

Viktnedgång minskar överdödlighet av svår fetma

Sex studier ger hållfast bevisvärde



INGMAR NÄSLUND, docent, överläkare, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset i Örebro; medicinsk rådgivare, Hälsokansliet,

Örebro läns landsting
ingmar.naslund@orebroll.se

Trots att det sedan länge funnits stark evidens för att stor och bestående viktnedgång påverkar fetmasjukdomens följsjukdomar i mycket gynnsam riktning har det tills nyligen saknats bevis för att även överdödligheten minskar. Under senare tid har det emellertid kommit sex studier som talar för att viktminskning minskar dödligheten vid svår fetma.

Skälet till det tidigare oklara bevisläget är att renodlade epidemiologiska studier givit motstridiga resultat, som talat för såväl ökad som minskad dödlighet av viktnedgång. Studierna klarade inte att skilja ut avsiktlig viktnedgång från oavsiktlig.

Först med obesitaskirurgi har det blivit möjligt att åstadkomma tillräckligt stor och varaktig viktnedgång. I de sex aktuella studierna användes således kirurgi för att åstadkomma intervention. Ingen av studierna var dock randomiserad, och följaktligen kan olika slag av teoretiska invändningar resas mot kontrollgruppens jämförbarhet.

Den ideala metoden för att undvika systematiska skillnader mellan kontroll- och behandlingsgrupp, fränsett interventionen, är randomiserade kontrollerade studier. Det finns emellertid få sådana som jämför kirurgi med konservativ behandling, och de få studier som finns innehåller ganska små patientgrupper. Hur teoretiskt tilltalande de än må vara är de mycket svåra att genomföra praktiskt. Dessutom kräver mortalitetsstudier alltid många patienter i studiegrupperna och lång uppföljningstid, vilket begränsar genomförbarheten.

När den svenska SOS-studien (Swedish Obese Subjects) planerades 1987 accepterade landets etiska kommittéer inte en randomisering. En sådan ansågs oetisk, eftersom den perioperativa dödligheten då beräknades vara omkring 2 procent (8 gånger högre än vad den visade sig bli). I dag kommer antagligen en motsvarande randomisering att anses som oetisk, eftersom alternativen till kirurgi är så mycket sämre vad gäller effekt på livskvalitet och fetmans följsjukdomar.

Det är därför rimligt att tro att vi kommer att få nöja oss med de studier som finns för att försöka avgöra frågan: Duger bevisen?

Endast en prospektiv studie

Endast en av de sex studierna – den svenska SOS-studien – är prospektiv [1]. I denna studie har stor möda lagts på att skapa jämförbara grupper. Samma inklusions- och exklusionskriteri-

»Eftersom alla studierna entydigt pekar åt samma håll, ökar den sammantagna trovärdigheten.«

er gällde för alla patienterna. Kontrollgruppen formades genom att en dator vid varje tillfälle då ett kirurgfall skulle inkluderas valde ett kontrollfall utifrån 18 matchvariabler, vilket drev medelvärdena av matchningsvariablerna att bli så lika som möjligt för de två grupperna. Tillgängliga potentiella kontrollfall fanns bland de patienter som anmält sig och undersökts i en större s k registerstudie. Matchningsvariablerna var t ex ålder, kön, längd, vikt, bukens sagittaldiameter, rökning och laboratoriedata (riskfaktorer) m m samt även flera psykologiska variabler såsom benägenheten för risktagande [2].

Även i en italiensk studie innehöll kontrollgruppen patienter som sökt medicinsk hjälp för sin fetma [3]. De hade sökt vid någon av sex medicinska specialistmottagningar för fetma. Trots detta finns ingen information om gruppens viktförändringar och inte heller om följsjukdomar, varken vid start eller senare. Eftersom det hittills inte finns några rapporter om icke-kirurgisk intervention som gett påtaglig viktminskning i stora grupper över längre tid, borde rimligen kontrollgruppen i denna, liksom i de övriga studierna, uppfylla sitt syfte från denna synpunkt.

Selektion ur sjukvårdsadministrativa system

Två studier använde administrativa informationssystem för att skapa kontrollgrupp. Patienter som vårdats och fått diagnosen morbid obesitas (diagnoskod 278.00–01 enligt den internationella sjukdomsklassifikationen ICD-9) användes som bas för att med hjälp av olika registermanövrer och statistiska beräkningar, som redovisats, selektera fram grupperna.

I Christous och medarbetares studie kom dock interventionsgruppen från ett enda obesitaskirurgiskt specialistcentrum [4]. I Flums och Delingers studie skapades interventionsgruppen på samma sätt som kontrollgruppen, med patienter från alla offentliga och privata sjukhus i staten Washington exklusive Veterans Affairs och militärsjukhus [5]. I den studien beräknade man även ett s k komorbiditetsindex (Charlson) [6] för att visa att grupperna hade likvärdig belastning av sjukdomar som visat sig påverka risken att dö.

I Sverige används diagnosen fetma mycket sällan trots att det är den minsta gemensamma nämnaren för många patienters komplexa sjukdomsbild. Det är sannolikt att USA och Kanada med sin prestationsfinansierade sjukvård har en säkrare diagnosättning och därför har möjlighet att ur sina sjukvårdssystem göra sådana studier. I ett europeiskt perspektiv känns dock bristen på »kliniska« data störande, och man kan inte motbevisa misstanken att kontrollgruppen skulle kunna vara sjukare och därmed ha en högre mortalitetsrisk.

Friskare kontrollgrupp

I två studier finns det emellertid anledning att anta att om det är någon skillnad mellan grupperna så representerar kontroll-

SAMMANFATTAT

Sex studier talar samstämmigt för att kirurgiskt inducerad viktnedgång ger en mortalitetsminskning vid svår fetma.

Den viktigaste av dessa studier är den prospektiva, match-

de kontrollerade svenska SOS-studien (Swedish Obese Subjects).

Mot de övriga studierna finns metodologiska invändningar.

Trots det får bevisvärdet anses som säkert.

TABELL I. Sammanfattning av sex jämförande studier som undersökt om viktnedgång reducerar dödlighet. (VBG = vertikal bandad gastroplastik; GB = gastrisk bandning; GBP = gastrisk bypass; RR = relativ risk.)

Studiekaraktäristika	Sjöström et al [1]	Busetto et al [3]	Christou et al [4]	Flum, Delinger [5]	Adams et al [7]	Peeters et al [8]
Pro-/retrospektiv	Prospektiv	Retrospektiv	Retrospektiv	Retrospektiv	Retrospektiv	Retrospektiv
Rekrutering av kontrollgrupp	Matchade kliniska kontroller i primärvård	Medicinsk specialistmottagning för fetma (utan kirurgisk behandling)	Sjukvårdade med diagnos morbid obesitas (administrativa data)	Sjukvårdade med diagnos morbid obesitas (administrativa data)	Körkortssökande med självrapporterad vikt och längd	Hälsundersökning i befolkningen
Kirurgisk teknik	VBG 68 %, GB 21 %, GBP 13 %	Laparoskopisk GB	GBP 81 %, VBG 19 %	GBP	GBP	Laparoskopisk GB
Land	Sverige	Italien	Kanada	USA	USA	Australien
Interventionsgrupp (kirurgi), antal	2 010	821	1 035	3 328	7 925	966
Kontrollgrupp, antal	2 037	821	5 746	62 781	7 925	2 119
Ålder, år (medel)	47/49	38/43	45/47	43/47	40/39	47/55
Andel män, % interventions-/kontrollgrupp	29/29	25/25	34/36	19/36	16/16	23/23
BMI, kg/m ² interventions-/kontrollgrupp	41,8/40,9	48,6/48,1	50,0/ ej rapporterat	Ej rapporterat	45,3/46,7	44,9/38,3
Uppföljning, antal år (medel) interventions-/kontrollgrupp	10,9/10,9	7,2/5,6	2,5/2,6	4,4/4,4 (median)	7,1/7,1	3,6/12,3
Döda i interventionsgrupp, antal	101	8 (0,97 % efter 5 år)	7 (0,68 % efter 5 år)	(11,8 % efter 15 år)	213	4
Döda i kontrollgrupp, antal	129	36 (4,38 % efter 5 år)	354 (6,17 % efter 5 år)	(16,3 % efter 15 år)	321	225
Hazard-kvot (95 % konfidensintervall)	0,71 (0,54–0,92)	[RR 0,36] (0,16–0,79)	[RR 0,11] (0,04–0,27)	0,67 (0,54–0,85) för dem som överlevde år 1	0,60 (0,45–0,67)	0,28 (0,10–0,85)
Annat viktigt resultat	Stort antal publikationer om effekt på komorbiditet och livskvalitet		45 % minskning av direkta sjukvårdskostnader i interventionsgruppen vs kontrollgruppen över 5 år	Samband mellan risk att dö inom 30 dagar och kirurgens erfarenhet	Dödsorsaks-specifika förändringar: minskning i död i diabetes, koronarsjukdom och cancer men ökning i olycksfall m fl icke-sjukdomar	

gruppen en friskare kohort än interventionsgruppen. I Adams' och medarbetarens studie bestod kontrollerna av körkortssökande, som självrapporterat längd, vikt, ålder och kön [7]. I Peeters' och medarbetarens studie har man ur en stor grupp hälsundersökta individer i den allmänna befolkningen valt ut en kontrollgrupp med medel-BMI 38 kg/m² [8]. I interventionsgruppen var BMI 45 kg/m².

Även om man i dessa studier försöker statistiskt korrigera för skillnader, kvarstår misstanken att kontrollgruppen borde ha en lägre mortalitetsrisk än interventionsgruppen.

Viktning och minskad dödlighet

Alla de refererade studierna har beräknat i hur hög grad dödlig-

heten påverkats av interventionen (Tabell I). Om studiernas alla interventions- och kontrollfall tillerkänns samma bevisvärde, kan man med informationen i fem av studierna [1, 3, 4, 7, 8] beräkna att det behövs cirka 20 operationer för att spara 1 liv >10 år (number needed to treat [NNT]). Värdet på NNT varierar dock starkt mellan de olika studierna.

Riskreduktionen är emellertid inte linjär över tid. Under den omedelbara postoperativa perioden är den tvärtom ökad för interventionsfallen.

Trots denna initiala perioperativa mortalitet blir nettoeffekten en mortalitetsreduktion.

Att den dock inte ska bortses från framgår bl a av att Flum och Delinger [5] kunde visa ett starkt samband mellan operatö-

rens erfarenhet och tidig död. De till och med exkluderade det första året i sina riskberäkningar.

I SOS-studien beräknades att en 2-procentig operativ mortalitet (den verkliga var 0,25 procent) helt skulle eliminera de senare mortalitetsvinsterna [Lars Sjöström, Göteborg, pers medd, 2007]. Det är därför oerhört viktigt att den postoperativa mortaliteten hålls låg [9].

Det finns anledning att anta att övergången till laparoskopisk teknik kommer att minska de postoperativa komplikationerna och mortaliteten.

Dos-responskurvan mellan grad av vikttnedgång och mortalitetsminskning är inte känd. Kirurgisk teknik förbättras successivt. I SOS-studien opererades 87 procent med gastroplastik och endast 13 procent med gastrisk bypass. I dag står gastrisk bypass för cirka 95 procent av de obesitaskirurgiska ingreppen i Sverige, med större och säkrare långvarigt bibehållen vikttnedgång. I de granskade studierna finns olika subgruppsanalyser som antyder att män vs kvinnor, BMI >45–50 vs lägre BMI och medelålders vs yngre vuxna gör större mortalitetsvinster. Osäkerheten i dessa beräkningar är dock så stor att de ännu ska ses som hypoteser snarare än fakta.

Evidensen står fast

Det finns en väldefinierad, omsorgsfullt matchad och prospektivt genomförd klinisk studie som har högt bevisvärde – SOS-studien. Den stöds av ytterligare ett antal andra studier. Mot dessa studier kan olika metodologiska invändningar anföras, varför deras bevisvärde är lägre. I några fall finns det anledning att anta att kontrollgruppen snarast är friskare än interventionsgruppen. Eftersom alla studierna entydigt pekar åt samma håll, ökar den sammantagna trovärdigheten.

Därför är slutsatsen att evidensen står fast: Vid svår fetma minskar avsiktlig betydande vikttnedgång risken för förtida död. Bevisen duger!

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har hållit föredrag sponsrade av Johnson & Johnson för norska, finska och baltiska obesitaskirurgiska specialistföreningar.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357:741-52.
- Sjöström L, Larsson B, Backman L, Bengtsson C, Bouchard C, Dahlgren S, et al. Swedish obese subjects (SOS). Recruitment for an intervention study and a selected description of the obese state. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16:465-79.
- Busetto L, Mirabelli D, Petroni ML, Mazza M, Favretti F, Segato G, et al. Comparative long-term mortality after laparoscopic adjustable gastric banding versus nonsurgical controls. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3:496-502.
- Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg.* 2004;240:416-24.
- Flum D, Delinger P. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg.* 2004;199:543-51.
- Deyo R, Cherkin D, Ciol M. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9 administrative database. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:613-9.
- Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosmond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007;357:753-61.
- Peeters A, O'Brien PE, Laurie C, Anderson M, Wolfe R, Flum D, et al. Substantial intentional weight loss and mortality in the severely obese. *Ann Surg.* 2007;246:1028-33.
- Näslund I. Hög amerikansk mortalitet efter obesitaskirurgi manar till eftertanke. *Läkartidningen.* 2006;103:1097.

Hänger du med?

ENDAST PÅ WEBBEN

Läkartidningens webbsajt, lakartidningen.se, uppdateras dagligen med nya artiklar. På webben hittar du allt som finns i Läkartidningen – men även nyheter, debattartiklar och vetenskapliga rön som är unika för webben: »Endast på webben«.



Utmanande
saklig

Läkartidningen