

# Randomiserad fas 2 studie jämförande perkutan gallblåsepunktion och aspiration med inläggning av cholecystostomidrän vid behandlingen av akut cholecystit

## Bakgrund:

Akut cholecystit är en vanlig akutkirurgisk diagnos. Oftast beror akut cholecystit på att en gallsten obstruerar avflödet från gallblåsan, vilket ger upphov till en akut tryckstegring. Detta leder till inflammation i gallblåseväggen, ökad sekretion från gallblåseepitelet, fortsatt tryckstegring i gallblåsan och smärta. Således har en ond cirkel inträtt som teoretiskt och praktiskt kan hanteras på olika sätt. Behandlingsalternativen avgörs bl.a. av den kliniska bilden, av patientens övriga diagnoser och av längden på den aktuella anamnesen. Flera studier har visat att akut operation är att föredra på patienter som inte uppvisar en påtagligt ökad operations/anestisirisk, samt hos dem som har en kortare anamnes [1-6]. Många gånger uppstår emellertid svårigheter med att utföra en akut operation, vilket antingen kan bero på sjukdomen i sig, patientens komorbiditet eller yttre faktorer. I sådana fall behandlas cholecystiten konservativt, vilket innebär av en kombination av smärtstillning, dietbegränsningar och antibiotikabehandling.

I de fall en akut cholecystit behandlas konservativt finns andra metoder för att påskynda läkningen. För att åstadkomma tryckavlastning, och därmed bryta den ovan beskrivna onda cirkeln, kan ett gallblåsedränage (cholecystostomi) läggas in ultraljudslett. Ett sådant drän får i vanliga fall ligga kvar mellan 10 och 14 dagar. Detta har visat sig vara ett säkert alternativ vid behandling av svårare gallblåseinfektion hos patienter med förhöjd risk för operation och anestesi [7]. Problemet med ett motsvarande gallblåsedränage är att det oftast leder till en förlängd sjukhusvistelse och till ökade vårdinsatser [8]. För att undvika dessa olägenheter men ändå påskynda läkningen behövs har andra behandlingsmetoder prövats. Det finns studier som visat att det går att med ultraljuds ledd teknik punktera och aspirera innehållet i gallblåsan utan att lägga in ett temporärt dränage [9-12]. Punktionen med aspiration ger den eftersträvade omedelbara trycksänkningen som följs av en snabb regress av cholecystiten, men ibland kan punktionen behöva upprepas för att nå tillräckligt resultat. Sannolikt leder denna momentana tryckminskning också till att den sten som suttit intryckt i gallblåsehalsen blir mer mobil och ändrar sitt blockerande läge i gallblåsehalsen, vilket öppnar upp passagen till ductus cysticus.

I en första pilotstudie har vi visat att perkutan gallaspiration förefaller vara en säker metod och inte verkar vara kopplad till någon stor risk för blödningar eller galläckage. För att nu ytterligare öka det vetenskapliga bevisvärdet för att gallaspiration leder till ett snabbare tillfrisknande än den etablerade tekniken med inläggning av gallblåsedrän planerar vi en dubbelblind randomiserad fas 2 studie med behov av smärtstillning inom 24 timmar efter åtgärden som primär utfalls variabel

## Material och metod:

### Inklusionskriterier:

Patienter med akut cholecystit som av kliniska skäl ej anses lämpliga att genomgå en akut operation, dvs. på grund av svår co-morbiditet eller lång anamnes.

Tecken till terapivikt vid antibiotikabehandling, dvs något av nedanstående:

- Lokal peritonit
- Feber, stigande CRP eller progress av symptom efter ett dygns antibiotikabehandling

**Exklusionskriterier:** emfysematös cholecystit, gallblåseperforation, misstänkt malignitet, levercirrhos, portal hypertension, ascites, gallstenspankreatit, misstanke om choledokuskonkrement,

.

**Primärt utfallsmått:** Smärtstillning med morfin inom 24 timmar efter den primära åtgärden

### Sekundära utfallsmått:

- Smärta skattad på en VAS-skala
- Illamående skattad på en femgradig skala
- Re-interventioner
- Feber
- CRP
- LPK
- Vårdtid
- Komplikationer

### Beräkning av populationsstorlek

Med antagandet att behovet av morfin första dygnet förväntas vara 20 mg för dränggruppen och 10 mg för aspirationsgruppen och standarddeviationen vara 10 mg i båda grupperna, krävs minst 16 patienter i vardera gruppen för att nå 80% sannolikhet att kunna detektera en signifikant skillnad med 95 % sannolikhet. För att kompensera för eventuellt bortfall kommer vi att inkludera totalt 40 patienter.

### Diagnostiska kriterier för cholecystit enligt Tokyo-klassifikationen

**A:** lokala tecken till inflammation

1. Positivt Murphys tecken.

2. Palpömhets/palpöm resistens under höger arcus

**B:** Systemiska tecken till inflammation;

1. Feber.
2. Förhöjt CRP.
3. Förhöjt LPK

**C:** Röntgenologiska fynd överensstämmande med cholecystit

Definitiv diagnos föreligger när en av A och en av B finns och konfirmeras av C.

### **Röntgenologiska fynd överensstämmande med cholecystit**

**Ultraljud:**

- Sonografisk Murphy`s sign dvs. smärta då ultraljudsproben pressas under höger arcus.
- Förtjockad gallblåsevägg >4mm om avsaknad av kronisk leversjukdom, ascites eller hö-kammarsvikt.
- Förstorad gallblåsa, långa axeln diameter > 8 cm och korta axeln diameter > 4 cm.
- "Inkilade" gallstenar, debris eko, pericholecystisk vätskeansamling.
- Sonolucet lager i gallblåseväggen, tvärstrimmiga intramurala "lucencies" och doppler signal.

**Datortomografi:**

- Förtjockad gallblåsevägg.
- Pericholecystisk vätskeansamling.
- Förstorad gallblåsa.
- Linjära högdensitets områden i pericholecystiska fettvävnaden.

### **Cholecystitens svårighetsgrad enligt Tokyo-klassifikationen**

1. Mild cholecystit: Akut cholecystit som inte uppfyller kriterier för måttlig eller svår cholecystit. Ingen organdysfunktion.
2. Måttlig cholecystit: Ett eller flera av följande kriterier skall vara uppfyllda.
  - LPK > 18  $10^9/L$
  - Palpabel ömmande resistens under höger arcus

- Duration > 72 h vid ankomst
  - Tecken till uttalad lokal inflammation med gallperitonit, gallblåseabscess, gangränös cholecystit eller emfysematös cholecystit.
- 3. Svår cholecystit:** Ett eller flera av följande kriterier skall vara uppfyllda.
- Sekundär kardiovaskulär påverkan (hypotension som kräver inotropiskt stöd)
  - Neurologisk påverkan (sänkt medvetandegrad)
  - Respiratorisk påverkan
  - Njurpåverkan (oliguri eller kreatinin > 170 µmol/l)
  - Benmärgspåverkan (tpk < 100 10<sup>9</sup>/L)

### **Svårighetsgrad på interventionsrelaterade komplikationer enligt Dindo-Clavien-klassifikationen.**

1. All avvikelse från det förväntade förloppet som inte kräver farmakologisk eller kirurgisk intervention
2. Komplikation som kräver farmakologisk behandling eller transfusion
3. Komplikation som kräver kirurgisk, endoskopisk eller radiologisk intervention.
4. Livshotande komplikation.
5. Komplikation med dödlig utgång.

### **Komorbidity enligt ASA-klassifikationen.**

**ASA 1:** Frisk patient

**ASA 2:** Patient med lindrig systemsjukdom

**ASA 3:** Patient med allvarlig systemsjukdom

**ASA 4:** Patient med svår systemsjukdom, som utgör ett ständigt hot mot livet

**ASA 5:** Moribund patient, som inte förväntas överleva utan operation

**ASA 6:** Patient, som skall donera organ, efter att hjärndöd diagnostiserats

### **Genomförande**

Innan inklusionen noteras; hur länge patienten haft symptom, cholecystitens svårighetsgrad enligt Tokyo-klassifikationen, CRP, LPK, smärta enligt Visuell Analog skala (VAS) samt komorbiditet enligt ASA-klassifikationen.

Skriftligt och muntligt samtycke om deltagande i studien erhålles. Om patienten accepterar att inkluderas görs randomiseringen genom ett lokalt IT-baserat system. Den ultraljudsledda gallblåseaspirationen respektive dräninläggningen genomförs av en erfaren röntgenläkare. Patienten hålls blindad de första 24 timmarna efter ingreppet, aspirationen eller dräninläggningen görs därför bakom en duk. Om patienten randomiserats till aspiration görs punktionen transhepatiskt med en "mellannål" under lokalbedövning. I samband med punktionen tas prov från den aspirerade gallan för odling och för att spara i en biobank för senare analys. Ifall det ej går att aspirera galla med en mindre nål kommer man vid samma punktionstillfälle försöka med en större. Med ultraljud görs även uppskattning av gallblåsevolymen före och efter aspirationen. Mängden galla, förekomst av stenar, väggförtjockning och anatomiska läge noteras. Den galla som aspireras fylls i en påse som kopplas till ett "sham"drän som läggs under ett förband på patientens mage. Patienten får efteråt skatta smärtan i samband med ingreppet på en VAS-skala.

Under det första dygnet efter åtgärden ges Paracetamol 1 g x 4. Dessutom ges morfin peroralt i den dos patienten själv begär.

Ett dygn efter ingreppet skattas smärtan på en vas skala och illamåendet på en femgradig skala. När patienten gjort skattningen efter ett dygn bryts blindningen och förbandet tas bort.

Efter ingreppet registreras dagligen kroppstemperatur, CRP, LPK, illamående och smärta. Komplikationer kommer att värderas enligt Clavien-Dindo-klassifikationen där bl.a. terapivikt i form av läckage, behov av gallblåsedrän eller operation noteras. Ifall patienten inte förbättras efter första punktionen kommer en ny aspiration att genomföras.

Om patienten randomiseras till cholecystostomidrän lämnas dränet öppet tills gallflödet understiger 20 ml per dygn. Dränet stängs därefter och får sitta tills patienten inte längre har symptom av sin cholecystit, dock minst 10 dagar. Innan dränet dras görs en antegrad cholecystografi via dränet för att kontrollera att det finns avflöde till ductus cysticus.

## **Betydelse**

Målet med studien är i första hand att undersöka om perkutan gallaspiration är en metod som kan användas som alternativ till cholecystostomidrän. Om studien skulle visa att aspiration leder till en snabbare regress av smärtan än cholecystostomidrän är det nödvändigt att studien följas av en betydligt större studie (fas 3) med målsättning att undersöka teknikernas kostnadseffektivitet och kompletta säkerhets profiler. Det senare undersöks i form av risk för gallläckage, blödning, behov av akut operation eller andra mer sällsynta komplikationer och andra möjliga biverkningar. Det behövs också studier med tillräckligt statistiskt underlag för att definiera ex. optimala tidpunkten för avveckling av cholecystostomidrän och även recidivrisken. Först därefter kommer ett tillräckligt

vetenskapligt underlag att finnas för att avgöra om gallaspiration (en eller flera) är en tillräckligt säker metod för att kunna introduceras i klinisk rutin vid behandling av akut cholecystit.

## Referenser

1. Blohm M, Österberg J, Sandblom G, Lundell L, Hedberg M, Enochsson L The sooner, the better? The importance of optimal timing of cholecystectomy in acute cholecystitis. Data from the National Swedish Registry for Gallstone Surgery, GallRiks. *Journal of Gastrointestinal Surgery* (Epub in head of press).
2. Gurusamy KS, Davidson C, Glud C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD005440.
3. Gutt CN, Encke J, Koninger J, Harnoss JC, Weigand K, Kipfmuller K, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg*. 2013;258(3):385-93.
4. Roulin D, Saadi A, Di Mare L, Demartines N, Halkic N. Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis, Are the 72 hours Still the Rule?: A Randomized Trial. *Ann Surg*. 2016.
5. Lai PB, Kwong KH, Leung KL, Kwok SP, Chan AC, Chung SC, et al. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg*. 1998;85(6):764-7.
6. de Mestral C, Rotstein OD, Laupacis A, Hoch JS, Zagorski B, Alali AS, et al. Comparative operative outcomes of early and delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: a population-based propensity score analysis. *Ann Surg*. 2014;259(1):10-5
7. Popowicz A, Lundell L, Gerber P, Gustafsson U, Pieniowski E, Sinabulya H, Sjö Dahl K, Tsekrekos A, Sandblom G. Cholecystostomy as Bridge to Surgery and as Definitive Treatment or Acute Cholecystectomy in Patients with Acute Cholecystitis, *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2016 (2016),
8. Pieniowski E, Popowicz A, Lundell L, Gerber P, Gustafsson U, Sinabulya H, Sjö Dahl K, Tsekrekos A, Sandblom G. Early versus Delayed Surgery for Acute Cholecystitis as an Applied Treatment Strategy When Assessed in a Population-Based Cohort. *Dig Surg*. 2014 Jul 12;31(3):169-176.
9. Komatsu S, Tsuchida S, Tsukamoto T, Wakahara T, Ashitani H, Ueno N, Toyokawa A, Watanabe A, Sugahara A, Mukai H. Current role of percutaneous transhepatic

gallbladder aspiration: from palliative to curative management for acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016 Aug 31. doi: 10.1002/jhbp.394. [Epub ahead of print]

10. Haas I, Lahat E, Griton Y, Shmulevsky P, Shichman S, Elad G, Kammar C, Yaslovich O, Kendror S, Ben-Ari A, Paran H. Percutaneous aspiration of the gall bladder for the treatment of acute cholecystitis: a prospective study. *Surg Endosc.* 2016 May;30(5):1948-51.
11. Komatsu S, Tsukamoto T, Iwasaki T, Toyokawa A, Hasegawa Y, Tsuchida S, Takahashi T, Takebe A, Wakahara T, Watanabe A, Sugahara A, Mukai H. Role of percutaneous transhepatic gallbladder aspiration in the early management of acute cholecystitis. *J Dig Dis.* 2014 Dec;15(12):669-75.
12. Chung JH, Kim SG, Kim YS, Tae JW, Choi HJ, Ko BM, Hong SJ, Moon JH, Lee MS, Kim BS. Clinical usefulness of percutaneous transhepatic gallbladder aspiration in patients with acute calculous cholecystitis. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Mar;47(3):288-90
13. Chopra S, Dodd GD 3rd, Mumbower AL, Chintapalli KN, Schwesinger WH, Sirinek KR, Dorman JP, Rhim H. Treatment of acute cholecystitis in non-critically ill patients at high surgical risk: comparison of clinical outcomes after gallbladder aspiration and after percutaneous cholecystostomy. *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Apr;176(4):1025-31.