

Utlåtande avseende nominerad fråga för HTA-rapport

Substitution med vitaminer och mineraler efter fetmaoperation med ”gastric bypass”

Förslag/ställd fråga: Vilket vetenskapligt underlag finns för rekommendationer av substitutionsbehandling med vitaminer och mineraler efter fetmaoperation med ”gastric bypass”?

Frågeställare: Professor Björn Fagerberg

Bakgrund

Patienter med uttalad fetma kan opereras med tre huvudsakliga typer av operationer som på olika sätt förändrar den gastrointestinala anatomin och fysiologin.

1. Restriktiva procedurer – t.ex. ”vertical gastric bandning” (VBG)
2. Malabsorptiva procedurer – t.ex. ”biliopancreatic diversion” (BPD)
3. Kombinerade restriktiva och malabsorptiva procedurer – t.ex. ”Roux-en-Y gastric bypass” (RYGB)

I Sverige är den helt dominerande operationsmetoden ”gastric bypass” (RYGB) som står för ca 95 % av alla fetmaoperationer.

På grund av den förändrade anatomin och gastrointestinala fysiologin kan upptaget av viktiga näringsämnen påverkas. Detta gäller framförallt procedurer som innehåller någon form av malabsorptiv åtgärd. Det är inte ovanligt med brist på såväl vattenlösliga som fettlösliga vitaminer och olika mineraler efter både ”gastric bypass” och BPD (1). Från olika specialistföreningar och expertgrupper rekommenderas därför att opererade patienter får substitution av dessa näringsämnen och patienterna regelbundet ska kontrolleras avseende serumnivåer av flera olika näringsämnen. Hur den rekommenderade substitutionsbehandlingen ser ut och vad som regelbundet bör kontrolleras varierar något mellan olika expertgrupper (2,3)

Det är väl dokumenterat att viktreducerande obesitaskirurgi långsiktigt minskar såväl dödlighet som sjuklighet hos obesa individer med BMI > 35 kg/m² (4). De långsiktiga eventuella näringskomplikationerna till följd av bariatrisk kirurgi är emellertid fortfarande ofullständigt kartlagda.

I VGR pågår ett arbete om uppföljning efter fetmakirurgi lett av docent Ulf Angerås och professor Björn Fagerberg. Våren 2011 ställde man frågan till HTA-centrum om hur väl substitution med vitaminer och mineraler efter ”gastric bypass” operation för fetma är vetenskapligt dokumenterad.

I den rapport som undertecknad tog fram tillsammans med en expertgrupp avseende effekterna av obesitaskirurgi 2010 och som presenterades för uppdragsgivaren den 3 februari 2011 granskades samtliga kontrollerade studier av effekter av obesitaskirurgi på dödlighet och sjuklighet (4). Inte i någon av dessa långtidsstudier har dödligheten eller sjukligheten relaterats till förändringar efter operation i någon mätvariabel som avspeglar patienternas nutritionsstatus (vare sig i operationsgrupperna eller i de icke-opererade kontrollgrupperna). Inte heller har man i dessa långtidsstudier analyserat effekterna av eventuell

substitutionsbehandling med vitaminer och/eller mineraler med avseende på död- och sjuklighet.

I den vetenskapliga litteraturen delar man vanligen upp bristtillstånd av näringsämnen i samband med obesitas och efter obesitaskirurgi i ”micronutrient deficiency” och ”macronutrient deficiency” beroende vilka näringsämnen som avses (5). Med ”macronutrient deficiency” avses brist på protein. När det gäller ”micronutrient deficiency” är följande näringsämnen aktuella:

”MICRONUTRIENTS”
Vattenlösliga vitaminer
Vitamin B ₁₂ Folsyra Thiamin (Vit B ₁) Vitamin C
Fettlösliga vitaminer
Vitamin A Vitamin D Vitamin E Vitamin K
Mineraler
Järn Kalcium Selen Zinc Koppar

PICO

Det PICO som använts vid den systematiska litteratursökningen har varit:

- P= patienter som opererats för obesitas med ”gastric bypass” (RYGB)
- I = substitution med kalk och vitaminer samt årlig provtagning
- C= ingen substitution
- O= komplikationer till vitamin- och mineralbrist (t.ex. osteoporos, neuropati)

Resultat av litteratursökningen

Okontrollerade observationsstudier med minst 1 års uppföljningstid har sammanställts i nyligen publicerade översiktsartiklar (1,3,5). Dessa studier visar att järnbrist, vitamin B₁₂-brist, folsyrebrist och anemi är relativt vanligt efter ”gastric bypass”-operation. Även vitamin D- och kalciumbrist förekommer med relativt hög frekvens. För rapporterade incidenssiffror, vg se tabell 2 i referens nr. 5.

Den systematiska litteratursökningen identifierade fyra kontrollerade studier i vilka någon typ av substitutionsbehandling eller annan typ av behandling som förväntades påverka nutritionsvariabler studerats efter ”gastric bypass”-operation av obesa patienter (6,7,8,9). Studierna presenteras i nedanstående tabell 1.

Tabell 1. Kontrollerade studier av substitutionsbehandling efter obesitaskirurgi.

Studie	Design	Duration	Antal patienter	Substitution/ Behandling	Utfallsvariabel	Kommentar
Brolin et al. 1998 Sverige	RCT	1 – 5 år I: medel = 39 mån. K: medel = 8 mån	I: n = 29 K: n = 27	I: Ferrosulfat (320 mg x 2) K: Placebo	<u>Serumkonc:</u> Fe TIBC Ferritin Vit B ₁₂ Folsyra	Alla pat. tog även multivitamin-tablett dagligen. Pat. som utvecklade järn- eller vit B ₁₂ brist fick substitutionsbehandling oavsett I- eller K-grupp.
Goldner et al. 2008 USA	RCT (pilot)	0,5 – 2 år	I ₁ : n = 13 I ₂ : n = 13 I ₃ : n = 15	I ₁ : Vit D ₃ 800 IU/d I ₂ : Vit D ₃ 2 000 IU/d I ₃ : Vit D ₃ 5 000 IU/d	<u>Serumkonc:</u> 25-Oh-Vit D iPTH Kalcium	Alla pat. tog även 2 g kalcium per dag
Carlin et al. 2009 USA	RCT	1 år	I: n = 30 K: n = 30	I: Vit D 50 000 IU/vecka K: Ingen extra substitution	<u>Serumkonc:</u> 25-Oh-Vit D iPTH Kalcium ALP (skelett) Bentäthet	Alla pat. hade preoperativt VitD-brist och alla fick Vit D 800 IU och 1,5 g kalcium per dag
Woodward et al. 2009 USA	RCT	0,5 år	I: n = 20 K: n = 18	I: Probiotika 2,4x10 ⁹ laktobakt./d K: Ingen probiotika	Bakteriell överväxt Vit B ₁₂	

Fotnot: RCT = randomiserad, kontrollerad studie; I = interventionsgrupp; K = kontrollgrupp

Ingen av de fyra studierna har tillräcklig storlek och lång uppföljningstid för att möjliggöra någon adekvat analys av långtidskomplikationer av näringsbrist och eventuella positiva effekter av substitutionsbehandling. Studierna rapporterar endast resultaten på de nutritionsvariabler som anges i tabell 1 och resultaten redovisas i tabell 2.

Inte någon studie har identifierats som redovisar några andra långtidskomplikationer än anemi. Det saknas således data på eventuellt ökad risk för osteoporos eller neuropati, och om dessa typer av komplikationer kan förebyggas med de substitutionsbehandlingar som idag rekommenderas av olika expertgrupper.

Tabell 2. Effekter av substitutionsbehandling efter "gastric bypass"- operation av obesa individer. Endast medelvärde redovisas. För spridningsmått, se respektive referens. * $p < 0,05$.

Studie	Substitution/ Behandling	Resultat			Kommentar
		Intervention		Kontroll	
Brolin et al. 1998 Sverige	I: Ferrosulfat (320 mg x 2) K: Placebo	<u>Hb (g/l)</u> Preop 130 6m postop 130 24m postop 121 <u>S-Fe (µmol/l)</u> Preop 12,7 6m postop 11,8 24m postop 14,5		<u>Hb (g/l)</u> Preop 130 6m postop 127 24m postop 122 <u>S-Fe (µmol/l)</u> Preop 11,5 6m postop 9,3* 24m postop 14,0	Incidens mikrocytos rapporterades vara ”vanligare” i placebo- gruppen (p = 0.07)
Goldner et al. 2008 USA	I ₁ : Vit D ₃ 800 IU/d I ₂ : Vit D ₃ 2 000 IU/d I ₃ : Vit D ₃ 5 000 IU/d	800 IU- group <u>25OHvitD (nmol/l)</u> Preop 49 12m postop Δ = + 28 >75 = 44 % <u>S-Ca (mmol/l)</u> Preop 2,3 12m postop Δ = +0,12 <u>iPTH (mmol/l)</u> Preop 88 12m postop Δ = -0,17	2000 IU- group <u>25OHvitD (nmol/l)</u> Preop 38 12m postop Δ = + 60 >75 = 78 % <u>S-Ca (mmol/l)</u> Preop 2,2 12m postop Δ = +0,10 <u>iPTH (mmol/l)</u> Preop 106 12m postop Δ = -0,32	5000 IU- group <u>25OHvitD (nmol/l)</u> Preop 57 12m postop Δ = + 66 >75 = 70 % <u>S-Ca (mmol/l)</u> Preop 2,3 12m postop Δ = +0,07 <u>iPTH (mmol/l)</u> Preop 71 12m postop Δ = -0,25	
Carlin et al. 2009 USA	I: Vit D 50 000 IU/vecka K: Ingen extra substitution	<u>25OhVit D (ng/ml)</u> Preop 20 12m postop 38* ≤ 20 = 19 %* <u>S-Ca (mg/dl)</u> Preop 9,5 12m postop 9,4 <u>iPTH (pg/ml)</u> Preop 71 12m postop 71 >75 = 40 %		<u>25OhVit D (ng/ml)</u> Preop 19 12m postop 15 ≤ 20 = 58 % <u>S-Ca (mg/dl)</u> Preop 9,4 12m postop 9,2 <u>iPTH (pg/ml)</u> Preop 72 12m postop 74 >75 = 41 %	Båda grupperna hade minskat sin bentäthet i höften 12 mån postoperativt. Reduktionen var 33 % lägre i I-gruppen (p = 0.04)
Woodward et al. 2009 USA	I: Probiotika 2,4x10 ⁹ laktobakt./d K: Ingen probiotika	<u>Vit B₁₂(pg/ml)</u> Preop 668 6m postop 975 p = 0.06		<u>Vit B₁₂(pg/ml)</u> Preop 619 6m postop 714	

Aktuella rekommendationer

I USA har American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society och American Society for Metabolic & Bariatric Surgery tillsammans tagit fram riktlinjer för substitutionsbehandling och uppföljande kontroller efter obesitaskirurgi (3). Dessa finns angivna i Table 14 och Table 15 i referens nr. 3. De baseras på okontrollerade fallserier och på de kontrollerade studier som redovisas i tabell 1 och 2.

HTA-centrums bedömning

- Studier som analyserat samband mellan olika tillstånd av näringsbrist och postoperativ sjuklighet saknas.
- Studier som analyserat effekter av postoperativ substitution av näringsämnen och postoperativ sjuklighet saknas.
- Fyra små randomiserade, kontrollerade studier med relativt korta uppföljningstider redovisar att substitutionsbehandling med järn eller vitamin D har positiva effekter på järn- och kalciumhomeostas.

Sammanfattande utlåtande

Det vetenskapliga underlaget för rekommendationer av vilka näringsämnen som ska substitueras och i vilka doser de i så fall ska ges till patienter efter obesitaskirurgi är otillräckligt.

HTA-centrum
2011-07-26

Ola Samuelsson

Referenser

1. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition*. 2010 Nov-Dec;26(11-12):1031-7.
2. Svensk Förening För Övre Abdominell Kirurgi. Nationella indikationer för obesitaskirurgi. http://www.sfoak.se/wp-content/niok_2009.pdf
3. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Spitz AF, Apovian CM, Livingston EH, Brolin R, Sarwer DB, Anderson WA, Dixon J, Guven S; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Suppl 1:S1-70.
4. Lars Boman, Eva Lestner, Fredrik Norström, Erik Näslund, Ingmar Näslund, Ola Samuelsson. Nationella medicinska indikationer för fetmakirurgi och kvalitetskrav för producenter av fetmakirurgi. Förslag från arbetsgrupp till Nätverket för Hälso- och Sjukvårdsdirektörer i Sverige (HSDir). 2011-02-03
5. Shah M, Simha V, Garg A. Review: long-term impact of bariatric surgery on bodyweight, comorbidities, and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4223-31.
6. Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC, Petschenik AJ, Bradley LB, Kenler HA, Cody RP. Prophylactic iron supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, double-blind, randomized study. *Arch Surg*. 1998; 133:740-4
7. Goldner WS, Stoner JA, Lyden E, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, McBride C. Finding the optimal dose of vitamin D following Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized pilot clinical trial. *Obes Surg*. 2009;19:173-9.
8. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, Parikh NJ, Kapke A. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5:444-9.
9. Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, Peraza J, Chong K, Hernandez-Boussard T, Morton JM. Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jul;13(7):1198-204.