonde
- 25-30% der aufgenommenen Kalorien können wieder abgesaugt werden (Aspirationen etwa 20 min nach dem Essen)
- Das „Assist device“ hat einen Zähler, der die Anzahl der Aspirationen pro Zeiteinheit limitiert

AspireAssist

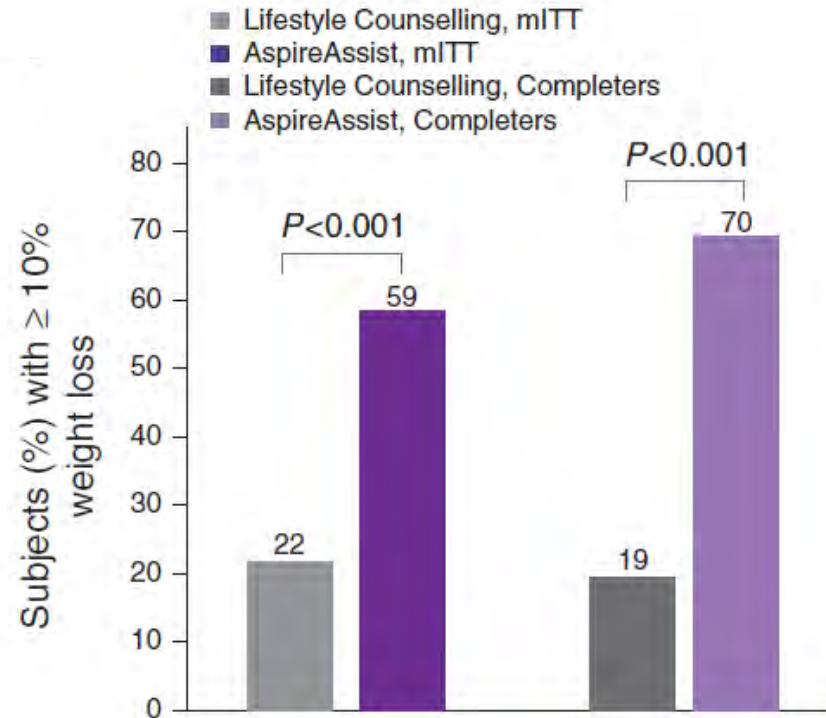
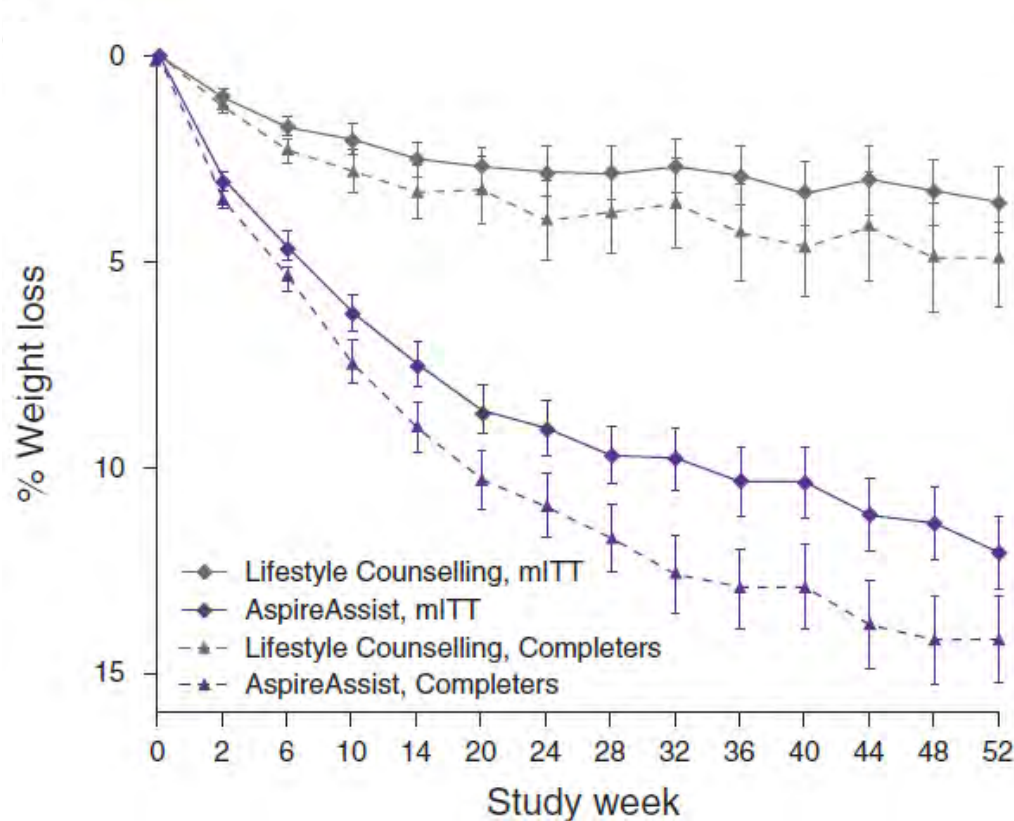
Design:

- prospektiv, randomisiert (2:1)

Patienten und Methodik:

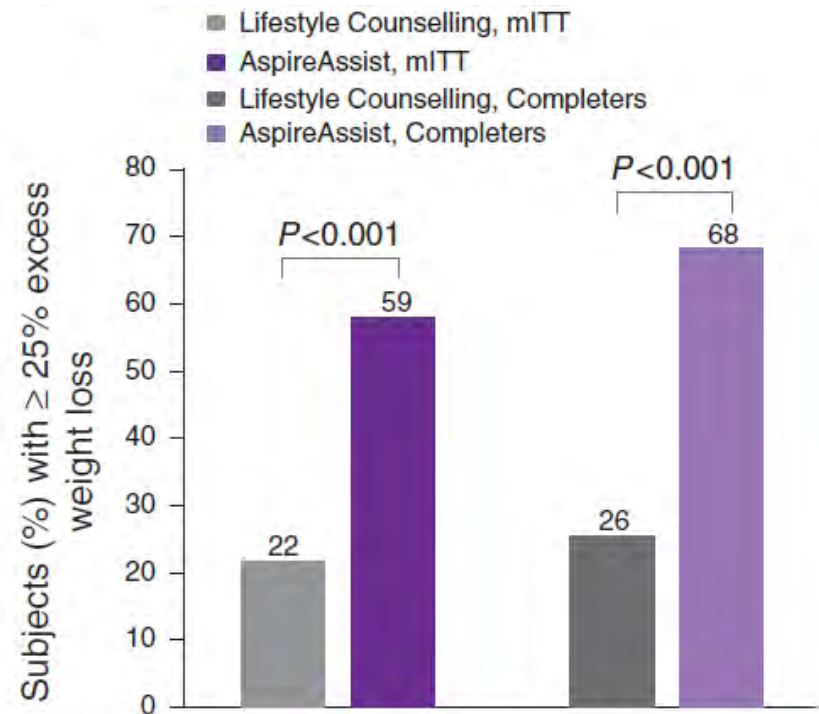
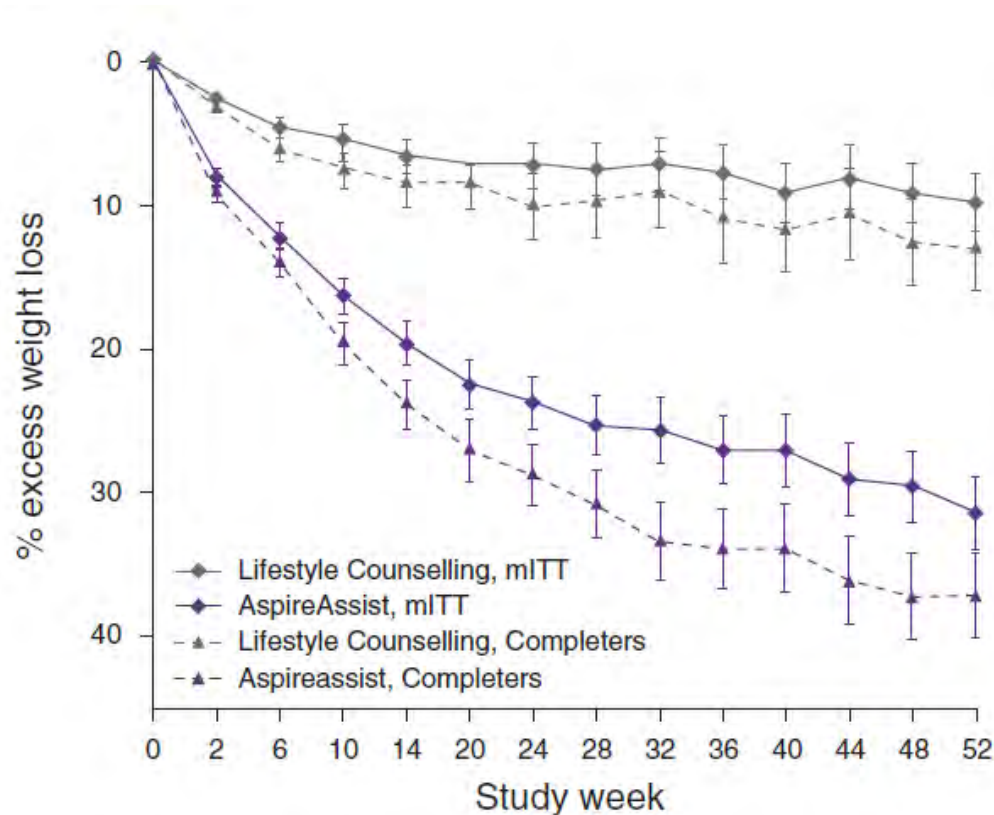
- n = 207; BMI: 35-55 kg/m²
- Patienten mit Essstörungen wurden exkludiert
- AspireAssist plus Lifestyle-Beratung (n = 137) versus Lifestyle-Beratung allein (n = 70)
- Implantation des Systems analog zu PEG-Sonde
- Studiendauer: 52 Wochen

AspireAssist – Ergebnisse I



- HbA1c in AspireAssist-Gruppe signifikant stärker gesenkt als in Kontrollgruppe
- Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich anderer metabolischer Parameter

AspireAssist – Ergebnisse II



Häufigste Nebenwirkungen:

- abdominelle Schmerzen
- peristomales Granulationsgewebe, peristomale Irritation

Therapie der Adipositas - Endoskopische Verfahren

Ballon-basierte Systeme

- Orbera, ReShape, Obalon, Spatz, Elipse, Transpyloric Shuttle

Verkleinerung des Magenvolumens

- Endoscopic Gastric Plication
- Endoscopic Sleeve Gastroplasty

Aspiration des Mageninhalts

- AspireAssist

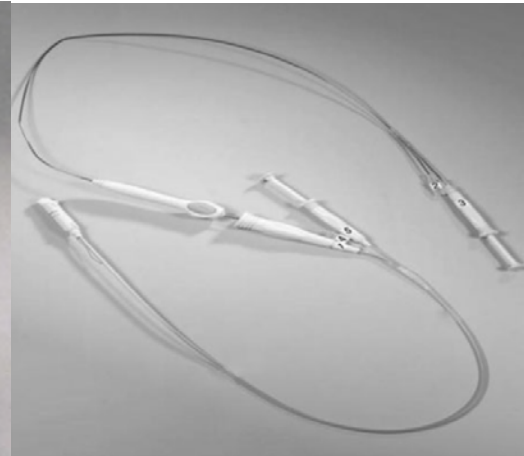
Ausschaltung der Resorption im proximalen Dünndarms

- Endobarrier

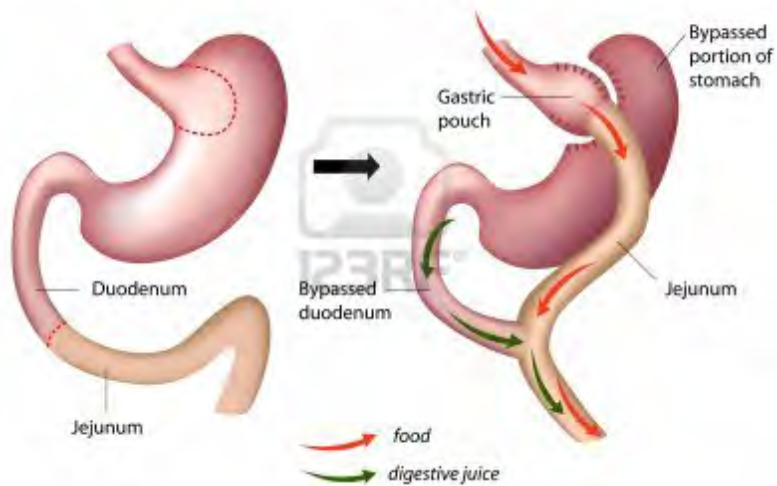
Veränderung der Hormonproduktion im Dünndarm

- Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing

Endobarrier - Technik



Roux-en-Y Gastric Bypass (RNY)

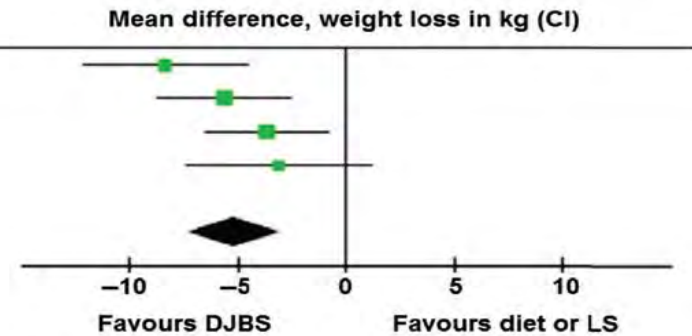


Endobarrier – Metaanalyse randomisierter Studien

A

Study	Weight
Tarnoff et al. 2009	21.9%
Gersin et al. 2010	28.9%
Koehestanie et al. 2014	30.9%
Schouten et al. 2010	18.3%
Total (CI)	100.0%

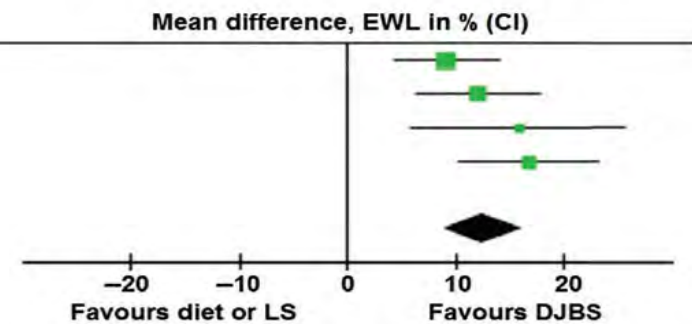
Heterogeneity: $\tau^2 = 1.77$; $\text{Chi}^2 = 4.76$, $\text{df} = 3$ ($p = 0.19$); $I^2 = 37\%$
 Test for overall effect: $Z = 4.76$ ($p < 0.00001$)



B

Study	Weight
Gersin et al. 2010	36.3%
Schouten et al. 2010	28.8%
Koehestanie et al. 2014	11.6%
Tarnoff et al. 2009	23.3%
Total (CI)	100.0%

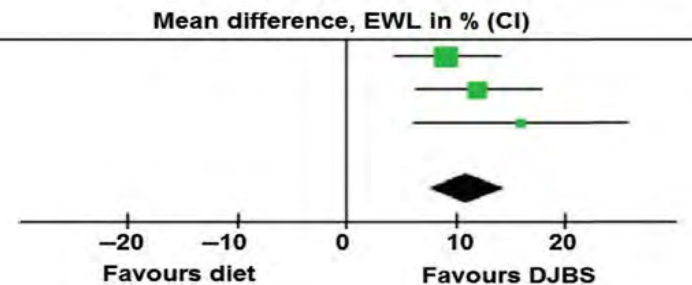
Heterogeneity: $\tau^2 = 3.30$; $\text{Chi}^2 = 3.97$, $\text{df} = 3$ ($p = 0.27$); $I^2 = 24\%$
 Test for overall effect: $Z = 6.88$ ($p < 0.00001$)



C

Study	Weight
Gersin et al. 2010	51.4%
Schouten et al. 2010	36.5%
Koehestanie et al. 2014	12.0%
Total (CI)	100.0%

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 1.64$, $\text{df} = 2$ ($p = 0.44$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 6.34$ ($p < 0.00001$)



- Kein signifikanter Effekt hinsichtlich metabolischer Parameter (Bz, HbA1c)

Endobarrier – Langzeitstudie (n = 80)

Design: Offen, nicht-randomisiert, Chile

Patienten: n=80

- Alter: 35 ± 10 Jahre; 69% weiblich
- BMI: $42 \pm 5,4$ kg/m²; 17 Patienten mit Typ2 DM

Methodik:

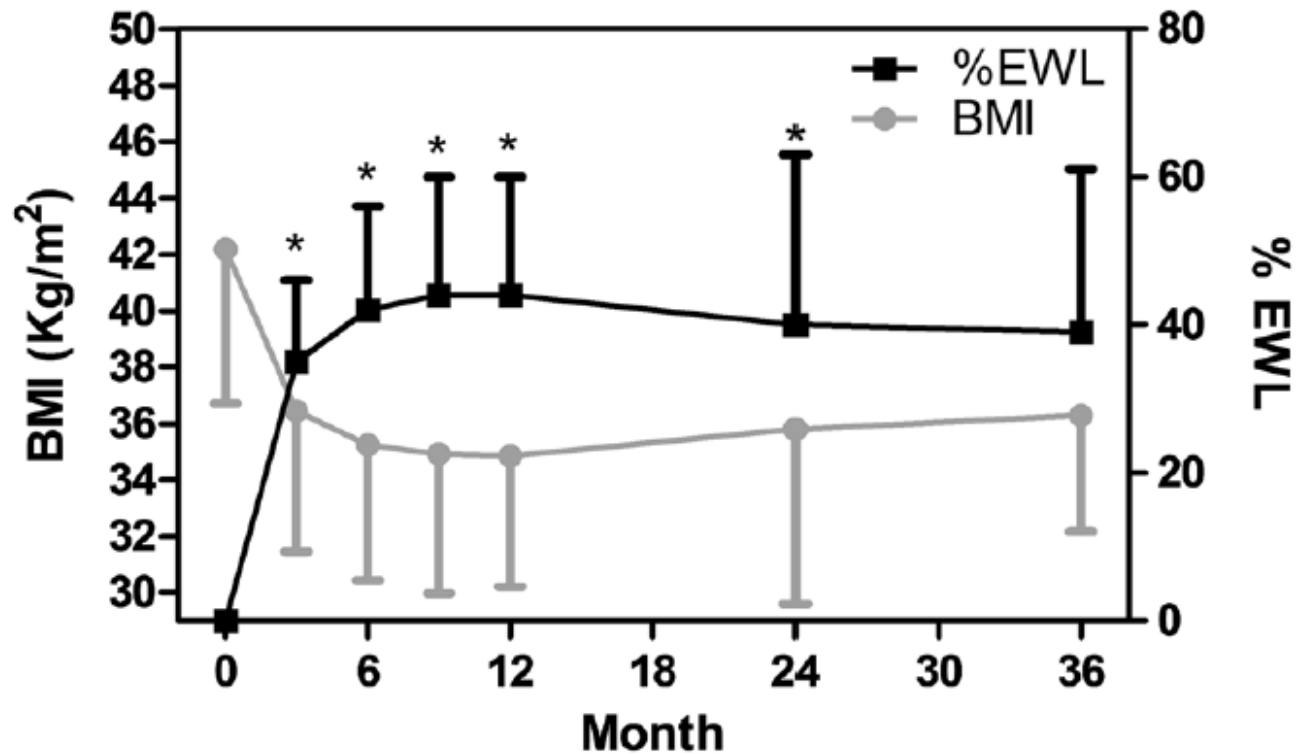
- Implantation eines DJBL (duodenoal-jejunal bypass liner; Länge: 60 cm) über bis zu 3 Jahre
- „DJBL“ der 2. Generation mit um 1 mm verlängerten Widerhaken zur besseren Halterung
- Dauer der Implantation zunächst 1 Jahr mit der Option auf eine Verlängerung bis zu 3 Jahren

Endpunkte:

- Safety
- Effektivität (Gewichtsreduktion, metabolische Kontrolle)

Endobarrier – Ergebnisse (n = 80)

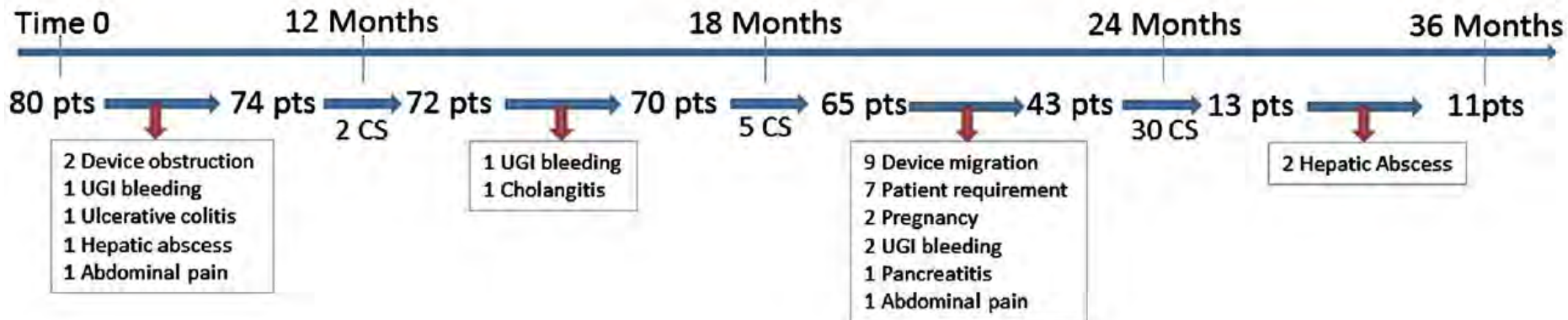
BMI and %EWL evolution in subjects treated with a new Endobarrier prototype up to three years



* denotes significant difference against baseline for BMI and %EWL (Wilcoxon post-test, $p < 0.007$)

Endobarrier – Ergebnisse (n = 80)

	Baseline	Month 3	Month 6	Month 12	Month 18	Month 24	Month 36
Patients in follow-up	80	77	73	72	56	43	11
Glycemia (mg/dL)	98.64 ± 32	89.93 ± 17	89.2 ± 17	85.73 ± 17	94.3 ± 25	93.48 ± 21	89.67 ± 7
Insulinemia (µUI/mL)	24.69 ± 14	12.47 ± 6*	12.5 ± 9*	10.81 ± 6*	13.12 ± 6*	15.99 ± 16*	17.22 ± 9
HOMA-IR	6.02 ± 3	2.82 ± 1*	2.8 ± 2*	2.3 ± 1*	3.16 ± 2*	4 ± 4.99*	3.84 ± 2
HbA1c (%)	5.91 ± 1	5.49 ± 0.58*	5.5 ± 0.5*	5.55 ± 0.58*	5.43 ± 0.84*	5.24 ± 0.58*	5.42 ± 0.26
Total cholesterol (mg/dL)	192 ± 38	159 ± 33*	161 ± 31*	160.66 ± 32*	163.78 ± 36*	162.5 ± 40*	145.89 ± 178
LDL-cholesterol (mg/dL)	115.18 ± 31	94.27 ± 27*	92.8 ± 24*	91.62 ± 26*	91.17 ± 25*	90.88 ± 30*	77.67 ± 12
HDL-cholesterol (mg/dL)	45 ± 10	39.51 ± 8.74	43.1 ± 9	44.37 ± 10	45.5 ± 10	44.98 ± 9	45.33 ± 12
Triglycerides (mg/dL)	162.25 ± 82	125.58 ± 56	126 ± 59	122.74 ± 55	135.59 ± 68	133.03 ± 74	113.67 ± 70



Endobarrier – Komplikationen (n = 80)

Severe adverse events	<i>n</i>	Is device-related?	Promoted device early removal?
Abdominal pain	28	28	2
Device migration	9	9	9
Upper GI bleeding	5	4	4
Diarrhea	3	0	0
Liver abscess	3	3	3
Esophageal perforation	2	2	0
Esophageal mucosal tear	1	1	0
Cholelithiasis	3	0	0
Device obstruction	2	2	2
Perianal abscess	2	0	0
Dehydration	2	2	0
Anal fissure	1	0	0
Nausea	1	1	0
Cholangitis	1	1	1
Leg cellulitis	1	0	0
Cramps	1	0	0
Ulcerative colitis	1	0	1
Elevated pancreatic enzymes	1	1	0
Lipothymy	1	0	0
Acute appendicitis	1	0	0
Lower extremity edema	1	0	0
Pancreatitis	1	1	1
Ectopic pregnancy	1	0	0
Total	72	55	23

Endobarrier – Komplikationen (n = 80)

Severe adverse events	n	Is device-related?	Promoted device early removal?
Abdominal pain	28	28	2
Device migration	9	9	9
Upper GI bleeding	5	4	4
Diarrhea	3	0	0
Liver abscess	3	3	3
Esophageal perforation	2	2	
Esophageal mucosal tear	1	1	
Cholelithiasis	3	0	
Device obstruction	2	2	
Perianal abscess	2	0	
Dehydration	2	2	
Anal fissure	1	0	
Nausea	1	1	
Cholangitis	1	1	
Leg cellulitis	1	0	
Cramps	1	0	
Ulcerative colitis	1	0	1
Elevated pancreatic enzymes	1	1	0
Lipothymy	1	0	0
Acute appendicitis	1	0	0
Lower extremity edema	1	0	0
Pancreatitis	1	1	1
Ectopic pregnancy	1	0	0
Total	72	55	23

→ Nach dem 1. Jahr Endobarrier kam es zu keiner weiteren Gewichtsreduktion
 → Komplikationsrisiko während des 1. Jahres war relativ gering, danach beträchtlich
 → Wenn Endobarrier dann nicht länger als 1 Jahr

Therapie der Adipositas - Endoskopische Verfahren

Ballon-basierte Systeme

- Orbera, ReShape, Obalon, Spatz, Elipse, Transpyloric Shuttle

Verkleinerung des Magenvolumens

- Endoscopic Gastric Plication
- Endoscopic Sleeve Gastroplasty

Aspiration des Mageninhalts

- AspireAssist

Ausschaltung der Resorption im proximalen Dünndarms

- Endobarrier

Veränderung der Hormonproduktion im Dünndarm

- Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing

Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing

Technik:

- Mit speziellem Katheter wird duodenale Mukosa hydrothermal abliert

Rationale:

- Bei diabetischen Patienten besteht eine mukosale Hypertrophie im Duodenum sowie eine Hyperplasie enteroendokriner Zellen
- Resetting der enteroendokrinen Zellen mit anschließender Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei Typ 2 DM

A



B



C



Figure 1—The duodenal mucosa prior to DMR (A), immediately after hydrothermal ablation (B), and 1 month after the procedure (C) as seen during follow-up endoscopy.

Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing

Design: Prospektiv, nicht kontrolliert

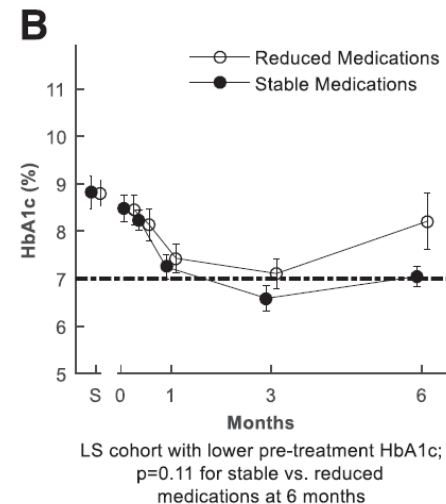
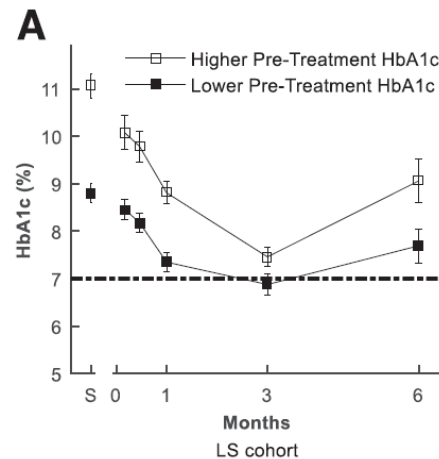
Patienten: n = 39

- Typ 2 DM, HbA1c: $9,6 \pm 1,4\%$
- mittlerer BMI: 31 kg/m^2

Intervention:

- Bei 28 Patienten wurde ein langes duodenales Segment abliert ($\pm 9,3 \text{ cm}$)
- Bei 11 Patienten wurde ein kurzes duodenales Segment abliert ($\pm 3,4 \text{ cm}$)

Ergebnisse:



Komplikationen:

- Duodenalstenose bei 3 Patienten – alle erfolgreich durch Dilatation therapiert

Problem der bisher publizierten Studien

- Daten zur Nachhaltigkeit der Gewichtsreduktion fehlen weitgehend
- Nicht für alle Methoden gibt es prospektive, randomisierte Studien
- Komplikationsrisiko teilweise beträchtlich (Endobarrier)
- Studien hatten zu geringen Fallzahlen, um metabolische Effekte bzw. Komplikationen zu detektieren

Take Home Messages

- Einige der endoskopischen Therapieverfahren – insbesondere ballon-basierte Verfahren, AspireAssist und Endobarrier - sind effektiv (zumindest in der vorübergehenden) Gewichtsreduktion
- Daten zur Nachhaltigkeit der Methoden fehlen bisher weitgehend
- Die Anwendung endoskopischer Verfahren zur Therapie der Adipositas außerhalb von klinischen Studien sollte daher kritisch gesehen werden
- Vorzuziehen ist jedenfalls, Übergewicht durch Diät und Bewegung zu vermeiden



