



Onderwerp:	Duodenal-Jejunal bypass (EndoBarrier) voor de behandeling van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type II
	Standpunt
Zorgvorm:	Medisch specialistische zorg
Datum:	30 juli 2014
Samenvatting:	<p>De centrale vraag van dit standpunt is of de Duodenal-Jejunal bypass (EndoBarrier) voor de behandeling van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type II voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee of deze indicatie-interventiecombinatie tot de basisverzekering behoort.</p> <p>Zorginstituut Nederland concludeert dat de Duodenal-Jejunal bypass (EndoBarrier) voor de behandeling van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type II niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk en dus geen verzekerde zorg is.</p>

**Duodenal-jejunal bypass (EndoBarrier) voor de
behandeling van obesitas met of zonder Diabetes
Mellitus type II**

Datum 30 juli 2014
Status Definitief

Definitief | Duodenal-jejunal bypass (EndoBarrier) voor de behandeling van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type II

Colofon

Volgnummer	2014085704
Contactpersoon	Mw. N. Boluyt
Afdeling	Sector Zorg

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—6
1.1	Aanleiding—6
1.2	Centrale vraag—6
1.3	Leeswijzer—6
2	Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?—7
2.1	Wat zijn de criteria?—7
2.2	Hoe toetsen wij?—7
3	Voldoet de zorgnorm aan de criteria?—9
3.1	Om welke indicatie gaat het?—9
3.2	Voldoet de zorgnorm bij een Duodenal-Jejunal bypass (EndoBarrier) voor de behandeling van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type II aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk?—9
3.2.1	Aandoening—9
3.2.2	Standaardbehandeling/vergelijkende behandeling—9
3.2.3	Te beoordelen interventie—10
3.2.4	Vraagstelling literatuuronderzoek—10
3.2.5	Resultaten literatuuronderzoek—10
3.2.6	Effectiviteit volgens studies—11
3.3	Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk—12
3.4	Advies Wetenschappelijke Adviesraad—12
4	Consultatie—13
5	Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt—15
6	Consequenties voor de praktijk—17
6.1	Zorgactiviteiten—17
6.2	Aanspraakcode—17
6.3	Kostenconsequentieraming—17

Samenvatting

De centrale vraag van dit standpunt is of de Duodenal-Jejunal bypass (EndoBarrier) voor de behandeling van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type II voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee of deze indicatie-interventiecombinatie tot de basisverzekering behoort.

Zorginstituut Nederland concludeert dat de Duodenal-Jejunal bypass (EndoBarrier) voor de behandeling van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type II niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk en dus geen verzekerde zorg is.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorgverzekeraar Menzis heeft samen met het Rijnstate ziekenhuis een innovatieaanvraag ingediend bij de Nederlandse Zorgautoriteit voor de Endobarrier. Het ziekenhuis heeft meerdere (multicenter) RCT's naar EndoBarrier lopen die zich nu in een afrondingsfase bevinden. Er worden geen lange termijn resultaten verzameld. Het is verder onbekend of de gunstige effecten ook aanhouden na het verwijderen van de EndoBarrier na 1 jaar. Het ziekenhuis Rijnstate heeft samen met zorgverzekeraar Menzis een voorstel voor een driejarig experiment ingediend bij de NZa. Beoogd wordt om deze lange termijn gegevens wel te verzamelen en tevens de kosteneffectiviteit in kaart te brengen. Tussentijds is gepland om het Zorginstituut op basis van de resultaten van de beschikbare studies te laten beoordelen of EndoBarrier in aanmerking komt voor opname in het basispakket.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of de EndoBarrier voor de behandeling van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type II voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee of deze indicatie-interventiecombinatie tot de basisverzekering behoort.

Hoewel in het voorstel alleen patiënten met Diabetes Mellitus type 2 en overgewicht/obesitas worden geïnccludeerd, wordt in dit standpunt ook een uitspraak gedaan over de stand van wetenschap en praktijk van Endobarrier bij patiënten met obesitas.

1.3 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de algemene criteria waar een interventie aan moet voldoen om onder de basisverzekering te vallen. In hoofdstuk 3 wordt besproken of de Endobarrier voldoet aan het wettelijk criterium stand van de wetenschap en praktijk. In hoofdstuk 4 worden de uitkomsten van de consultatie besproken. In hoofdstuk 5 komt de conclusie aan bod, en tenslotte wordt in hoofdstuk 6 ingegaan op de eventuele gevolgen voor de uitvoeringspraktijk.

2 Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?

2.1 Wat zijn de criteria?

Een interventie valt alleen onder de te verzekeren prestaties (basisverzekering) wanneer deze voldoet aan de onderstaande criteria: de zorgvorm moet een behoefte aan medische zorg dekken en de zorgvorm moet bewezen effectief zijn.

Artikel 10 van de Zorgverzekeringswet beschrijft het eerste criterium: het somt op voor welke risico's zorg verzekerd moet worden. Het omschrijft deze risico's als 'de behoefte aan geneeskundige zorg enz.'. De te beoordelen zorgvorm valt alleen onder de basisverzekering wanneer deze (één van) deze risico's dekt.

Artikel 2.4, eerste lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft dat het moet gaan om zorg zoals deze pleegt te worden geboden door de daar genoemde zorgaanbieders.

Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft het laatste criterium: een zorgvorm valt verder alleen onder de basisverzekering wanneer de zorg volgens de stand van de wetenschap en praktijk als effectief kan worden beschouwd.

2.2 Hoe toetsen wij?

Nadat we hebben vastgesteld of een zorgvorm (één van) de risico's uit artikel 10 van de Zorgverzekeringswet dekt en door de genoemde zorgaanbieders pleegt te worden aangeboden, bepalen we of de zorgvorm voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en de praktijk.

Wij hebben onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen, beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. We onderzoeken of er wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van de zorgvorm. Daarbij volgen we het de principes van evidence based medicine (EBM). De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal.' Verder is ons algemene uitgangspunt dat er voor een positieve beslissing over de effectiviteit medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht beschikbaar moeten zijn. Mochten dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn dan kunnen we beargumenteerd van dit vereiste afwijken en eventueel genoeg nemen met gegevens van een lagere bewijskracht.

3 Voldoet de zorgnorm aan de criteria?

3.1 Om welke indicatie gaat het?

Het gaat om een Duodenal-Jejunal bypass (EndoBarrier) voor de behandeling van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type II.

3.2 Voldoet de zorgnorm bij een Duodenal-Jejunal bypass (EndoBarrier) voor de behandeling van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type II aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk?

Er is literatuuronderzoek door Zorginstituut Nederland uitgevoerd om te beoordelen of deze interventie voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Het literatuuronderzoek maakt deel uit van de medische beoordeling die als achtergrondrapportage van dit standpunt is bijgevoegd. Hieronder volgt een samenvatting.

3.2.1 Aandoeningen

- Diabetes Mellitus type 2 (DM type 2) komt bij ongeveer 8% (850.000 tot 1 miljoen) van de bevolking voor (bron: Nederlands Diabetes Fonds). Het is een chronische ziekte die gekenmerkt wordt door hoge bloedglucoses, veroorzaakt door insulineresistentie en een relatief tekort aan insuline. De ziekte gaat vaak gepaard met lange termijn complicaties, een verhoogde bloeddruk, een verhoogd cholesterolgehalte en een verhoogd vetgehalte in het bloed. Dit zijn allemaal risicofactoren voor atherosclerose met als gevolg een verhoogde kans op hart- en vaatziekten, oogaandoeningen en nierproblemen. Daarnaast wordt DM type 2 geassocieerd met een verminderde levenskwaliteit.

- Obesitas is naast toenemende leeftijd, etniciteit en familiegeschiedenis, de grootste risicofactor voor DM type 2. Maar liefst 90% van de patiënten met DM type 2 heeft overgewicht (BMI 25-30 kg/m²) of is obees (BMI >30 kg/m²). De relatie tussen DM type 2 en obesitas wordt deels verklaard door een door obesitas veroorzaakte toegenomen perifere resistentie tegen insuline gemiddelde glucose opname. Door de grote toename van het aantal mensen met obesitas is er ook een sterke groei van het aantal mensen met DM type 2.

3.2.2 Standaardbehandeling/vergelijkende behandeling

De behandeling van DM type 2 (en overgewicht: BMI \geq 25) bestaat in eerste instantie uit leefstijladviezen (lichaamsbeweging, dieet en stoppen met roken). Als dit onvoldoende effect heeft op de HbA1c waarde, dan volgt farmacologische behandeling: in eerste instantie met orale bloedglucose verlagende middelen en in tweede instantie met insuline.

De behandeling van overgewicht/obesitas is in eerste instantie ook gericht op leefstijladviezen. Bij onvoldoende effect en een BMI > 30 kg/m², of BMI > 28 kg/m² met comorbiditeit kan een farmacologische behandeling volgen met het geneesmiddel Orlistat of sibutramine wat een verhoging van het verzadigingsgevoel geeft. In extreme gevallen (falen van conservatieve therapie, obesitas graad II & comorbiditeit of obesitas graad III zonder comorbiditeit) kan bariatrische chirurgie worden overwogen.

Chirurgische procedures zijn ofwel gericht op het verminderen van de grootte van de maag (zoals maagband of sleeve gastrectomie), of om de capaciteit van patiënt om voedsel op te nemen te verlagen (Roux-en-Y gastric bypass of biliopancreatic omleiding). Het Zorginstituut heeft zich al eerder in een aantal standpunten over deze chirurgische procedures uitgesproken^{11,12}.

3.2.3 *Te beoordelen interventie*

De EndoBarrier (duodenal-jejunal bypass liner (EBL; GI Dynamics, VS)) is een potentieel nieuwe behandeling voor patiënten met DM type 2 en obesitas. De Endobarrier lijkt op een langwerpige en smalle mouw van 60 cm lang en wordt endoscopisch (via mond, slokdarm en maag) geplaatst in het spijsverteringskanaal vlak na de pylorus. De Endobarrier wordt onder radiologische controle ontplooid en met weerhaakjes gefixeerd in de wand van de bulbus duodeni. Na plaatsing komt het voedsel niet meer in aanraking met de twaalfvingerige darm. Hierdoor blijven de spijsverteringssappen in de twaalfvingerige darm en aan de buitenkant van de Endobarrier en mengen zich pas later met het voedsel. Qua werking lijkt de EBL het meest op de Roux en Y gastric bypass bariatrische operaties (kortsluit operaties).

Aanvankelijk kwam de Endobarrier op de markt voor patiënten met morbide obesitas BMI > 40 of obesitas met comorbiditeit die alvorens bariatrische chirurgie te ondergaan, behandeld werden met de Endobarrier.

Volgens informatie van de fabrikant is er sprake van een verschuiving in de primaire indicatie vanwege signalen dat de EndoBarrier in staat is om glycemische controle uit te lokken, onafhankelijk van gewichtsverlies bij obese patiënten met DM type 2.

De huidige positionering van de Endobarrier is als alternatief voor de conventionele behandeling (leefstijladvies en medicatie van DM type 2 en overgewicht) van DM Type 2 met een BMI 28-35 kg/m² en niet als alternatief voor bariatrische chirurgie. Een andere reden waarom de EndoBarrier niet als alternatief voor bariatrische chirurgie zal worden gezien, is het feit dat in Nederlandse richtlijnen bariatrische chirurgie alleen aangeraden wordt bij een BMI groter dan 40, volgens informatie van de aanvrager.

3.2.4 *Vraagstelling literatuuronderzoek*

De vraag is of Duodenal-Jejunal bypass (EndoBarrier) voor de behandeling van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type II voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

3.2.5 *Resultaten literatuuronderzoek*

Er werd 1 systematic review gevonden: in juli 2013 heeft de European network for health technology assesement (EUnetHTA) een rapport uitgebracht. In het EUNETHA rapport werd naar studies gezocht tot november 2012. Er werden drie RCT's en een niet gerandomiseerde vergelijkende studie opgenomen waarin de effectiviteit van de Endobarrier werd geëvalueerd. De literatuursearch door het Zorginstituut (nov. 2012 – nov. 2013) leverde geen aanvullende RCT's of niet gerandomiseerde studies op. De studies om de effectiviteit te bepalen zijn daarmee beperkt tot de vier hierboven genoemde RCT's en een niet gerandomiseerde vergelijkende studie (CCT). In het EUnetHTA rapport waren zes niet vergelijkende studies opgenomen om de veiligheid van de Endobarrier te bepalen. De aanvullende literatuursearch leverde nog 1 niet vergelijkende studies op.

Er zijn geen (internationale) richtlijnen gevonden die EBJ noemen voor de behandeling van obesitas met comorbiditeit of DM type 2 en overgewicht/ obesitas. De Amerikaanse verzekeraars Aetna en Cigna vergoeden de EBJ niet bij patiënten met obesitas en comorbiditeit of patiënten met Diabetes Mellitus type 2 en obesitas, omdat ze deze procedure als experimenteel beschouwen. Ook het Oostenrijks HTA instituut beveelt vergoeding van EBJ niet aan bij deze indicaties. In het trialregister (Clinicaltrials.gov) zijn verschillende studies gevonden die op dit moment worden uitgevoerd en/of afgerond zijn.

3.2.6 *Effectiviteit volgens studies*

In de groep patiënten met obesitas wordt op de korte termijn (3-12 maanden) een relevante gewichtsreductie bereikt in de Endobarrier groep vergeleken met de sham operatie of dieet groep. De daling van HbA1c is niet significant verschillend van die in de sham operatie groep. In de groep patiënten met DM type 2 en overgewicht/ obesitas wordt een niet-significante gewichtsreductie gezien en een reductie in gebruik van orale antidiabetica, maar of dit verschil significant is, is niet onderzocht.

In de Endobarrier groep treden aanzienlijk meer milde en ernstige complicaties op dan in de controle groepen (sham of dieet). Bovendien moet het device in ongeveer een kwart van de patiënten voortijdig verwijderd worden.

Het huidige bewijs omtrent de effectiviteit en veiligheid van de Endobarrier voor de 2 afzonderlijk geëvalueerde indicaties (Obesitas met of zonder Diabete type 2) bevat meerdere tekortkomingen:

- De patiënten populaties in de studies waren klein. Voor het beoordelen van effectiviteit zijn in totaal 155 patiënten (waarvan in de DM type 2 groep slechts 1 RCT met 18 patiënten) en voor veiligheid 282 patiënten (6 studies).
- De BMI in de studies varieerde tussen de 39 en de 49 kg/m², wat een veel hogere BMI is dan die waarvoor de EndoBarrier als diabetes behandeling aan de orde zou zijn waardoor mogelijk de effecten overschat zijn. Hoewel een vergelijking met sham operatie de interne validiteit in de zin van blinding verhoogt, is echter niet bekend wat de effectiviteit is ten opzichte van de optimale standaard behandeling.
- Voor wat betreft de behandeling bij patiënten met diabetes zou Endobarrier vergeleken moeten worden met optimale standaardbehandeling (educatie, leefstijladviezen, dieet en farmacotherapie).
- De relevante uitkomsten zijn niet of nauwelijks onderzocht. Bij DM type 2 is alleen naar surrogaat uitkomsten (HbA1c) gekeken, naast gewichtsverlies. Verder zijn patiënten voorkeuren en tevredenheid niet geëvalueerd. De follow-up duur was (te) kort: 3 tot 12 maanden. Aangezien de Endobarrier na 12 maanden wordt verwijderd, is het van belang om te weten of het (eventuele) effect ook op de langere termijn aanhoudt. Bovendien werd in de huidige studies veelal het prototype gebruikt welke al na 3 maanden wordt verwijderd en ook niet geheel identiek is aan de gecommercialiseerde versie.
- Methodologisch waren de studies van lage kwaliteit. De onverklaard hoge uitval in de studies en verschil in uitval tussen interventie en controle groepen geeft reden tot zorg voor wat betreft de veiligheid en patiënt tevredenheid over de Endobarrier.

Inmiddels zijn er een aantal studies onderweg, voornamelijk bij patiënten met DM type 2 en obesitas. Mogelijk geven deze studies meer inzicht in de effectiviteit van de Endobarrier in deze patiëntengroep.

Helaas kijken deze studies ook alleen naar het korte termijn effect (12 maanden).

3.3 Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk

Op basis van de beschikbare literatuur concludeert Zorginstituut Nederland dat Duodenal-jejunal bypass (EndoBarrier) voor de behandeling van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type II niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk.

De overall kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag. De juistheid van de gevonden effecten is daarmee erg onzeker. Bovendien ontbreken uitkomsten op de lange termijn (2-5 jaar), waardoor het onbekend is of de resultaten na een ingreep duurzaam zijn.

3.4 Advies Wetenschappelijke Adviesraad

Zorginstituut Nederland heeft zich op 30 juni 2014 laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR is tot de conclusie gekomen dat de behandeling niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Zorginstituut Nederland neemt deze conclusie over.

4 Consultatie

Zorginstituut Nederland heeft in maart 2014 de concept-achtergrondrapportage voor inhoudelijke consultatie voorgelegd aan de volgende (secties van) wetenschappelijke verenigingen:

- Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie: de vereniging gaf aan het eens te zijn met het conceptstandpunt.
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Vereniging voor Gastro-Intestinale Chirurgie (NVGIC)
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (MLD)

De NVGIC en NVvH hebben een gezamenlijk antwoord opgesteld.

a. Voor het beoordelen van de veiligheid van de device wordt onterecht sterk de nadruk gelegd op RCT's. De veiligheid kan goed beoordeeld worden door publicaties n.a.v. fase I en II studies, waaronder:

- de Jonge C, et al, "Endoscopic Duodenal-Jejunal Bypass Liner Rapidly Improves Type 2 Diabetes.", *Obesity Surgery*, Sept. 2013, Volume 23, Issue 9, pp 1354-1360
- Betzel, abstract DSMBS congres 9 april 2014, 163 patiënten, complicaties 3%

Reactie Zorginstituut:

Het Zorginstituut is het met u eens dat voor het beoordelen van de veiligheid een RCT geen vereiste is. Voor het beoordelen van de veiligheid zijn dan ook (naast de RCTs), 6 niet-gerandomiseerde studies meegenomen (zie EUnetHTA rapport). Naast de studie's van de Moura (2011 en 2012) en Escalona (2010 en 2012) zijn ook nog studies van Cohen 2013 en Rodriguez-Grunert 2008 meegenomen in het beoordelen van de veiligheid. Niet-gepubliceerde resultaten (abstracts van congressen) worden niet meegenomen in onze beoordelingen.

b. Tevens zijn in het overzicht van de complicaties een aantal gegevens uit de literatuur niet opgenomen, ondanks dat deze wel te vinden zijn in de aangehaalde literatuur. Het betreft de volgende gegevens:

- Het % complicaties uit de onderzoeken van Moura en Escalona

Reactie Zorginstituut:

Zie antwoord hierboven: de resultaten van beide studies zijn meegenomen in de beoordeling van de veiligheid.

c. Bij de bepaling van de stand van wetenschap wordt voorbijgegaan aan beoordelingen die reeds door andere landen zijn uitgevoerd. Wij verwijzen hiervoor naar de recente beoordelingen van Clalit Health Services in Israël en InEk in Duitsland.

Reactie Zorginstituut:

Het Zorginstituut kijkt bij zijn beoordelingen 'stand van de wetenschap en praktijk' ook naar de evidence en overwegingen die een rol hebben gespeeld bij vergoedingsbeslissingen. Het enige wat wij hierover hebben kunnen vinden is dat InEk toelating overweegt en Clalit toestemming heeft gegeven. Helaas hebben wij geen documenten kunnen vinden met de overwegingen en onderbouwingen. In Duitsland beslist de GBA over al dan niet opname in de verzekering, maar zij hebben hier geen uitspraak over gedaan. Er is ook geen opdracht aan het IQWiG gegeven om dit te onderzoeken. Mocht u meer informatie hebben, dan ontvangen wij die graag.

d. Graag zouden wij zien dat deze punten worden meegenomen in de beoordeling van de effectiviteit en veiligheid van de EndoBarrier. Tevens hebt u telefonisch aangegeven op landelijk niveau mogelijkheden te zien om de EndoBarrier in heel Nederland beschikbaar te maken.

Reactie Zorginstituut:

Op dit moment behoort de Endobarrier in Nederland niet tot de basisverzekering. Het voorstel is om een keer met elkaar in gesprek te gaan over de gewenste onderzoeksopzet waarbij bij gunstige resultaten wel opname in het basispakket kan volgen

De MLD geeft in zijn reactie aan dat de achtergrondrapportage goed onderbouwd, welbeschreven en inhoudelijk correct. De conclusie dat op dit moment onvoldoende bewijs voorhanden is om de Endobarrier als een bewezen effectieve en veilige behandeling te beschouwen wordt onderschreven. Wel meent de MLD dat de Endobarrier een mogelijke toevoeging is aan het arsenaal van behandeling van obesitas en DM type 2. Daarom nodigt de achtergrondrapportage uit tot verder gedegen wetenschappelijk onderzoek naar effectiviteit, langere termijn uitkomsten en veiligheid.

De concept-achtergrondrapportage is ook voorgelegd aan twee patiëntenverenigingen:

- Diabetes Vereniging Nederland (DVN): de vereniging gaf aan het eens te zijn met het conceptstandpunt.
- Nederlandse Obesitas Vereniging (NOV): de vereniging heeft, ook na herhaaldelijk verzoek, niet gereageerd.

5 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt

De Duodenal-Jejunal bypass (EndoBarrier) voor de behandeling van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type II kan niet worden beschouwd als zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk. De behandeling kan om die reden niet worden vergoed of verstrekt uit de basisverzekering.

6 Consequenties voor de praktijk

6.1 Zorgactiviteiten

Omdat het gaat om medisch specialistische zorg, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via het DBC-systeem. De daarvoor benodigde zorgactiviteit is aanwezig. Het betreft ZA-code 034451 met de volgende omschrijving Endoscopische volumereductieoperatie maag.

6.2 Aanspraakcode

Deze zorgactiviteit is voorzien van aanspraakcode 2601. Dit standpunt geeft geen wijziging van deze aanspraakcode. Declaratie op grond van deze aanspraak code leidt niet tot vergoeding ten laste van de basisverzekering.

6.3 Kostenconsequentieraming

Het aantal mensen met DM type 2 neemt toe en wordt in Nederland geschat op 850.000 – 1 miljoen. Obesitas is de grootste risicofactor voor DM type 2 en 90% van de patiënten met DM type 2 heeft overgewicht (BMI 25-30 kg/m²) of is obees (BMI > 30 kg/m²). De huidige indicatiecriteria voor het plaatsen van de Endobarrier bij patiënten met DM type 2 zijn onder andere: BMI 28-35 kg/m², onvoldoende regulatie met orale antidiabetica en moeilijk instelbare DM type 2 onder behandeling in de 2^e lijn. Hoeveel van de totale groep patiënten met DM type 2 in aanmerking zouden komen voor de Endobarrier is niet bekend, maar het lijkt aannemelijk dat het om grote aantallen zou kunnen gaan.

Op dit moment wordt de plaatsing van de Endobarrier alleen nog in Ziekenhuis Rijnstate uitgevoerd (Atrium Medisch Centrum Heerlen is ermee gestopt gezien het ontbreken van een financiële vergoeding). Met zorgverzekeraar Menzis is er een afspraak gemaakt over het aantal te behandelen patiënten: 50 in 2013, 60 in 2013 en 70 in 2015. Daarnaast wordt bij 50 patiënten (niet bij Menzis verzekerd) ook een Endobarrier geplaatst ten laste van het Ziekenhuis budget.

Het ziekenhuis Rijnstate heeft met zorgverzekeraar Menzis in het kader van het experiment een tarief van € 8.020 afgesproken voor Endobarrier in situ gedurende 12 maanden. Deze zorgkosten omvatten: de kosten voor aanmelding en screening; de voorbereiding van de ingreep; de implantatie op de OK; een dagverpleging; follow-up bezoeken gedurende de eerste 12 maanden; leefstijladvies door een diëtiste; het verwijderen van de Endobarrier na 12 maanden.

Zorginstituut Nederland

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Duodenal-Jejunal bypass (EndoBarrier) voor de behandeling
van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type II

Datum 30 juli 2014
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014008581
Contactpersoon	mw. N. Boluyt +31 (0)20 7978094
Afdeling	Pakket
ICD-10 code	
Zorgactiviteit	
Auteurs	Dr. N. Boluyt, medisch adviseur gespecialiseerde zorg Dr. I.B. de Groot, adviseur gespecialiseerde zorg Drs. J. Heymans, MPH, medisch adviseur gespecialiseerde zorg

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

1.1 Aanleiding—7

1.2 Achtergrond Diabetes Mellitus type 2 en obesitas—7

1.2.1 Standaard Behandeling—8

1.2.2 Nieuwe Interventie: EndoBarrier—8

2 Literatuuronderzoek—11

2.1 Vraagstelling (PICO)—11

2.2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies—12

2.3 Beoordeling kwaliteit van de evidence—12

3 Resultaten—15

3.1 Resultaten literatuursearch—15

3.2 Beoordeling kwaliteit van de evidence—15

3.3 Kenmerken geïncludeerde studies (uit EUnetHTA rapport)—16

3.4 Effectiviteit en veiligheid (uit EUnetHTA Rapport)—16

3.5 Methodologische kwaliteit van de studies (uit EUnetHTA rapport)—17

3.6 Lopende studies—18

4 Financiële paragraaf—19

5 Bespreking—21

5.1 Conclusie—22

6 Inhoudelijke consultatie—23

7 Standpunt stand van wetenschap & praktijk—25

8 Hoe nu verder?—26

Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch—27

Bijlage 2: Overzicht gecontroleerde studies waarbij EBJ wordt vergeleken met dieet of sham procedure: Effectiviteit—28

Bijlage 3: Overzicht gecontroleerde studies waarbij EBJ wordt vergeleken met dieet of sham procedure: Veiligheid—32

Bijlage 4: Overzicht niet-gecontroleerde studies (case series) van EBJ: Veiligheid—34

Bijlage 5: GRADE tabellen uit EUnetHTA rapport—36

Bijlage 6: Overzicht van standpunten—38

Bijlage 7: Literatuurlijst—39

Samenvatting

Naar aanleiding van een innovatie aanvraag voor een behandeling met de behulp van de Endobarrier bij Diabetes Mellitus type 2 en overgewicht, heeft de NZa het Zorginstituut verzocht te beoordelen of de Endobarrier voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Er is onvoldoende bewijs dat de Endobarrier effectief is bij patiënten met obesitas en/of Diabetes Mellitus type 2. De overall kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Er is een innovatie aanvraag ingediend bij de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) voor een behandeling met behulp van de EndoBarrier bij Diabetes Mellitus type 2 en overgewicht. De NZa heeft aan het Zorginstituut gevraagd of de EndoBarrier conform de stand van de wetenschap en praktijk is.

Experiment Menzis Zorgverzekeraar en Rijnstate Ziekenhuis

Het Ziekenhuis Rijnstate heeft samen met zorgverzekeraar Menzis een voorstel voor een experiment van 3 jaar met een nieuwe zorgprestatie ingediend bij de NZa. Het Ziekenhuis Rijnstate heeft meerdere (multicenter) RCT's naar EndoBarrier lopen die zich nu in een afrondingsfase bevinden. Nadeel is dat er geen lange termijn resultaten worden verzameld en het onbekend is of de gunstige effecten ook aanhouden na het verwijderen van de EndoBarrier na 1 jaar. Doel van het huidige experiment is om deze lange termijn gegevens wel te verzamelen en tevens de kosteneffectiviteit in kaart te brengen. Tussentijds is gepland om het Zorginstituut op basis van de resultaten van de beschikbare studies te laten beoordelen of EndoBarrier in aanmerking komt voor opname in het basispakket.

Hoewel in het aangevraagde experiment alleen patiënten met Diabetes Mellitus type 2 en overgewicht/ obesitas worden geïnccludeerd, zal in dit rapport ook een uitspraak worden gedaan over de stand van wetenschap en praktijk van Endobarrier bij patiënten met obesitas.

1.2 Achtergrond Diabetes Mellitus type 2 en obesitas

Diabetes Mellitus type 2

Diabetes Mellitus type 2 (DM type 2) komt bij ongeveer 8% (850.000 tot 1 miljoen) van de bevolking voor (bron: Nederlands Diabetes Fonds). Het is een chronische ziekte die vaak gepaard gaat met lange termijn complicaties. De uitgaven aan DM varieert wereldwijd van 5-10% van de totale gezondheidskosten.¹

DM type 2 wordt gekenmerkt door hoge bloedglucoses veroorzaakt door insulineresistentie en een relatief tekort aan insuline (zie tabel 1: criteria voor DM). Dit is in tegenstelling tot Diabetes Mellitus type 1, waarin er een absolute insuline deficiëntie is als gevolg van vernietiging van de eilandjes van Langerhans in de alvlesklier.

Diabetes gaat vaak gepaard met een verhoogde bloeddruk, een verhoogd cholesterolgehalte en een verhoogd vetgehalte in het bloed.^{2,3} Dit zijn allemaal risicofactoren voor atherosclerose met als gevolg een verhoogde kans op hart- en vaatziekten, oogaandoeningen en nierproblemen. Daarnaast wordt DM type 2 geassocieerd met een verminderde levenskwaliteit.⁴

Tabel 1. Criteria voor de diagnose van Diabetes Mellitus

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - FPG (fasting plasma glucose) \geq 7.0 mmol/l - Plasma glucose \geq 11.1 mmol/l 2 uur na 75 gram glucose inname (orale glucose tolerantie test) - Random bloed glucose concentratie \geq 11.1 mmol/l in een patiënt met klassieke symptomen van hyperglycaemie of hyperglycaemische crisis HbA1c > 6.5% |
|---|

Obesitas

Obesitas is naast toenemende leeftijd, etniciteit en familiegeschiedenis, de grootste risicofactor voor DM type 2.³ Maar liefst 90% van de patiënten met DM type 2 heeft overgewicht (BMI 25-29.9) of is obees (BMI >30).⁵ De relatie tussen DM type 2 en obesitas wordt deels verklaard door een door obesitas veroorzaakte toegenomen perifere resistentie tegen insuline gemedieerde glucose opname. Door de grote toename van het aantal mensen met obesitas is er ook een sterke groei van het aantal mensen met DM type 2.^{4,6}

Tabel 2. Inschaling van overgewicht en obesitas

Categorieën	BMI (kg/m ²)
Gezond gewicht	18.5-24.9
Overgewicht (pre-obesitas)	25.0-29.9
Obesitas graad I	30.0-34.9
Obesitas graad II	35.0-39.9
Obesitas graad III	≥ 40.0

BMI: Body Mass Index, gedefinieerd als het individuele lichaamsgewicht (in kg) gedeeld door het kwadraat van de lengte.²

1.2.1 *Standaard Behandeling*

Diabetes Mellitus type 2

De behandeling van DM type 2 (en overgewicht: BMI ≥ 25) bestaat in eerste instantie uit leefstijladviezen (lichaamsbeweging, dieet en stoppen met roken).^{2,3,7} Mocht dit onvoldoende effect hebben op de HbA1c waarde, dan volgt farmacologische behandeling: in eerste instantie met orale bloedglucose verlagende middelen en in tweede instantie met insuline.⁶

Obesitas

De behandeling van overgewicht/ obesitas is in eerste instantie ook gericht op leefstijladviezen.^{8,9} Bij onvoldoende effect en een BMI > 30 kg/m², of BMI > 28 kg/m² met comorbiditeit, kan het medicament Orlistat worden gegeven. Daarnaast kan sibutramine worden gegeven wat een verhoging van het verzadigingsgevoel kan geven en leiden tot minder voedselinname.^{8,10} In extreme gevallen (falen van conservatieve therapie, obesitas graad II & comorbiditeit of obesitas graad III zonder comorbiditeit) kan bariatrische chirurgie worden overwogen. Chirurgische procedures zijn ofwel gericht op het verminderen van de grootte van de maag (zoals maagband of sleeve gastrectomie) of om de capaciteit van patiënt om voedsel op te nemen te verlagen (Roux-en-Y gastric bypass of biliopancreatic omleiding).⁸ Het Zorginstituut heeft zich al eerder in een aantal standpunten over deze chirurgische procedures uitgesproken.^{11,12}

1.2.2 *Nieuwe Interventie: EndoBarrier*

De EndoBarrier (duodenal-jejunal bypass liner (EBL; GI Dynamics, VS)) is een potentieel nieuwe behandeling voor patiënten met DM type 2 en obesitas. De Endobarrier lijkt op een langwerpige en smalle mouw van 60 cm lang en wordt endoscopisch (via mond, slokdarm en maag) geplaatst in het spijsverteringskanaal vlak na de pylorus. De EBL wordt onder radiologische controle ontplooid en met weerhaakjes gefixeerd in de wand van de bulbus duodeni.¹³ Na plaatsing komt het voedsel niet meer in aanraking met de twaalfvingerige darm. Hierdoor blijven de spijsverteringssappen in de twaalfvingerige darm en aan de buitenkant van de EBL en mengen zich pas later met het voedsel. Gedurende de behandeling wordt

geadviseerd maagzuurremmers te gebruiken om eventuele ulceratie ter hoogte van de EBL te voorkomen. Qua werking lijkt de EBL het meest op de Roux en Y gastric bypass bariatrische operaties (kortsluit operaties). Voordeel van de EBL is dat het minder ingrijpend is dan de bariatrische operaties; geen reductie van maagvolume, veilig, reversibel en toch even effectief (is de claim).

Aanvankelijk kwam de EBL op de markt voor patiënten met morbide obesitas BMI > 40 of obesitas met comorbiditeit die alvorens bariatrische chirurgie te ondergaan, behandeld werden met EBL.^{10,14,15} Volgens informatie van de fabrikant, is er sprake van een verschuiving in de primaire indicatie vanwege signalen dat de EndoBarrier in staat is om glycemische controle uit te lokken onafhankelijk van gewichtsverlies bij obese patiënten met DM type 2. De huidige positionering van de Endobarrier is als alternatief voor de conventionele behandeling (leefstijladvies en medicatie van DM type 2 en overgewicht) van DM Type 2 met een BMI 28-35 kg/m² en niet als alternatief voor bariatrische chirurgie.

Een andere reden waarom de EndoBarrier niet als alternatief voor bariatrische chirurgie zal worden gezien, is het feit dat in Nederlandse richtlijnen bariatrische chirurgie alleen aangeraden wordt bij een BMI groter dan 40. (rapport aanvrager)

Er bestaat een gecommmercialiseerde versie (EndoBarrier®) en een prototype versie. De gecommmercialiseerde versie wordt na 12 maanden verwijderd; de prototypeversie na 3 maanden. De gecommmercialiseerde versie heeft een CE-mark goedkeuring in Europa en wordt klinisch toegepast in onder andere de United Kingdom, Nederland, Duitsland, Spanje, Zwitserland en Denemarken.¹⁶

2 Literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling (PICO)

Is de EndoBarrier effectief en veilig bij de behandeling van obesitas met of zonder Diabetes Mellitus type 2?

Patiëntenpopulatie

Mannen en vrouwen (> 18 jaar) met:

- Obesitas: graad III (Body Mass Index > 40) of graad II (body mass index 35.0-39.9) met comorbiditeiten

of

- Diabetes Mellitus type 2, niet adequaat onder controle met medicatie (oraal en/of insuline) en leefstijl interventie (haemoglobine A1c [HbA1c] > 7.5%) en obesitas > graad I (Body Mass Index > 30).

Interventie en Vergelijk

Als de primaire indicatie obesitas > graad II is bij patiënten waarbij niet-chirurgische maatregelen van gewichtsreductie hebben gefaald is bariatrische chirurgie het alternatief voor Endobarrier. De resultaten die behaald worden met de EndoBarrier zouden daarom vergeleken moeten worden met bariatrische chirurgie.

Als de primaire indicatie DM type 2 is en obesitas > graad 1 dan is de primaire vergelijkende behandeling leefstijlveranderingen en antidiabetes farmacotherapie (inclusief insuline) voor glycemische controle.

Relevante uitkomstmaten

Voor de effectiviteit zijn de volgende uitkomstmaten relevant:

- Gewichtsverlies (tijdelijk en lange termijn > 12 maanden tot 36 maanden).
- Afname medicatie gebruik (diabetische medicatie en antihypertensieve medicatie)
- Kwaliteit van leven
- Reductie van cardiovasculaire events (myocard infarct, hersenbloeding)
- Reductie van diabetes-geassocieerde microangiopathische complicaties (diabetische nefropathie en retinopathie).
- Overall mortaliteit
- Surrogate parameters:
 - primair: HbA1c, fasting blood glucose, insuline levels (korte termijn en lange termijn na 12 tot 36 maanden)
 - secundair: bloeddruk, andere markers voor metabole functie: C-peptide, LDL, triglyceride levels (korte termijn en lange termijn na 12 tot 36 maanden).

Voor de veiligheid zijn de volgende uitkomsten relevant:

- complicaties (buikpijn, misselijkheid) en ernstige complicaties (mortaliteit, bloedingen) tijdens en na implantatie, na explantatie (device verwijderen, buikpijn, procedure-gerelateerde mortaliteit).

Relevante follow-up duur

≥ 2 jaar

2.2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

Zoekstrategie

Er is gezocht naar richtlijnen, standpunten, systematische reviews en RCT's voor de beantwoording van de vraag of de Endobarrier effectief is. Wanneer er een kwalitatief goede systematische review werd gevonden, werd alleen aanvullend naar RCT's gezocht vanaf het moment dat de zoekactie in de review stopt. Voor het beoordelen van de veiligheid werd gezocht naar prospectieve (vergelijkende en niet vergelijkende) studies.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor EBJ bij obesitas met of zonder DM type 2: National Guideline Clearinghouse (NGC), CBO, Artsennet, IQWiG, AWMF, NICE en GIN.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent EBJ bij obesitas met of zonder DM type 2: KCE, CMS, AETNA, BCBS, CIGNA, IQWiG, G-BA, LBI, NICE en de HTA-database (CRD).

Voor systematische reviews, RCT's en prospectieve studies is gezocht in de databases Medline, EMBASE, en de Cochrane Library.

Tot slot werd naar lopende studies gezocht in het trialregister Clinicaltrials.gov.

De gebruikte zoektermen en zoekstrategie zijn te vinden in bijlage 1.

Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Systematische reviews of meta-analyses over EBJ bij obesitas en/of DM type 2 met of zonder obesitas/ overgewicht.
- Gerandomiseerde studies waarin EBJ wordt vergeleken met bariatrische chirurgie, antidiabetes farmacotherapie en leefstijlveranderingen voor glycemische controle of sham stimulatie bij obesitas en/ of DM type 2 met of zonder obesitas.
- Overige vergelijkende studies waarin EBJ wordt vergeleken met bariatrische chirurgie, antidiabetes farmacotherapie en leefstijl-veranderingen voor glycaemische controle of sham stimulatie bij obesitas en/ DM type 2 met of zonder obesitas.
- Voor het bepalen van de veiligheid worden ook prospectieve cohort studies/ case series meegenomen waarin EBJ wordt geëvalueerd.

Criteria voor exclusie van studies:

- Andere taal dan Nederlands of Engels.
- Niet systematische reviews, indien op basis van abstracts geen relevante aanvullende gegevens worden verwacht.

2.3 Beoordeling kwaliteit van de evidence

De methodologische kwaliteit van de gevonden studies werd beoordeeld met behulp van de standaard beoordelingslijstjes voor het beoordelen van systematische reviews

en RCT's ([www.cochrane.nl/ downloads](http://www.cochrane.nl/downloads)). De kwaliteitsbeoordeling is door één onderzoeker uitgevoerd en gecontroleerd door een tweede onderzoeker.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Systematic reviews en RCT's

Er werd 1 systematic review gevonden: in juli 2013 heeft de European network for health technology assesement (EUnetHTA) een rapport uitgebracht over EBJ.¹⁶ Hierin werd zowel naar de effectiviteit als de veiligheid van Endobarrier gekeken. Uitgangspunt voor de zoekactie van het Zorginstituut was actualisatie van dit EUNETHA rapport.

In het EUNETHA rapport werd naar studies gezocht tot november 2012. Er werden drie RCT's en een niet gerandomiseerde vergelijkende studie opgenomen waarin de effectiviteit van EBJ werd geëvalueerd. De literatuursearch door het Zorginstituut (nov. 2012 – nov. 2013) leverde geen aanvullende RCT's of niet gerandomiseerde studies op. De studies om de effectiviteit te bepalen zijn daarmee beperkt tot de vier hierboven genoemde RCT's en een niet gerandomiseerde vergelijkende studie (CCT).

In het EUnetHTA rapport waren zes niet vergelijkende studies opgenomen om de veiligheid van EBJ te bepalen. De aanvullende literatuursearch leverde nog 2 niet vergelijkende studies op.^{17,18} De studie van de Jonge (case series) rapporteerde niet over veiligheid en is daarom niet verder meegenomen in dit rapport.¹⁷

Richtlijnen en Standpunten

Er zijn geen (internationale) richtlijnen gevonden die EBJ noemen voor de behandeling van obesitas met comorbiditeit of DM type 2 en overgewicht/ obesitas. De Amerikaanse verzekeraars Aetna en Cigna vergoeden de EBJ niet bij patiënten met obesitas en comorbiditeit of patienten met Diabetes Mellitus type 2 en obesitas, omdat ze deze procedure als experimenteel beschouwen. Ook het Oostenrijks HTA instituut beveelt vergoeding van EBJ niet aan bij deze indicaties. De gevonden standpunten zijn weergegeven in bijlage 7.

Lopende studies

In het trialregister (Clinicaltrials.gov) zijn verschillende studies gevonden die op dit moment worden uitgevoerd en/of afgerond zijn. In paragraaf 3.6 worden deze studies besproken.

3.2 Beoordeling kwaliteit van de evidence

De systematische review van EUnetHTA was van goede methodologische kwaliteit en is als valide en toepasbaar beoordeeld. In deze review werd de methodologische kwaliteit van de gevonden evidence per uitkomstmaat beoordeeld volgens de GRADE methode.

Aangezien er (voor effectiviteit) geen aanvullende studies gevonden zijn en de review goed is uitgevoerd, zullen hieronder de meest relevante resultaten van deze review besproken worden. Voor het beoordelen van de veiligheid worden naast de resultaten uit het EUnetHTA rapport ook de 2 aanvullende studies besproken. Voor een gedetailleerde beschrijving wordt naar het rapport verwezen.¹⁶

3.3 Kenmerken geïncloseerde studies (uit EUnetHTA rapport)

Algemeen

Voor het evalueren van het effect van EBJ werden in de 4 trials 155 patiënten geïncloseerd, vooral met obesitas \geq graad 2 (en comorbiditeit). In al deze studies werd het prototype EBJ vergeleken met sham operatie of dieet.

Voor het evalueren van de veiligheid werden in 6 studies 282 patiënten geëvalueerd. Drie van de single-arm studies evalueerden het prototype EBJ en 3 de gecommmercialiseerde versie. De follow-up duur was in de helft van de studies 12 weken en in de overige studies 12 maanden. De uitval bij follow-up was groot: 17-52% in de interventiegroep en 17-71% in de controle groep. In de aanvullende studie werden 79 patiënten geëvalueerd; follow-up 12 maanden.

De meeste studies zijn gesponsord door de fabrikant; soms was het niet duidelijk wie de sponsor was.

Obesitas \geq graad 2 (en comorbiditeit)

De kenmerken en resultaten van de geïncloseerde studies zijn weergegeven in bijlage 2,3 en 4.

De effectiviteit van EBJ werd onderzocht in 2 RCT's en 1 CCT (EBJ versus dieet). In 1 RCT werd EBJ vergeleken met sham operatie en in andere RCT was de vergelijkende behandeling een dieet. De grootte van de onderzoeksgroepen liep uiteen van 40 tot 58. In de drie studies werden patiënten tussen de 18 en 55 jaar geïncloseerd met een BMI tussen 35 en 60 kg/m² of een BMI $>$ 35kg/m² met comorbiditeit. De follow-up duur in de 3 studies was 12 weken.

De veiligheid van EBJ werd bij deze indicatie onderzocht in 6 case series. In drie case series was de sample size kleiner dan 40 en in drie case series boven de 75. De follow-up duur was maximaal 1 jaar.

Diabetes Mellitus type 2 en overgewicht \geq graad 1

De kenmerken en resultaten van de geïncloseerde studies zijn weergegeven in bijlage 2,3 en 4.

De effectiviteit van de EBJ werd onderzocht in 1 RCT. Deze RCT vergeleek de effectiviteit van EBJ versus sham operatie. De grootte van de onderzoeksgroep was 18. Patiënten tussen 18 en 55 jaar met DM type 2 en met een HbA1c tussen 7 en 10%, een FPG $<$ 240 mg/dl en een BMI tussen 30 en 50 kg/m² werden geïncloseerd. De follow-up duur was 24 weken.

De veiligheid van EBJ werd onderzocht in 3 kleine case series (17 - 23 patiënten).

3.4 Effectiviteit en veiligheid (uit EUnetHTA Rapport)

Obesitas \geq graad 2 (en comorbiditeit)

Gewichtsverlies

In de EBJ groep werd een klinisch relevante en statistisch significante gewichtsreductie gezien van 12-22% (3-7% in de dieet of sham groep) na 12 weken. Het absolute gewichtsverlies (in kg) was inconsistent. Verschil in gewichtsverlies tussen EBJ en bariatrische chirurgie en lange termijn gewichtsreductie zijn niet onderzocht.

Mortaliteit, kwaliteit van leven, reductie van cardio-vasculaire events

Deze uitkomstmaten zijn niet onderzocht in de studies.

Surrogate uitkomsten

De afname in HbA1c is onduidelijk vergeleken met de dieet of sham groep. De reden hiervoor is dat ofwel het aantal patiënten zeer gering was (<5) ofwel dat 'between group differences' niet zijn geanalyseerd. Het effect van EBJ op HbA1c vergeleken met bariatrische chirurgie of farmacologische behandeling voor DM type 2 is niet onderzocht.

Diabetes Mellitus type 2 en overgewicht \geq graad 1*Gewichtsverlies*

Verskil in absoluut gewichtsverlies was niet significant: 8 kg in de EBJ groep en 7 kg in de sham groep na 12 weken. Na 20 weken was het gewichtsverlies wel groter in de EBJ groep (-10 kg versus -7 kg in de sham groep); op dat moment waren er echter nog maar enkele sham patiënten over. Verskil in gewichtsverlies tussen EBJ groep en een groep die standaardbehandeling krijgt (eductie, leefstijladviezen en farmacologische behandeling) is niet onderzocht.

Mortaliteit, kwaliteit van leven, reductie van cardio-vasculaire events

Deze uitkomstmaten zijn niet onderzocht in de studies.

Surrogate uitkomsten

De afname in HbA1c bij 12 en 24 weken was niet significant verschillend tussen de EBJ en sham patiënten. Wel was het aantal patiënten dat stopte met orale anti-diabetica groter in de EBJ groep, maar er is niet geanalyseerd of dit verschil ook significant is.

Veiligheid*Algemene interventiegerelateerde complicaties (misselijkheid, buikpijn, braken)*

Het percentage patiënten dat algemene (vooral milde) interventie-gerelateerde complicaties rapporteerde lag in de EBJ groep tussen de 64 tot 100% en tussen de 0-27% in de dieet groep.

Ernstige complicaties (gastro-intestinale bloedingen)

Het percentage patiënten met ernstige complicaties bedroeg in de EBJ groep 4% (6 van de 162 patiënten) en 0% in de dieet groep. In de twee case series werden geen ernstige complicaties vermeld.

Onverwachte device explantaties

Het percentage patiënten met onverwachte device explantaties bedroeg 24% (n=67) in de EBJ groep. In de case series lag dit percentage tussen de 0 en 38%.

De frequentie van bijwerkingen was niet verschillend tussen de studies die primair patiënten met obesitas includeerden en de studies die primair patiënten met DM type 2 includeerden.

Er werd geen vergelijking gevonden van complicaties tussen EBJ en sham operatie, farmacotherapie of bariatrische chirurgie.

3.5**Methodologische kwaliteit van de studies (uit EUnetHTA rapport)**

De overall kwaliteit van het bewijs was, beoordeeld met de GRADE methode, voor de verschillende uitkomsten laag tot zeer laag met name door beperkingen in de studieopzet (ontbreken van blinding van de randomisatieprocedure, ontbreken

van blindering van patiënten en uitkomstbeoordelaars, hoge (en onverklaarde) uitval in een aantal studies, verschil in percentage uitval tussen interventie en controle groep) en door de imprecisie van de geschatte effectmaat. De juistheid van de gevonden effecten is daarmee erg onzeker. Bovendien ontbreken uitkomsten op lange termijn (2-5 jaar), waardoor het onbekend is of de resultaten na een ingreep duurzaam zijn. Dit geldt vooral voor de kans op complicaties op de lange termijn. Dit betekent dat het zeer waarschijnlijk is dat verder onderzoek een belangrijke impact heeft op de zekerheid van de effectschatting en dat effectschatting daarmee verandert.

3.6 Lopende studies

Obesitas

In Chili wordt op dit moment een niet vergelijkende studie (NCT00985491) uitgevoerd bij 180 patiënten (obesitas). De primaire uitkomstmaat is % gewichtsverlies. De inclusieperiode voor primaire uitkomstmaat duurt tot juli 2016.

Diabetes Mellitus type 2 en obesitas

In de VS loopt een grote gerandomiseerde, dubbelblinde, sham gecontroleerde multicenter trial 'De ENDO trial' (sponsor GI Dynamics) voor de behandeling van ongecontroleerde DM type 2 en obesitas. Het doel is om 500 patiënten te includeren. Deze trial (NCT01728116) is ontwikkeld om verbeteringen in DM over de behandelperiode van 12 maanden te meten. De primaire uitkomstmaat is een verbetering in HbA1c en de secundaire uitkomstmaten zijn gewichtsverlies en verbetering in cardiovasculaire risicofactoren zoals cholesterol. De inclusieperiode loopt tot juni 2015, maar de recruitment status is op dit moment onbekend.

De Nederlandse multicenter open label RCT (NCT00985114) is afgerond. In deze trial zijn 71 patiënten (DM type 2, obesitas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) geïnccludeerd die of EBJ geïmplanteerd kregen of lifestyle counseling + dieet. Er is nog geen publicatie over deze studie verschenen.

In Italië is in 2013 een open label studie (NCT 01848795) gestart waarin 90 patiënten (DM type 2, obesitas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) worden geïnccludeerd (inclusieperiode tot mei 2017). De vergelijkende behandeling is een intragastric balloon voor 12 maanden. De primaire uitkomstmaat is een verbetering in HbA1c na 12 maanden.

In de UK is in 2012 een case-control studie gestart waarin verschillende methoden om obesitas en DM type 2 te behandelen (waaronder EBJ) vergeleken worden bij 400 patiënten. De primaire uitkomstmaat is onder andere een verandering in energie opname bij 12 maanden. Ze verwachten in oktober 2014 alle data te hebben verzameld voor de primaire uitkomstmaat.

Ook in Israel (NCT01718457) en UK (NCT01114438) worden op dit moment nog 2 niet vergelijkende studies uitgevoerd naar het effect van EBJ op onder andere het percentage verandering in HbA1c level.

4 Financiële paragraaf

Het aantal mensen met DM type 2 neemt toe en wordt in Nederland geschat op 850.000 – 1 miljoen. Obesitas is de grootste risicofactor voor DM type 2 en 90% van de patiënten met DM type 2 heeft overgewicht (BMI 25-30 kg/m²) of is obees (BMI > 30 kg/m²). De huidige indicatiecriteria voor het plaatsen van de Endobarrier bij patiënten met DM type 2 zijn onder andere: BMI 28-35 kg/m², onvoldoende regulatie met orale antidiabetica en moeilijk instelbare DM type 2 onder behandeling in de 2^e lijn. Hoeveel van de totale groep patiënten met DM type 2 in aanmerking zouden komen voor de Endobarrier is niet bekend, maar het lijkt aannemelijk dat het om grote aantallen zou kunnen gaan.

Op dit moment wordt de plaatsing van de Endobarrier alleen nog in Ziekenhuis Rijnstate uitgevoerd (Atrium Medisch Centrum Heerlen is ermee gestopt gezien het ontbreken van een financiële vergoeding). Met zorgverzekeraar Menzis is er een afspraak gemaakt over het aantal te behandelen patiënten: 50 in 2013, 60 in 2014 en 70 in 2015. Daarnaast wordt bij 50 patiënten (niet bij Menzis verzekerd) ook een Endobarrier geplaatst ten laste van het Ziekenhuis budget.

Het ziekenhuis Rijnstate heeft met zorgverzekeraar Menzis in het kader van het experiment een tarief van € 8.020 afgesproken voor Endobarrier in situ gedurende 12 maanden. Deze zorgkosten omvatten: de kosten voor aanmelding en screening; de voorbereiding van de ingreep; de implantatie op de OK; een dagverpleging; follow-up bezoeken gedurende de eerste 12 maanden; leefstijladvies door een diëtiste; het verwijderen van de Endobarrier na 12 maanden.

5 Bespreking

In de groep patiënten met obesitas wordt op de korte termijn (3-12 maanden) een relevante gewichtsreductie bereikt in de Endobarrier groep vergeleken met de sham operatie of dieet groep. De daling van HbA1c is niet significant verschillend van die in de sham operatie groep. In de groep patiënten met DM type 2 en overgewicht/obesitas wordt een niet-significante gewichtsreductie gezien en een reductie in gebruik van orale antidiabetica, maar of dit verschil significant is, is niet onderzocht.

In de Endobarrier groep treden aanzienlijk meer milde en ernstige complicaties op dan in de controle groepen (sham of dieet). Bovendien moet het device in ongeveer een kwart van de patiënten voortijdig verwijderd worden.

Het huidige bewijs omtrent de effectiviteit en veiligheid van de Endobarrier voor de 2 afzonderlijk geëvalueerde indicaties (Obesitas met of zonder Diabete type 2) bevat meerdere tekortkomingen.

De patiënten populaties in de studies waren klein: voor het beoordelen van effectiviteit in totaal 155 patiënten (waarvan in de DM type 2 groep slechts 1 RCT met 18 patiënten) en voor veiligheid 282 (6 studies). De BMI in de studies varieerde tussen de 39 en de 49 kg/m², wat een veel hogere BMI is dan die waarvoor de EndoBarrier als diabetes behandeling aan de orde zou zijn waardoor mogelijk de effecten overschat zijn. Hoewel een vergelijking met sham operatie de interne validiteit in de zin van blinding verhoogt, is echter niet bekend wat de effectiviteit is ten opzichte van de optimale standaard behandeling. Voor wat betreft obesitas werd vergeleken met sham of dieet, wat niet de optimale behandeling is voor obesitas in de stap voor bariatrische chirurgie. Voor wat betreft de behandeling bij patiënten met diabetes zou Endobarrier vergeleken moeten worden met optimale standaardbehandeling (educatie, leefstijladviezen, dieet en farmacotherapie).

Een andere beperking is het feit dat de relevante uitkomsten niet of nauwelijks zijn onderzocht. Bij DM type 2 is alleen naar surrogaat uitkomsten (HbA1c) gekeken, naast gewichtsverlies. Verder zijn patiënten voorkeuren en tevredenheid niet geëvalueerd. De follow-up duur was (te) kort: 3 tot 12 maanden. Aangezien de Endobarrier na 12 maanden wordt verwijderd, is het van belang om te weten of het (eventuele) effect ook op de langere termijn aanhoudt. Bovendien werd in de huidige studies veelal het prototype gebruikt welke al na 3 maanden wordt verwijderd en ook niet geheel identiek is aan de gecommercialiseerde versie. Methodologisch waren de studies van lage kwaliteit. De onverklaard hoge uitval in de studies en verschil in uitval tussen interventie en controle groepen geeft reden tot zorg voor wat betreft de veiligheid en patiënt tevredenheid over de EBJ.

Hoewel de Endobarrier aanvankelijk op de markt kwam voor de behandeling van obesitas, heeft de fabrikant de indicatie gewijzigd naar DM type 2. De eerste generatie EBL is inmiddels vervangen door een tweedegeneratie EBL; belangrijk verschil is een aanpassing in de weerhaakjes om trauma te voorkomen. De 4 RCTs zijn nog uitgevoerd met de eerste generatie EBL.¹⁹

Inmiddels zijn er een aantal studies onderweg, voornamelijk bij patiënten met DM type 2 en obesitas. Mogelijk geven deze studies meer inzicht in de effectiviteit van de Endobarrier in deze patiëntengroep. Helaas kijken deze studies ook alleen naar het korte termijn effect (12 maanden).

5.1

Conclusie

Er is op dit moment onvoldoende bewijs dat Endobarrier effectief en veilig is bij patiënten met Obesitas en/ of Diabetes Mellitus type 2. De overall kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag. De juistheid van de gevonden effecten is daarmee erg onzeker. Bovendien ontbreken uitkomsten op de lange termijn (2-5 jaar), waardoor het onbekend is of de resultaten na een ingreep duurzaam zijn.

6 Inhoudelijke consultatie

In maart 2014 is de conceptversie van deze achtergrondrapportage schriftelijk voorgelegd aan de volgende wetenschappelijke verenigingen:

- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Vereniging voor Gastro-Intestinale Chirurgie (NVGIC)
- Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (MLD)

en aan twee patiëntenverenigingen:

- Diabetes Vereniging Nederland (DVN)
- Nederlandse Obesitas Vereniging (NOV).

De Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie en de Diabetes Vereniging Nederland (DVN) gaven in hun schriftelijke reactie aan het eens te zijn met ons standpunt. De Nederlandse Obesitas Vereniging (NOV) heeft, ook na herhaaldelijk verzoek, niet gereageerd.

De NVGIC en NVvH hebben een gezamenlijk antwoord opgesteld. Hieronder volgen puntsgewijs de commentaarpunten, gevolgd door ons antwoord (*cursief*) hierop.

Voor het beoordelen van de veiligheid van de device wordt onterecht sterk de nadruk gelegd op RCT's. De veiligheid kan goed beoordeeld worden door publicaties n.a.v. fase I en II studies, waaronder:

- de Jonge C, et al, "Endoscopic Duodenal-jejunal Bypass Liner Rapidly Improves Type 2 Diabetes.", *Obesity Surgery*, Sept. 2013, Volume 23, Issue 9, pp 1354-1360
 - Betzel, abstract DSMBS congres 9 april 2014, 163 patiënten, complicaties 3%
- We zijn het met u eens dat voor het beoordelen van de veiligheid een RCT geen vereiste is. Voor het beoordelen van de veiligheid zijn dan ook (naast de RCTs), 6 niet-gerandomiseerde studies meegenomen (zie EUnetHTA rapport). Naast de studies van de Moura (2011 en 2012) en Escalona (2010 en 2012) zijn ook nog studies van Cohen 2013 en Rodriguez-Grunert 2008 meegenomen in het beoordelen van de veiligheid. Niet-gepubliceerde resultaten (abstracts van congressen) worden niet meegenomen in onze beoordelingen.*

Tevens zijn in het overzicht van de complicaties een aantal gegevens uit de literatuur niet opgenomen, ondanks dat deze wel te vinden zijn in de aangehaalde literatuur. Het betreft de volgende gegevens:

- Het % complicaties uit de onderzoeken van Moura en Escalona
- Zie antwoord hierboven: de resultaten van beide studies zijn meegenomen in de beoordeling van de veiligheid.*

Tot slot wordt bij de bepaling van de stand van wetenschap voorbijgegaan aan beoordelingen die reeds door andere landen zijn uitgevoerd. Wij verwijzen hiervoor naar de recente beoordelingen van Clalit Health Services in Israël en InEk in Duitsland.

Het Zorginstituut kijkt bij zijn beoordelingen 'stand van de wetenschap en praktijk' ook naar de evidence en overwegingen die een rol hebben gespeeld bij vergoedingsbeslissingen. Het enige wat wij hierover hebben kunnen vinden is dat InEk toelating overweegt en Clalit toestemming heeft gegeven. Helaas hebben wij geen documenten kunnen vinden met de overwegingen en onderbouwingen. In Duitsland beslist de GBA over al dan niet opname in de verzekering, maar zij hebben hier geen uitspraak over gedaan. Er is ook geen opdracht aan het IQWiG

gegeven om dit te onderzoeken. Mocht u meer informatie hebben, dan ontvangen wij die graag.

Graag zouden wij zien dat deze punten worden meegenomen in de beoordeling van de effectiviteit en veiligheid van de EndoBarrier. Tevens heeft u telefonisch aangegeven op landelijk niveau mogelijkheden te zien om de EndoBarrier in heel Nederland beschikbaar te maken.

Op dit moment behoort de Endobarrier in Nederland niet tot de basisverzekering. Ons voorstel is om een keer met elkaar in gesprek te gaan over de gewenste onderzoeksopzet waarbij bij gunstige resultaten wel opname in het basispakket kan volgen

De MLD geeft in zijn reactie aan dat de achtergrondrapportage goed onderbouwd, welbeschreven en inhoudelijk correct. De conclusie dat op dit moment onvoldoende bewijs voorhanden is om de Endobarrier als een bewezen effectieve en veilige behandeling te beschouwen wordt onderschreven. Wel meent de MLD dat de Endobarrier een mogelijke toevoeging is aan het arsenaal van behandeling van obesitas en DM type 2. Daarom nodigt de achtergrondrapportage uit tot verder gedegen wetenschappelijk onderzoek naar effectiviteit, langere termijn uitkomsten en veiligheid.

7 Standpunt stand van wetenschap & praktijk

De behandeling van patiënten met Obesitas en/ of Diabetes Mellitus type 2 met de Endobarrier kan niet als conform de stand van wetenschap en praktijk worden beschouwd. De behandeling kan om die reden niet worden vergoed of verstrekt uit de basisverzekering.

8 Hoe nu verder?

In het rapport van de aanvrager staat het experiment gedurende 3 jaar beschreven. De mogelijkheid wordt uitgesproken dat het Zorginstituut op basis van de verzamelde data een besluit kan nemen over opname in het pakket. Het zou daarom zinvol kunnen zijn om vooraf te overleggen welke gegevens het Zorginstituut nodig heeft om tot een (positief) standpunt te komen.

Ook komt in april 2014 een leidraad uit voor het invoeren van nieuwe interventies in de klinische praktijk. De Orde van Medisch specialisten en het Zorginstituut hebben gezamenlijk het initiatief genomen om een algemeen toepasbare leidraad te ontwikkelen ten behoeve van een zorgvuldige en beheerste introductie van nieuwe interventies in de klinische praktijk. We adviseren de aanvragers deze leidraad te raadplegen en te volgen.

Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

Effectiviteit van de EndoBarrier

Searchdatum: 19-11-2013

Update van het EunetHTA document

Medline (Pubmed)

((duodenojejunal OR duodenal-jejunal OR endoluminal) AND (sleeve* OR liner*))
 OR endobarrier OR EBJ[tiab] OR DJBL[tiab]
 Filters: Publication date from 2012/12/01

	Geïnccludeerd	Geëxcludeerd
1. Rohde U, Hedback N, Gluud LL, et al. Effect of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner on obesity and type 2 diabetes: <u>protocol</u> for systematic review and meta-analysis of clinical studies. <i>BMJ Open</i> 2013; 3(9): e003417.		Protocol voor systematische review
2. Stimac D and Majanovic SK. The position of endoscopic procedures in the treatment of obesity. <i>Curr Clin Pharmacol</i> 2013; 8(3): 238-46.		Niet systematische review
3. Neff KJ, Miras AD, le Roux C. Duodenal-jejunal bypass liners: outcomes in glycaemic control and weight loss. <i>Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes</i> 2013; 20(5): 420-8.		Niet systematische review
4. Cummings BP and Cummings BP. Duodenal exclusion devices: promising tools in treating obesity and type 2 diabetes. <i>Gut</i> 2013; aheadofprint Nov 12.		Niet systematische review
5. de Jonge C, Rensen SS, Verdam FJ, et al. Endoscopic duodenal-jejunal bypass liner rapidly improves type 2 diabetes. <i>Obes Surg</i> 2013; 23(9): 1354-60.		Geen rapportage over veiligheid
6. Munoz R, Munoz R, Dominguez A, et al. Baseline glycated hemoglobin levels are associated with duodenal-jejunal bypass liner-induced weight loss in obese patients. <i>Surg Endosc</i> 2013; aheadofprint Nov. 7.	x	
7. Majumder S and Birk J. A review of the current status of endoluminal therapy as a primary approach to obesity management. <i>Surg Endosc</i> 2013; 27(7): 2305-11.		Niet systematische review
8. Patel SRH, Hakim D, Mason J, et al. The duodenal-jejunal bypass sleeve (EndoBarrier Gastrointestinal Liner) for weight loss and treatment of type 2 diabetes. <i>Surg Obes Relat Dis</i> 2013; 9(3): 482-4.		Niet systematische review

Bijlage 2: Overzicht gecontroleerde studies waarbij EBJ wordt vergeleken met dieet of sham procedure: Effectiviteit

Eerste auteur, Jaar van publicatie, soort studie	follow-up duur Interventie (aantal patiënten) vs. vergelijkende behandeling (aantal patiënten)	Indicatie	Gemiddelde gewicht bij baseline/follow-up in kg (range)	EWL in % (% van afname van overgewicht: > 10% = klinisch relevant)	Afname medicatie-gebruik	Kwaliteit van leven	Afname cardiovasculaire events, Mortaliteit	Surrogaat parameters bij baseline/follow-up	Opmerkingen
Obesitas en comorbiditeit									
Tarnoff, 2009 Niet gerandomiseerde vergelijkende studie	12 weken dieet & EBJ (n = 26) vs. dieet (n = 14).	Ptn tussen 18 en 55 jr, BMI 40-60 kg/m ² met of zonder comorbiditeit of BMI ≥35 kg/m ² met comorbiditeit, geschiedenis van falen van niet-chirurgisch gewichtsverlies, kandidaten voor Roux-en-Y gastric bypass	bij 12 weken: interventie (n=20): 114/104: -10.3kg (SD 3.2) 95% CI (-4.5 to -18kg) controle (n=4): 108/105: -2.6kg (SD 3.5) 95% CI (0 to -7.7kg) p=N/A	bij 12 weken: interventie: 22.1% (SD±8%) controle: 5.3% (SD±6.6%) p=0.02	Gegevens niet beschikbaar	Gegevens niet beschikbaar	Gegevens niet beschikbaar	HbA1c (%) (gemeten in 4 DM type 2 ptn): bij 12 weken (baseline/bij 12 weken): interventie (n = 3): 6.63%/6.3% [-0.33] controle (n = 1): 12.6%/7.8% [-4.8] p=N/A FPG change (mg/dL): N/A TG/HDL ratio: N/A	Kleine sample size, Korte follow-up Deelnemers en behandelaars niet geblindeerd. Geen informatie over blinding van uitkomstbeoordelaars. Interventiegroep: device geïmplanteed in 25 ptn (bij 1 patiënt niet vanwege anatomie duodenum). Groot verschil in loss to follow-up tussen interventie en controle: Interventie: n = 5 (20%) Controle: n = 10 (71%). DM type 2 (aantal ptn, n): Interventie: n = 3 Controle: n = 1
Gersin, 2010 Gerandomiseerde vergelijkende studie	12 weken DBJS (n = 27) vs. sham operatie (n = 29). 25 ptn waren	ptn tussen 18 en 55 jr, BMI ≥ 40 kg/m ² of BMI 35-60 kg/m ² voor ptn met comorbiditeit Vrouwen:	bij 12 weken: interventie (n = 13): 131/123: -8.2kg (SD 1.3) 95% CI (-10.9 to -5.5kg)	bij 12 weken: interventie (n = 13): 11.9% (SD 1.4%) (95% CI: 9.0 tot 14.9%)	Gegevens niet beschikbaar	Gegevens niet beschikbaar	Gegevens niet beschikbaar	HbA1c: N/A FPG change: N/A TG/HDL ratio: N/A	Kleine sample size, Korte follow-up Geen informatie over randomisatieprocedure en niet duidelijk of randomisatie

Eerste auteur, Jaar van publicatie, soort studie	follow-up duur Interventie (aantal patiënten) vs. vergelijkende behandeling (aantal patiënten)	Indicatie	Gemiddelde gewicht bij baseline/follow-up in kg (range)	EWL in % (% van afname van overgewicht: > 10% = klinisch relevant)	Afname medicatie-gebruik	Kwaliteit van leven	Afname cardiovasculaire events, Mortaliteit	Surrogaat parameters bij baseline/follow-up	Opmerkingen
Obesitas en comorbiditeit									
	uiteindelijk gerandomiseerd voor EBJ en 26 voor sham operatie. Intention-to-treat analyse: Interventie: n = 21 Controle: n = 26	postmenopausaal, gesteriliseerd of orale anticonceptiva innemend.	Controle (n = 24): 130/128: -2kg (1.1) 95% CI (-4.4 to 0.3kg) p=0.002	controle (n = 24): 2.7% (SD 2%) (95% CI: -1.4 tot 6.7%) p<0.001					geblindeerd is uitgevoerd. Deelnemers geblindeerd. Behandelaars en uitkomstbeoordelaars niet geblindeerd. Interventiegroep: device geïmplanteerd in 21 ptn (device kon niet worden geïmplanteerd bij 3 ptn vanwege een korte duodenal bulb en in 1 ptn niet vanwege combinatie van anatomie en onervarenheid van de operateur). Groot verschil in loss to follow-up tussen interventie en controle: Interventie: n = 14/27 (53%). Controle: n = 5/29 (17%). ITT-analyse (alle succesvol geïmplanteerde ptn)
Schouten, 2010 Gerandomiseerde vergelijkende studie	12 weken EBJ (n = 30) vs. dieet (n = 11)	Ptn tussen 18 en 55 jr, BMI 40-60 kg/m ² of ≥35 kg/m ² voor ptn met comorbiditeit	Gegevens niet beschikbaar	bij 12 weken: interventie (n = 24): 19% (SD±10.9%) controle (n=11): 6.9% (SD±6.1) p<0.002	Gegevens niet beschikbaar	Gegevens niet beschikbaar	Gegevens niet beschikbaar	HbA1c (%): bij 12 weken (baseline/bij 12 weken): interventie: 8.8% (±1.7)/7.7% (±1.8%) [-1.1] controle: 7.3% (±0.1)/6.9 (±0.6) [-0.4]	Kleine sample size, Korte follow-up Niet duidelijk of randomisatie geblindeerd is uitgevoerd. Deelnemers en behandelaars niet geblindeerd.

Eerste auteur, Jaar van publicatie, soort studie	follow-up duur Interventie (aantal patiënten) vs. vergelijkende behandeling (aantal patiënten)	Indicatie	Gemiddelde gewicht bij baseline/follow-up in kg (range)	EWL in % (% van afname van overgewicht: > 10% = klinisch relevant)	Afname medicatie-gebruik	Kwaliteit van leven	Afname cardiovasculaire events, Mortaliteit	Surrogaat parameters bij baseline/follow-up	Opmerkingen
Obesitas en comorbiditeit									
								p=N/A FPG change (mmol/L): Baseline/bij 12 weken: interventie: 11.1/9.3 [-1.8] controle: 7.6/6.7 [-0.9] p=N/A TG/HDL ratio: N/A	Geen informatie over blinding van uitkomstbeoordelaars. Loss to follow-up: Interventie: n = 12 (40%). Controle: N/A Interventiegroep: device geïmplanteerd in 26 ptn (device kon niet worden geïmplanteerd in 4 ptn vanwege anatomische beperkingen). ITT analyse (succesvol geïmplanteerde ptn)
Diabetes type 2 en obesitas									
Rodriguez, 2009 Gerandomiseerde vergelijkende studie	24 weken EBJ (n = 12) vs. sham operatie (n = 6)	Ptn tussen 18 en 55 yrs. met DM type 2 voor ≤ 10 jr, HbA1c 7-10%, FPG ≤ 240 mg/dL, BMI 30-50 kg/m ² , Vrouwen: postmenopausaal, gesteriliseerd, orale anticonceptiva innemend.	bij 20 weken: interventie (n=10): -10kg (SD±1.3kg) controle (n=4): -7.1kg (SD±4.3kg) p=NS/ p=N/A	Gegevens niet beschikbaar	bij 12 weken (n=10): interventie: 42 controle (n=4): 17 p=N/A bij 24 weken: interventie: 40 controle: 25 p=N/A	Gegevens niet beschikbaar	Gegevens niet beschikbaar	HbA1c (%): bij 12 weken: interventie (baseline/12 weken): 9.2/7.9 (-1.3±0.9) controle (baseline/12 weken): 9.0/8.2 (-0.8±0.3) p>0.05 bij 24 weken: interventie (baseline/24 weken): 9.2/6.8 (-2.4±0.7) controle (baseline/24 weken): 9.0/8.2 (-0.8±0.4) p>0.05	Kleine sample size, Korte follow-up Geen informatie over randomisatieprocedure en niet duidelijk of randomisatie geblindeerd is uitgevoerd. Geen informatie over blinding van deelnemers, behandelaar en/of uitkomstbeoordelaars. Groot verschil in loss to follow-up tussen interventie en controle: Interventie: n = 2/12 (17%). Controle: n = 2/6 (33%).

Eerste auteur, Jaar van publicatie, soort studie	follow-up duur Interventie (aantal patiënten) vs. vergelijkende behandeling (aantal patiënten)	Indicatie	Gemiddelde gewicht bij baseline/follow-up in kg (range)	EWL in % (% van afname van overgewicht: > 10% = klinisch relevant)	Afname medicatie-gebruik	Kwaliteit van leven	Afname cardiovasculaire events, Mortaliteit	Surrogaat parameters bij baseline/follow-up	Opmerkingen
Obesitas en comorbiditeit									
								<p>FPG change (mg/dL): bij 12 weken: interventie (baseline/12 weken): 199/154 (-45 ±26)</p> <p>Controle (baseline/12 weken): 185/177 (-8±35) p>0.05</p> <p>bij 24 weken: interventie (baseline/24 weken): 199/116 (-83±39)</p> <p>controle (baseline/24 weken): 185/201 (+16±42) p>0.05</p> <p>TG/HDL ratio: N/A</p>	<p>Gesponsord door fabrikant</p> <p>ITT analyse (alle behandelde ptn), dus EBJ n=12 en sham n = 6</p>

Bijlage 3: Overzicht gecontroleerde studies waarbij EBJ wordt vergeleken met diet of sham procedure: Veiligheid

Eerste auteur, Jaar van publicatie,	Algemene complicaties in aantal (n) patiënten (%)	Ernstige complicaties in aantal (n) patiënten (%)	Beschrijving van de interventie-geassocieerde complicaties in aantal (n) patiënten (%)	Onverwachte device explantaties in aantal (n) patiënten (%)	Procedure gerelateerde mortaliteit in aantal (n) patiënten (%)
Obesitas en comorbiditeit					
Tarnoff, 2009	Interventie: 16 (64%) Controle: nvt	Interventie: 3 (12%) Controle: 0 (0%)	Interventie (device groep: n = 25): Procedurele pijn: 1 (4%) Buikpijn: 16 (64%) Misselijkheid: 7 (28%) Overgeven: 8 (32%) Opgezette buik: 11 (44%) Gastro-intestinale bloedingen: 4 (16%) Obstipatie: 1 (4%) Epigastrische pijn: 1 (4%) Controle: N/A	Interventie: n = 5 (20%). Reden: bloeding (n = 3), sleeve obstructie (n = 1) en device migratie (n = 1) Controle: nvt.	Interventie: N/A Controle: N/A
Gersin, 2010	Interventie: N/A Controle: N/A	Interventie: 3 Controle: 0 (0%)	Interventie (device groep: n = 27) Pijn in de bovenbuik: 14 (52%) Procedurele pijn: 1 (4%) Buikpijn: 2 (1.9%) Procedurele misselijkheid: 10 (37%) Misselijkheid: 6 (5.6%) Overgeven tijdens procedure: 6 (5/6%) Overgeven: 4 (3.7%) Opgezette buik: 11 (44%) Gastro-intestinale bloedingen: 3 (2.7%) Obstipatie: 3 (2.8%) Hematemesis: 3 (2.7%) Indigestie: 2 (1.9%) Koorts: 2 (1.9%) Controle: N/A	Interventie: n = 7 (33%). Reden: bloeding (n = 3), pijn, misselijkheid en/of overgeven (n = 4). Controle: nvt.	Interventie: N/A Controle: N/A
Schouten, 2010	Interventie: 26 (100%) Controle: 3 (27%)	Interventie: 0 (0%) Controle: 0 (0%)	Interventie Buikpijn: 13 (50%) Misselijkheid: 20 (77%) Overgeven: 6 (23%) Pseudopoliep formatie: 13 (50%) Inflammatie op plaats implantaat: 10 (39%) Anders: 19 (73%)	Interventie: n = 4 (15%). Reden: pijn (n = 2) misselijkheid en overgeven (n = 1) en device migratie (n = 1) Controle: nvt.	Interventie: N/A Controle: N/A

Eerste auteur, Jaar van publicatie,	Algemene complicaties in aantal (n) patiënten (%)	Ernstige complicaties in aantal (n) patiënten (%)	Beschrijving van de interventie-geassocieerde complicaties in aantal (n) patiënten (%)	Onverwachte device explantaties in aantal (n) patiënten (%)	Procedure gerelateerde mortaliteit in aantal (n) patiënten (%)
Obesitas en comorbiditeit					
			Controle: Pijn: 0 (0%) Misselijkheid: 1 (9%) Overgeven: 0 (0%) Anders: 1 (9%)		
Diabetes type 2 en obesitas					
Rodriguez, 2009	Interventie: 12 (100%) Controle: N/A	Interventie: 0 (0%) Controle: 0 (0%)	Interventie Buikpijn: 12 (100%) Procedurele misselijkheid: 3 (25%) Procedureel overgeven: 2 (17%) Misselijkheid: 5 (42%) Overgeven: 4 (33%) Flatulentie: 3 (25%) Erosieve duodenitis: 2 (17%) Obstipatie: 1 (8%) Diarree: 1 (8%) Gastritis: 1 (8%) Esophagitis: 1 (8%) Controle: N/A	Interventie: n = 5 (42%). Reden: device migratie (n =3), misselijkheid en overgeven (n =1) en pijn en overgeven (n =1). Controle: nvt.	Interventie: N/A Controle: N/A

Bijlage 4: Overzicht niet-gecontroleerde studies (case series) van EBJ: Veiligheid

Eerste auteur, Jaar van publicatie, soort studie	Interventie (Aantal patiënten) follow-up duur	Indicatie	Algemene complicaties in n (%) patiënten	Ernstige complicaties in (%) patiënten	Beschrijving van interventie-geassocieerde complicaties in n (%) patiënten	Onverwachte device verwijderingen, n (%)	Procedure gerelateerde mortaliteit	Commentaar
Obesitas en comorbiditeit								
Rodriguez-Grunert, 2008	EBJ & counseling om gewicht te verliezen (n = 12) FO: 12 weken	kandidaten voor gastric bypass operatie in overeenstemming met 1991 Nationale Institutes of Health richtlijnen	12 (100%) In totaal 71 algemene complicaties	0 (0%)	buikpijn: % niet gerapporteerd misselijkheid: % niet gerapporteerd braken: % niet gerapporteerd diarree: 1 (5) slokdarm / keelholte tear: 2 (17) implantatielocatie inflamm.: 12 (100) pseudopolyp-formatie: % niet gerapporteerd	2 (17%)	Gegevens niet beschikbaar	Kleine sample size Gesponsord door fabrikant Korte follow-up
Escalona, 2010	EBJ & dieet (n = 10) FO: 12 weken	ptn. tussen 18 en 55 jr., met het falen van niet-operatieve gewicht verlies methoden, BMI 40 - 60 kg / m ² of BMI ≥ 35 kg / m ² + comorbiditeit, vrouwen: postmenopausaal, chirurgisch steriel of die orale anticonceptiva innemen	9 (30%) In totaal 21 algemene complicaties	0 (0%)	pijn: 7 (70) procedurele misselijkheid: 4 (40) procedureel braken: 3 (30) misselijkheid: 2 (20) braken: 5 (50)	0 (0%)	Gegevens niet beschikbaar	Kleine sample size Gesponsord door fabrikant Korte follow-up
De Moura, 2011	EBJ (n = 81), waarvan 54 in analyse FO: 24 weken	ptn tussen 18 and 65jr, BMI ≥ 35 km/m ² , DM type 2 met of zonder comorbiditeit, TG/HDL ratio ≥ 3.5 (dit indiceert insuline weerstand)	Gegevens niet beschikbaar	Gegevens niet beschikbaar	Gegevens niet beschikbaar	16 (30%)	Gegevens niet beschikbaar	Hoog percentage loss to follow-up (53%) Gesponsord door fabrikant Korte follow-up 3 patiënten

Eerste auteur, Jaar van publicatie, soort studie	Interventie (Aantal patiënten) follow-up duur	Indicatie	Algemene complicaties in n (%) patiënten	Ernstige complicaties in (%) patiënten	Beschrijving van interventie-geassocieerde complicaties in n (%) patiënten	Onverwachte device verwijderingen, n (%)	Procedure gerelateerde mortaliteit	Commentaar
Obesitas en comorbiditeit								
								kregen device niet geïmplantéerd vanwege anatomie.
Escalona, 2012	EBJ & voedingsadvies (n = 39) FO: 52 weken	ptn. tussen 18 en 55 jr, BMI. \geq 35 km / m ² of BMI 40-60 kg / m ² voor ptn met comorbiditeit	Gegevens niet beschikbaar	Gegevens niet beschikbaar	pijn: 32 (81) misselijkheid: 16 (41) braken: 13 (33) gastro-enteritis 2 (5)	15 (38%)	Gegevens niet beschikbaar	Kleine sample size Hoog percentage loss to follow-up (38%) Gesponsord door fabrikant
Munoz, 2013	EBJ (n = 79) FO: 52 weken (n = 61)	ptn. tussen 18 en 55 jr, BMI. \geq 35 km / m ² of BMI 40-60 kg / m ² voor ptn met comorbiditeit	Gegevens niet beschikbaar	1 (0.01%)	Gegevens niet beschikbaar	18 (23%)	Gegevens niet beschikbaar	Gesponsord door fabrikant
Diabetes type 2 en obesitas								
De Moura, 2012	EBJ & nutritional counseling (22) FO: 52 weken	ptn. met DM type 2, tussen 18 en 55 jr en BMI \geq 40 en \leq 60 kg / m ²	22 (110%) (geen exacte data gerapporteerd).	0 (0%)		9 (41%)	Gegevens niet beschikbaar	Kleine sample size Hoog percentage loss to follow-up (41%) Gesponsord door fabrikant
Cohen, 2013	EBJ & nutritional counseling (20) FO: 52 weken	ptn. tussen 18 en 55 jr., DM type 2 met een duur van \leq 10 jr. en behandeld met orale glucoseverlagende medicatie, HbA1c 7,5-10%, BMI 26-50 km / m ² ; vrouwen: postmenopausaal, chirurgisch steriel of die orale anticonceptiva innemen	22 (96%)	0 (0%)	Gegevens niet beschikbaar	4 (17%)	Gegevens niet beschikbaar	Kleine sample size (16 van de 20 patiënten hebben device geïmplantéerd gekregen) Hoog percentage loss to follow-up (30%) Gesponsord door fabrikant

Bijlage 5: GRADE tabellen uit EUnetHTA rapport

Evidence Profile: Efficacy and safety of the DBJS in patients with obesity (and comorbidities)

No of studies/ patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors ⁴⁵	Quality of evidence
Efficacy (I vs.C)							
Outcome: weight loss (in % of excess weight of all patients per group) at 12 weeks							
3/137	(RCTs)	serious limitations (-1) ⁴⁶	no important inconsistency	direct	12-22 vs. 3-7 p<0.001 to 0.02	imprecise data (-1)	low
Outcome: weight loss (in kg of all patients per group) at 12 weeks							
2/96	(RCTs)	serious limitations (-1) ⁴⁶	no important inconsistency	direct	-8 to -10 vs. -2 to -3 p=0.002 ⁴⁷	no	low
Outcome: weight loss (in kg of all patients per group) at 20 weeks							
No evidence							
Outcome: HbA _{1c} (in %-points compared to baseline) at 12 weeks							
1/41	RCTs	serious limitatio	no important inconsistency	direct	-1.1 vs. -0.4 p=N/A	no	low
Outcome: reduction in drug use (in % of pts. who ceased drug treatment) at 12 and 24 weeks							
No evidence							
Outcome: quality of life							
No evidence							
Outcome: reduction in cardiovascular events							
No evidence							
Outcome: reduction in diabetes-associated microangiopathic complications							
No evidence							
Outcome: Overall mortality							
No evidence							
Safety (RCTs: I vs. C)							
Outcome: general intervention-associated AEs (in % of patients)							
2/81 2/22	RCTs case series	serious limitations (-1) ⁴⁹	RCTs: important inconsistency (-1) case series: no important inconsistency	direct	RCTs: 64-100 vs. 0-27 p=N/A case series: 90-100	no	RCTs: low case series: very low
Outcome: serious intervention-associated AEs (in % of patients)							
3/137 2/22	RCTs case series	serious limitations (-1) ⁵³	RCTs: important inconsistency (-1) case series: no important inconsistency	direct	RCTs: 0-12 vs. 0 case series: 0	p=N/A no	RCTs: low case series: very low
Outcome: unexpected device explantations (in % of patients)							
3/137 4/142	RCTs case series	serious limitations (-1) ⁵³	RCTs: important inconsistency (-1) case series: important inconsistency (-1)	direct	RCTs: 15-33 vs. N/A ⁵⁰ case series: 0-38	p=N/A no	RCTs: low case series: very low
Outcome: procedure-related mortality (in % of patients)							
No evidence							

Abbreviations: HbA_{1c}=haemoglobin A1c; I vs. C.=intervention versus control group; N/A=data not available; pts.=patients; RCT=randomised controlled trial

⁴⁵ Low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible

⁴⁶ Unclear allocation concealment in 1 RCT, unclear or no blinding, high loss to follow-up in all RCTs, no intention-to-treat analysis in 1 RCT

⁴⁷ Difference in one study significant, in one study not stated

⁴⁸ Blinding unclear, relatively high loss to follow-up

⁴⁹ RCTs: unclear allocation concealment in 1 RCT, unclear or no blinding, no intention-to-treat analysis in 1 RCT; case series: uncontrolled study design, high loss to follow-up

⁵⁰ There was no implanted in any of the control groups

Evidence profile: efficacy and safety of the DJBS in patients with Type 2 diabetes mellitus and obesity

No of studies/ patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors ⁵¹	Quality of evidence
Efficacy (I vs.C)							
Outcome: weight loss (in % of excess weight of all patients per group) at 12 weeks							
No Evidence							
Outcome: weight loss (in kg of all patients per group) at 12 weeks							
1/18	RCTs	serious limitations (-1) ⁵²	only one trial	direct	-8 vs. -7	p=NS no	low
Outcome: weight loss (in kg of all patients per group) at 20 weeks							
1/18	RCT	serious limitations (-1) ⁵²	only one trial	direct	-10 vs. -7	p=N/A sparse data (-1)	low
Outcome: reduction in drug use (in % of pts. who ceased drug treatment) at 12 weeks							
1/18	RCT	serious limitations (-1) ⁵²	only one trial	direct	42 vs. 17	p=N/A imprecise/sparse data (-1)	low
Outcome: reduction in drug use (in % of pts. who ceased drug treatment) at 24 weeks							
1/18	RCT	serious limitations (-1) ⁵²	only one trial	direct	40 vs. 25	p=N/A imprecise/sparse data (-1)	low
Outcome: HbA _{1c} (in %-points compared to baseline) at 12 and 24 weeks							
1/18	RCT	serious limitations (-1) ⁵²	only one trial	direct	12 weeks: -1.3 vs. -0.8 24 weeks: -2.4 vs. -0.8	p=NS p=NS	sparse data (-1) low
Outcome: quality of life							
No evidence							
Outcome: reduction in cardiovascular events							
No evidence							
Outcome: reduction in diabetes-associated microangiopathic complications							
No evidence							
Outcome: Overall mortality							
No evidence							
Safety (RCTs: I vs. C)							
Outcome: general intervention-associated AEs (in % of patients)							
1/18 2/45	RCT case series	serious limitations (-1) ⁵³	RCT: only one trial case series: no important inconsistency	direct	RCT: 100 vs. N/A case series: 96-100	p=N/A	RCT: sparse data (-1) case series: no RCT: low case series: no
Outcome: serious intervention-associated AEs (in % of patients)							
1/18 2/45	RCT case series	serious limitations (-1) ⁵³	RCT: only one trial case series: no important inconsistency	direct	RCT: 0 vs. N/A case series: 0	p=N/A	RCT: sparse data (-1) case series: no RCT: low case series: very low
Outcome: unexpected device explantations (in % of patients)							
1/18 2/45	RCT case series	serious limitations (-1) ⁵³	RCT: only one trial case series: important inconsistency (-1)	direct	RCT: 42 vs. N/A ⁵⁴ case series: 17-41	p=N/A	RCT: sparse data (-1) case series: no RCT: low case series: very low
Outcome: procedure-related mortality (in % of patients)							
No evidence							

Abbreviations: HbA_{1c}=haemoglobin A1c; I vs. C.=intervention versus control group; N/A=data not available; NS=not significant; pts.=patients; RCT=randomised controlle

⁵¹ Low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible

⁵² Unclear allocation concealment, unclear blinding, relatively high loss to follow-up

⁵³ RCT: unclear allocation concealment in, unclear blinding, relatively high loss to follow-up; case series: uncontrolled study design, high loss to follow-up

⁵⁴ There was no device implanted in the control group

Bijlage 6: Overzicht van standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
LBI	Oostenrijks HTA instituut	De LBI acht de effectiviteit en veiligheid van EBJ (EndoBarrier) onvoldoende aangetoond bij patiënten met obesitas en comorbiditeit of Diabetes Mellitus type 2 en obesitas.	2013
AETNA	Amerikaanse verzekeraar	AETNA beschouwt EBJ bij patiënten met obesitas en comorbiditeit of Diabetes Mellitus type 2 en obesitas als experimenteel en niet medisch noodzakelijk.	2013
CIGNA	Amerikaanse verzekeraar	CIGNA vergoed EBJ niet bij patiënten met obesitas en comorbiditeit of Diabetes Mellitus type 2 omdat ze de behandeling als experimenteel beschouwt.	2013
United healthcare Oxford		Beschouwd EBJ als experimenteel en niet medisch noodzakelijk.	

Bijlage 7: Literatuurlijst

1. Rieder A, Rathmanner T, Kiefer I, et al. Österreichischer Diabetesbericht. 2004.
2. Obesity and Diabetes Mellitus. Longo D, et al., (eds). Harrison's manual of medicine. 18th. New York: McGraw-Hill, 2013: 1134-44.
3. Gale E and Anderson J. Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. In: Kumar P and Clark M, (eds). Clinical Medicine . 8th. Edinburgh: Elsevier, 2012: 1001-45.
4. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva, 2006.
5. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med 2009;122:248-56.
6. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Diabetes. Edinburgh, 2010.
8. CBO. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen. 2008. Geraadpleegd in 18-3-2014 via <http://www.diliguide.nl/document/530/file/pdf/>.
9. CVZ. Preventie bij overgewicht en obesitas: de gecombineerde leefstijlinterventie. Diemen, 2009. Geraadpleegd in 18-3-2014 via www.cvz.nl.
10. NICE. Obesity guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children . 2006. Geraadpleegd in 18-3-2014 via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG43NICEGuideline.pdf>.
11. CVZ. Bariatrische chirurgie. In: Bijlagen bij Pakketadvies 2007: adviezen, standpunten, systeemadviezen en verduidelijkingen. Diemen, 2007.
12. CVZ. Bariatrische chirurgie bij patienten met diabetes mellitus type 2 en een BMI van 30-35 kg/m². Diemen, 2014.
13. Verdam FJ, Liedorp PR, Geubbels N, et al. [EndoBarrier for counteracting obesity and metabolic syndrome]. Ned Tijdschr Geneeskd 2012;156:A3844.
14. de Moura EGH, Orso IRB, Martins Bdc, et al. Improvement of insulin resistance and reduction of cardiovascular risk among obese patients with type 2 diabetes with the duodenojejunal bypass liner. Obes Surg 2011;21:941-7.
15. DeWald T, Khaodh L, Donahue MP, et al. Pharmacological and surgical treatments for obesity. Am Heart J 2006;151:604-24.
16. EUnethTA. Duodenal-jejunal bypass sleeve for the treatment of obesity with or without Type 2 diabetes mellitus. 2013. Geraadpleegd in 18-3-2014 via http://eunetha.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Endobarrier_Assessment.pdf.
17. de Jonge C, Rensen SS, Verdam FJ, et al. Endoscopic duodenal-jejunal bypass liner rapidly improves type 2 diabetes. Obes Surg 2013;23:1354-60.
18. Munoz R, Munoz R, Dominguez A, et al. Baseline glycated hemoglobin levels are associated with duodenal-jejunal bypass liner-induced weight loss in obese patients. Surg Endosc 2013;aheadofprint Nov. 7.
19. Verdam FJ, Liedorp PR, Geubbels N, et al. EndoBarrier tegen obesitas en het metabool syndroom. Ned Tijdschr Geneeskd 2012;156:A3844.