



Samenvatting van het proefschrift

P. Koehestanie

"Clinical evaluation of the endoscopic duodenal-Jejunal Bypass liner for the management of type 2 diabetes and obesity"

Promotiedatum: 12 december 2017

Universiteit: Radboud Universiteit, Nijmegen

Promotor:

Prof. dr. J.P.H. Drenth

Prof. dr. K.J.H.M. van Laarhoven

Copromotores:

Dr. F.J. Berends

Dr. M.J.M. Groenen

Wereldwijd is overgewicht snel een groter probleem aan het worden. Genetisch heeft ons lichaam zich in de evolutie zo aangepast dat het zeer zuinig omspringt met calorieën. De dagelijkse voeding die we tot ons nemen kan gemakkelijk voor een groot gedeelte worden opgeslagen als reserve voor mindere tijden. Ditzelfde mechanisme, wat ooit als redding voor de mens was, begint in onze huidige samenleving een steeds groter probleem te worden. Vroeger leefde men in groepen waar dagelijks activiteit voor het vinden van de voeding heel erg belangrijk was. Men beschikte niet dagelijks over voldoende voeding, voornamelijk in de winter. Daarom werd overgewicht als symbool voor rijkdom gezien. Er zijn nog steeds landen waar dik zijn gelijk staat gelijk aan welvaart.

Tegenwoordig is vooral in de westerse landen (ongezonde) voeding in overvloed aanwezig en is het aantal calorieën dat men dagelijks eet snel toegenomen. Daarnaast beweegt men steeds minder. Wat er gegeten wordt is niet altijd gezonde voeding. Ongezonde voeding welke voornamelijk suikers en vetten bevatten zijn vaak door subsidies goedkoper dan gezonde voeding. Dit zorgt ervoor dat de bevolking in deze landen nog steeds in gewicht toe aan het nemen is. Deze toename van overgewicht beperkt zich niet alleen tot de Westerse landen, maar ook landen in ontwikkeling zoals India, China, de Arabische emiraten en Saudi-Arabië laten een snelle groei van het overgewicht zien.

Ernstig overgewicht is vaak de aanleiding voor ziekten zoals type 2 suikerziekte hart- en vaatziekten, artrose, astma, infertiliteit en een sterk verhoogt risico op sommige soorten kanker. Wereldgezondheidsorganisatie heeft overgewicht als een chronische ziekte erkend. Deze ziekte wordt ook wel de ziekte van de 21ste eeuw genoemd. Er overlijden jaarlijks meer en meer mensen aan overgewicht en de gevolgen ervan. De gevolgen van overgewicht brengt de samenleving ook economische schade toe. De meest recente cijfers geven aan dat bijna helft van de Nederlanders lijdt aan overgewicht en 1 op de 10 heeft een vorm van het ernstige overgewicht (BMI>30kg/m²). Drie procent van de mensen die kampen met ernstig overgewicht

zijn tussen 4 tot 20 jaar oud. Deze groep lijkt alleen maar groter te worden. De eerste stap in de behandeling van obesitas is het geven van leefstijladviezen die grotendeels neerkomen op meer bewegen en minder eten. Maar wanneer het effect hiervan niet toereikend is en er sprake is van extreem overgewicht kan gekozen worden voor chirurgische oplossingen.

Chirurgie voor morbide obesitas, ook wel bariatrische chirurgie genoemd, wordt al enkele decennia toegepast. De meest bekende voorbeelden van bariatrische chirurgie zijn de maagband en de gastric bypass, ook wel maagverkleining genoemd. Bariatrische chirurgie kan langdurig gewichtsverlies bewerkstelligen. Daarnaast heeft het een positief effect op de aan overgewicht gerelateerde co-morbiditeiten zoals diabetes en hart- en vaatziekten. Tot dusver zijn er nog weinig data beschikbaar over de zeer lange-termijn effecten van deze operaties en veel patiënten met overgewicht durven het niet aan om een operatie te ondergaan. Mede vanwege deze redenen wordt er gezocht naar minder invasieve behandelingen. Bij patiënten die een gastric bypassoperatie ondergaan is er een zeer snelle verbetering van bijvoorbeeld de diabetes mellitus. Studies hebben uitgewezen dat het uitsluiten van een gedeelte van de dunne darm hiervoor deels verantwoordelijk is. De Duodenal-Jejunal Bypass Liner (afgekort DJBL) is een volledig endoscopische behandelingsmethode, die probeert deels het effect van de RYGB en het overslaan van het eerste deel van de dunne darm na te bootsen zonder operatie. De DJBL bestaat uit een 60 cm lange flexibele teflon sleeve (mouw) die endoscopisch, zoals bij een kijkonderzoek van de maag, in de dunne darm geplaatst wordt. Momenteel wordt na een jaar deze DJBL door middel van kijkonderzoek weer verwijderd.

In dit proefschrift wordt er in Hoofdstuk 1 stil gestaan bij de achtergrond van overgewicht vanuit een historische perspectief en bij de verschillende behandelingen die er bestaan. Hoofdstuk 2 is gewijd aan het effect van de DJBL op type 2 diabetes en overgewicht. Deze studie is een samenwerkingsverband tussen het Rijnstate ziekenhuis in Arnhem, het Atrium Medisch Centrum in Heerlen en de Universiteit van Maastricht. De behandeling met de DJBL gedurende een half jaar resulteert in gewichtsreductie en verbetering van de diabetes. Na het verwijderen van de DJBL blijft deze verbetering enige tijd aanhouden. Daarnaast zijn de effecten van de DJBL sterker dan de effecten van een intensieve dieetbehandeling. Zo konden meer mensen in de DJBL-groep hun diabetes medicijnen afbouwen en waren de bloedsuikers beter in de groep die met de DJBL behandeld werd. In Hoofdstuk 3 wordt dieper ingegaan op mogelijk werkingsmechanisme van de DJBL. Zoals theoretisch verwacht was blijken de darmhormonen (incretines) een rol te spelen bij de verbetering van type 2 diabetes, zoals bij patiënten die maagverkleining of gastric bypass ondergaan. De hormonen die hierbij een rol zouden kunnen spelen zijn: GLP-1 (voluit: glucagon-like peptide-1), glucagon en GIP (voluit: glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Het hormoon GLP-1 stimuleert de productie van insuline. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat het de gevoeligheid voor insuline in de weefsels positief beïnvloedt. Het tweede genoemde hormoon, GIP, kan in patiënten met diabetes zorgen voor extra glucagon. Het onderzoek liet zien dat na plaatsing van de DJBL de waarden van GLP-1 aanvankelijk afnam en na een week weer toenamen terwijl die van GIP daalden. Deze veranderingen zouden kunnen bijdragen aan het positieve effect van de DJBL op type 2 diabetes.

Aanvankelijk mocht de DJBL alleen maar gedurende zes maanden in het menselijk lichaam blijven. Vanaf december 2011 werd die tijd verlengt naar één jaar. In hoofdstuk vier is er onderzocht wat het effect van de DJBL is van twaalf maanden behandeling. In deze studie komt naar voren dat het goede effect blijft bestaan gedurende deze periode. Maar na het verwijderen zien we dat dit effect langzaam afnemen. Aanvankelijk werd de DJBL onder algehele narcose in

de operatiekamer geplaatst en verwijderd. Patiënten moesten twee dagen opgenomen worden voor het plaatsen en één dag voor het verwijderen. Nadat er voldoende ervaring opgedaan was met het plaatsen werd onderzocht of de DJBL (nog wel op de operatiekamer) onder “gedeeltelijk” narcose geplaatst kon worden. Dit betekent dat de patiënt geen spierverslapper, maar alleen een sterk slaapmiddel toegediend kreeg. In Hoofdstuk 5 dat de DJBL zonder complicaties op de operatiekamer onder gedeeltelijke narcose te plaatsen was en op de endoscopie kamer te verwijderen was. Hierdoor konden patiënten dezelfde dag weer naar huis ontslagen worden.

Het Ziekenhuis Rijnstate heeft internationaal de meeste patiënten met een DJBL behandeld. Het is een niet invasieve behandeling maar wel met potentiële complicaties. Daarom hebben we in hoofdstuk 6 onze ervaringen geëvalueerd en vooral gekeken naar de complicaties. Hieruit kwamen een aantal adviezen uit voort die gebruikt kunnen worden door ziekenhuizen met minder ervaring of ziekenhuizen die net beginnen. Zoals het eerder al naar voren kwam is de implantatieduur beperkt tot 12 maanden. Na het verwijderen neemt het gewicht weer toe net als de mate van suikerziekte. In hoofdstuk 7 hebben wij onderzocht of het mogelijk is om de DJBL weer opnieuw te plaatsen en of de gunstige effecten weer terug zouden keren. Het blijkt dat bij patiënten die initieel goed gereageerd hadden op de DJBL het veilig en effectief was om de DJBL nogmaals te plaatsen. De DJBL lijkt voor bepaalde patiënten een goed alternatief voor de huidige behandelingen van diabetes mellitus type 2 en overgewicht. Er is nog veel onbekend over deze behandelmethode. Theoretisch kan de DJBL duur verlengd worden van twaalf maanden naar twee jaar, drie jaar of zelfs vijf jaar. Hiermee is de hoop dat het gewicht en HbA1c stabiel zullen blijven. De uitdagingen die langere implantatie duur met zich mee zou kunnen brengen zijn: de migratie kans neemt toe, het risico op verstopping kan hoger zijn en wellicht kan perforatie kans van de darm toenemen. Hiervoor is de aanpassingen van het ontwerp zeer belangrijk. Door aanpassingen aan de ankers die de DJBL tegen de bulbus houdt, zal eventueel zowel de migratie kans als perforatie risico te voorkomen zijn. Door het inbouwen van een membraan in het begin van de Endobarrier, zal het voedsel langer in de maag blijven. Dit kan vervolgens voor een minder inname van de voeding zorgen. Het risico dat hiermee gepaard zou kunnen gaan, is de verstopping van de DJBL. Daarom is het zeer belangrijk dat de patiënten door een gespecialiseerde diëtiste worden vervolgd. Uit eerdere onderzoeken is gebleken dat de DJBL een positief effect op de darm hormonen heeft.

Vooraf op het darmhormoon GLP-1 is dit goed effect zichtbaar. Ook ons eigen onderzoek heeft dit positieve effect aangetoond. Tegenwoordig wordt het GLP-1 analoog ook als behandeling bij de type-2-diabetes patiënten gebruikt. Combineren van de DJBL met dit hormoon zal theoretisch een positief effect bij diabetes patiënten hebben. Re-implantatie bij de patiënten die bij de eerste DJBL implantatie baat bij hadden is een andere optie. Maar dat kan alleen als de momenteel nog hoge kosten voor een DJBL behandeling van rond de €8000, - naar beneden gaan. Implantatie en explantatie in de endoscopie kamer onder sedatie en niet onder narcose kan hier mogelijk een bijdrage aan leveren. Er zijn tal van onderzoeken gaande die trachten om te beantwoorden welke patiënten de meeste baat bij een DJBL kunnen hebben. Vooralsnog lijkt het zeker een plaats in te nemen tussen de (conservatieve) medicamenteuze behandeling en bariatrische chirurgie.