

# Evidens for laparoskopisk kolecystektomi i op til syv dage efter akut kolecystitis

Aske Mathias Bohm, Mikkel Westen & Thue Bisgaard

Der udføres i Danmark årligt ca. 7.500 kolecystektomier for galdestenssygdom [1]. Imidlertid er incidensen af galdeblæresten 0,6% med en prævalens på 300.000 [2]. Kun meget få patienter vil opleve symptomer, og endnu færre vil have komplikationer i forbindelse med galdeblæresten. Det skønnes således, at 1-2% af patienterne med ukomplicerede galdestenssmerter vil få komplikationer med akut kolecystitis som den dominerende (efterfulgt af pankreatitis og koledokussten). Risikoen for akut kolecystitis uden forudgående galdestenssymptomer kendes ikke [1].

Guldstandard for behandling af akut kolecystitis er laparoskopisk kolecystektomi inden for få dage efter sygdomsdebut [1], om end konservativ behandling har været foreslået [3, 4]. Det optimale tidspunkt for operation for akut kolecystitis kendes ikke [5]. På baggrund af sparsom evidens med kun én mindre, randomiseret kontrolleret undersøgelse (RCT) (n = 99) [6] og ét prospektivt studie (n = 130) blev der i 2002 (og siden opdateret i 2006) via det danske referenceprogram anbefalet at foretage laparoskopisk kolecystektomi inden for fire døgn efter symptomdebut eller intervalkolecystektomi efter nogle uger [7, 8].

I skrivende stund (oktober 2017) er der udgivet 12 RCT'er [6, 9-19] med sammenligning af resultater af laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis efter få dage vs. uger (interval). I alle disse RCT'er blev det tidlige kirurgiske vindue præciseret ud fra symptomdebut. Siden 2002 er der publiceret ikke mindre end syv metaanalyser [5, 20, 21], hvor den samlede konklusion tydede på kliniske fordele ved at foretage laparoskopisk kolecystektomi inden for syv dage efter symptomdebut. Herved kunne der således opnås en række kliniske gevinster sammenlignet med intervaloperation efter 1-12 uger. Desværre er alle syv metaanalyser præget af stor heterogenitet og er metodologisk kritisable. To epidemiologiske undersøgelser [22, 23] med problematisk metodologi samt uklar definition af akut kolecystitis og varigheden af symptomer viste, at der optimalt bør kolecystektomeres inden for de første to indlæggelsesdage. Disse metaanalyser og epidemiologiske studier vil ikke blive yderligere omtalt i nærværende litteraturgennemgang.

Formålet med denne artikel er primært at fremlægge evidensen for en eventuel revision af de tidligere

anbefalinger om tidlig laparoskopisk kolecystektomi ved galdestensbetinget kolecystitis.

## DEFINITION AF AKUT KOLECYSTITIS

Diagnosen galdestensudløst akut kolecystitis stilles på baggrund af symptomer og objektive fund [6, 9-19]. Yderst sjældent kan der hos meget svækkede patienter forekomme akut kolecystitis uden galdesten (akalkuløs). Symptomdebuten kan ofte være vanskelig at fastslå, men den defineres stringent som det tidspunkt, hvor konstante smerter under højre kurvatur opstår. Samtidigt (eller senere) vil der eventuelt være feber. Forhøjede infektions- og/eller lever-/galdetal er ikke et diagnostisk kriterium. Diagnosen sikres ved transkutan ultralydskanning af abdomen med fund af galdeblæresten, fortykket, lagdelt galdeblærevæg med perikolecystisk ødem (**Figur 1**) [24]. Patienten vil være palpationsømt og kun sjældent peritoneal. Murphys tegn (palpationssmerter over galdeblæren med respirationspause ved dyb inspiration) er ikke patognomisk for akut kolecystitis [24].

## EVIDENSEN

Den tilgængelige evidens fra RCT'er er summarisk vist i **Tabel 1**. Til og med oktober 2017 var der udgivet i alt 15 RCT'er [6, 9-19, 25-27], hvor man i 12 [6, 9-19] havde angivet laparoskopisk kolecystektomi i forhold til symptomdebut, og derfor er kun de 12 inkluderet i nærværende gennemgang. Kun i syv [6, 9, 10, 15-17, 19] ud af de 12 RCT'er var kriterierne for akut kolecystitis opfyldt. Elleve [6, 9-18] af de 12 studier var af ringe eller moderat metodologisk kvalitet bedømt (af

## STATUSARTIKEL

Gastroenheden,  
Kirurgisk Sektion,  
Centre for Surgical  
Research,  
Hvidovre Hospital

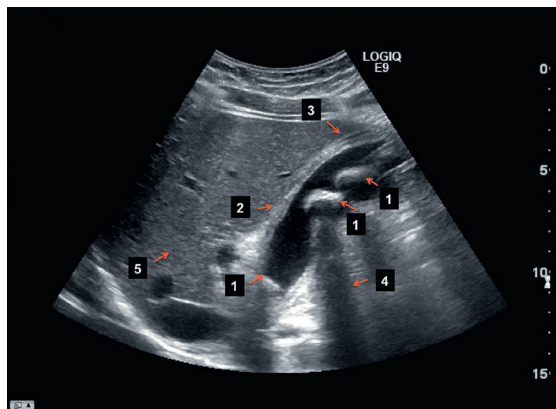
Ugeskr Læger  
2018;180:V11170827

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ I Danmark udføres der omkring 7.500 kolecystektomier årligt på grund af galdestensrelateret sygdom.
- ▶ På baggrund af kun en mindre, randomiseret undersøgelse (RCT) og et mindre, prospektivt studie anbefalede det danske referenceprogram tidlig laparoskopisk kolecystektomi maksimalt fire dage efter symptomdebut.
- ▶ Resultaterne fra 12 nyere RCT'er støtter revision af de historiske nationale retningslinjer. Afhængigt af den kliniske tilstand kan patienter med op til syv dages symptomer på akut kolecystitis opereres i det tidlige forløb. Individuelle forhold afgør, om operationen skal udskydes (intervaloperation).

 **FIGUR 1**

Ultralydbillede af galdeblære med: 1 = galdesten i gældeblæren, 2 = fortykket galdeblærevæg, 3 = lagdelt ødematøs galdeblærevæg, 4 = stenslagskygge (reverberation) og 5 = leverparenkym.



denne artikels forfattere) ud fra et valideret scorings-system ved laparoskopisk kolecystektomi [28], mens ét RCT af *Roulin et al* var af høj kvalitet [19]. I alle 12 RCT'er blev indlæggelsestiden defineret som det samlede antal dage (inklusive både den akutte indlæggelse og indlæggelse i forbindelse med eventuel laparoskopisk intervalkolecystektomi). Fraset i studiet af *Roulin et al* [19] var primære og sekundære operationsresultater overvejende upræcist defineret, ligesom man i størstedelen af studierne anvendte upræcise statistiske metoder, og der var mangel på statistiske powerberegninger. Alle RCT'erne var små (Tabel 1).

### Tidlig operation i op til fire dage efter symptomdebut

I seks studier blev der udført laparoskopisk kolecystektomi i op til tre dage efter symptomdebut (Tabel 1) [9-14]. I alt blev hhv. 238 og 200 patienter randomiseret til tidlig kolecystektomi og intervalkolecystektomi. Der var ingen signifikant forskel på komplikationer, konvertering eller mortalitet. I tre af studierne [9, 10, 13] fandt man, at den tidlige gruppe havde signifikant længere operationstid (9-18 minutter) end gruppen, der blev opereret med intervalkolecystomi, og i tre andre RCT'er [9, 11, 13] var der signifikant afkortet samlet indlæggelsestid på 3-6 dage. I et RCT af høj kvalitet inkluderede *Roulin et al* [19] patienter med minimum tre dages symptomer. I alt blev hhv. 42 og 44 patienter randomiseret til operation efter minimum tre dages symptomer vs. laparoskopisk kolecystektomi seks uger efter symptomdebut (Tabel 1). Samlet var der ingen betydende signifikant forskel på operationstid, komplikationer eller konverteringsfrekvens, men der var en signifikant afkortet indlæggelsestid på tre dage ved tidlig kolecystektomi. I et lille RCT af *Kolla et al* (n = 40) [15] var den eneste forskel mellem tidlig operation (fire dage) vs. intervaloperation signifikant afkortning af indlæggelsestiden på seks dage.

### Tidlig operation i op til syv dage efter symptomdebut

I fire RCT'er [6, 16-18] randomiseredes patienterne til laparoskopisk kolecystektomi inden for syv dage efter symptomdebut (n = 201) vs. intervaloperation (n = 197). I tre RCT'er [6, 16, 18] fandt man signifikant længere operationstid (16-32 min) ved tidlig operation end ved laparoskopisk operation, mens man i fire

 **TABEL 1**

Resultater af 12 randomiserede undersøgelser vedrørende tidlig vs. laparoskopisk intervalkolecystektomi ved akut kolecystitis.

Reference	Patienter, n	Tidlig <sup>a</sup> , dage	Interval <sup>b</sup> , uger	Komplikationer	Konvertering	Mortalitet	Operationstid	Indlæggelsestid <sup>c</sup>
<i>Gul et al</i> [9]	60	3	6-12	→	→	-	↑	↓
<i>Verma et al</i> [10]	60	3	6-8	→	→	→	↑	-
<i>Saber &amp; Hokkam</i>	120	3	6-8	→	→	→	-	↓
<i>Rajcok et al</i> [12]	62	3	6-8	-	-	-	-	-
<i>Bhargava et al</i> [13]	66	3	6-8	→	→	-	↑	↓
<i>Khan et al</i> [14]	100	3	4-6	→	→	-	→	→
<i>Roulin et al</i> [19]	86	3 <sup>d</sup>	6	→	→	-	→	↓
<i>Kolla et al</i> [15]	40	4	6-12	→	→	→	→	↓
<i>Lai et al</i> [16]	104	7	6-8	→	→	→	↑	↓
<i>Lo et al</i> [6]	99	7	8-12	→	→	→	↑	↓
<i>Johansson et al</i> [17]	145	7	6-8	→	→	→	→	↓
<i>Yadav et al</i> [18]	50	7	6-8	→	→	-	↑	↓

→: ingen signifikant forskel. ↑: signifikant øget forekomst i tidlig gruppe. ↓: signifikant nedsat forekomst i tidlig gruppe. -: ikke oplyst.

a) Randomisering til tidlig kolecystektomi (maks. symptomvarighed).

b) Randomisering til intervalkolecystektomi.

c) Samtlige indlæggelser relateret til behandling af kolecystitis.

d) ≥ 3 døgn symptomer på akut kolecystitis.

RCT'er [6, 16-18] fandt signifikant afkortet samlet indlæggelsestid (3-5 dage).

### Laparoskopisk intervalkolecystektomi

Man har ikke i nogen kliniske undersøgelser set på det optimale kirurgiske vindue for laparoskopisk intervalkolecystektomi efter akut kolecystitis. Data fra RCT'er (Tabel 1) viste samlet set, at ca. 15% af patienterne i venteperioden (ofte 6-12 uger) blev opereret tidligere end planlagt med øget konverteringsfrekvens til følge [6, 12, 16, 17]. Årsagen til subakut operation er uklar. På baggrund af litteraturen vil subakut intervaloperation formentlig give højere risiko for konvertering til åben kolecystektomi end tidlig laparoskopisk kolecystektomi med en relativ risiko på 2,40; 95% konfidensinterval: 1,51-3,82 (beregning baseret på data fra fem RCT'er [6, 12, 16, 17, 19]).

### Konservativ behandling med eller uden perkutan drænage

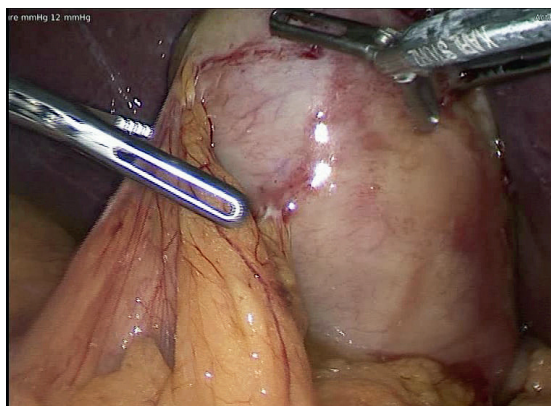
De kliniske operationsresultater efter konservativ behandling (n = 31) vs. laparoskopisk intervalkolecystektomi (n = 33) er bedst undersøgt i ét RCT (n = 64) [3] og i ét epidemiologisk studie (n = 29.818) [4]. Begge studier viste, at ca. en tredjedel af de konservativt behandlede patienter senere fik foretaget kolecystektomi, ligesom der var betydeligt flere genindlæggelser, galdestensrelaterede komplikationer og endog signifikant øget mortalitet ved konservativ behandling [4].

I de nationale rekommandationer [7, 8] anbefaler man, at perkutan abdominaldrænage anvendes selektivt, når særlige patientspecifikke forhold er gældende (f.eks. ved akalkuløs akut kolecystitis hos svært svækkede patienter). Imidlertid har et systematisk review af Winblad *et al* [29] med betydelig heterogenitet af inkluderede studier vist øget mortalitet ved perkutan abdominaldrænage.

### DISKUSSION

På baggrund af denne litteraturgennemgang synes der ikke at være øget risiko for konvertering til åben operation, komplikationer eller afgørende længere operationstid ved at udvide grænsen for tidlig laparoskopisk kolecystektomi fra fire til syv dage efter symptomdebut af akut kolecystitis. Sammenlignet med intervalkolecystektomi vil gevinsten således være reduktion af længden af det samlede indlæggelsesforløb.

Den tilgængelige litteratur på området er præget af små RCT'er af relativt ringe til moderat metodologisk kvalitet og muliggør derfor ikke definitive konklusioner om fordele og ulemper ved operation syv dage efter symptomdebut. Alligevel hviler konklusionen om at udvide det kirurgiske vindue til syv dage på et betydeligt tungere videnskabeligt fundament end de nationale rekommandationer fra 2002 og 2006 (referenceprogram



Akut kolecystitis set perioperativt ved laparoskopisk kolecystektomi.

for behandling af patienter med galdestenssygdomme [7, 8]) om et firedages kirurgisk vindue. Evidensen for de nationale anbefalinger var kun baseret på ét RCT, ét prospektivt og to retrospektive ukontrollerede undersøgelser, og firedagesanbefalingen læner sig derfor op ad et arbitrært valg. I alle nuværende tilgængelige RCT'er udføres laparoskopisk kolecystektomi fra symptomdebut og op til 3-4 dages eller op til syv dages symptomvarighed (mediane antal dage skønnes at være 2-4). Det er uklart, hvor mange patienter der reelt havde en lang anamnese på maksimalt 3-4 dage eller maksimalt syv dage før kolecystektomi.

Endvidere havde ingen af de nærværende RCT'er en konservativt behandlet kontrolgruppe, hvilket kan have påvirket gevinsten af et afkortet antal indlæggelsesdage.

Galdevejslæsioner forekommer i 0,4-0,7% af laparoskopiske kolecystektomier [30]. Ingen af de 12 nævnte RCT'er havde statistisk power til at kunne registrere en forskel i galdevejslæsioner mellem tidlig operation og intervaloperation, og det nødvendige patientantal anslås til ca.  $2 \times 25.000$  patienter i et RCT [5].

I en norsk RCT [3] blev 64 patienter med akut kolecystitis randomiseret til konservativ behandling (n = 31) eller intervalkolecystektomi (n = 33). I studiet anvendte man en stringent definition på akut kolecystitis og havde et veldefineret primært outcome, men manglede en reel powerberegning. Den konservativt behandlede gruppe havde i løbet af den femårige opfølgingsperiode signifikant flere genindlæggelser forårsaget af smerter eller galdestensrelaterede komplikationer end de øvrige patienter (36% mod 19%), og 30% blev kolecystektomeret, uden at forfatterne anførte risikofaktorer for *crossover* til operation. I et amerikansk observationelt studie [4] med en opfølgingsperiode på to år på en kohorte (n = 29.818) af patienter over 66 år fandt man ved primært konservativ behandling af akut kolecystitis, at risikoen for senere kolecystektomi var 27%, og der var signifikant øget genindlæggelsesfrekvens grundet galdestensrelaterede gener på 38% samt signifikant øget to årsmortalitet. Begge studier [3, 4]

tyder på, at kolecystektomi er en overlegen behandlingsstrategi frem for konservativ behandling af akut kolecystitis.

På trods af de nu mange RCT'er er der stadig behov for store veltilrettelagte RCT'er til endelig afklaring af det optimale vindue for både tidlig og sen intervallaparoskopisk kolecystektomi ved behandling af akut kolecystitis. I fremtidige undersøgelser kunne man med fordel stratificere patienterne efter operationstidspunkt på f.eks. 0-3, 4-7, og 8-10 dage efter symptomdebut. Gennemførelse af et RCT med et nødvendigt patientantal på mange tusinde patienter til analyse af komplikationer er urealistisk. Alternativet må nødvendigvis derfor være store nationale epidemiologiske undersøgelser med datakilder fra de nationale databaser koblet med kliniske informationer fra patientjournaler/epikriser. Det konkluderes, at guldstandard til behandling af akut kolecystitis fortsat er laparoskopisk kolecystektomi. På baggrund af opdateret evidens siden 2002 kan man øge tidspunktet for laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis fra fire til syv dage efter symptomdebut formentlig uden at øge patientrisikoen. Der synes at være behov for en revision af de nationale retningslinjer. Ved store epidemiologiske kontrollerede *propensity*-justerede studier med klare definitioner på akut kolecystitis og symptomvarighed vil man endeligt kunne supplere (eller revidere) de nugældende anbefalinger.

**KORRESPONDANCE:** Aske Mathias Bohm. E-mail: aske.bohm@gmail.com

**ANTAGET:** 30. januar 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 2. april 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** Laura Katrine Buskov, Radiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, takkes for ultralydbilledet af akut kolecystitis.

#### LITTERATUR

- Rasmussen M, Schulze S, Bisgaard T. Begrænset evidens for bedste behandling af ukompliceret galdestenssygdom. *Ugeskr Læger* 2016; 177:V08150693.
- Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. Determinants for gallstone formation – a new data cohort study and a systematic review with meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1239-48.
- Vetthuis M, Søreide O, Nesvik I et al. Acute cholecystitis: delayed surgery or observation. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:985-90.
- Riiall TS, Zhang D, Townsend CM et al. Failure to perform cholecystectomy for acute cholecystitis in elderly patients is associated with increased morbidity, mortality, and cost. *J Am Coll Surg* 2010;210:668-79.
- Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD005440.
- Lo CM, Liu CL, Fan ST et al. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg* 1998;227:461-7.
- Referenceprogram for behandling af patienter med galdestenssygdom. Sekretariatet for Referenceprogrammer, 2002.
- Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for behandling af patienter med galdestenssygdomme, 2006. [www.sst.dk/~/media/03336A7613F0497E9E6D4D8875B91660.ashx](http://www.sst.dk/~/media/03336A7613F0497E9E6D4D8875B91660.ashx) (2. nov 2017).
- Gul R, Dar RA, Sheikh RA et al. Comparison of early and delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: experience from a single center. *North Am J Med Sci* 2013;5:414-8.
- Verma S, Agarwal PN, Bali RS et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial. *Int Sch Res Not* 2013;2013:3.
- Saber A, Hakkam EN. Operative outcome and patient satisfaction in early and delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Minim Invasive Surg* 2014;2014:162643.
- Rajcok M, Bak V, Danihel L et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in treatment of acute cholecystitis. *Bratisl Lek Listy* 2016;117:328-31.
- Bhargava GS, Singh H, Singh J. Early laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: safety and advantages. *Int Surg J* 2016;3:2217-20.
- Khan R, Manzoor S, Aman Z et al. Evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: a prospective randomized study. *KJMS* 2016;9:209.
- Kolla SB, Aggarwal S, Kumar A et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2004;18:1323-7.
- Lai PB, Kwong KH, Leung KL et al. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg* 1998;85:764-7.
- Johansson M, Thune A, Blomqvist A et al. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Gastrointest Surg* 2003;7:642-5.
- Yadav RP, Adhikary S, Agrawal CS et al. A comparative study of early vs. delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Kathmandu Univ Med J KUMJ* 2009;7:16-20.
- Roulin D, Saadi A, Di Mare L et al. Early versus delayed cholecystectomy for acute cholecystitis, are the 72 hours still the rule? *Ann Surg* 2016;264:717-22.
- Cao AM, Eslick GD, Cox MR. Early cholecystectomy is superior to delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2015;19:848-57.
- Wu X-D, Tian X, Liu M-M et al. Meta-analysis comparing early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg* 2015;102:1302-13.
- Zafar SN, Obirieze A, Adesibikan B et al. Optimal time for early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *JAMA Surg* 2015;150:129-36.
- Blohm M, Österberg J, Sandblom G et al. The sooner, the better? The importance of optimal timing of cholecystectomy in acute cholecystitis: data from the national Swedish registry for gallstone surgery, GallRiks. *J Gastrointest Surg* 2017;21:33-40.
- Yokoe M, Takada T, Strasberg SM et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepato Biliary Pancreat Sci* 2013;20:35-46.
- Ozkardeş AB, Tokaç M, Dumlu EG et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective, randomized study. *Int Surg* 2014;99:56-61.
- 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.
- Macafee DL, Humes DJ, Bouliotis G et al. Prospective randomized trial using cost-utility analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder disease. *Br J Surg* 2009;96:1031-40.
- Slim K, Bousquet J, Kwiatkowski F et al. Analysis of randomized controlled trials in laparoscopic surgery. *Br J Surg* 1997;84:610-4.
- Winblad A, Gullstrand P, Svanvik J et al. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. *HPB* 2009; 11:183-93.
- Thurley PD, Dhingra R. Laparoscopic cholecystectomy: postoperative imaging. *Am J Roentgenol* 2008;191:794-801.