

RAPPORT

2022

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Kirurgiske
prosedyrer for
behandling av sykkelig
overvekt

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt: fullstendig metodevurdering

English title Surgical procedures for treatment of obesity: health technology assessment

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Gerd M. Flodgren, prosjektleder,
Anna Stoinska-Schneider, helseøkonom

ISBN 978-82-8406-282-2

Prosjektnummer ID2019_056

Publikasjonstype Fullstendig metodevurdering

Antall sider 21

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Emneord(MeSH) Morbid Obesities; Obesities, Morbid; Obesity, Severe; Obesities, Severe; Severe Obesities; Severe Obesity; Morbid Obesity

Sitering Flodgren GM, Stoinska-Schneider A. Kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt: fullstendig metodevurdering. [Surgical procedures for treatment of obesity: health technology assessment] –2022. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2022.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	4
KEY MESSAGES	5
FORORD	6
INNLEDNING	7
Beskrivelse av sykdommen	7
Beskrivelse av tiltaket	7
Hvorfor er det viktig å utføre denne metodevurderingen?	8
Mål og problemstilling	8
METODE	9
Inklusjonskriterier	9
Litteratursøk	11
Utvelgning av studier og data	12
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter	12
Analyser	12
Vurdering av tillit til resultatene	13
Helseøkonomi	13
RESULTATER	14
Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier	14
Klinisk effekt	14
Sikkerhet	15
Forenklet helseøkonomisk vurdering	16
DISKUSJON	17
KONKLUSJON	19
REFERANSER	20
VEDLEGG	21
Aktivitetslogg	21

Hovedbudskap

Bestillerforum for nye metoder ga Folkehelseinstituttet (FHI) i oppdrag å utføre en nasjonal metodevurdering som sammenligner effekt av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt blant voksne. Effekt og sikkerhet er beskrevet i en [rapport](#) som FHI har publisert i samarbeid med EUnetHTA. Denne metodevurderingen oppsummerer EUnetHTA-rapporten og helseøkonomiske aspekter av kirurgiske prosedyrer i en norsk kontekst.

Metodevurderingen sammenligner disse kirurgiske prosedyrene mot hverandre: AGB, SG, RYGB, OAGB, D-RYGB, BPD-DS, BPD, B-RYGB og B-SG. Primærutfallene var vekt, diabetesstatus, helserelatert livskvalitet og dødelighet. Vi gjennomførte systematiske søk etter randomiserte kontrollerte studier, og gjennomførte nettverksmetaanalyser av vekt og diabetesutfall ved 2, 3 og 5 års oppfølging.

Vi inkluderte 22 effektstudier fordelt på 7 kirurgiske prosedyrer og 11 sammenligninger og 27 studier om sikkerhet.

- Det er usikkert om det er noen forskjell i risiko for tidlig dødelighet mellom ulike typer av kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt
- Det er usikkert om det er noen forskjell i effekt på vektstatus mellom ulike typer av kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt.
- Det er muligens liten eller ingen forskjell i effekt på diabetesstatus mellom ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt.
- Det er muligens liten eller ingen forskjell i effekt på HRQOL mellom ulike typer av kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt.
- Kostnadsforskjellene mellom de ulike kirurgiske prosedyrene brukt i Norge er ubetydelige, og ettersom studier per i dag viser at valg av prosedyre ikke har stor betydning på utfall som har størst betydning for kostnadseffektivitet har vi ikke gjennomført en omfattende helseøkonomisk analyse.

Tittel:

Kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt: en fullstendig metodevurdering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder

Når ble litteratursøket avsluttet?

Januar 2021

Fagfellevurdering:

Fagfellevurdering gjennomført i regi av EUnetHTA

Key messages

Norwegian Institute of Public Health (NIPH) was commissioned to carry out a HTA comparing the effectiveness of different surgical procedures for the treatment of obesity among adults. Efficacy and safety are previously described in a [report](#) that follows from a collaboration between NIPH and EUnetHTA. The current report summarises the EUnetHTA report and adds health economic aspects of surgical procedures in a Norwegian context.

The HTA compares the following surgical procedures: AGB, SG, RYGB, OAGB, D-RYGB, BPD-DS, BPD, B-RYGB and B-SG. The primary outcomes were weight, diabetes status, quality of life and mortality. We conducted systematic searches for randomized controlled trials and conducted network meta-analyses to analyze weight and diabetes outcome at 2, 3, and 5 years of follow-up.

We included 22 efficacy studies comprising 7 surgical procedures and 11 comparisons. 27 studies provided data on safety.

- It is uncertain whether there is any difference in the risk of early mortality between different types of surgical procedures for the treatment of obesity.
- It is uncertain whether there is any difference in effect on weight status between different surgical procedures for treatment of obesity.
- There may be little or no difference in the effect on diabetes status between different surgical procedures for treatment of obesity.
- There may be little or no difference in the effect on HRQOL between different types of surgery for treatment of obesity.
- The differences in costs between the surgical procedures most commonly used in Norway are negligible, and since the current evidence suggests that the choice of procedure has limited impact on the outcomes with greatest impact on cost-effectiveness, we have not conducted a comprehensive health economic analysis.

Title:
Surgical procedures for treatment of obesity: a health technology assessment

Publisher:
The Norwegian Institute of Public Health conducted the review based on a commission from the Ordering Forum for The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Care Service in Norway

Updated:
Last search for studies: January, 2021

Peer review:
This is a summary of a report published within EUnetHTA. Peer review has been carried out according to routines in EUnetHTA

Forord

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utføre en fullstendig metodevurdering med sammenligning av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt (ID2019_056). Oppdraget ble løst ved at FHI har levert en metodevurdering gjennom det europeisk HTA-samarbeidet EUnetHTA. Arbeidet med EUnetHTA-rapporten fulgte fremgangsmåter og maler slik de er definert av EUnetHTA. Dette dokumentet er ment å gi en kortfattet norsk-språklig oppsummering av EUnetHTA-rapporten samt en beskrivelse av forhold som er relevant for å vurdere kostnadsperspektiv i en norsk setting.

Bidragstere

Vi ønsker å takke de dedikerte fagfellene som bidro i arbeidet med EUnetHTA-rapporten: Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia (AQuAS) Spania, French National Authority for Health (HAS) Frankrike, og State Health Care Accreditation Agency (VASPVT) Litauen, Robert Emprechtinger fra State of Health, Østerrike, NMA GRADE ekspert Dr. Juan José Yepes-Nuñez, Universidad de Los Andes, Columbia og illustratør Selma Flodgren, Norge, for deres bidrag inn i prosjektet.

Vi ønsker også å takke kliniske fageksperter: Dr. Tom Mala, Oslo Universitetssykehus Norge, Dr. Rune Sandbu, Sykehuset i Vestfold Norge, Dr. Judith Aron-Wisnewsy, Assistance publique (Paris sykehus) (APHP), Pitié Salpêtrière University Hospital, Frankrike, Dr. Laurent Genser, Assistance publique (Paris sykehus) (APHP), Faculty of Medicine, Sorbonne University, Frankrike, og medarbeidere på FHI som bidro til ferdigstillende av rapporten: Tonje Lehne Refsdal, Hilde Holte, Julia Bidonde, Stijn van der Velde, Kjetil Brurberg og Mona Bjørbæk. Stor takk også til Sabine Ettinger, Scientific EUnetHTA Manager, Austrian Institute for Health Technology Assessment (GmbH), for utmerket støtte under arbeidet med EUnetHTA-rapporten.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Kjetil G. Brurberg
avdelingsdirektør

Gerd M. Flodgren
seniorforsker, prosjektleder

Innledning

Beskrivelse av sykdommen

Ifølge ICD-11 er sykkelig overvekt (fedme) en kronisk, kompleks sykdom karakterisert ved akkumulering av overflødig fettvev som kan svekke helsen gjennom utvikling av overvekts-relatert komorbiditet. Overvekt måles vanligvis ved å bruke kroppsmasseindeksen (BMI) på et befolkningsnivå. Målpopulasjonen for denne vurderingen er voksne ≥ 18 år med en BMI ≥ 30 kg/m², spesielt:

- BMI ≥ 40 kg/m² eller
- BMI ≥ 35 kg/m² og komorbiditet (f.eks. hypertensjon eller diabetes type 2, T2D), eller
- BMI ≥ 30 kg/m² og T2D som ikke har oppnådd varige forbedringer i glykemisk kontroll med ikke-kirurgiske metoder.

I Europa varierer prevalensen av sykkelig overvekt mellom og innenfor land, og prevalensen avhenger av faktorer som alder, kjønn og sosioøkonomisk status. En sammenligning av flere europeiske land fra 2016 (1) viste at den aldersstandardiserte prevalensen av sykkelig overvekt for de i alderen 20–84 år varierte fra 22,7 % i Portugal til 29,3 % i Storbritannia for menn, og fra 19,5 % i Sveits til 31,3 % i Storbritannia for kvinner. Tilsvarende tall i Norge var 25,9% og 25,5% for henholdsvis menn og kvinner. Basert på nåværende trender anslås prevalensen av sykkelig overvekt å være økende, noe som ventelig vil føre til økning i kardiometabolsk komorbiditet som for eksempel hypertensjon, dyslipidemi og T2D. Dette vil igjen føre til økt belastning på helsevesenet.

Beskrivelse av tiltaket

Valg av den mest egnede intervensjonen for enkeltpasienter med overvekt avhenger av overvektens alvorlighetsgrad, fravær/nærvær av overvektrelatert komorbiditet og livsstilsfaktorer. Behandlingsvalg forutsetter slik sett en grundig klinisk vurdering. Behandling av sykkelig overvekt krever vanligvis multikomponent livsstilsintervensjoner, inkludert kosthold, fysisk aktivitet og atferdsterapi. Hvis behandlingsmål ikke kan nås eller opprettholdes med ikke-kirurgiske metoder, kan pasienter henvises til spesialist-tjenester for kirurgisk behandling.

Bariatrisk kirurgi, omtales også som vektreduserende kirurgi, overvektkirurgi, vekt-tapskirurgi eller (under spesifikke kliniske omstendigheter) metabolsk kirurgi, og innebærer man endrer gastrointestinal anatomi og fysiologi kirurgisk med mål om å oppnå betydelig og vedvarende vekttap og oppløsning av eller forbedring i vektrelaterte komorbiditet, spesielt T2D.

Tradisjonelt har kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt blitt delt inn i restriktive eller mal-absorptive prosedyrer, eller en kombinasjon av begge. Restriktive prosedyrer reduserer kapasiteten til magesekken, og de begrenser dermed mengden mat som kan konsumeres. Prosedyrene inkluderer justerbar gastrisk banding (AGB) og gastrisk sleeve (SG). Mal-absorptive teknikker begrenser absorpsjonen av mat fra fordøyelseskanalen ved å omgå en del av tynntarmen i varierende grad, avhengig av prosedyren. Biliopankreatisk avledning med duodenal omkobling (BPD-DS), Roux-en-Y gastrisk bypass (RYGB), en anastomose gastrisk bypass (OAGB), enkel anastomose duodenal-ileal bypass med gastrisk sleeve (SADI-S) og enkel anastomose sleeve ileal bypass (SASI) kan defineres som kombinasjonsprosedyrer, med både restriktive og mal-absorptive mekanismer.

I dagens kliniske praksis utføres nesten alle bariatriske kirurgiske prosedyrer laparoskopisk. Alle AGB-produkter i klinisk bruk skal bære CE-merket og skal være kompatible med magebåndet som brukes. Produsentene av AGB, inkludert Allergan, Bariatric Solutions, Bariatec, Medtronic Covidien, Cousin Biotech, Helioscopie, Medical Innovation Development, Apollo Endo og Johnson og Johnson (Ethicon), ble kontaktet for å bekræfte regulatorisk status (CE-merking) til identifiserte enheter. Kun én produsent besvarte henvendelsen, og det var Johnson og Johnson (Ethicon) som har avsluttet produksjonen av det justerbare magebåndet REALIZE®.

Hvorfor er det viktig å utføre denne metodevurderingen?

I 2019 var fem kirurgiske metoder i rutinemessig bruk for behandling av sykelig overvekt i Norge: RYGB, D-RYGB, SG, OAGB, og DS (duodenal omkobling). Det er viktig å gjennomføre en metodevurdering for å avklare eventuelle forskjeller knyttet til effekt, sikkerhet eller helseøkonomiske konsekvenser av å benytte en prosedyre fremfor en annen.

Mål og problemstilling

Vi ønsket å sammenligne effekt av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt blant voksne med tanke på deres evne til å forbedre utfall av betydning for denne pasientgruppen (f.eks. vekttap, diabeteskontroll og helserelatert livskvalitet, HRQOL). Vi ønsket også å gjennomføre en forenklet vurdering av helseøkonomiske aspekter av kirurgiske prosedyrer i en norsk kontekst.

Metode

Metodevurderingen ble utført i henhold til EUnetHTAs HTA Core Model Application for Rapid Relative Effectiveness Assessments (REA) og kostnadseffektivitetsdelen i henhold til Regjering meldingen om prioritering i norsk helsevesen (Helsedepartementet og Omsorgstjenester, 2017). Metodene som ble benyttet er beskrevet i detalj i EUnetHTA-rapporten (2).

En prosjektplan for *Rapid Relative Effectiveness Assessment* i regi av EUnetHTA ble publisert på nettsidene til [EUnetHTA](#). Vi gir i det følgende en kortfattet norskspråklig oppsummering av hvilke metoder som ble benyttet.

Inklusjonskriterier

Vi hadde følgende inklusjonskriterier:

Populasjon	<p>Voksne (≥ 18 år) med fedme, inkludert de tre gruppene beskrevet nedenfor:</p> <ul style="list-style-type: none">• Klasse 1: BMI ≥ 30 kg/m² og T2D som ikke har oppnådd varig forbedring i glykemisk kontroll med ikke-kirurgiske metoder• Klasse 2: BMI ≥ 35 kg/m² og komorbiditet (f.eks. hypertensjon, T2D)• Klasse 3: BMI ≥ 40 kg/m² <p>Diagnose CD-9-CM 278,00; Overvekt, uspesifisert</p>
Intervensjon	<ol style="list-style-type: none">1. Justerbar Gastrisk banding (AGB)2. Gastrisk Sleeve (SG)3. Roux-en-y gastrisk bypass (RYGB)4. Distal Roux-en-y gastrisk bypass (D-RYGB)5. Biliopankreatisk avledning med duodenal omkobling (BPD-DS)6. Biliopankreatisk avledning (BPD)7. En anastomose gastrisk bypass (OAGB) <p>I tillegg til prosedyrene oppført ovenfor samlet vi data om effekt av kombinerte prosedyrer (inkludert bånd eller ringer), og av to nye metoder når tilgjengelig:</p> <ul style="list-style-type: none">• Enkel anastomose duodenal-ileal bypass med gastrisk sleeve (SADI-S) er en prosedyre basert på biliopankreatisk avledning hvor en sleeve gastrektomi følges av en ende-til-side duodenal-ileal avledning.

	<ul style="list-style-type: none"> • Enkel anastomose sleeve ileal bypass (SASI) prosedyre er basert på Santoros operasjon, der en gastrisk sleeve etterfølges av en side-til-side gastro-ileal anastomose. <p>Merk: Kirurgiske prosedyrer for behandling av sykkelig overvekt kombineres alltid med kostholds-/livsstils-intervensjoner.</p>
Sammenligning	'Head-to-head' sammenligninger på tvers av de forskjellige kirurgiske prosedyrene oppført ovenfor, dvs. ingen sammenligning med rutinemessig medisinsk behandling.
Utfall	<p>Primære utfall:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mål for vektendring (f.eks. % tap av overflødig vekt, totalt vekt-tap, BMI-reduksjon, % reduksjon av overflødig BMI; % kropps-fett-tap) • Diabetesstatus: <ul style="list-style-type: none"> • Redusert behov for antidiabetisk medisin (oralt eller injisert) eller reduksjon av dosen: potensial for betydelig forbedring i kostnadseffektivitet dersom pasienter på trippelbehandling med metformin + glifloziner (SGLT-hemmer)/ Glukagonlignende peptid (GLP-analog)/ basal insulin kan reduseres til monoterapi etter fedmekirurgi • Forbedret glykemisk kontroll (reduksjon i glykert hemoglobin (HbA1C) – så å betrakte HbA1C som å være på et kontinuum i stedet for en binær skala (kontrollert vs ikke-kontrollert) • Helserelatert livskvalitet (HRQOL, vurdert ved hjelp av et validert instrument) • Dødelighet (<30 dager og langsiktig) <p>Sekundære utfall:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulær risikoreduksjon <ul style="list-style-type: none"> • Reversering av HbA1C: <6,0 % uten diabetesmedisin • Oppløsning eller forbedring av dyslipidemi (f.eks. oppnåelse av lav densitet lipoprotein kolesterol (LDL)<2,59 mmol/L) • Reversering eller forbedring av hypertensjon (f.eks. oppnåelse av systolisk blodtrykk (BP) <140mmHG) • Pasienttilfredshet med prosedyre • Uønskede effekter/hendelser <ul style="list-style-type: none"> • Tekniske komplikasjoner ved spesifikk operasjon f.eks. lekkasjer, fistler, strikturer og sår-dannelser ved anastomose og magebåndproblemer • Enhver reoperasjon/reintervensjon og klassifisering av dens alvorlighetsgrad • Dysfagi/regurgitasjon/gastroøsofageal refluxsykdom (GERD) • Mikronæringsstoffstatus (dvs. totalt antall personer med mangler >1 mikronæringsstoff) • Postoperativ morbiditet inkludert uønskede hendelser sekundært til mangel på mikronæringsstoffer (dvs. osteopeni og brudd) <p>• Ressursbruk:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Liggetid på sykehus (LOS) (hvis rapportert med primære utfall) • Gjeninnleggelse til sykehus (hvis rapportert med primære utfall)
Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier (RCT)
Publikasjonsår	Ingen restriksjoner
Språk	Studier ble vurdert for seleksjon uavhengig av språk, men vi identifiserte ikke relevante studier på andre språk enn engelsk

Vi kategoriserte studier etter oppfølgingstid i tråd med klassifiseringen som ble foreslått av Mahawar i 2018 (3).

- Kortsiktig: ≤ 1 år (≤ 12 måneder)
- Middels sikt: $> 1 \leq 5$ år ($> 12 \leq 60$ måneder)
- Langsiktig: $> 5 \leq 10$ år ($> 60 \leq 120$ måneder)
- Svært langsiktig > 10 år (> 120 måneder)

For spørsmål om effekt ble oversikten begrenset til studier med mellomlang og langvarig oppfølging, dvs. med > 12 måneders oppfølging etter kirurgisk behandling. For vurdering av sikkerhet inkluderte vi også studier med kortere enn 12 måneders oppfølging.

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderte følgende typer studier og publikasjoner:

- Sammenligninger av kirurgiske teknikker/materialer i stedet for kirurgiske prosedyrer (f.eks. robot- og ikke-robotkirurgi, ulike typer suturer osv.)
- Sammenligninger av åpen versus laparoskopisk kirurgi (f.eks. åpen Roux-en-y vs. laparoskopisk Roux-en-y)
- Sammenligninger som involverer prosedyrer som ikke lenger er i bruk: Jejunioleal bypass; Horisontal gastroplastikk; Vertikal båndet gastroplastikk eller vertikal gastroplastikk (ikke båndet); Ikke-justerbar båndet gastroplastikk
- Studiedesign andre enn de som er oppført ovenfor, og med data samlet inn fra andre kilder enn registre (f.eks. gjennom elektroniske helsejournaler eller pasientundersøkelser)

Litteratursøk

Etter et innledende søk etter eksisterende oversikter (f.eks. systematiske oversikter, HTA), søkte vi etter randomiserte kontrollerte studier i fire elektroniske databaser: Cochrane CENTRAL, Embase, MEDLINE, Web of Science. I tillegg søkte vi etter 'avsluttet', 'fullført og publisert', 'fullført og upublisert' og 'pågående' primærstudier i Clinical-

Trials.gov, WHO ICTRP og EU Clinical Trials Register. Detaljert søkestrategi er tilgjengelig EUnetHTA-rapporten. Vi kontaktet produsenter for ytterligere publiserte eller upubliserte studier. Søket ble sist oppdatert i januar 2021.

Utvelging av studier og data

To prosjektmedarbeiderne gjorde uavhengige vurderinger («screening») av titler og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Studiene som vi ble enige om at var relevante innhentet vi i fulltekst og to prosjektmedarbeidere gjorde uavhengige vurderinger av disse. Dataekstraksjon ble utført av én forfatter ved hjelp av et pilotert ved bruk av standardisert skjema som deretter ble kvalitetsvurdert av en annen oversiktsforfatter. Forfattere av originale studier ble kontaktet dersom vi manglet informasjon om vektendring.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene ved hjelp av Cochrane Risk of Bias-verktøyet (4). Risiko for skjevhet ble uavhengig vurdert av to prosjektmedarbeidere.

Analyser

Nettverksmetaanalyse (NMA): Vi brukte Bayesian network meta-analyse (NMA) for å samle vekt og diabetesutfall. Studieresultatene ble transformert til standardiserte gjennomsnittsforskjeller (SMD). For å inkludere langsiktige effekter ble det utført NMAs i 2 år, 3 år og 5 års oppfølging. Vi rapporterer utledede resultater fra modellene med fixed og random effekter. P-verdier mindre enn 0,05 og 95 % konfidensintervall (CI) eller 95 % kredibilitetsintervall (CrIs) som ikke inkluderte 0, ble ansett for å være statistisk signifikant (SMD vekt og SMD diabetes status). For en mer detaljert beskrivelse, og diskusjon av metoden se side 31-32 i den publiserte EUnetHTA-rapporten (2).

Tradisjonell metaanalyse: Vi brukte tradisjonelle metaanalyser (5) for å vurdere den komparative effektiviteten av behandlinger på utfall som ikke er inkludert i NMA-ene. NMA var ikke et alternativ (f.eks. risiko for konverteringskirurgi på grunn av utilstrekkelig vekt tap, eller på grunn av GERD), siden det typisk er færre enn 10 av de inkluderte studiene gitt data for de andre resultatene. For disse analysene brukte vi Review Manager 5 (RevMan) (6). I tilfelle det ikke var mulig å utføre metaanalyser, laget forfatterne en narrativ presentasjon av resultatene.

Heterogenitet ble kvantifisert ved å bruke I^2 -statistikk. For analyser med $I^2 > 40\%$ ble en random effektmodell brukt, ellers ble en fixed effektmodell brukt. P-verdier mindre enn 0,05, og CI-er som ikke inkluderte 1 ble ansett som statistisk signifikante for risikoforhold (dikotome utfall). Vi estimerte antallet som trengs for å behandle for et ytterligere

gunstig eller skadelig utfall, med 95 % CI, ved å konvertere SMD-ene som sammenligner behandling med kontroll til OddsRatio (OR).

En ekstern statistiker utførte alle NMA-er. Hovedforfatteren av EUnetHTA-rapporten (Flodgren GM) utførte tradisjonelle metaanalyser basert på RCT-ene.

Vurdering av tillit til resultatene

Vi brukte GRADE-verktøyet (gradering av anbefalinger, vurdering, utvikling og evaluering) (7) til å vurdere kvaliteten til den samlede dokumentasjonen for hvert primærutfall, og resultatene ble presentert i 'Summary of findings' tabeller (3). Vi graderte ikke sekundære utfall. Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

Høy tillit	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten
Middels tillit	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket trolig for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Lav tillit	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker uttrykket muligens for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Svært lav tillit	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket uklart/usikkert for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Helseøkonomi

FHI gjennomførte en forenklet vurdering av helseøkonomiske aspekter av kirurgiske prosedyrer i en norsk kontekst. Dette arbeidet baserer seg på funn som er presentert i EUnetHTA-rapporten, men resultatene av den helseøkonomiske vurderingen er kun presentert i denne norskspråklige oppsummeringen.

Resultater

Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier

Tjueåtte RTC-er med data fra 62 publikasjoner ble inkludert i samsvar med inklusjonskriteriene for denne metodevurderingen. Tjueto studier (N=3179 pasienter) rapporterte effektdata, og tjueen av disse studiene, pluss ytterligere seks studier rapporterte data som var relevant for å vurdere sikkerhetsaspektet.

Vurderingen inkluderte syv hovedprosedyrer: AGB, SG, RYGB, distal RYGB (D-RYGB), OAGB, BPD-DS og BPD, og to kombinerte (bandede) prosedyrer (B-RYGB og B-SG). Sammenligningene var som følger: SG vs. RYGB (12 studier); AGB vs. RYGB (3 studier); OAGB vs. RYGB (2 studier); BPD-DS vs. RYGB (2 studier); B-RYGB vs. RYGB (2 studier); B-SG vs. SG (2 studier); AGB vs. SG (1 studie); D-RYGB vs. RYGB (1 studie); OAGB vs. SG (1 studie); BPD vs. RYGB (1 studie); B-RYGB vs. SG (1 studie). De fleste av de inkluderte studiene var utsatt for høy risiko for systematisk skjevhet. I tillegg til de inkluderte studiene identifiserte vi 24 antatt relevante registreringer i ulike studieregistre (f.eks. fullført, pågående, rekruttering).

Antall RCT som ble inkludert i NMA-ene om vekt-status varierte mellom 11 studier, 8 kirurgiske prosedyrer og 927 pasienter ved 5 års oppfølging, til 16 studier, 11 kirurgiske prosedyrer og 2288 pasienter ved 2 års oppfølging. Dokumentasjonen for effekt på diabetesstatus var betydelig mindre omfattende, og varierte fra 5 RCT, 5 kirurgiske prosedyrer og 455 pasienter ved 5 års oppfølging, til 6 studier, 6 kirurgiske prosedyrer ved 2 års oppfølging og 666 pasienter ved 3 års oppfølging.

Klinisk effekt

Resultatene fra NMA-ene for de spesifikke kirurgiske prosedyrene viste sterke variasjoner mellom individuelle oppfølgingstider, utfall og analyse metode (om random effekt eller fixed effektmodell ble brukt). Ingen kirurgisk prosedyre hadde konsekvent bedre effekt på vekt- og diabetes-status sammenlignet med andre prosedyrer. Samlet sett viste de kirurgiske prosedyrene stort sett sammenlignbar effekt, men vår tillit til disse effektestimaterne var lav til veldig lav. Helsereelatert livskvalitet ble forbedret etter kirurgisk behandling, men med små eller ingen forskjeller mellom prosedyrer (lav til svært lav tillit til effektestimaterne). Det var stor usikkerhet knyttet til estimeringene av forventet antall tidlige dødsfall, og vi kunne ikke fastslå om de tidlige (eller sene) døds-

fallene som var rapportert i de inkluderte studiene var relatert til sykehusvolum, kirurgenes erfaring eller setting (privat eller offentlig). Mindre enn halvparten av de inkluderte studiene ga data for kardiovaskulær-risikoreduksjon, og de som gjorde det, viste liten eller ingen forskjell mellom prosedyrene. BPD-DS og D-RYGB viste imidlertid en større effekt på lipider enn RYGB, men kun enkeltstudier ga data for disse sammenligningene. Vår tillit til effektestimatene for primærutfallene er presentert i tabell 1. Mer utfyllende *Summary of findings* tabeller er tilgjengelig på s. 14 -21 i den fullstendige rapporten (2).

Sikkerhet

Resultatene av denne metodevurderingen antyder større risiko for GERD og alvorlig GERD som krever konversjonskirurgi hos pasienter med SG sammenlignet med RYGB. Resultatene antyder også større risiko for konversjonskirurgi på grunn av ineffektivt vekttap etter behandling med AGB sammenlignet med RYGB. Den potensielle risikoen for metabolske komplikasjoner var større etter de mer mal-absorptive prosedyrene (BPD-DS, D-RYGB og OAGB) sammenlignet med RYGB. Ikke-standardisert klassifisering og rapportering av mange av de andre uønskede effektene hindret forsøk på å analysere disse videre. Det bør bemerkes at et flertall av resultatene var basert på data fra studier med høy risiko for skjevheter.

Tabell 1. Resultater for klinisk effektivitet og sikkerhet og vår tillit til effektestimatene

Utfall	Resultat	Tillit til effektestimatene (GRADE)
Tidlig dødelighet (<30 d etter kirurgi)	Det er usikkert om det er noen forskjell i risiko for tidlig dødelighet mellom ulike typer av kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt. <i>Data ikke pooled.</i>	Lav til svært lav ^a
Vekt status (2, 3 og 5 års oppfølging)	Det er usikkert om det er noen forskjell i effekt på vekt-status mellom ulike typer av kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt. <i>Data fra tre ulike NMAs.</i>	Lav til svært lav ^b
Diabetes status (2, 3 og 5 års oppfølging)	Det er muligens liten eller ingen forskjell i effekt på diabetesstatus mellom ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt. <i>Data fra tre ulike NMAs:</i>	Lav ^c
HRQOL	Det er muligens liten eller ingen forskjell i effekt på HRQOL mellom ulike typer av kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt. <i>Data ikke pooled</i>	Lav ^d

a. Tre forskjellige intervensjoner/sammenligninger, 2 til 22 trials, med fra 53 to 1,382 pasienter;

b. 2 års oppfølging: 17 trials (8 kirurgiske prosedyrer/sammenligning med RYGB); 3 års oppfølging: 14 trials (5 kirurgiske prosedyrer/ sammenligning med RYGB, og i et tilfelle med SG); 5 års oppfølging: 11 trials (6 kirurgiske prosedyrer/ sammenligning med RYGB);

c. 2 års oppfølging: Syv trials (5 kirurgiske prosedyrer/sammenligning med RYGB, og i ett tilfelle med SG); 3 års oppfølging: Seks trials (5 kirurgiske prosedyrer/sammenligning med RYGB); 5 års oppfølging: Fire trials (5 kirurgiske prosedyrer/ sammenligning med RYGB);

d. Elleve trials (7 kirurgiske prosedyrer/sammenligning med RYGB, og i et tilfelle med SG)

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; HRQOL: Helse-relatert livskvalitet; NMA: Nettverks-metaanalyse; RYGB: Roux-en-Y gastrisk bypass; SG: gastrisk sleeve

Forenklet helseøkonomisk vurdering

De kirurgiske prosedyrene for behandling av sykkelig overvekt som per i dag anses som aktuelle i Norge er: standard RYGB, SG og OAGB. RYGB og SG er de mest brukte metodene i klinisk praksis (8). Vi har hentet inn kostnader knyttet til disse prosedyrene, men det viser seg at kostnadsbildet for de ulike prosedyrene er ganske likt. Utredning, kursing, konsultasjoner er likt for disse prosedyrene.

Kostnader knyttet til forbruksmaterialene (staplere) under selve kirurgien kan være noe høyere ved SG sammenlignet med RYGB, men oppveies av noe kortere operasjonstid for SG (- 10-15 min). Bruk av øvrig utstyr, narkose og liggetid og oppfølging etter operasjon er tilnærmet lik, og beregnes til omtrent 90 750 – 103 934 norske kroner ved offentlig sykehus (9;10). Private klinikk som tilbyr behandlingen anslår kostnadene for kirurgien med ett-års oppfølging til 98 000 – 118 000 kroner (11).

Hvilken av de overnevnte kirurgiske prosedyrene man velger ser altså i liten grad ut til å påvirke kostnadene. EUnetHTA-oversikten viser videre at det foreløpig ikke er grunnlag for å konkludere om viktige forskjell i effekt av ulike kirurgiske prosedyrer på de utfallene som vil ha stor betydning for vurdering av kostnadseffektivitet: det vil si mortalitet, vekttap, diabeteskontroll og helserelatert livskvalitet. Tilgjengelige data om effekt er beheftet med usikkerhet, og konklusjonene kan endre seg etter hvert som det tilkommer mer forskning, men per i dag er det ikke grunnlag for å konkludere om at noen av prosedyrene har bedre effekt enn andre. Når det gjelder sikkerhetsaspektet antyder resultatene større risiko for GERD og alvorlig GERD som krever konversjonskirurgi hos pasienter med SG sammenlignet med RYGB, men disse resultater var rapportert usystematisk og var også basert på data fra studier med høy risiko for skjevheter.

På bakgrunn av de overnevnte forutsetningene om at de relevante kirurgiske metodene foreløpig må anses som likeverdige både når det gjelder effekt, sikkerhet og kostnader finner vi ikke grunnlag for å gjennomføre en helseøkonomisk vurdering med omfattende beslutningsmodell. Økonomiske aspekter vil ikke påvirke beslutning om valg av en vektreduserende kirurgi type over en annen.

Diskusjon

Vi var ikke i stand til å identifisere kirurgiske prosedyrer som konsekvent ga høyere effekt på vekttap eller bedring diabetesstatus i NMA. Individuelle kirurgiske prosedyrer indikerte bedre resultater i spesifikke analyser. Imidlertid var disse forskjellene sannsynligvis forårsaket av heterogenitet og mangel på transitivitet. Vår oversikt inkluderer oppdatert dokumentasjon fra studier med lengre oppfølging enn andre systematiske oversikter med NMA-er på dette temaet.

Vi kunne ikke fastslå om sykehusvolum, kirurgers erfaring, type setting (privat/offentlig), eller typen prosedyre spilte en rolle i dødeligheten etter kirurgisk behandling av sykelig overvekt. En oversikt som inkluderer RCT-er med små utvalgsstørrelser og relativt kort oppfølging er kanskje ikke det optimale studiedesignet for å vurdere kort- eller langtidsdødelighet etter kirurgisk behandling av sykelig overvekt. Større kohortstudier med lengre oppfølging, eller bruk av data fra kirurgiregistre, kan være bedre egnet for å bestemme dødelighet etter kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt.

HRQOL ble forbedret etter kirurgisk behandling, uavhengig av type prosedyre, og med liten eller ingen forskjell mellom prosedyrer. Mindre enn halvparten av de inkluderte studiene rapporterte imidlertid HRQOL, og studiene benyttet ulike instrumenter og rapporterte resultatene på en måte som hindret en kvantitativ analyse. Vi identifiserte fire pågående studier med fokus på livskvalitet for sammenligningen RYGB vs. SG, en studie som sammenligner RYGB med AGB og en studie som sammenligner RYGB med OAGB, som kan bidra til å utforske potensielle forskjeller mellom prosedyrer videre.

Å vurdere risikoen for å gå opp i vekt og for utilstrekkelig vekttap etter kirurgisk behandling viste seg å være en utfordring, med få studier som rapporterte disse utfallene, og ulike definisjoner brukt på tvers av studier, hvorfor de samlede resultatene tyder på økt risiko for konversjonskirurgi på grunn av utilstrekkelig vekttap for AGB sammenlignet med RYGB bør tolkes med forsiktighet.

Mindre enn halvparten av de inkluderte studiene rapporterte om kardiovaskulær-risikoreduksjon, med stort sett små forskjeller mellom prosedyrene (med unntak av BPD-DS og D-RYGB som viste forbedret lipidstatus). Siden data om lipider, hypertensjon og blodglukose rutinemessig samles inn ved oppfølging av pasienter med sykelig overvekt, bør det ikke være noe som hindrer disse viktige resultatene fra å bli inkludert i studier som evaluerer effektene av kirurgisk behandling. Enda færre studier rapporterte om mikronæringsstoffmangel, relatert metabolsk komplikasjoner og sykелighet, og blant disse, hadde BPD-DS, D-RYGB og OAGB prosedyrene potensielt høyere risiko enn RYGB,

noe som ikke er noen overraskelse på grunn av deres malabsorptive natur. Også her må det utvises forsiktighet når man tolker de ikke-sammenslåtte resultatene fra disse enkeltstudiene.

Resultatene våre tyder på økt risiko for GERD, og alvorlig GERD som krever konversjonskirurgi, som samt dårligere oppløsning av GERD, hos personer med SG sammenlignet med RYGB. Et problem med dette subjektive utfall er å fastslå nøyaktig hva som utgjør forverring av GERD, eller de novo GERD, siden dette vanligvis ikke var godt definert i de inkluderte studiene. Generelt var det mangel på standardisert klassifisering og rapportering spesielt av uønskede effekter. Dessuten var det stor variasjon i komorbiditeter på tvers av inkluderte studier hvilket gjør evalueringer og tolkninger av funn utfordrende.

Valget av at kun inkludere randomiserte kontrollerte studier er en potensiell begrensning med denne rapporten, og det kan hevdes at godt utførte kohortstudier med lengre oppfølging kunne ha gitt verdifull evidens for vår forskning spørsmål. Fordeling av deltakere til grupper i ikke-randomiserte studier er imidlertid typisk basert på pasientpreferanser, kliniske vurderinger og delt klinisk beslutningstaking. Derfor kan resultater fra ikke-randomiserte studier være forventingskjevete ('biased') fordi egenskapene til populasjoner valgt for en bestemt prosedyre kan variere, noe som begrenser nytten av slik dokumentasjon, spesielt i evalueringen av head-to-head sammenligninger.

Vi valgte å ikke gjennomføre en omfattende helseøkonomisk analyse, ettersom forskjeller i kostnader knyttet til ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykkelig overvekt er neglisjerbare. Effektstudier viser heller ingen tydelig forskjell i effekten av ulike prosedyrer på de utfallene som vil ha størst betydning for kostnadseffektivitet. Når det gjelder sikkerhetsaspektet antyder resultatene større risiko for GERD og alvorlig GERD som krever konversjonskirurgi hos pasienter med SG sammenlignet med RYGB. Om disse resultatene ble lagt til grunn for en økonomisk vurdering, så ville den vise at SG er både mer kostbar og dårligere på sikt sammenlignet med RYGB, men en slik vurdering ville imidlertid vært beheftet med svært stor usikkerhet.

Konklusjon

Resultatene av denne vurderingen tyder på liten eller ingen forskjell i effektene av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykkelig overvekt (AGB, SG, RYGB, D-RYGB, OAGB, BPD-DS og BPD) på vekttap og diabeteskontroll. Våre resultater er i hovedsak basert på dokumentasjon av lav til svært lav kvalitet. Vi identifiserte ingen randomiserte studier som sammenlignet de nyere SADI-S- eller SASI-prosedyrene med eldre prosedyrer, og vi identifiserte ingen studier som rapporterte pasienttilfredshet.

Alle de undersøkte kirurgiske prosedyrene for behandling av sykkelig overvekt var assosiert med bedring i helserelatert livskvalitet, men vi fant liten eller ingen forskjell mellom prosedyrer.

Det var ikke mulig å fastslå den relative effekten av ulike kirurgiske prosedyrer på kort- og langtidsdødelighet, progresjon av fedme og fedme-relatert komorbiditet.

Noe dokumentasjon tyder på større problemer med utilstrekkelig vekttap og re-operasjoner etter AGB enn etter RYGB, og noe høyere risiko for GERD etter SG enn etter RYGB, men dokumentasjonen er usikker.

Mer forskning av høy kvalitet er nødvendig for å vurdere relativ effekt ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykkelig overvekt. Det er også behov for studier med lengre oppfølging for å vurdere langtidseffekter av de ulike kirurgiske prosedyrene. Det er behov for standardiserte definisjoner, enhetlige klassifiseringer av uønskede effekter/hendelser, og rapporteringsstandarder innen dette forskningsfeltet for å forbedre dokumentasjonsgrunnlaget.

En forenklet økonomisk vurdering viser at kostnadene knyttet til de ulike kirurgiske prosedyrene for behandling av sykkelig overvekt som er mest aktuelle i Norge (RYGB, OAGB og SG) er omtrent like. Gitt at kostnadsforskjellene mellom de ulike prosedyrene er ubetydelig og de forventede forskjellene effekt og sikkerhet er små finnes det ikke grunnlag for å utarbeide økonomiske betraktninger som støtter valg av en type kirurgi over en annen.

Referanser

1. Janssen F, Bardoutsos A, Vidra N. Obesity Prevalence in the Long-Term Future in 18 European Countries and in the USA. *Obes Facts* 2020;13(5):514-27.
2. Norwegian Institute of Public Health (NIPHNO) HIAQAH, Austrian National Public Health Institute (GÖG),. Surgery for the treatment of obesity. . Available from: <https://www.eunetha.eu> utg. Diemen (The Netherlands) Available from EUnethTA; 2021. Collaborative Assessment. OTCA26.
3. Mahawar KK, Himpens J, Shikora SA, Chevallier JM, Lakdawala M, De Luca M, et al. The First Consensus Statement on One Anastomosis/Mini Gastric Bypass (OAGB/MGB) Using a Modified Delphi Approach. *Obes Surg* 2018;28(2):303-12.
4. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
5. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). . Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). utg.2021.
6. Review Manager (RevMan). Review Manager. Version 5.2. utg. Copenhagen: : The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2012.
7. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94.
8. Sandbu R MT. Personlig kommunikasjon via epost mellom ekspertene og FHI. 2021.
9. Giskem L, Hjelmæsæth J, Mala T, Arentz-Hansen H, Elvsaa IKØ, et al., Fedmekirurgi ved diabetes type 2 og kroppsmasseindeks under 35 [Bariatric surgery for Type 2 Diabetes and body mass indeks below 35] Oslo, Norway: Folkehelseinstituttet; 2018.
10. Helsedirektoratet. Regelverk for innsatsstyrt finansiering 2022 (ISF-regelverket). Oslo, Norway2021.
11. Aleris. Slankeoperasjon pris, [lest Accessed 02.03.2022 at https://www.aleris.no/mer-om-oss/priser/slankeoperasjon-pris/?gclid=CjwKCAiAyPyQBhB6EiwAFUuakua558c-9GdPcPdWmkjlwjHUCGlr0dFG7KpGBi1pXtNCEX1gsNqrQxoC-d0QAvD_BwE].

Vedlegg

Aktivitetslogg

Aktivitet	Dato
Forslag innsendt	09.05.2019
Oppdrag om fullstendig metodevurdering til FHI	17.06.2019
Fagekspertter rekruttert og prosjektoppstarts- møte avholdes	26.11.2019
Prosjektplan publiseres av EUnetHTA	11.08.2020
Metodevurdering av effekt og sikkerhet publi- sert i EUnetHTA	03.08.2021
Norskspråklig oppsummering med tillegg av for- enklet helseøkonomisk vurdering oversendes Nye metoder for utkvittering	08.03.2022

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Mars 2022

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no