

Cholecystectomie versus afwachtende houding: klinische en economische evaluatie

Achtergrond

Galsteenlijden komt frequent voor, vooral bij vrouwen. Een chirurgische aanpak heeft een belangrijke economische impact¹. De vraag stelt zich of alle galsteenlijders chirurgisch moeten behandeld worden of dat we de behandeling moeten beperken tot patiënten met acute cholecystitis. Deze vraag is des te belangrijker omdat mettertijd door de introductie van laparoscopische cholecystectomie, de chirurgische indicaties uitgebreid zijn. De hier besproken meta-analyse poogt hierop een antwoord te geven.

Samenvatting

Duiding

Jan Lerut, Cliniques Universitaires St Luc, Bruxelles

Referentie

Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cholecystectomy compared with observation/conservative management for preventing recurrent symptoms and complications in adults presenting with uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2014;18:1-101.

Methodologie

Systematische review met meta-analyses en economische evaluatie

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index (SCI), Bioscience Information Service, Cochrane Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE (1980 tot 9/9/2012)
- lopende studies: World Health Organization International Clinical Trials Registry, Current Controlled Trials, Clinical Trials, National Institute for Health Research Portfolio
- relevante rapporten: congresabstracts van verschillende verenigingen
- referentielijsten van geïncludeerde studies.

Geselecteerde studies

- RCT's of niet-gerandomiseerde studies die open of laparoscopische cholecystectomie vergeleken met observatie of conservatieve behandeling van symptomatisch galsteenlijden bij patiënten die in aanmerking kwamen voor een chirurgische interventie in de tweede lijn
- exclusie: editorials, expertopinions, case-reports en niet-Engelstalige studies waarvan er geen vertaling beschikbaar was
- van de 6 779 gevonden publicaties voldeden er 2 RCT's^{2,3} (gepubliceerd in 6 rapporten en van dezelfde Noorse auteursgroep) aan de in- en exclusiecriteria.

Bestudeerde populatie

- 201 volwassenen (>18 jaar, mediaan in beide studies resp. 50 en 58 jaar oud met een range van 20 tot 79 jaar); 70% vrouwen; met een echografisch bevestigde eerste episode van ongecompliceerd, symptomatisch galsteenlijden of acute cholecystitis
- interventies: cholecystectomie + antibiotica indien nodig (=groep C, n=99) versus observatie of conservatieve behandeling (pijnstillers of anti-inflammatoire middelen indien nodig) (=groep O, n=102)
- exclusiecriteria: ernstige acute cholecystitis, cholangitis, pancreatitis, symptomatisch galsteenlijden gecompliceerd door een ernstige concomitante aandoening, zeer zieke patiënten, patiënten die om één of andere reden niet in aanmerking kwamen voor een chirurgische interventie, zwangerschap
- gemiddelde opvolgingsduur van 14 jaar (range van 13 tot 16).

Klinische vraag

Is cholecystectomie klinisch werkzaam en kosteneffectief voor alle patiënten met symptomatisch galsteenlijden of acute cholecystitis?

Uitkomstmeting

- klinische werkzaamheid tijdens de 14 jaar follow-up:
 - ~ aantal patiënten met cholecystectomie
 - ~ aantal pijnaanvallen (evaluatie met een **VAS-schaal**)
 - ~ mortaliteit
 - ~ majeure en mineure al dan niet chirurgiegerelateerde complicaties, nieuwe operatie, opname
- economische evaluatie: Markov model (kosten en QALY's)
- evaluatie van de heterogeniteit op basis van de I²
- Mantel-Haenszel methode voor het berekenen van de gepoolde relatieve risico's
- analyse volgens het random of fixed effects model naargelang de heterogeniteit.

Resultaten

- statistisch significant verschil in aantal patiënten met cholecystectomie over 14 jaar: 88% in groep C versus 45% in groep O (RR van 0,5; 95% BI van 0,34 tot 0,73; p=0,0004)
- geen statistisch significant verschil in aantal pijnaanvallen en mortaliteit
- statistisch significante verschillen voor groep C versus groep O op het vlak van galsteengerelateerde complicaties (2% versus 14%), acute cholecystitis als complicatie (0% versus 9%), complicaties als gevolg van de operatie (19% versus 7%) en mineure chirurgiegerelateerde complicaties (13% versus 1%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun onderzoek aantoont dat cholecystectomie voor veel symptomatische patiënten nog steeds de voorkeur geniet. De helft van de patiënten in de observatie- of conservatieve behandelingsarm had echter geen chirurgische interventie nodig of liep geen risico's voor complicaties op langere termijn. Een conservatieve aanpak kan voor deze patiëntengroep dus een betrouwbaar alternatief zijn. Vermits er weinig evidentie beschikbaar is, zijn goed opgezette multicenter studies aangewezen.

Financiering van de studie National Institute for Health Research Health Technology Assessment.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is methodologisch goed opgezet en uitgewerkt, maar kon slechts 2 studies includeren. In- en exclusiecriteria zijn goed beschreven. Twee auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar de literatuur en onderzochten de risico's van bias met de methodologie van de Cochrane Collaboration. In beide studies was het risico van bias laag, maar het aantal patiënten was evenwel klein. De resultaten zijn duidelijk weergegeven. De auteurs stelden een matige statistische heterogeniteit vast, zowel voor pijn aanvallen als voor cholecystectomie. Bij de analyse van de gepoolde resultaten gebruikten ze de correcte statistische toetsen.

Evaluatie van de kosten-effectiviteit

Tot op heden beschikken we niet over een economische evaluatie van chirurgie versus afwachterende houding. We vinden wel studies die het effect vergeleken van een onmiddellijke versus een uitgestelde cholecystectomie⁴⁻⁶. Andere studies vergeleken open en laparoscopische cholecystectomie.

Voor de hier besproken meta-analyse ontwikkelden de auteurs een 'Marko de novo' model waarmee ze beide interventies konden evalueren op het vlak van kosteneffectiviteit en klinische werkzaamheid (gemeten in QALY's of 'quality-adjusted life-years').

Patiënten in de conservatieve behandelingsgroep hadden een significant hoger risico van complicaties. Acute pancreatitis en galstenen komen niet frequent voor, maar zijn wel ernstig. In de conservatieve behandelingsgroep moest 45% van de patiënten doorverwezen worden voor chirurgie, terwijl in de chirurgiegroep de interventie bij 10 tot 12% van de patiënten vermeden werd.

Bijna de helft van de patiënten met ongecompliceerd galsteenlijden had geen chirurgische interventie nodig.

Besluit van Minerva

Uit deze goed uitgevoerde meta-analyse van slechts 2 RCT's met een beperkt aantal patiënten blijkt dat een conservatieve behandeling van asymptomatisch of symptomatisch galsteenlijden (galkoliek, ongecompliceerde cholecystitis) een therapeutisch aanvaarde en economisch gunstige optie kan zijn. Cholecystectomie is werkzamer, maar duurder. Vergeten we bij galsteenlijden ook niet het risico van majeure levensbedreigende complicaties zoals choledocholithiasis, acute of necrotiserende pancreatitis en angiolitis.

Voor de praktijk

De SAGES-richtlijnen (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) bevelen sedert 2010 bij acute cholecystitis onmiddellijke laparoscopische cholecystectomie aan (Niveau I, GRADE A), omdat hierdoor het risico van complicaties en verhoogde hospitalisatiekosten daalt⁷. De Haute Autorité de Santé in Frankrijk raadt aan om chirurgisch in te grijpen binnen de 72 eerste uren (geen niveau van bewijskracht aangegeven)⁸. Minerva besprak in 2014 een methodologisch goed opgezette studie die deze aanbevelingen bevestigde^{5,6}. Deze studie besloot dat een snelle laparoscopische chirurgie (ideaal gezien binnen de 24 uur) gunstig is voor alle patiënten met acute cholecystitis, tenminste als hun gezondheidstoestand dit toelaat.

De resultaten van de hier besproken meta-analyses zouden deze aanbevelingen in vraag kunnen stellen. Er is echter meer prospectief onderzoek nodig om uit te maken welke patiënten met ongecompliceerd symptomatisch galsteenlijden of acute cholecystitis al dan niet in aanmerking komen voor cholecystectomie.

Chirurgie is duurder, maar werkzamer op het vlak van preventie van frequent optredende complicaties zoals acute cholecystitis. Anderzijds is bij een chirurgische interventie de kans op chirurgische complicaties groter. Een conservatieve behandeling zou verdedigbaar kunnen zijn omdat deze minder duur is, maar daar staat tegenover dat deze behandeling minder werkzaam is. Besluiten formuleren over het economische aspect is alleen mogelijk als er zeer gedetailleerde analyses beschikbaar zijn die alle medische en paramedische consultaties in rekening brengen samen met het geneesmiddelengebruik als gevolg van de aandoening.

Resultaten in perspectief

Hoewel deze meta-analyse maar 201 patiënten includeerde, is ze toch interessant omdat ze het dogma dat iedere patiënt met galstenen automatisch in aanmerking komt voor een chirurgische interventie in vraag stelt. Het belangrijkste resultaat van deze meta-analyse is dat bij de helft van de (asymptomatische of weinig symptomatische) galsteenlijders een conservatieve behandeling kan overwogen worden. De stelling dat bij iedere patiënt met gecompliceerd galsteenlijden sowieso chirurgie vereist is, gaat dus niet meer helemaal op. Cholecystectomie is duurder, maar is wel werkzamer en voorkomt complicaties zoals acute cholecystitis. Als we opteren voor een conservatieve of een afwachterende behandeling, mogen we de risico's van ernstige complicaties niet vergeten, bijvoorbeeld acute (necrotiserende) pancreatitis en verharding van de galwegen.

Deze meta-analyse laat niet toe om op een correcte en duidelijke manier risicogroepen te identificeren, noch om te bepalen bij welke patiënten men eventueel de verschillende therapeutische keuzemogelijkheden kan voorleggen en bespreken, zonder de patiënt in gevaar te brengen. De helft van de patiënten met symptomatisch galsteenlijden conservatief behandelen heeft belangrijke economische en medische gevolgen. Daarom is het noodzakelijk om goed opgezette, prospectieve studies te lanceren die onderzoeken of een conservatieve behandeling van weinig of asymptomatisch galsteenlijden verantwoord is, en zo ja, bij welke patiënten.

Referenties

1. Kim WR, Brown J, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002;36:227-42.
2. Schmidt M, Søndena K, Vethrus M, et al. A randomized controlled study of uncomplicated gallstone disease with a 14-year follow up showed that operation was the preferred treatment. *Dig Surg* 2011;28:270-6.
3. Schmidt M, Søndena K, Vethrus M, et al. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of observation versus surgery for acute cholecystitis: non-operative management is an option in some patients. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1251-6.
4. Wilson E, Gurusamy K, Cluud C, Davidson BR. Cost-utility and value-of-information analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg* 2010;97:210-9.
5. Lerut J. Acute cholecystitis: onmiddellijke of uitgestelde laparoscopische cholecystectomie? *Minerva* 2014;13(9):110-1.
6. Gutt CN, Encke J, Köninger J, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg* 2013;258:385-93.
7. SAGES. Guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons, January 2010.
8. HAS. Quand faut-il faire...une cholécystectomie? Haute Autorité de Santé, janvier 2013.