

Acute cholecystitis: onmiddellijke of uitgestelde laparoscopische cholecystectomie?

Achtergrond

Acute cholecystitis komt veel voor en de socio-economische impact ervan is groot. In sommige landen bedraagt het percentage daghospitalisaties voor laparoscopische cholecystectomie meer dan 50%; in België is dat slechts 3% omwille van een ander financieringssysteem voor daghospitalisatie¹. Over het optimale tijdstip voor operatie bij een acute cholecystitis is er nog geen eensgezindheid. De klassieke behandeling bestaat uit een chirurgische interventie die pas plaatsvindt na een afkoelingsperiode. Gezien de frequentie van de pathologie was een gerandomiseerde gecontroleerde studie die onmiddellijke cholecystectomie vergelijkt met uitgestelde cholecystectomie wenselijk, zowel voor medische als voor economische redenen.

Samenvatting

Duiding

Jan Lerut, Cliniques Universitaires St Luc, Bruxelles

Referentie

Gutt CN, Encke J, Königer J, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg* 2013;258:385-93.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: 618 volwassenen met symptomen van acute cholecystitis (=minstens 3 van de volgende criteria: pijn rechts boven in de buik, positief teken van Murphy, leucocytose of rectale temperatuur >38°C); laparoscopische cholecystectomie mogelijk binnen de 24 u na opname; cholecystolithiasis of cholecystitis radiologisch bewezen; deelname van 35 ziekenhuizen in Duitsland en Slovenië gedurende over het algemeen 4 jaar
- exclusiecriteria: ASA (American Society of Anesthesiology)-status IV en V, septische shock, galblaasperforatie of -abces, laparoscopische chirurgie niet mogelijk, levensverwachting minder dan 48 uur, zwangerschap of borstvoeding, contra-indicatie voor moxifloxacin.

Onderzoekopzet

- prospectieve, gerandomiseerde, multicenter, open-label studie
- 618 patiënten gerandomiseerd over:
 - ~ onmiddellijke laparoscopische cholecystectomie (n=304) binnen de 24 u na hospitalisatie
 - ~ conservatieve behandeling gevolgd door electieve cholecystectomie tussen dag 7 en dag 45 van de studie (n=314)
- in de onmiddellijke operatiegroep bedroeg de gemiddelde leeftijd 55 jaar en was 63% vrouw; in de uitgestelde groep was de gemiddelde leeftijd 56 jaar met 55% vrouwen
- opvolgconsultatie op dag 75 na opname in de studie
- behandeling van alle patiënten met moxifloxacin 400 mg per dag gedurende minstens 48 u, en tot op het moment van klinische respons en van normalisatie van inflammatoire markers.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: morbiditeit binnen de 75 dagen na inclusie, geëvalueerd op dag 75 en gedefinieerd als het optreden van klinisch relevante complicaties (op basis van een morbiditeitscore²)
- secundaire uitkomstmaten: morbiditeit over de 75 studiedagen; conversiegraad van laparoscopie naar open chirurgie; verandering van antibioticum wegens intolerantie of geen respons; mortaliteit binnen de 75 studiedagen; kosten en kosteneffectiviteit; totale hospitalisatieduur; hospitalisatieduur na cholecystectomie

Klinische vraag

Wat is het optimale tijdstip van operatie bij patiënten met acute cholecystitis die daarnaast in goede gezondheid verkeren?

tiviteit; totale hospitalisatieduur; hospitalisatieduur na cholecystectomie

- **per protocol analyse, intention to treat analyse.**

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: morbiditeit: 12% (n=35) in de onmiddellijke operatiegroep versus 33,3% (n=86) in de uitgestelde groep; meer morbiditeit in beide groepen bij patiënten met een ASA-status >2
- secundaire uitkomstmaten voor onmiddellijke versus uitgestelde groep: conversie van laparoscopie naar open chirurgie: even groot in beide groepen (30% versus 33%); verandering van antibioticum: 7,2% versus 9,9%; mortaliteit op dag 75: 0,3% in beide groepen; totale hospitalisatieduur: 5,4 versus 10 dagen; hospitalisatieduur na cholecystectomie: 4,68 versus 4,89 dagen; kosten: 46% hoger in de uitgestelde groep (4262 € versus 2919 € in de onmiddellijke operatiegroep)
- bijkomende interventies: endoscopische retrograde cholangio-pancreatografie, endoscopie van oesofagus en gastroduodenum, en echografie; onmiddellijke cholecystectomie vond plaats na gemiddeld 0,6 dagen (mediaan 1,0; range van 0,0 tot 4,0) versus na gemiddeld 25,1 dagen in de uitgestelde groep (mediaan 23,0; range van 1,0 tot 99,0); gemiddelde operatietijd van 67 uur en 71 minuten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in deze grote, gerandomiseerde studie, laparoscopische cholecystectomie binnen de 24 u na hospitalisatie superieur is aan een conservatieve behandeling op het vlak van morbiditeit en kosten. De auteurs menen dus dat laparoscopische cholecystectomie de voorkeursbehandeling moet worden voor acute cholecystitis bij patiënten die in aanmerking komen voor chirurgie.

Financiering van de studie Bayer Vital GmbH leverde de geneesmiddelen maar kwam in geen enkele fase van de studie tussen; University Hospital of Heidelberg.

Belangenconflicten van de auteurs één auteur verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van Bayer Vital GmbH voor deze studie en 3 auteurs kregen van Bayer vergoedingen voor diverse redenen; de overige 18 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Zowel de ethische comités van de verschillende deelnemende ziekenhuizen als de Duitse overheid (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) keurden het onderzoeksprotocol goed. De selectie van de ziekenhuizen gebeurde op basis van hun ervaring met laparoscopische cholecystectomie (chirurgen en gastro-enterologen). De gegevens van deze grote, gerandomiseerde, prospectieve studie werden centraal verwerkt. De toewijzing van de patiënten en de in- en exclusiecriteria zijn goed en correct beschreven. De onderzoekers kozen voor moxifloxacin omwille van het brede spectrum en de goede penetratie. De opvolging van de resultaten gebeurde volgens een welbepaald stramien tot 75 dagen na inclusie in de studie. Voor de primaire statistische analyse gebruikten de auteurs per protocol en intention to treat analyses. Voor de steekproefgrootte gingen ze uit van de veronderstelling dat in elke groep 16% van de patiënten complicaties zou ondervinden. Equivalentie tussen beide groepen was bepaald als een verschil in morbiditeit van minder dan 10% tussen de 2 groepen na 75 dagen. De belangenconflicten van sommige auteurs zouden geen rol mogen spelen aangezien het hier om een chirurgische interventie gaat.

Resultaten in perspectief

De zes inclusiecriteria voor deze studie zijn goed omschreven. Het belangrijkste inclusie criterium was de mogelijkheid van laparoscopische cholecystectomie binnen de 24 uur na hospitalisatie. Om een homogene steekproef te bekomen excludeerden de auteurs patiënten met een operatief risico (ASA IV en V), septische shock, galbaasperforatie of -abces, levensverwachting minder dan 48 uur, zwangerschap of borstvoeding, en

patiënten met contra-indicatie voor moxifloxacin. De resultaten van deze grote studie bevestigen wat eerder was aangetoond in een kostenbatenanalyse van Wilson et al. in 2010³. Deze auteurs stelden vast dat bij acute cholecystitis vroegtijdige laparoscopische cholecystectomie goedkoper is voor de patiënt dan uitgestelde electieve chirurgie (besparing van 820 pond per patiënt) en leidt tot een betere kwaliteit van leven. Deze analyse was grotendeels gebaseerd op een meta-analyse van de Cochrane Collaboration⁴, die aantoonde dat vroegtijdige laparoscopische cholecystectomie (binnen de 24 uur na de diagnose van galkoliek) de morbiditeit vermindert in vergelijking met uitgestelde electieve laparoscopische cholecystectomie (gemiddelde wachttijd van 4,2 maanden). De resultaten van deze meta-analyse zijn gebaseerd op 1 studie met hoog risico van bias en de auteurs pleitten als besluit voor verdere gerandomiseerde klinische studies. In een retrospectieve analyse (2011) bij 4 113 Zwitserse patiënten die een cholecystectomie ondergingen, was onmiddellijke chirurgie gunstiger op het vlak van postoperatieve complicaties, hospitalisatieduur en noodzaak aan nieuwe operatie⁵.

Referenties

1. Van de Sande S, Swartenbroekx N, Van de Voorde C, et al. Evolutie van daghospitalisatie: impact van de financiering en regelgeving. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2012. KCE Reports 192A. D/2012/10.273/89.
2. Weigand K, Koninger J, Encke J, et al. Acute cholecystitis - early laparoscopic surgery versus antibiotic therapy and delayed elective cholecystectomy: ACDC-study. *Trials* 2007;8:29.
3. Wilson E, Gurusamy K, Clud 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.
4. Gurusamy KS, Koti R, Fusai C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6.
5. Banz V, Gsponer T, Candinas D, Güller U. Population-based analysis of 4113 patients with acute cholecystitis: defining the optimal timepoint for laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 2011;254:964-70.
6. SAGES. Guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons, January 2010.
7. HAS. Quand faut-il faire...une cholécystectomie ? Haute Autorité de Santé, janvier 2013.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correcte studie toont aan dat bij volwassenen met een acute, ongecompliceerde cholecystitis en zonder majeure co-morbiditeit (ASA I en II), een vroegtijdige laparoscopische interventie (binnen de 24 uur na hospitalisatie) medisch en economisch verantwoord is. Deze resultaten bevestigen wat al eerder was vastgesteld. De interventie uitstellen verhoogt het risico van complicaties en de kosten.

Voor de praktijk

De richtlijnen van de Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) pleiten al sinds 2010 voor vroegtijdige laparoscopische cholecystectomie in het geval van acute cholecystitis, vooral omdat het risico van complicaties niet toeneemt, en de kosten en de hospitalisatieduur verminderen (niveau van bewijskracht I, GRADE A)⁶. De Franse HAS beveelt een interventie aan binnen de 72 uur (zonder referenties of niveau van bewijskracht)⁷. De hier besproken studie bevestigt 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. Deze aanbeveling vraagt wel een belangrijke organisatie binnen de ziekenhuizen en de diensten voor interne geneeskunde en gastro-enterologie en chirurgie voor de aanpak van acute cholecystitis. Omdat deze pathologie frequent voorkomt zou deze aanbeveling een (zeer) gunstig economisch effect kunnen hebben door de vermindering van de hospitalisatieduur en van het aantal herhospitalisaties.