

# Een conservatieve behandeling blijft mogelijk bij ongecompliceerde symptomatische galstenen

## Referentie

Ahmed, I, Hudson J, Innes K, et al; C-GALL Study Group. Effectiveness of conservative management versus laparoscopic cholecystectomy in the prevention of recurrent symptoms and complications in adults with uncomplicated symptomatic gallstone disease (C-GALL trial): pragmatic, multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2023;383:e075383. DOI: 10.1136/bmj-2023-075383

## Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat zijn de klinische werkzaamheid en de economische rendabiliteit van een conservatieve behandeling ten opzichte van laparoscopische cholecystectomie om symptomen en complicaties te voorkomen bij volwassenen met ongecompliceerde symptomatische galstenen?

## Achtergrond

In 2015 gaf Minerva duiding bij een correct uitgevoerde meta-analyse die slechts een beperkt aantal studies en patiënten includeerde (1,2). We besloten dat de keuze voor een conservatieve behandeling van symptomatische cholecystolithiasis met galkoliek of ongecompliceerde cholecystitis therapeutisch aanvaardbaar en economisch gunstig kan zijn. Chirurgie was de meest effectieve maar ook duurste optie. Patiënten met galstenen kunnen ernstige en levensbedreigende complicaties krijgen, zoals galwegobstructie, acute of hemorrhagische necrotiserende pancreatitis, cholangitis. In 2023 werd in een Britse gerandomiseerde studie het onderwerp nogmaals onderzocht (3).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
  - leeftijd  $\geq 18$  jaar
  - symptomatische bevestigde ongecompliceerde galaandoening (galkoliek, acute pancreatitis of acute ongecompliceerde cholecystitis)
  - electief doorverwezen naar de tweedelijnszorg en in aanmerking komen voor cholecystectomie
  - klinische diagnose van galstenen bevestigd door gepaste beeldvorming
  - geschreven informed consent
- exclusiecriteria:
  - medische contraïdicatie voor chirurgie
  - zwangerschap
  - voorgeschiedenis van majeure open ingreep in de onderbuik
  - galstenen in de hoofdgalweg, voorafgaande tekens van galstenen, antecedenten van acute pancreatitis, obstructieve icterus, empyeem van de galblaas met septicemie, vermoeden van galblaaskanker, geperforeerde galblaas (recente of oudere perforatie op beeldvorming), hemolytische aandoening
- in totaal randomiseerde men 434 patiënten; de mediane leeftijd was 50,5 jaar met 78% vrouwen.

### Studieopzet

Multicenter pragmatische gerandomiseerde superioriteitsstudie met parallele groepen ("C-GALL")

- interventiegroep (n=217): standaard laparoscopische cholecystectomie onder algemene anesthesie

- controlegroep (n=217): conservatieve behandeling bestaande uit observatie, pijnstilling indien nodig, leefstijladvies, patiëntenfolder (met 'wat doen' bij recidief van de klachten en dieetadvies)
- follow-up 0,3,9,12,18 en 24 maanden na randomisatie.

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: kwaliteit van leven na 18 maanden, gemeten als area under the curve (AUC) voor het domein lichamelijke pijn van de Short Form-36 (SF-36)-vragenlijst
- secundaire uitkomstmaten:
  - optreden van complicaties
  - ongewenste effecten, ernstige ongewenste effecten en sterfgevallen
  - kosten voor het NHS (Britse zorgstelsel)
  - QALY's
  - kosteneffectiviteit
- intention-to-treat-analyse.

### **Resultaten**

- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil in AUC tot 18 maanden voor lichamelijke pijn op de SF-36 (gemiddeld verschil (MD) van 0,0 met 95% BI van -1,7 tot 1,7; p = 1,00)
- secundaire uitkomstmaten:
  - optreden van complicaties na 18 maanden: 32 (15%) deelnemers in de groep met de conservatieve behandeling versus 44 (20%) in de groep met cholecystectomie (RR van 0,72 met 95% BI van 0,46 tot 1,14; p=0,17); adjuvante behandeling (analgetica, antibiotica en retrograde endoscopische cholangiopancreaticografie) bij 9 van de 200 (5%) deelnemers in de groep met conservatieve behandeling versus 12 van de 201 (6%) in de groep met cholecystectomie (RR 0,75 met 95% BI van 0,31 tot 1,78; p=0,51)
  - ongewenste effecten, ernstige ongewenste effecten en sterfgevallen: na 18 maanden was er 1 cardiovasculair overlijden in de groep met cholecystectomie
  - kosten voor het NHS (Britse zorgstelsel): de conservatieve behandeling was minder duur (gemiddeld verschil van -1033 £ (dus een MD -1205 €) met 95% BI van -1413 £ tot -632 £)
  - geen statistisch significant verschil in QALY's (gemiddeld verschil van -0,019 met 95% BI van -0,06 tot 0,02)
  - de waarschijnlijkheid dat een conservatieve behandeling kosteneffectief is bij een kosteneffectiviteitsdrempel van £20 000 per QALY bedraagt 0,94.

### **Besluit van de auteurs**

Op korte termijn ( $\leq 18$  maanden) is laparoscopie niet doeltreffender dan een conservatieve behandeling bij volwassenen met symptomatische ongecompliceerde cholecystolithiasis. Een conservatieve behandeling moet dus beschouwd worden als een alternatief voor chirurgie. Vanuit het standpunt van de NHS kan een conservatieve behandeling kosteneffectief zijn voor symptomatische ongecompliceerde galstenen.

### **Financiering van de studie**

Door het 'Health Technology Assessment (AHT) programme' van het National Institute for Health and Care Research (NIHR) .

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Geen enkele band met de industrie aangegeven.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

Het gaat om een pragmatische open-label gerandomiseerde studie met twee armen. Er waren 194 patiënten per arm nodig om een gemiddeld verschil van 0,33 standaarddeviaties op de AUC te kunnen waarnemen. Dat cijfer werd als klinisch relevant beschouwd op basis van eerdere studies. Rekening houdend met een studie-uitval van 10% kwam het vereiste aantal patiënten op 430. In totaal konden de auteurs 434 patiënten randomiseren. De randomisatie vond centraal plaats en men stratificeerde volgens de plaats van rekrutering, leeftijd en geslacht. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat. Voor de uitkomstmaten gebruikte men vragenlijsten die door de deelnemers werden beantwoord bij aanvang en na 3, 9, 12 en 18 maanden. Voor de chirurgische arm bepaalden de auteurs geen maximaal tijdsinterval tussen de randomisatie en de eigenlijke ingreep. Dit is een tekortkoming omdat het hierdoor moeilijker wordt om de resultaten te analyseren na 18 maanden wanneer veel patiënten niet op tijd geopereerd kunnen worden.

### Bespreking van de resultaten

Er is een problematisch tekort van gegevens in de verzamelde vragenlijsten. Na 18 maanden waren er respectievelijk slechts 168/217 en 160/217 antwoorden beschikbaar respectievelijk voor de arm met conservatieve behandeling en de arm met cholecystectomie. Daardoor komt het totale gegevenstekort op 25% en dat is veel aangezien de analyse van de primaire uitkomstmaat gebaseerd is op deze vragenlijst. Er is bovendien een probleem in de uitvoering van de behandeling. Na 18 maanden opereerde men uiteindelijk 54 (25%) deelnemers in de groep met conservatieve behandeling en 146 (67%) deelnemers in de groep met cholecystectomie. Voor de eerste groep geven de auteurs geen reden waarom er toch een cholecystectomie werd uitgevoerd. Het uitblijven van een operatie in de tweede groep zou het gevolg zijn van de lange termijn vooraleer een cholecystectomie kon plaatsvinden: van de 64 wachtende deelnemers stonden er 13 (20%) na 24 maanden op een wachtlijst voor heekunde. Deze belangrijke bias bemoeilijkt een extrapolatie van de resultaten naar onze patiëntenpopulatie. De conclusies kunnen dus alleen geëxtrapoleerd worden naar zorgstelsels met dezelfde problemen als deze van de NHS en dus niet naar meer toegankelijke zorgstelsels zoals het onze. De conservatieve behandeling is kosteneffectief gebleken in het Britse zorgstelsel. Het zou interessant zijn om een dergelijk onderzoek ook uit te voeren in onze praktijk en ons zorgstelsel waar geen lange wachtlijsten voor een operatie zoals cholecystectomie bestaan.

### Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Een systematische review selecteerde 15 aanbevelingen voor de klinische praktijk die gepubliceerd waren tot 2015. Hiervan waren er 5 van goede kwaliteit (4). Deze richtlijnen bevelen laparoscopische cholecystectomie aan in geval van galkoliek of acute cholecystitis en radiologische tekens van galstenen. De British Society of Gastroenterology actualiseerde in 2017 zijn gids voor de klinische praktijk (5). Deze beveelt aan dat patiënten met een diagnose van galstenen in de ductus cysticus zo mogelijk een extractie van de steen moeten aangeboden krijgen. Er zijn meer bewijzen voor het voordeel hiervan bij symptomatische patiënten. Het probleem van cholecystectomie komt hier niet aan bod.

## Besluit van Minerva

Deze pragmatische open-label gerandomiseerde studie toont aan dat op korte termijn (<18 maanden) een conservatieve behandeling als alternatief voor een cholecystectomie doeltreffend en rendabel kan zijn bij patiënten met symptomatische ongecompliceerde galstenen. De studie kampt echter wel met problemen door de wachtlijsten in het Verenigd Koninkrijk die het uitvoeren van een cholecystectomie op korte tijd bemoeilijken. De studie verandert niets aan het eerdere besluit van Minerva dat een conservatieve behandeling therapeutisch aanvaardbaar en economisch voordelig is voor symptomatische galstenen, zich uitend als galkoliek of ongecompliceerde cholecystitis.

**Referenties** zie website