

STUDIEPROTOKOLL

BEST- Bypass Equipoise Sleeve Trial

Bypass eller Sleeve; Randomiserad kontrollerad multicenterstudie jämförande gastric bypass och sleeve gastrektomi

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Bakgrund	3
Studien.....	5
Deltagande kliniker	7
Patientrekrytering	8
Operationsmetoder.....	9
Gastric bypass	9
Sleeve gastrektomi	9
Identifiering av hiatushernia eller annan försvårande omständighet peroperativt	9
Gastroesofageal refluxsjukdom och gastroskopi.....	10
Övrig behandling	10
Ledning av studien.....	10
Tidsplan.....	11

Bakgrund

Laparoskopisk gastric bypass (GBP) har under senaste åren varit standardoperationen inom svensk obesitaskirurgi. Operationen är väl studerad och vi har god uppfattning om det förväntade resultatet beträffande vikt, BMI, komorbiditeter, och den kan genomföras med låg komplikationsfrekvens. Detta innebär dock inte att operationsmetoden är utan utmaningar, och det finns framför allt en liten men viktig grupp patienter med långdragen morbiditet efter ingreppet. På grund av förbikopplingen av duodenum och proximala jejunum finns också en farhåga för långsiktig risk för olika typer av bristtillstånd.

Laparoskopisk sleeve gastrektomi (SG) är en relativt nyligen introducerad operationsmetod som under senare år fått snabb och stor spridning internationellt och som för närvarande är den vanligast använda obesitaskirurgiska tekniken i USA. Det finns dock inte resultat från långtidsstudier i samma utsträckning som för GBP. De data som finns rapporterade talar dock för goda resultat beträffande viktutveckling och resolution av komorbiditet upp till några år efter operationen, dock i något mindre utsträckning jämfört med efter GBP. Det finns för närvarande inte några långtidsdata presenterade för SG.

GBP har varit förknippad med en icke obetydlig risk för inre herniering med ileus, som synes drabba minst 10 % av patienter som opererats utan slitsförslutning, och trots slitsförslutning kvarstår en risk. Denna risk för intern herniering finns inte vid SG. En annan fördel med SG är att man undviker de problem med entero-enteroanastomosen, som verkar vara en del av den sällsynta men svårbehandlade morbiditeten efter GBP. Sannolikt finns det också en något mindre risk för brist av vitaminer och mineraler eftersom duodenum och proximala jejunum inte förbikopplas. Det finns däremot data som talar för att problem med gastro-esofageal reflux kan uppstå eller förvärras efter SG och att kontinuerlig syrahämmande behandling kan vara nödvändigt. Det finns även indikationer på att revisionsoperationsfrekvensen kan vara högre efter SG, t.ex. på grund av otillfredsställande viktutveckling över tid.

Idag finns alltså inget vetenskapligt grundat entydigt svar på vilken operationsmetod som är bäst för den enskilde patienten. Valet av operationsmetod baseras ofta i stället på lokala/regionala riktlinjer och traditioner, och ibland på patientens önskemål eller kirurgens preferens. Det finns därför ett stort behov av data som kan ge information om hur utfallet skiljer sig mellan operationerna och alldeles särskilt om det finns skillnader beträffande utfall hos olika undergrupper av patienter. Denna information har mycket stort värde för såväl sjukvårdshuvudmannen som kirurger och patienter. Det finns internationellt ett flertal pågående studier som jämför GBP och SG, dock med begränsad urvalsstorlek (n=100-200) och där man som regel valt viktnedgång som primär utfallsvariabel. Befintliga data tillåter därför inte jämförelser mellan operationsmetoderna inom olika undergrupper av patienter (t.ex. män/kvinnor, yngre/medelålders, +/- olika typer av komorbiditet).

Skandinavisk obesitaskirurgi har en unik position och möjlighet att besvara frågan vilken av GBP eller SG som bör rekommenderas. Patientunderlaget i Sverige är relativt stort med 5–6000 operationer årligen och med ett nationellt kvalitetsregister- SOReg- med 97,9 % täckningsgrad. I Norge genomförs årligen cirka 3000 operationer. Med hjälp

av personnummer och data från nationella hälsoregister vid Socialstyrelsen och andra myndigheter kan vi i Sverige planera för en komplett långtidsuppföljning beträffande faktorer som hälso- och sjukvårdskonsumtion (Patientregistret samt Läkemedelsregistret), arbetsförmåga (Försäkringskassan), diabetesutveckling (Läkemedelsregistret och Nationella diabetesregistret (NDR)) och cancerincidens (Cancerregistret). I Norge kan vi använda oss av dødsårsaksregisteret, kreftregisteret, reseptregisteret, SSB og NPR-data för att få en komplett långtidsuppföljning.

Obesitaskirurgin i Sverige och Norge präglas av stor samsyn och öppenhet mellan opererande enheter. I den internationellt uppmärksammade obesitaskirurgiska studien SOS (Swedish Obese Subjects) inkluderades och följdes i princip alla patienter som genomgick obesitaskirurgi i Sverige under en 15 årsperiod (n=2010), vilket har lett till avgörande publikationer som positionerat skandinavisk obesitaskirurgi starkt.

Kirurgiskt finns också enighet angående tekniska aspekter på hur obesitaskirurgiska ingrepp ska genomföras, där i princip alla operatörer gör en laparoskopisk gastric bypass med antekolisk antegastrisk teknik enligt Sahlgrenska-modellen. Även beträffande tekniken för sleeve är samsynen stor. En stor öppenhet finns i att dela resultat och kliniska erfarenheter vilket till stor del har underlättats med hjälp av god registrering i SOReg och gemensamma komplikationskonferenser. I Norge har sleeve gastrektomi införts i snabb takt och de flesta center erbjuder idag båda metoderna till sina patienter. Metoderna är i stort sett standardiserade på samma sätt som i Sverige.

Studien

Vi vill jämföra utfallet av GBP och SG i en stor studie som omfattar ett flertal utfallsvariabler utöver viktkontroll, och med ett tillräckligt stort antal patienter för att tillåta jämförelser inom olika undergrupper. Detta sker via en nationell registerbaserad randomiserad kontrollerad multicenterstudie där patienter randomiseras till GBP eller SG. På detta sätt får vi unika data som kommer att bidra till att kunna definiera vilken roll SG respektive GBP bör ha i framtida svensk och internationell obesitaskirurgi.

Uppföljning av patienterna kommer att ske i ordinarie struktur för uppföljning i SOReg efter 6v, 1år, 2 år, och efter 5 år. I tillägg kommer vi att via registerstudier följa patienterna under resterande livstid. Genom god baseline-karakteristik av patienterna och planerad uppföljning med samkörning av kvalitetsregister och andra nationella register räknar vi med att kunna uppnå nära 100 % uppföljning av patienterna beträffande olika utfallsmått.

Primärt utfallsmått

För att utvärdera om SG har fördelar jämfört med tidigare standard GBP vill vi undersöka om operationerna är likvärdiga (non-inferiority) beträffande viktne­dgång och viktstabilitet fem år efter operationen, och om SG är associerad med färre långtidskomplikationer (superiority). Det primära utfallsmåttet utgår således från en sammanvägd bedömning av långsiktig viktkontroll och frekvensen allvarliga komplikationer.

Allvarliga komplikationer definieras som:

- Intervention i generell anestesi (Clavien-Dindo 3b och högre) för komplikation till obesitaskirurgin. Bland dessa exkluderas gallstensinterventioner, bråck som förelåg innan primäroperationen samt plastikkirurgi pga överskottshud. Subanalys av negativa laparoskopier planeras.
- Intensivvård till följd av komplikation till obesitaskirurgin
Revisionskirurgi (byte av operationsmetod, återkoppling eller signifikant ändring av ursprunglig metod) Revisionskirurgi görs enligt klinisk praxis. Indikationen för revisionsoperation, t.ex. otillfredsställande viktutveckling eller eventuell förekomst av GERD skall dokumenteras.
- Sjukhusvård för operationsrelaterad komplikation (bortsett från observation mindre än 1 dygn)
- Behov av enteral (via sond till GI-kanalen) eller parenteral total/tilläggsnutrition
- Kronisk buksmärta (> 6 månader) som kräver regelbunden (flera gånger per vecka eller daglig) medicinering av opiater (ATC kod N02A, inklusive Tramadol och Kodein) och/eller buksmärta som påverkar dagliga livsföringen påtagligt (förhindrar normalt arbete, fritidssysselsättning etc)
- Frekventa och svåra måltidsrelaterade besvär som påverkar den normala livsföringen under minst 3 mån (exempelvis hypoglykemi, smärta, kräkningar, illamående) i enlighet med "BEST/SORegmall" som finns på hemsidan.
- Blodsockerfall som är förenat med medvetandeförlust/krampanfall eller kräver läkemedelsbehandling

- Gastro-esofageala refluxbesvär som inte kan kontrolleras med medicinering (bl a volymsreflux). Barretts esofagus (i fall där man haft en preoperativ normal endoskopi inom 2 år före op).
- Kliniskt relevanta, symtomgivande brister på vitaminer och/eller mineraler.
- Allvarlig anemi; Hb <100 g/L hos kvinnor och <110 g/L hos män.
- Annan allvarlig komplikation som inte predefinierats men efter bedömning av referensgrupp bedöms vara operationsrelaterad

Information om komplikationer samlas in vid besöken genom registrering i SOReg där ett antal komplikationer är listade men där det också finns ett fält för "övrigt". Komplikationernas allvarlighet bedöms löpande och slutgiltigt efter 5 år (primär endpoint). Vid tveksamheter avgörs komplikationens allvarlighetsgrad av en referensgrupp.

I beräkningarna för långtidskomplikationer (5år), dvs patienter som genomgått GBP och som ådrar sig någon form av allvarlig komplikation (behov av operation för komplikation, revisionskirurgi, allvarliga nutritionella problem, eller kronisk buksmärt), har det under studiens gång visat sig att det faktiska antalet substantiella AE (adverse events) har varit >10% i Gastric Bypass- gruppen (co-primary endpoint). Dessa 10% antas minska med 35% i SG gruppen. Inräknat 15% bortfall visar powerberäkning att vi behöver inkludera 2100 patienter (1050 i respektive SG och GBP) för att påvisa statistiskt signifikanta skillnader på 5%-nivå med 80% styrka. Vid analysen av viktnedgång, bedömer vi att högst 5% är en acceptabel viktskillnad vid likvärdiga metoder. Med 2100 inkluderade patienter kommer vi kunna påvisa en sådan skillnad på 2,5 %-nivå med 80 % styrka.

Sekundära utfallsmått

Sekundära utfallsmått innefattar bland annat hälsoekonomi, slutenvård, öppenvård, läkemedelskonsumtion, alkoholmissbruk, frakturer, diabetes, cancer, mortalitet och livskvalitet.

Som ett jämförande mått på livskvalitet, kommer patienterna att få fylla i livskvalitetsenkäterna EQ5D-5L, SF-36 och OP vid baseline, samt efter 1 år, 2 år och 5 år. I Norge fylls även de validerade livskvalitetsenkäterna WRSM, IQOQOL, HADS, GSRS och GERDQ.

De kroppsliga undersökningar (bukomfång mm) som görs och blodprover som tas i studien vid 1- och 2-årskonroller bör ske i tidsintervallet -1 mån till +3 mån runt måldatumet. För 5-årskonrollen accepteras tidsintervallet ± 6mån runt måldatumet.

För dataverifiering och komplettering kan information rörande den bariatriska kirurgin och bakgrundsinformation hämtas från medicinska journaler.

De obligatoriska analyserna är D-vitamin, P-Glukos och HbA1c. I Norge tas en standarduppsättning av blodprov utöver de obligatoriska analyserna i SOReg.

Vi planerar subgruppsanalyser bland annat avseende kön, ålder (18-29; 30-45 ;>45år) och BMI (<42 respektive >42kg/m² vilket är median-BMI i SOReg).

Subanalys avseende gallstensintervention planeras.

I tillägg till den kliniska uppföljningen kommer vi att med hjälp av samkörningar mellan SOReg och andra nationella register= Läkemedelsregistret (2005-), Patientregistret (Slutenvård 1987-, Öppenvård 2001-); Cancerregistret, Intensivvårdsregistret, Nationella diabetesregistret, Försäkringskassans MiDAS-register, skatteverket samt andra relevanta nationella register, få en god bild av effekt, säkerhet och kostnadseffektivitet för respektive operationsmetod över lång uppföljningstid (minst 10 år). I Norge kommer motsvarande nationella register att användas (Kreftregisteret, Dödsårsaksregistret, Reseptregistret, NPR data och data från Statistisk Sentralbyrå).

Deltagande kliniker

Deltagande kliniker i Sverige och i Norge skall registrera i SOReg.

Kliniken skall ha en volym om minst 100 obesitaskirurgiska ingrepp/år. För att bli certifierad som klinik ska man ha utfört minst 20 operationer vardera av GBP resp. SG samt ha skickat in en film av ett typ-ingrepp av vardera tekniken. Varje klinik har en studieansvarig kirurg som skickar typfilmer till studieledningen för att verifiera samstämmighet i metod mellan deltagande operatörer och kliniker. Typfilmerna kommer efter 2017-02-02 verifieras blindat med avseende på klinik.

Om klinikerna har rutiner och möjlighet är det önskvärt att samtliga operationer filmas och lagras lokalt under minst två år postoperativt.

Patienter som inte inkluderas i studien behandlas enligt klinikens gängse behandlingsstrategi.

Genom regelbundna gemensamma web-baserade konferenser kommer vi att kunna verifiera samstämmighet i bedömningar och kirurgisk teknik.

Utöver sedvanlig obligatoriska parametrar i SOReg förbinder sig deltagande centra för att registrera även de annars frivilliga parametrarna (t ex rökning, utbildningsnivå, vikt vid operation, blodtryck, livskvalitet) samt att ta de blodprover som rekommenderas i SOReg. För den hälsoekonomiska analysen används EQ5D-5L. Denna fylls i av patienterna vid baseline, samt efter 1 år, 2 år och 5 år.

Det utgår en ekonomisk ersättning till deltagande kliniker (för närvarande endast i Sverige) om 800 kr per randomiserad patient samt 400 kr vid patientens 2-års uppföljning. Vår ambition är också att med hjälp av beviljade forskningsmedel kunna finansiera fem regionala koordinatörer för att förbättra uppföljningsgraden vid 2- och 5-årsundersökningarna. Kostnaderna bedöms initialt vara likvärdiga mellan de två operationsmetoderna.

Patientrekrytering

Patienten informeras om studien i samband med aktualisering för obesitaskirurgi efter respektive kliniks vanliga remissförfarande. Skriftlig och muntlig information om studiens bakgrund och de båda operationsmetoderna ges. Om patienten är villig att delta inhämtas skriftligt informerat samtycke i samband med mottagningsbesök eller inskrivningen beroende på lokala rutiner.

I samband med studiestart på deltagande centra kommer vid behov en medlem i styrgruppen att medverka och svara på frågor i samband med patientinformation och tillhandahålla såväl skriftlig studieinformation samt bildspel. En hemsida skapas för ytterligare patientinformation varifrån man också kan komma i kontakt med studieledningen.

Inklusionskriterier:

- >18 års ålder vid inklusion.
- BMI 35-50 kg/m², innan preoperativ viktnedgång.
- I övrigt godkänd för obesitaskirurgi enligt klinikens rutiner.
- Skall förstå informationen kring, och kunna ta ställning till deltagande i studien.

Exklusionskriterier:

- Patienten bedöms ej lämplig att opereras med bägge metoderna enligt kirurgens bedömning eller klinikens rutin
- Pågående missbruk. (Krävs dokumenterad drogfrihet enligt klinikens rutiner, dock minst 1 år)
- Instabil psykisk sjukdom eller annan känd kontraindikation till bariatrisk kirurgi.
- Tidigare genomgången bariatrisk kirurgi eller antirefluxkirurgi.
- Medelsvår-svår refluxsjukdom. (Ej symtomfri på PPI i dos motsvarande 20mg Omeprazol/dygn, och/eller volymsreflux, förekomst av körtelmetaplas (Barretts esofagus)) eller känt hiatushernia >4 cm
- Planerad annan samtidig signifikant kirurgi, t.ex. cholecystektomi.
- Inflammatorisk tarmsjukdom

Randomisering

Randomisering sker inledningsvis med kuvert i studien. Randomisering sker sedan våren 2016 via modul i SOReg. Om det är problem med access till SOReg vid randomiseringstillfället ska man ringa centrala studieteamet BEST som kan tillhandahålla kuvert, och i andra hand ska man singla slant för randomisering. Det är viktigt att centrala studieteamet BEST informeras om randomiseringsutfall så att det kan föras in i SOReg/systemet.

Randomiseringen sker på operationsdagens morgon för att tillåta förberedelse på op-salen, och patienten blir informerad om operationsmetod postoperativt. För de patienter som önskar informeras om randomiseringsresultatet innan operation, kan detta delges upp till 24h innan nedsövning. För att undvika att patienten väljer att utgå ur studien på grund av besvikelse över randomiseringsutfall är det viktigt att den som ger information förvissar sig om att patienten fortfarande är villig att låta sig

randomiseras innan själva randomiseringen genomförs. Randomiseringen görs i block om 10 patienter.

I Norge sker randomisering i ett separat randomiseringsprogram som tas fram för opererande norska kliniker. Inför operation kontaktar någon från respektive norska sjukhus den kliniska koordinatören för BEST i Sverige som genomför randomiseringen. Varje sjukhus i Norge har en egen randomiseringslista.

Operationsmetoder

Gastric bypass

Laparoskopisk antekolisk antegastrisk gastric bypass enligt s.k. Sahlgrenska-modellen. Linjärt staplad och handsydd gastroenteroanastomos. Viss klinisk erfarenhet talar för att delning av tunntarmsmesenteriet mellan anastomoserna till första arkaden kan vara av värde för att minska knickbildning. Om så sker eller inte skall dokumenteras. Vilken riktning stapling av EA:n sker och om den är enkel eller dubbelstaplad dokumenteras. Slitsar försluts med clips. (1 eller 2 rader) eller med icke-resorberbar fortlöpande sutur, ej tobakspung i EA:n. Slitsförslutning djupt i mesot med hänsynstagande till att undvika knick vid EA:n. Biliopankreatiskt ben bör vara 50-100cm och Roux-ben 70-150cm.

Sleeve gastrektomi

Sleeven skall formos utan press mot en bougie 35-36 Ch. Operatören kan fritt välja magasin för stapling, men vilka som använts skall dokumenteras. Resektionen startas på ett avstånd från pylorus om 4-6cm och slutar ca 1 cm från His' vinkel. Särskild hänsyn tas till att inte skapa en försnävning av tuben vid angulus. Operatören väljer om någon förstärkning av stapelraden ska ske (sutured buttress). Om så sker eller inte skall dokumenteras.

Identifiering av hiatushernia eller annan försvårande omständighet peroperativt

Om hiatushernia identifieras peroperativt skall detta dokumenteras. Minimum för dissektion är att frilägga vä crus. Hernia mellan 2-4cm skall åtgärdas med cruraplastik. Vid hernia >4cm utgår patienten från analys i studien och operatören är fri att fortsätta på det sätt som anses kliniskt bäst.

Om man vid operationsstart finner annat som påverkar kirurgin t ex uttalat adherent buk, misstänkt tumör eller annan försvårande omständighet utgår patienten tills vidare från analys i studien och operatören är fri att fortsätta operationen på det sätt som anses kliniskt bäst.

Det vill säga att om man på randomiseringsdagen inte genomför den operation patienten randomiserats till, utgår denna patient således tills vidare från intention-to-treat analysen i studien.

Gastroesofageal refluxsjukdom och gastroskopi

Studieledningen rekommenderar att gastroskopi utförs på patienter som planeras att inkluderas i BEST för att utesluta förekomst av större hiatushernia, svår esofagit eller misstänkt Barretts esofagus som i de flesta fall utgör kontraindikation för SG

Gastroskopin kan göras i separat seans preoperativt eller med fördel under narkos vid inledning av operationen, **men observera vid det senare alternativet att patienten inte ska randomiseras förrän efter gastroskopin och alltså inte kan informeras om operationsmetod innan sövning.**

Övrig behandling

Trombosprofylax ges enligt klinikens rutin.

Alla inkluderade patienter sätts på PPI postoperativt (Ome-/Pantoprazol 20mg/d i 1 månad). Därefter vid behov på klinisk indikation.

Antibiotikaprofylax skall ges. Preparatval och administrationsätt enl. klinikens rutiner.

Alla patienter sätts på supplementering med multivitamin, kalk/D-vitamin och vitamin B₁₂ samt vid behov Fe i enlighet med de Nordiska riktlinjerna¹.

Ledning av studien

Ett ledningskansli för studien etableras vid Sahlgrenska i Göteborg.

Det står deltagande kliniker fritt att genomföra substudier på sitt eget patientmaterial och därför kommer vi att randomisera i block så att lika många ingrepp med vardera tekniken utförs på varje klinik. Sådana studier behöver dock kommuniceras och diskuteras med studieledningen, för att undvika dubbelprojekt och underlätta samordning om flera centra planerar liknande projekt.

Publikationsplan

Planerade huvudpublikationer beräknas bli:

- Peri-operativa resultat- 30 dagarsresultat, framför allt komplikationer
- Två års resultat- vikt och adverse events
- Fem års resultat- vikt och adverse events
- Fem år - cost-effectiveness

Vi planerar att en person från varje center som bidragit med inklusion av minst 100 personer bjuds in att vara medförfattare. Målsättningen är att publicera under "On behalf of the BEST study group", och samtliga författarna är listade och krediterade i arbetet. För slutgiltigt beslut av författarordning måste dock hänsyn tas till tidskriftens riktlinjer.

¹ <http://www.ucr.uu.se/soreg/dokument/nordiska-riktlinjer-foer-monitorering-och-supplementering-med-vitaminer-mineraler-samt-uppfoeljning-efter-obesitaskirurgi>

Prövarmöten

En gång om året inbjuds medverkande på alla kliniker till ett prävarmöte där information om studiens progress och resultat ges och frågor kan diskuteras.

Regionala koordinatörer

För långtidsuppföljningen kommer medel att avsättas för fem regionala koordinatörer som förstärker den kliniska två- och femårsuppföljningen.

Tidsplan

Nov 2014-augusti 2015	Förberedelser, studieprotokoll, styrgrupp, etikansökan, etc.
Sept-okt 2015	Inklusionsstart
Hösten 2018	Inklusionsstart i Norge
December 2020	Inklusion klar