

Geen bewezen nut van een conservatieve behandeling voor ongecompliceerde symptomatische galstenen

Referentie

Comes DJ, Wennmacker SZ, Latenstein CS, et al. Restrictive strategy vs usual care for cholecystectomy in patients with abdominal pain and gallstones: 5-year follow-up of the SECURE randomized clinical trial. JAMA Surg 2024;159:1235-43.DOI : 10.1001/jamasurg.2024.3080

Duiding

Jean-Paul Sculier, Instituut Jules Bordet; LabMeF, Université Libre de Bruxelles

Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het langetermijneffect van een conservatieve behandeling in vergelijking met de gebruikelijke zorg voor cholecystectomie bij patiënten met symptomatische galstenen op vlak van aanhoudende pijn en gal- en chirurgische complicaties?

Achtergrond

In 2015 duidde Minerva een goed uitgevoerde meta-analyse met een beperkt aantal studies en patiënten, waarin werd geconcludeerd dat een conservatieve behandeling van symptomatische galstenen (galkolieken) of ongecompliceerde cholecystitis een aanvaardbare en economisch gunstige behandelingsoptie zou kunnen zijn (1,2). Chirurgie was effectiever maar duurder. We brachten onder de aandacht dat patiënten met galstenen ernstige, levensbedreigende complicaties kunnen ontwikkelen, zoals galwegobstructie, acute pancreatitis of necrotiserende pancreatitis en cholangitis. In 2023 toonde een pragmatische open-label gerandomiseerde Britse studie aan dat een conservatieve behandeling als alternatief voor chirurgie, op korte termijn (<18 maanden) effectief en kosteneffectief kan zijn bij patiënten met ongecompliceerde symptomatische galstenen (3,4). De studie gebeurde echter in een context van wachtlijsten in het Verenigd Koninkrijk, wat systematisch op korte termijn uitvoeren van een cholecystectomie bemoeilijkt. In 2024 werd een gerandomiseerde Nederlandse studie gepubliceerd met langetermijnresultaten om de impact van een conservatieve behandeling voor cholecystectomie te vergelijken met de standaardbehandeling voor symptomatische galstenen (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria
 - leeftijd tussen 18 en 95 jaar
 - buikpijn als gevolg van galstenen of galslib (sludge) bevestigd door echografie, waarvoor doorverwezen naar een chirurgische polikliniek
 - schriftelijke geïnformeerde toestemming
- exclusiecriteria:
 - voorgeschiedenis van of argumenten (fysiek of echografisch) voor gecompliceerde galstenen (zoals galpancreatitis, cholangitis, galwegstenen en cholecystitis)
 - indicatie voor een primaire open cholecystectomie
 - huidige voorgeschiedenis van maligniteit
 - korte levensverwachting van minder dan 12 maanden
 - ASA-classificatie niveau III en IV
 - bekende levercirrose
 - cognitieve stoornissen die kunnen leiden tot onbetrouwbare antwoorden op de vragenlijst
 - onvoldoende kennis van de Nederlandse taal
 - zwangerschap

- in totaal werden 1 067 patiënten gerandomiseerd; mediane leeftijd (IQR): 49,0 jaar (38,0-59,0 jaar); 786 vrouwen (73,7%).

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerde parallel-arm, non-inferioriteitsstudie uitgevoerd in 24 universitaire en niet-universitaire centra in Nederland (5)

- 1/1 randomisatie tussen:
 - gebruikelijke zorg: volgens de standaardzorg in de deelnemende centra werd de keuze voor cholecystectomie beoordeeld door de chirurg in overleg met de patiënt
 - conservatieve behandeling: laparoscopische cholecystectomie aanbevolen bij patiënten die voldoen aan vooraf vastgestelde criteria voor cholecystectomie: (1) hevige pijnaanvallen, (2) 15 tot 30 minuten of langer durende pijnaanvallen, (3) pijn epigastrisch of in het rechter bovenste kwadrant gelokaliseerd, (4) pijn die uitstraalt naar de rug en (5) positieve reactie op pijnstillers; patiënten die niet aan deze vooraf vastgestelde criteria voldeden, kregen een conservatieve behandeling met aanvullend onderzoek om een alternatieve diagnose voor de buikklachten te achterhalen.

Uitkomstmaten

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten zonder pijn tijdens de follow-up van 5 jaar; afwezigheid van pijn werd gedefinieerd als een **Izbicki-pijnscore (IPS)** van 10 of minder, in combinatie met een pijnscore op de visueel analoge schaal (VAS) van 4 of minder
- secundaire uitkomstmaten:
 - aantal cholecystectomieën, complicaties als gevolg van galstenen, chirurgische complicaties geclassificeerd volgens de **classificatie van Clavien-Dindo**
 - tevredenheid van de patiënten over de behandeling, gemeten aan de hand van een numerieke schaal van 1 tot 10, waarbij hogere waarden wijzen op een grotere tevredenheid
 - extra gebruik van gezondheidszorg als gevolg van aanhoudende buikpijn, met inbegrip van poliklinische consulten, aanvullende beeldvorming, endoscopieën en het vaststellen van een functionele gastro-intestinale aandoening.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat :
 - na een follow-up van 5 jaar waren 228 van de 363 patiënten (62,8%) pijnvrij in de groep met gebruikelijke zorg, tegenover 216 van de 353 patiënten (61,2%) in de groep met conservatieve behandeling (verschil: 1,6%; eenzijdig 95% betrouwbaarheidsinterval: -7,6%; non-inferioriteit: $p=0,18$)
 - na cholecystectomie waren 187 van de 294 patiënten (63,6%) in de groep met gebruikelijke zorg en 160 van de 254 patiënten (63,0%) in de groep met conservatieve behandeling pijnvrij ($p=0,88$)
- secundaire uitkomstmaten:
 - aantal cholecystectomieën: 8,3% minder cholecystectomieën in de conservatieve groep versus de groep met gebruikelijke zorg (387/529 [73,2%] versus 437/536 [81,5%], respectievelijk; $p=0,001$)
 - geen statistisch significant verschil in complicaties als gevolg van galstenen of chirurgische complicaties, patiënttevredenheid en extra gebruik van gezondheidszorg als gevolg van aanhoudende buikpijn.

Conclusie van de auteurs

Op lange termijn leidt een conservatieve behandeling in vergelijking met gebruikelijke zorg tot een significante maar minimale beperking in het aantal ingrepen zonder toename van galweg- en chirurgische complicaties. Los van de keuze van de behandelstrategie was slechts twee derde van de patiënten pijnvrij. Om patiënt gerapporteerde uitkomsten te verbeteren is er nood aan criteria voor de

selectie van patiënten met ongecompliceerde galstenen voor een cholecystectomie en moet een laparoscopische cholecystectomie als behandeling heroverwogen worden.

Financiering van het onderzoek

Nederlandse Organisatie voor Onderzoek en Ontwikkeling in de Gezondheidszorg en CZ Zorgverzekering.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie. De auteurs volgden de CONSORT-richtlijnen (Consolidated Standards of Reporting Trials) voor de rapportering. De gecentraliseerde randomisatie werd gestratificeerd naar centrum (academisch versus niet-academisch en hoog volume versus laag volume ingrepen), geslacht en BMI. De exclusie van aanvankelijk gerandomiseerde patiënten is problematisch. Van de 1 326 patiënten bleven er slechts 1 067 over in de analyse, omdat veel patiënten niet meer in aanmerking kwamen vanwege een gebrek aan gegevens of het intrekken van de informed consent. Deze patiënten hadden in de intention-to-treatanalyse moeten blijven die men naast de per-protocolanalyse uitvoerde. Voor de analyse van de vragenlijsten die naar de patiënten zijn gestuurd, werden er slechts 970 tijdens de follow-up van 5 jaar ingevuld.

De auteurs hebben gekozen voor een non-inferioriteitsdesign zonder dit te rechtvaardigen in het protocol of in de twee gepubliceerde artikels met de resultaten. Dit type studie, waarbij men een zekere mate van inferioriteit van de experimentele arm aanvaardt, moet worden gerechtvaardigd door een secundair voordeel. Deze eis wordt vaak genegeerd en de keuze voor dit design wordt meermaals ingegeven om het aantal geïnccludeerde patiënten te beperken. Non-inferioriteitsstudies vereisen immers minder proefpersonen dan superioriteits- of equivalentieonderzoeken.

De hier besproken studie betreft de analyse na 5 jaar van de primaire uitkomstmaat, namelijk de afwezigheid van pijn. In feite gaat het hier formeel om een secundair eindpunt, wat blijkt uit het protocol. De primaire uitkomstmaat bestond initieel uit de afwezigheid van pijn na één jaar follow-up. Een publicatie in 2019 kon voor dit eindpunt geen verschil tussen beide onderzoekarmen aantonen (6).

Beoordeling van de resultaten

Naast de problemen met ontbrekende gegevens in de verzamelde vragenlijsten, die een risico van bias vormen, is het moeilijk om de resultaten van de studie te generaliseren naar de dagelijkse praktijk. De conservatieve zorgstrategie ging gepaard met 387 cholecystectomieën op 529 (73,2%), tegenover 437 op 536 in de groep die de gebruikelijke zorg kreeg (81,5%). De auteurs zien dat als een argument voor de conservatieve zorgaanpak. Op basis van de tabellen valt echter nog een andere bias op: aanvankelijk waren er significant meer patiënten met galwegsymptomen in de conservatieve zorggroep: 37,9% van de patiënten voldeden aanvankelijk aan de vijf criteria tegenover 28,3% in de groep met gebruikelijke zorg. De randomisatie werd niet gestratificeerd naar de aanwezigheid van deze criteria, waardoor we het resultaat met grote voorzichtigheid moeten interpreteren.

Een ander belangrijk punt van discussie is de alternatieve diagnose die in de conservatieve zorggroep moest worden gezocht. Het onderzoek dat hiervoor werd uitgevoerd gebeurde niet op een grondige manier. De auteurs hebben geen contact opgenomen met de behandelende arts, maar zich beperkt tot een elektronische zoektocht naar de onderzoeken die de patiënt in de jaren na de randomisatie heeft ondergaan. De belangrijkste aandoening die overigens in beide groepen werd vastgesteld was gastro-oesofageale reflux. Ten slotte moeten we opmerken dat 'volledige pijnvrijheid' niet bestaat: deze wordt gedefinieerd als een pijnscore volgens Izbickei (IPS) van 10 of minder, in combinatie met een pijnscore op de visueel analoge schaal (VAS) van 4 of minder. We kunnen dus niet garanderen dat de pijn in twee derde van de gevallen 'volledig' zal verdwijnen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Een systematische review van de tot 2015 gepubliceerde klinische praktijkrichtlijnen selecteerde er 15, waarvan er 5 van goede kwaliteit waren (7). Deze richtlijnen bevelen laparoscopische cholecystectomie aan bij galkoliek of acute cholecystitis en radiologische tekenen van galstenen. De European Association for the Study of the Liver beveelt in 2016 cholecystectomie aan als voorkeursoptie voor de behandeling van symptomatische galblaasstenen (8). De British Society of Gastroenterology heeft in 2017 haar klinische praktijkrichtlijn geactualiseerd (9). Zij beveelt aan om bij patiënten bij wie galstenen in de galwegen worden vastgesteld, indien mogelijk een verwijdering van de stenen voor te stellen. Het bewijs van het voordeel is groter bij symptomatische patiënten. De richtlijn gaat niet in op het probleem van cholecystectomie.

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie toont aan dat een conservatieve behandeling op lange termijn leidt tot een significante maar geringe vermindering van het aantal ingrepen in vergelijking met gebruikelijke zorg bij personen met symptomatische galwegstenen en dat zonder toename van galwegen chirurgische complicaties. Deze studie ging echter gepaard met verschillende methodologische problemen met een aanzienlijke potentiële bias tot gevolg. De studie wijzigt dan ook de eerdere besluiten van Minerva over dit onderwerp niet, namelijk dat een conservatieve behandeling van symptomatische galstenen (galkoliek) of ongecompliceerde cholecystitis een aanvaardbare en economisch gunstige behandelingsoptie kan zijn.

Referenties

1. Lerut J. Cholecystectomy versus conservatieve houding: klinische en economische evaluatie. *MinervaF* 2015;14(5):59-60.
2. 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. DOI: 10.3310/hta18550
3. Sculier JP. Conservatieve behandeling blijft een optie voor symptomatische ongecompliceerde galstenen. *MinervaF* 2024;23(5):106-8.
4. 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
5. Comes DJ, Wennmacker SZ, Latenstein CS, et al. Restrictive strategy vs usual care for cholecystectomy in patients with abdominal pain and gallstones: 5-year follow-up of the SECURE randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2024;159:1235-43. DOI: 10.1001/jamasurg.2024.3080
6. van Dijk AH, Wennmacker SZ, de Reuver PR, et al. Restrictive strategy versus usual care for cholecystectomy in patients with gallstones and abdominal pain (SECURE): a multicentre, randomised, parallel-arm, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393:2322-30. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30941-9
7. van Dijk AH, de Reuver PR, Besselink MG, et al. Assessment of available evidence in the management of gallbladder and bile duct stones: a systematic review of international guidelines. *HPB (Oxford)* 2017;19:297-309. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.12.011
8. Europese vereniging voor de studie van de lever (EASL). EASL klinische praktijkrichtlijnen voor de preventie, diagnose en behandeling van galstenen. *J Hepatol* 2016;65:146-81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
9. Williams E, Beekingham I, El Sayed G, et al. Geactualiseerde richtlijn voor de behandeling van gemeenschappelijke galwegstenen (CBDS). *Gut* 2017;66:765-82. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312317