



Nutzenbewertung der Adipositas-Chirurgie: Patientenrelevante Endpunkte und methodische Besonderheiten der Datenanalyse

Dr. med. Kerstin Lipperheide, MPH

Vortrag Versorgungsforschungskongress 2017, 04.10.2017

An Nutzenbewertung Beteiligte

- **Autoren**

Dr. med. Kerstin Lipperheide MPH, Bereich EbM, MDS Essen
PD Dr. Annegret Herrmann-Frank, Bereich EbM, MDS Essen

- **Internes Review**

Dr. Sandra Janatzek, Bereich EbM, MDS Essen

- **Klinisches Review**

Dr. med. Michael Werner, Arzt für Chirurgie/Sozialmedizin,
SMD Knappschaft Bahn See, Essen

Hintergrund/Fragestellung

➤ Aktuelle S3-Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas“*:

Empfehlungen für/wider einen adipositaschirurgischen Eingriff **basieren auf einem niedrigen Evidenzgrad**

↳ Bewertung der aktuellen Datenlage zum Vergleich Adipositas-Chirurgie mit konservativer Adipositastherapie angeregt

➤ Besondere methodische Herausforderungen:

- Einordnung der Patientenrelevanz der klinischen Endpunkte
- Einordnung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- hohe Drop-out-Raten in den Studien

* Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas". AWMF-Register Nr. 050/001. 2014

Recherche der Nutzenbewertung

Systematische Literaturrecherche nach:

- **randomisiert kontrollierten Studien (RCT)**
- Basis: Cochrane-Review zur Adipositas-Chirurgie von Colquitt 2014*
(RCTs zum Vergleich von adipositaschirurgischen Verfahren vs. konservative Therapie)
-> Basis-Studienpool
- zusätzliche systematische Recherche nach aktuellen Studien publiziert nach dem Recherchezeitpunkt des Cochrane-Reviews
- Recherche: 01/2016 in PubMed, EMBASE und CENTRAL
danach regelmäßige Nachverfolgung aktueller Publikationen

* Colquitt et al. Surgery for weight loss in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2014; 8 CD003641

Wesentliche Auswahlkriterien

- **erwachsene Patienten**
- Intervention: **adipositaschirurgische Verfahren in aktuellem Gebrauch**
(offen chirurgisch oder laparoskopisch)
- Vergleich: **konservative nicht-chirurgische Adipositas-Therapie**
(3 Säulen: Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie)
- **patientenrelevante Endpunkte**

Patientenrelevante Endpunkte

- Gewicht/BMI:
 - regelhaft in Studien berichtet
 - interessant für Beurteilung eines Verfahrens, bei dem die Gewichtsreduktion zu den wesentlichen Therapiezielen zählt
 - allerdings als **Surrogat** eingestuft, da sich Patientenrelevanz in Verbesserung der Komorbiditäten manifestiert

- Patientenrelevante Endpunkte, z.B.:
 - bei Diabetes mellitus: Diabetes-Remission; Spätkomplikationen (z.B. Retinopathie, Nephropathie, kardiovaskuläre(s) Morbidität/Risiko)
 - bei Schlafapnoe: Weaning von einer Beatmung; Verbesserung von Symptomen wie Tagesmüdigkeit, Konzentrationsstörungen etc.
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Absetzen der Medikation
 - unerwünschte Ereignisse (Schaden)

Ergebnis der Recherche

- 10 Studien identifiziert
- in allen Studien Patienten mit Komorbiditäten eingeschlossen
(meiste Studien zu Typ-2-Diabetes mellitus, 2 Studien zu obstruktiver Schlafapnoe (OSA))
- die meisten Studien lieferten kurzfristige Daten (1-2-Jahres-Daten), 4 Studien lieferten 3-5-Jahresdaten (mittelfristiges Follow-Up)
- 5-Jahres-Daten liegen bislang nur aus 2 Studien vor

Ergebnis Endpunkte Gewicht/BMI

Für die **Surrogat-Endpunkte** Gewicht/BMI kurz- und mittelfristig große statistisch signifikante Vorteile der Adipositas-Chirurgie ableitbar

Doch:

- In 3 von 9 Studien zu diesem EP hohe Drop-out-Raten über die vorab festgelegten Grenzen hinaus, keine Imputation
- > Einschluss der Daten dieser Studien nur aufgrund sehr großer Effekte
- außerdem: Verzerrungspotential hoch für diesen EP in 8 von 9 Studien

Ergebnis Endpunkt partielle Diabetes-Remission

Für den Endpunkt partielle Diabetes-Remission zeigte sich **kurzfristig ein Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie.**

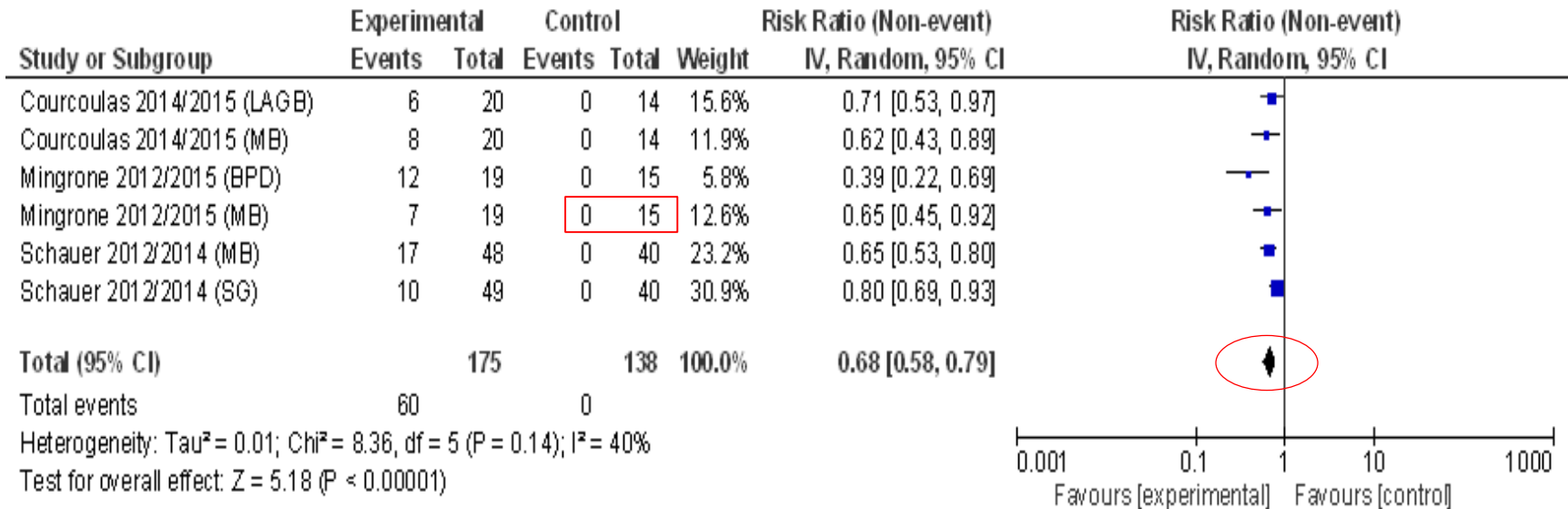
Effekt **blieb mittelfristig zwar erhalten**, das **Ergebnis ist nicht als robust anzusehen.**

Denn:

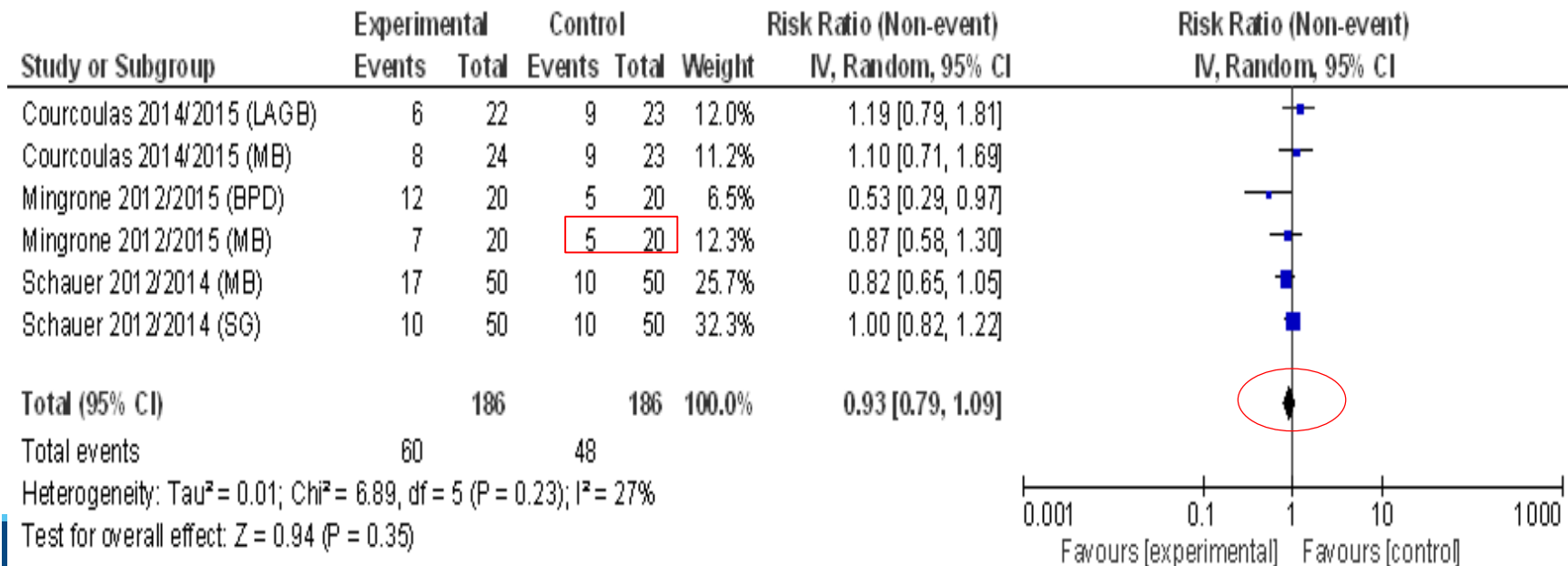
- In 4 von 6 Studien zu diesem EP hohe Drop-out-Raten über die vorab festgelegten Grenzen hinaus, keine Imputation
- Einschluss der Daten dieser Studien nur wegen Möglichkeit einer Worst-case-Analyse (dichotome Daten)
- **In Worst-case-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied** mehr zwischen den Behandlungsgruppen

Metaanalysen zum Endpunkt partielle Diabetes-Remission

Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre



Beobachtungszeitraum 3-5 Jahre,
Worst-case-Szenario zuungunsten
Adipositas-Chirurgie



Ergebnis Endpunkt SUE (I)

- alle 10 eingeschlossenen Studien liefern Daten zum Endpunkt (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse (SUE/UE)
- in 7 von 10 Studien Unterscheidung in SUE und UE vorgenommen
- in 2 Studien Unterscheidung nur für 1-Jahres-Daten, nicht mehr für die Follow-Up-Daten
 - > erschwert Zusammenführung und Interpretation der Daten aus den verschiedenen Beobachtungsperioden
- in Studien mit durchgeführter Graduierung konnte die Einordnung als SUE bzw. UE teilweise inhaltlich nicht nachvollzogen werden
 - (u.a. häufig keine Angabe der Konsequenzen eines Ereignisses
 - Beispiel: Anastomosenstriktur ohne Angabe, ob operative Revision oder nur endoskop. Dilatation)

Ergebnis Endpunkt SUE (II)

- **eigene Einordnung der UE aus den Studien** durchgeführt (nach Brethauer 2015*)
- **rein qualitative Betrachtungsweise der Ergebnisse**
- um Eindruck über die Datenlage zu vermitteln:
Einschluss auch der Daten von Studien, deren Drop-out-Rate über den festgelegten Grenzen lag
- aufgrund der rein qualitativen Betrachtungsweise Verzicht auf Bewertung des Verzerrungspotentials der Endpunkte
(grundsätzlich muss für die Daten zu SUE von einer hohen Verzerrung ausgegangen werden)

Ergebnis für SUE:

In überwiegender Zahl der Studien gehäuftes Auftreten von SUE zuungunsten der Adipositas-Chirurgie.

* Brethauer et al. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*, 2015; 25 (4): 587-606

Diskussion

- In Studienpublikationen und (Leitlinien-)Empfehlungen **häufig Betonung der großen Effekte zugunsten Adipositas-Chirurgie bei Gewicht und Diabetes**
- vorliegende Nutzenbewertung:
 - teilweise Bestätigung dieser Effekte
 - **allerdings:**
 - Einstufung des Endpunkts Gewicht als Surrogat
 - kein robustes Ergebnis beim Endpunkt partielle Diabetes-Remission für einen mittelfristigen Vorteil zugunsten der Adipositas-Chirurgie

Praktische Implikationen

Publikationen zur Adipositas-Chirurgie sollten beachten:

- Klare Unterscheidung in patientenrelevante Endpunkte und Surrogat-Endpunkte
- Diskussion der Aussagekraft von Daten bei hohen drop-out-Zahlen
- Klare Graduierung von unerwünschten Ereignissen in SUE bzw. UE

Fazit Nutzenbewertung (Auszug)

Limitationen der Studien besprochen

Mit diesen Limitationen im Hinterkopf ist das Fazit:

- Endpunkte wie Gewicht/BMI und Lebensqualität:
kurzfristig und mittelfristig Hinweise bzw. erste Hinweise auf einen Nutzen der Adipositas-Chirurgie gegenüber der konservativen Adipositas-Therapie
- Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten:
Diabetes-Remission und Reduktion assoziierter Komorbiditäten wird mittelfristig nur bedingt erreicht
- **Die Vorteile sind gegenüber verfahrensbedingten Komplikationen der Adipositas-Chirurgie patientenindividuell abzuwägen**

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**