

SBU **UTVÄRDERAR** • RAPPORT 297/2019

Åtgärder vid sten i de djupa gallgångarna

En systematisk översikt och utvärdering av
medicinska, ekonomiska, sociala och etiska aspekter

Rapportserie Denna rapport ingår i serien SBU Utvärderar. En allsidig vetenskaplig utvärdering som innefattar systematisk översikt, ekonomiska/hälsoekonomiska analyser samt genomgång av sociala och etiska aspekter. Ämnessakkunniga deltar i arbetet med stöd av medarbetare på SBU, patienter/brukare. Rapporten granskas av oberoende experter. Graden av vetenskaplig tillförlitlighet i de sammanvägda resultaten bedöms på ett systematiskt sätt och rapportens slutsatser godkänns av SBU:s nämnd.

ISSN 1400-1403

Innehållsdeklaration	✓ Utvärdering av etablerad metod ✓ Systematisk litteratursökning ✓ Relevansgranskning ✓ Kvalitetsgranskning ✓ Sammanvägning av resultat ✓ Evidensgradering gjord av SBU - Evidensgradering gjord externt - Baseras på en systematisk litteraturöversikt - Konsensusprocess	✓ Framtagen i samarbete med sakkunniga - Patienter/brukare medverkat ✓ Etiska aspekter ✓ Ekonomiska aspekter ✓ Sociala aspekter ✓ Granskad av SBU:s kvalitets- och prioriteringsgrupp ✓ Granskad av SBU:s vetenskapliga råd ✓ Godkänd av SBU:s nämnd
-----------------------------	--	--

Ämnesord Gallsten, Gallgång, Gallvägar, Kolelitis, Kolangiopankreatografi, Fiberoptisk endoskopi

Utgiven Mars 2019

Giltighetstid Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat

Produktion Grafisk produktion av Åsa Isaksson, SBU. Omslagsfoto: Shutterstock

Diarienummer SBU 2017/58

Citera denna rapport SBU. Åtgärder vid sten i de djupa gallgångarna. En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, ekonomiska, sociala och etiska aspekter. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2019. SBU-rapport nr 297. ISBN 978-91-88437-39-6.

Innehåll

Sammanfattning och slutsatser	7
1 Syfte	13
2 Bakgrund	15
3 Metod för den systematiska utvärderingen	19
Frågor enligt PICO	19
Inklusionskriterier (PICO)	20
Avgränsningar	22
— Studiedesign	22
— Studiestorlek	22
— Språk	22
— Sökperiod	22
Metodik för urval av studier	22
Metodik för bedömning av risk för systematisk snedvridning (bias)	23
Metoder för sammanvägning av resultat	23
Det vetenskapliga underlagets styrka	23
4 Flödesschema ingående studier	25
5 Handläggning av gallstenar i de djupa gallgångarna som upptäcks vid galloperation	27
Laparoskopisk kolecystektomi med intraoperativ endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (LC+ERCP) jämfört med laparoskopisk kolcystektomi med koledokolitotomi (LCBDE)	27
— Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 1a)	27
— Bedömning av sammanvägd effekt	28
Laparoskopisk kolecystektomi med koledokolitotomi (LCBDE) jämfört med laparoskopisk kolcystektomi med transcystisk stenextraktion (LTCBDE)	29
— Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 1b)	29
— Bedömning av sammanvägd effekt	29
— Bedömning av evidensstyrka	30
Handläggning vid inflammation i bukspottkörteln i samband med sten i gallblåsa eller i gallgångar, gallstenspankreatit	30
— Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 1c)	30
— Bedömning av sammanvägd effekt	30
— Bedömning av evidensstyrka	32
Handläggning av inflammation i de djupa gallgångarna, kolangit	32
— Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 1d)	32
— Bedömning av sammanvägd effekt	35
— Bedömning av evidensstyrka	35
Papillotomi och vidgning med ballong med papillotomi	35
— Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 2a)	35
— Bedömning av sammanvägd effekt	35

Papillotomi jämfört med vidgning med ballong	37
— Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 2b)	37
— Bedömning av sammanvägd effekt	37
— Bedömning av evidensstyrka	39
6 Handläggning av påvisade eller misstänkta stenar mindre än 5 mm i de djupa gallgångarna	41
Omedelbar åtgärd eller vänta och se	41
— Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 3)	41
— Bedömning av sammanvägd effekt	42
— Bedömning av evidensstyrka	43
7 Handläggning av patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk	45
Omedelbar kolecystektomi eller vänta och se	45
— Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 4)	45
— Bedömning av sammanvägd effekt	45
8 Hälsoekonomiska aspekter	47
Beslutsproblem	47
Resultat av den systematiska översikten	47
— Flödesschema ingående studier (Figur 8.1)	47
Analys av kostnader	48
— Metod	48
Resultat	51
— Kostnader för stenextraktion av olika slag vid kolecystektomi	51
Diskussion	53
— Vad är kostnaden för de olika alternativen för att ta bort gallsten i de djupa gallgångarna?	53
— Metoddiskussion	54
9 Etiska och sociala aspekter	55
Åtgärdens påverkan på hälsa	55
— Hälsa	55
— Kunskapsluckor	55
— Svårighetsgrad	56
— Sammanfattning av åtgärdens risk- eller nyttaprofil	56
Åtgärdens förenlighet med etiska värden	56
— Jämlikhet och rättvisa	56
— Autonomi och integritet	57
— Kostnadseffektivitet	57
— Sammanfattning av åtgärdens förenlighet med gällande etiska värden	57
Strukturella faktorer med etiska implikationer	58
— Resurser och organisation	58
— Professionella värderingar	58
— Särintressen	58
Långsiktiga konsekvenser	58
— Långsiktiga konsekvenser	58
Sammanfattning av de etiska frågorna	59

10 Diskussion	61
Handläggning av gallstenar i de djupa gallgångarna upptäckta vid galloperation	61
11 Metodfrågor	65
Jämförelser med resultat från andra översikter	66
— "Hur ska gallstenar i de djupa gallgångarna som hittas vid en galloperation handläggas?"	66
— "Är det bättre att lämna gallblåsan än att ta bort den om man gjort en papillotomi och tagit ut sten i de djupa gallgångarna hos patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk"?	67
12 Överväganden för forskning, policy och praktik	69
13 Projektgrupp, externa granskare, råd och nämnd	71
Projektgrupp	71
— Sakkunniga	71
— SBU	71
Externa granskare	72
Bindningar och jäv	72
SBU:s vetenskapliga råd – Eira	72
SBU:s nämnd	73
14 Ordförklaringar och förkortningar	75
15 Referenser	79
Bilaga 1 Sökstrategier	tillgänglig på www.sbu.se/297
Bilaga 2 Exkluderade studier	tillgänglig på www.sbu.se/297
Bilaga 3 Studier med låg metodologisk kvalitet	tillgänglig på www.sbu.se/297
Bilaga 4 Granskningsmallar	tillgänglig på www.sbu.se/297
Bilaga 5 Tabeller över beskrivning av ingående studier (de engelska tabellerna)	tillgänglig på www.sbu.se/297

Sammanfattning och slutsatser

Omkring 13 000 patienter opereras varje år på grund av gallsten eller gallblåse-inflammation. Vid operationen finner man sten i de djupa gallgångarna hos drygt en av tio patienter. Syftet med att ta bort sten i de djupa gallgångarna är att förebygga komplikationer till följd av ett hinder i gallflödet.

Slutsatser

- ▶ Om bukspottkörteln är akut inflammerad kan det vara bättre att tidigt avlägsna sten i gallgångarna, eftersom komplikationer och återinläggningar då möjligen blir färre.
- ▶ Det finns ingen forskning som tydligt visar om det är bättre att åtgärda sten direkt, eller att göra det i ett senare skede, för patienter som också har gallgångsinflammation. Observationsstudier antyder att det blir färre komplikationer vid tidig åtgärd, men i dessa studier varierar orsaken till gallgångsinflammation, och kunskapsläget är därför osäkert.
- ▶ De operationsmetoder som idag används mest, endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) och transcystisk stenextraktion, båda kombinerade med laparoskopisk kolcystektomi, verkar ge bättre resultat än en metod (laparoskopisk koledokolitotomi) som inte längre används i Sverige. De vanligast förekommande metoderna avlägsnar sten i de djupa gallgångarna troligen minst lika effektivt, och möjligen med färre komplikationer. Det saknas studier som jämför de gängse operationsmetodernas effekter. Kostnaden för dessa metoder skiljer sig något åt.

- ▶ Att lägga till vidgning med ballong när man kirurgiskt förstorar gallgångens öppning i tolvfingertarmen minskar troligen behovet av mekanisk sönderdelning av stenarna, särskilt vid stenar större än 15 mm. Tillägget av vidgning med ballong innebär en viss merkostnad.
- ▶ För patienter med misstänkta eller påvisade små stenar (mindre än 5 mm) saknas det studier som visar om det är bäst att åtgärda detta direkt eller att avvakta. I en betydande andel av fallen försvinner små stenar spontant. Samtidigt tyder data från det svenska kvalitetsregistret för gallstenskirurgi på att risken för problem från de djupa gallgångarna kan vara högre när man har avvaktat med åtgärd.
- ▶ För patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk, går det inte att avgöra om det är en fördel att ta bort gallblåsan samtidigt som sten i de djupa gallgångarna avlägsnas. Det vetenskapliga underlaget räcker inte.

Etik

Det sätt som man idag handlägger stenar i de djupa gallgångarna bedöms inte vara förknippat med någon etisk problematik.

Syfte

Att belysa det vetenskapliga underlaget för hur stenar i de djupa gallgångarna, som upptäcks vid galloperation, bäst ska handläggas utifrån följande frågeställningar:

1. Hur ska gallstenar i de djupa gallgångarna, med eller utan pågående inflammation i bukspottkörteln och eller gallgångarna, handläggas?
2. Hur ska Papilla Vateri vidgas vid en endoskopisk retrograd kolangio-pankreatikografi (ERCP)?
3. Kan små stenar (mindre än 5 mm) lämnas för att avgå spontant?
4. Kan man lämna gallblåsan om man tagit ut sten/stenar från de djupa gallgångarna hos patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk?

Vad tillför denna utvärdering?

Mycket av den kunskap som rapporten belyser är redan känd men har nu underbyggts med en systematisk genomgång av litteraturen. Rapporten kan tjäna som underlag för framtida behandlingsrekommendationer, till exempel i ett nationellt vårdprogram.

Bakgrund

Det finns skillnader i handläggningen av patienter med sten i de djupa gallgångarna som upptäcks vid galloperation i Sverige. På initiativ av Svensk Kirurgisk Förening tillsammans med Svensk Förening för Övre Abdominell Kirurgi och Svensk Förening för Innovativ Kirurgisk Teknologi har SBU gjort en systematisk genomgång av det vetenskapliga underlaget för behandling av sten i de djupa gallgångarna.

Gallsten som sitter i de djupa gallgångarna och som upptäcks i samband med galloperation handläggs idag på olika sätt. Stenen kan tas bort vid galloperation med titthål genom att 1) plocka bort stenen genom gallgångens mynning i tolvfingertarmen via ett böjligt instrument som förs ner via mun och magsäck (ERCP), 2) plocka bort stenen via den gallgång som leder från gallblåsan till den djupa gallgången (transcystisk stenextraktion), 3) öppna de djupa gallgångarna via bukhålan, 4) spola bort stenen med koksalt eller på annat sätt försöka lossa stenen så att den tar sig ut i tolvfingertarmen av sig själv.

Sten eller annat hinder i gallgångarna kan, förutom vid galloperation, ibland upptäckas på grund av påverkan på leverfunktionen och gulsot samt också som orsak till allvarliga komplikationer som inflammation i gallgångarna eller i bukspottkörteln. SBU har utvärderat metodernas medicinska nytta, risker, kostnader och etiska aspekter.

Metod

Sedvanlig SBU-metodik har använts för sökning, urval, relevans- och kvalitetsgranskning av den kliniska och hälsoekonomiska litteraturen (se SBU:s metodbok, <http://www.sbu.se/handbok>). Hälsoekonomiskt har en budgetpåverkansanalys gjorts. Resultatet har bedömts enligt GRADE. De etiska och sociala aspekterna har bedömts enligt SBU:s etiska arbetsmodell (se SBU:s metodbok, <http://www.sbu.se/handbok>). Praxis har kartlagts med hjälp av data från det nationella kvalitetsregistret GallRiks.

Rapporten har använt randomiserade kontrollerade studier (RCT) och på andra sätt kontrollerade studier för att belysa effekten vid de olika frågeställningarna. Vidare har nyligen publicerade systematiska översikter bedömts. Beroende på underlagets art har olika metoder använts för sammanvägning; egen metaanalys, kommentar till befintliga översikter och narrativ beskrivning.

Huvudresultat

Vid akut bukspottkörtelinflammation beroende på gallsten ger en tidig åtgärd med ERCP, med avlastning av ett avflödes hinder, mindre risk för vidare komplikationer än om man åtgärdar i ett senare skede. Resultatet bedöms ha en låg tillförlitlighet. Vid akut gallgångsinflammation kan också tidig åtgärd ge färre

komplikationer men den vetenskapliga grunden för detta är svag då studierna är för olika för att göra en formell sammanvägning. Bland annat varierar orsaken till gallgångsinflammation i dessa studier och kunskapsläget är därför osäkert.

Det finns inga studier som direkt jämför åtgärderna, endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) och transcystisk stenextraktion, som båda görs i anslutning till den primära galloperationen och som idag används mest i Sverige för att avlägsna sten i de djupa gallgångarna. Den metod som dessa åtgärder jämförts med i litteraturen, laparoskopisk koledokolitotomi, används inte i Sverige. I metaanalyser ger de använda metoderna samma stenfrihet som laparoskopisk koledokolitotomi men med färre komplikationer. Resultaten i metaanalyserna bedöms ha en måttlig till låg tillförlitlighet. ERCP och transcystisk stenextraktion är dock inte helt utbytbara då stora stenar och stenar belägna ovanför inflödet av gallgången från gallblåsan i den djupa gallgången inte lämpar sig för transcystisk åtgärd. ERCP tillsammans med en laparoskopisk kolecystektomi beräknas vara cirka 12 000 kronor dyrare än en transcystisk åtgärd. På grund av faktorer som inte kan kvantifieras kan man anta att skillnaden är överskattad.

Vid ERCP måste Papilla Vateri vidgas för att man från tolvfingertarmen ska kunna komma in i gallgången och åtgärda en sten. Om man först skär upp papillen (papillotomi) och sedan vidgar med en ballong minskar behovet av att mekaniskt ta sönder stenen i mindre bitar för att kunna ta ut den, jämfört med om man bara gör en papillotomi. Detta gäller särskilt vid stenar som är 15 mm eller större. Resultatet bedöms ha en måttlig tillförlitlighet. Kombinationen av metoderna blir något dyrare än om man bara gör en papillotomi. Att bara göra en papillotomi är jämförbart med att bara göra en vidgning med ballong.

Små defekter i kontrasten vid en intraoperativ kolangiografi försvinner spontant i 20–60 procent av fallen. För dessa patienter är en omedelbar åtgärd onödig och man hade kunnat vänta och se. Dock har man i en stor registerstudie visat att risken för komplikationer är högre i gruppen som väntar och ser. Den tillgängliga litteraturen medger inte en formell sammanvägning och avvägning mellan nytta och skada.

Det går inte att bedöma om det är någon skillnad i risken för efterföljande komplikationer hos patienter med stor hälsorisk om gallblåsan tas bort direkt eller om den lämnas kvar när sten i de djupa gallgångarna åtgärdas. Resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet.

Diskussion

I översikten har metoden för sammanvägning av data anpassats till den kvalitet som den identifierade litteraturen bedömts ha. För några frågeställningar har SBU gjort egna metaanalyser. Flera systematiska översikter av randomiserade kontrollerade studier har bedömts vara användbara och data från de ingående metaanalyserna har då använts och kommenterats. Slutligen har två berättande

narrativa sammanställningar gjorts där litteraturen inte har bedömts medge en formell sammanvägning.

Handläggning av gallstenar i de djupa gallgångarna som upptäcks vid galloperation

Ett flertal metoder används i olika utsträckning i Sverige. Vanligast är ERCP före eller efter en kolecystektomi. Det senare alternativet används mest och ökar i användning. Transcystisk operation görs också. Även olika typer av manipulationer som inte är ERCP eller transcystisk extraktion används. Det kan vara spolning, nedläggande av någon form av ledare, etc. Traditionella öppna operationer och öppnande av en djup gallgång för att ta ut en sten vid laparoskopisk operation har man gradvis slutat att göra under de senaste tio åren. Situationen ser annorlunda ut internationellt och i litteraturen har övervägande flertalet randomiserade studier laparoskopi med koledokolitotomi som jämförelse. ERCP i anslutning till kolecystektomi och transcystisk åtgärd är båda likvärdiga eller bättre än laparoskopi med koledokolitotomi för att åstadkomma stenfrihet och ger också färre komplikationer. Detta grundar sig på randomiserade studier i metaanalyser av god kvalitet. Det finns dock inga direkt jämförande studier mellan ERCP och transcystisk stenextraktion som är huvudalternativen vid kolecystektomi idag i Sverige.

Det har inte gått att identifiera några jämförelser med spolning, inläggning av ledare, etc.

Vid bukspottkörtelinflammation i samband med gallsten och vid gallgångsinflammation, ser man i SBU:s systematiska översikt resultat som tyder på att tidig åtgärd ger färre komplikationer jämfört med åtgärd i ett senare skede. Det vetenskapliga underlaget för detta är väl grundat för gallstensrelaterad bukspottkörtelinflammation. För tidig åtgärd vid gallgångsinflammation ses samma sak men det är mindre väl underbyggt, beroende på att man i studierna blandat orsakerna till gallgångsinflammationen och inte alltid särredovisat gallgångsinflammation med anknytning till gallsten. Vid båda tillstånden förutsätter en tidig åtgärd att patientens allmäntillstånd är sådant att man kan operera.

Metoder för att vidga Papilla Vateri vid ERCP

Det finns två metoder att vidga Papilla Vateri vid ERCP, dels vidgning med ballong, dels en papillotomi som innebär att man med diatermi (elektricitet) skär upp papillen. Båda görs via det endoskop som används vid ERCP. Vid större stenar kan man kombinera dessa två metoder på så sätt att man börjar med en papillotomi och sedan vidgar med ballong för att därigenom öka möjligheten att ta ut stenen.

En kombination av papillotomi och vidgning med ballong jämfört med enbart papillotomi ger färre komplikationer, och vid större stenar mindre behov av att mekaniskt behöva sönderdela stenarna. Man använder två ”instrument” vilket gör att materialkostnaden är högre, men det uppvägs antagligen av färre komplikationer och mindre behov av sönderdelning av stenarna.

Enbart papillotomi och vidgning med ballong är likvärdiga.

Handläggning av påvisade eller misstänkta stenar mindre än 5 mm i gallgångarna

Den litteratur som identifierats är inte enhetlig. Definitionen av vad som är en liten sten varierar liksom metoderna att verifiera diagnos och att mäta storlek på stenen. Sättet att följa upp är också olika. Någon formell sammanvägning har därför inte gjorts.

I studierna är det en betydande andel av misstänkta eller påvisade små stenar som förvunnit vid uppföljande undersökning. Om man gjort en intraoperativ kolangiografi kan en okänd andel av det man tror är stenar vara luftblåsor som kommit in i gallgångarna i samband med undersökningen. Även i de undersökningar där man säkerställt att det är en sten eller stenar med till exempel MRCP, försvinner en betydande andel av de små stenarna spontant. Att åtgärda alla små stenar eller defekter i kontrasten vid en intraoperativ kolangiografi innebär därför att man överbehandlar en del av patienterna med viss risk för komplikationer. Om man inte åtgärdar och stenen blir kvar ökar dock risken för komplikationer, särskilt vid större stenar och man kommer att tvingas till ett ingrepp som blir sekundärt till den ursprungliga galloperationen. Det finns heller inget som förutsäger vilka stenar som inte kommer att avgå spontant.

Handläggning av patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk

Vid ingrepp på patienter, för vilka en operation kan medföra en stor hälsorisk, vill man vanligen begränsa ingreppet till det som är absolut nödvändigt. Ofta tar man också bort gallblåsan i samband med att sten i gallgångarna avlägsnas. Att också ta bort gallblåsan kan innebära en belastning för en patient för vilken en operation kan medföra en stor hälsorisk och man kan därför överväga att lämna gallblåsan. I rapportens metaanalys fann man dock ingen statistiskt säkerställd skillnad av risken för framtida komplikationer, nya ingrepp, etc. om gallblåsan lämnades eller togs bort. Det finns data som antyder att risken för framtida komplikationer är mindre om det inte finns en sten i gallblåsan men dessa fall torde inte vara så vanliga.

1 Syfte

Gallstensbesvär är en folksjukdom. En stor andel av befolkningen, dock oklart hur stor, kan antas ha gallsten men många har inga eller mycket milda symtom.

Behandling av gallstenssjukdom utgör en stor del av den svenska hälso- och sjukvården och avsevärda resurser går åt för att ta hand om patienterna. Totalt opereras årligen i Sverige omkring 13 000 patienter med kolecystektomi, det vill säga att gallblåsan opereras bort. Vid cirka 10 procent av dessa ingrepp hittar man under pågående operation en sten i de djupa gallgångarna [1]. Det är vanligare hos dem med akut gallblåseinflammation än hos dem som enbart haft gallstenssmärtor.

Syftet med denna rapport är att bedöma det vetenskapliga underlaget för åtgärder vid sten i de djupa gallgångarna.

Frågeställningarna som ska belysas ur medicinskt, hälsoekonomiskt, etiskt och socialt perspektiv är:

1. Hur ska gallstenar i de djupa gallgångarna, med eller utan pågående inflammation i bukspottkörteln eller gallgångarna, handläggas?
2. Hur ska Papilla Vateri vidgas vid en endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP)?
3. Kan små stenar (<5 mm) lämnas för att avgå av sig självt?
4. Kan man lämna gallblåsan om man tagit ut sten/stenar från de djupa gallgångarna hos patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk?

Målgrupper för denna systematiska översikt är i första hand kirurger, gastroenterologer, anestesiloger och radiologer.

2 Bakgrund

Behandling av gallstenssjukdom varierar i landet. Gallstenar kan finnas i gallblåsan, enbart i de djupa gallgångarna eller i båda samtidigt.

Det finns skillnader i hur sten i djupa gallgångar och komplikationer till detta handläggs i Sverige. Skillnaderna i praxis avseende exempelvis operationsteknik och tidpunkt för operation kan utläsas i svenskt kvalitetsregister för gallstenskirurgi och endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP) [1].

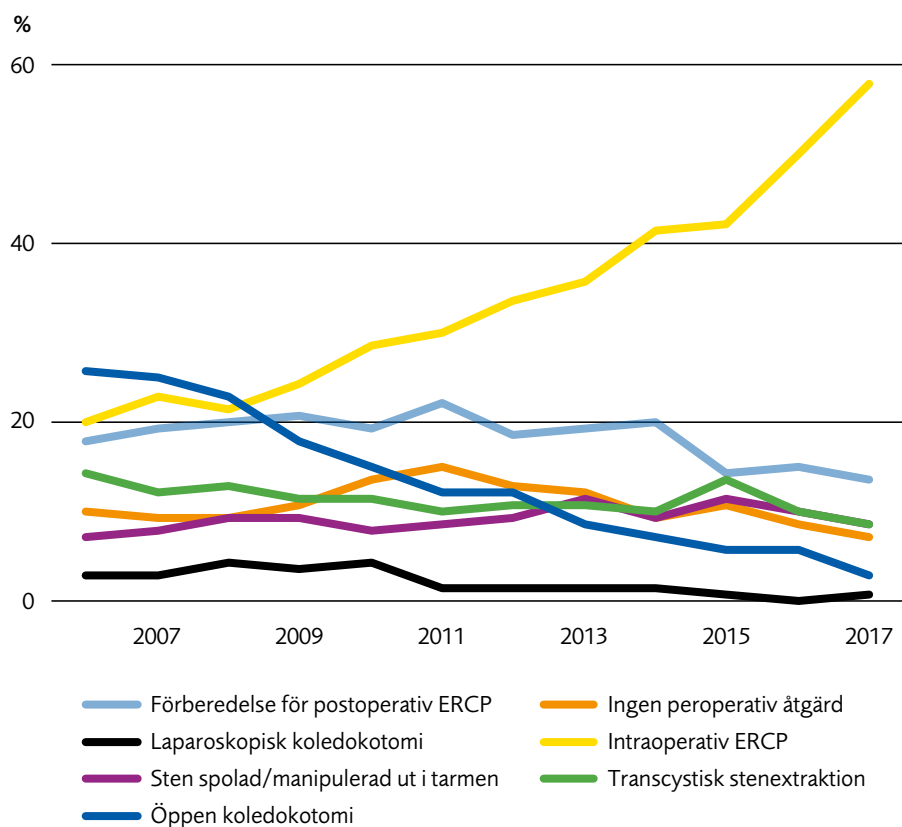
På grund av de skillnader i omhändertagande som finns föreslog Svensk Kirurgisk Förening tillsammans med Svensk Förening för Övre Abdominell Kirurgi och Svensk Förening för Innovativ Kirurgisk Teknologi att SBU skulle göra en systematisk genomgång av det vetenskapliga underlaget för handläggning av sten i djupa gallgångarna. På grund av omfattningen beslutades att dela arbetet i två delar, sten och inflammation i gallblåsan samt sten i de djupa gallgångarna. Det första delarbetet Operation vid besvär av sten i gallblåsan och akut gallblåseinflammation publicerades i december 2016 [2]. En särskild rapport om röntgenundersökning av gallgångarna under pågående galloperation, Intraoperativ kolangiografi vidolecystektomi publicerades i augusti 2018 [3]. I den nu aktuella rapporten görs en systematisk genomgång av det vetenskapliga underlaget för handläggning av sten i de djupa gallgångarna.

Hos de flesta patienter med misstänkt gallsten görs en ultraljudsundersökning av gallblåsan och de djupa gallgångarna som en del av utredningen innan operation. Stenar i de djupa gallgångarna upptäcks dock inte alltid vid en sådan undersökning. Ibland finns indirekta tecken på en sten i de djupa gallgångarna som en vidgning av gallgångarna utanför levern, påverkade leverprover eller både och. I Sverige gör man som regel en röntgenundersökning (intraoperativ kolangiografi) av gallgångarna under galloperationen. Syftet

med denna är att kartlägga gallgångarna för att förebygga eller påvisa skador vid operation samt för att undersöka om det finns gallsten i de djupa gallgångarna. I drygt 10 procent av fallen hittar man gallsten/stenar. Det är vanligare att man hittar sådana gallstenar hos patienter som opereras akut på grund av gallblåse-inflammation än hos de som opereras planerat för enbart gallstenssmärtor. År 2017 fann man sten i de djupa gallgångarna hos strax under 1 700 patienter vid galloperation och i drygt 90 procent av fallen åtgärdades stenen vid den primära operationen [1].

Avsikten med att avlägsna stenar i de djupa gallgångarna är att undvika ett avflödeshinder som ger en risk för smärta, gulsot, leverpåverkan och blodförgiftning. Man vill också minska risken för inflammation i bukspottkörteln och i gallgångarna. Sättet att avlägsna gallsten i de djupa gallgångarna varierar i landet och har också ändrats under tiden från år 2014 när SBU:s projekt kring gallstenssjukdomen startades (Figur 2.1). Om man finner en sten vid en galloperation kan man antingen försöka åtgärda den vid operationstillfället eller vid ett senare tillfälle. I mer än hälften av fallen åtgärdas stenen med ERCP. Det är en endoskopisk metod där ett böjligt kameraendoskop förs ned genom munnen, matstrupen och magsäcken för att sedan från tolvfingertarmen kunna gå in i den djupa gallgången och till exempel ta bort en sten. Detta görs vid den primära galloperationen eller vid ett andra ingrepp (förberedelse för post-operativ ERCP) (Figur 2.1).

Andelen patienter vars sten i de djupa gallgångarna åtgärdas med ERCP, antingen direkt vid operation av gallblåsan eller som en senare åtgärd, har ökat över tid (Figur 2.1). Samtidigt har andelen ERCP som görs direkt vid galloperationen ökat, medan ERCP som ett separat ingrepp vid ett senare tillfälle minskat. En sten i de djupa gallgångarna, som påvisas vid en laparoskopisk galloperation, kan också åtgärdas vid samma operationstillfälle genom den gallgång som förbinder gallblåsan med de djupa gallgångarna (transcystisk extraktion). Detta görs i cirka 10 procent av fallen med sten i de djupa gallgångarna (Figur 2.1). Stenar kan också tas ut genom att de djupa gallgångarna öppnas vid en laparoskopisk eller öppen operation. Dock har man i stort sett upphört att använda dessa metoder i Sverige (Figur 2.1). Vid strax under 10 procent av ingreppen görs enbart en spolning eller någon annan åtgärd för att lossa stenen så att den tar sig ut i tarmen (Figur 2.1).



Figur 2.1
Tekniker och tidstrender
för att åtgärda stenar i
de djupa gallgångarna
som upptäcks vid
galloperation i Sverige
(GallRiks 2018).

För att ta bort sten med ERCP måste man vidga Papilla Vateri. Detta är den ventilmekanism som finns i tolvfingertarmens vägg, där den vanligtvis gemensamma utförsgång som bildas av de djupa gallgångarna och gången från bukspottkörteln mynnar. Vidgningen kan göras på olika sätt, dels kan man skära upp öppningen, papillotomi, dels kan man vidga med en uppblåsbar ballong. Man kan också kombinera metoderna, särskilt vid stora stenar.

I de fall där den påvisade eller misstänka stenen är liten avvaktar man ibland och väntar på att stenen ska ta sig ut i tolvfingertarmen spontant för att på så sätt påverka gallgångarna så lite som möjligt. Det kan vara svårt att avgöra om små förändringar vid den intraoperativa kolangiografin är sten eller luftblåsor.

Vanligen tar man också bort gallblåsan när man åtgärdar sten i de djupa gallgångarna. Det är dock oklart om gallblåsan alltid behöver tas bort då man avlägsnar sten i de djupa gallgångarna. Detta gäller särskilt hos patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk och där man vill göra ett så begränsat ingrepp som möjligt.

3 Metod för den systematiska utvärderingen

PICO används för att strukturera och avgränsa frågeställningar. I ett PICO definieras den Population som ska studeras, den Intervention som ska undersökas, de kontroller (Control) som ska användas för jämförelse och de utfallsmått (Outcome) som ska utvärderas.

Frågor enligt PICO

1. Hur ska gallstenar i de djupa gallgångarna, med eller utan pågående inflammation i bukspottkörteln och eller gallgångarna, handläggas?
2. Hur ska Papilla Vateri vidgas vid en endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP)?
3. Kan små stenar (<5 mm) lämnas för att avgå avsig självt?
4. Kan man lämna gallblåsan om man tagit ut sten/stenar från de djupa gallgångarna hos patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk?

Inklusionskriterier (PICO)

Hur ska gallstenar i de djupa gallgångarna, med eller utan pågående inflammation i bukspottkörteln och eller gallgångarna, handläggas?

Population

Patienter hos vilka man hittar sten i de djupa gallgångarna med en intraoperativ kolangiografi vid en galloperation.

Intervention

- ERCP intraoperativt
- ERCP postoperativt
- Intraoperativ transcystisk åtgärd.

Control

Andra tekniker för borttagande av sten i de djupa gallgångarna.

Outcome

- Stenfrihet på kort och lång sikt
- Vårdtid
- Komplikationer
- Postoperativa symtom
- Livskvalitet
- Kostnadseffektivitet.

Hur ska Papilla Vateri vidgas vid en ERCP?

Population

Patienter som vid galloperation visar sig ha en gallsten i de djupa gallgångarna och där en ERCP är påkallad.

Intervention

Vidgning med ballong ensamt eller i kombination med papillotomi.

Control

Papillotomi med diatermi.

Outcome

- Stenfrihet på kort och lång sikt
- Vårdtid
- Komplikationer
- Postoperativa symtom
- Livskvalitet
- Kostnadseffektivitet.

Kan små gallstenar (<5 mm) lämnas för att avgå av sig själva?

Population

Patienter som vid galloperation visar sig ha en liten sten (<5 mm) i de djupa gallgångarna.

Intervention

Borttagande av stenen.

Control

Vänta och se.

Outcome

- Stenfrihet på kort och lång sikt
- Vårdtid
- Komplikationer
- Symtom
- Livskvalitet
- Kostnadseffektivitet.

Kan man lämna gallblåsan om man tagit ut sten/stenar från de djupa gallgångarna hos patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk?

Population

Patienter med stor operationsrisk, ASA (American Society of Anesthesiologists) score III eller högre eller motsvarande, som har en sten i de djupa gallgångarna.

Intervention

Borttagande av gallblåsan.

Control

Gallblåsan lämnas.

Outcome

- Vårdtid
- Komplikationer
- Postoperativa symtom
- Livskvalitet
- Dödlighet
- Kostnadseffektivitet.

Avgränsningar

Studier från länder med strukturella och ekonomiska förutsättningar som starkt avviker från svenska förhållanden har inte inkluderats.

Studiedesign

Randomiserade kontrollerade studier (RCT), på andra sätt kontrollerade studier, registerstudier, systematiska översikter.

Studiesterlek

Ingen begränsning.

Språk

Endast studier skrivna på svenska, engelska, norska och danska har inkluderats.

Sökperiod

Från år 2000.

Metodik för urval av studier

Litteratursökningen efter relevanta studier planerades och utfördes av projektets informationsspecialist i samråd med projektets sakkunniga och projektledaren. Sökningarna gjordes i databaserna PubMed, Embase och i Cochrane Library under november och december 2014. En första sökstrategi utformades för att fånga systematiska översikter. Ytterligare sökstrategier utformades för att fånga originalstudier som svarade på projektets fyra frågeställningar. Även en hälso-ekonomisk sökning utfördes. Sökstrategierna återfinns i sin helhet i Bilaga 1 på www.sbu.se/297.

Litteratursökningarna uppdaterades under projektets gång och det gjordes också en tilläggsökning med en frågeställning om hur sten i de djupa gallgångarna ska åtgärdas vid en samtidig inflammation i bukspottkörteln eller i gallgångarna. Litteratursökningarna uppdaterades slutligen den 2018-10-18.

Som komplement till litteratursökningarna granskades referenslistor för att kunna identifiera ytterligare artiklar av relevans för projektet.

Gallring av artikelsammanfattningar gjordes i EndNote X8. Relevansgranskningen av de kliniska artiklarna gjordes parvis av de sakkunniga i projektet med respektive PICO som grund. Relevansgranskningen av de hälsoekonomiska studierna tillämpade övriga rapportens kriterier med tillägg av att antingen kostnader, resursförbrukning eller kostnadseffektivitet skulle beskrivas. Vid relevansbedömningen exkluderades studier som publicerats före år 2001, för att inkludera endast studier som belyser nutida förhållanden.

Metodik för bedömning av risk för systematisk snedvridning (bias)

För bedömning av studiernas kvalitet användes SBU:s mallar för randomiserade studier och observationsstudier. Systematiska översikter bedömdes enligt AMSTAR. Studierna bedömdes av de sakkunniga i par och oberoende av varandra. Studier som bedömdes ha hög risk för systematisk snedvridning uteslöts.

De hälsoekonomiska studierna granskades av två hälsoekonomer utifrån SBU:s granskningsmallar för hälsoekonomiska studier. I granskningen bedömdes studierna ha hög, medelhög, eller låg kvalitet, baserat på hälsoekonomisk metodologi och överförbarhet till svenska förhållanden. En studie som rapporterade relevanta hälsoekonomiska uppgifter baserat på registerdata kvalitetsgranskades med SBU:s mall för observationsstudier.

Se Bilaga 4 Granskningsmallar på www.sbu.se/297.

Metoder för sammanvägning av resultat

Tre metaanalyser har gjorts i Review Manager 5.3. För tre delfrågeställningar har befintliga systematiska översikter använts och kommenterats och två frågeställningar har beskrivits narrativt.

Det vetenskapliga underlagets styrka

Evidensstyrkan har bedömts enligt GRADE. Se Faktaruta 3.1.

Faktaruta 3.1
Tillförlitlighet enligt
GRADE-systemet.

En systematisk litteraturoversikt väger samman resultat från olika studier. SBU använder det internationellt utarbetade GRADE-systemet (<http://www.gradeworkinggroup.org>) för att göra en strukturerad bedömning av tillförlitligheten (evidensstyrkan) hos varje sammanvägt delresultat (utfall) i översikten. Den sakliga grunden för värderingen ska redovisas tydligt så att det är möjligt för andra att granska och göra sin egen bedömning.

Bedömningen av tillförlitlighet innefattar, för varje sammanvägt delresultat:

- hur stor risken är för systematiska fel i studierna (engelska: *bias*, snedvridning),
- hur mycket studierna motsäger varandra (engelska: *inconsistency*, bristande samstämmighet),
- i vilken grad som de studerade förhållandena skiljer sig från den aktuella frågan (engelska: *indirectness*, bristande överförbarhet),
- hur stor den statistiska osäkerheten är (engelska: *imprecision*, bristande precision) samt
- hur stor risken är för snedvriden publicering av studier och resultat (engelska: *publication bias*).

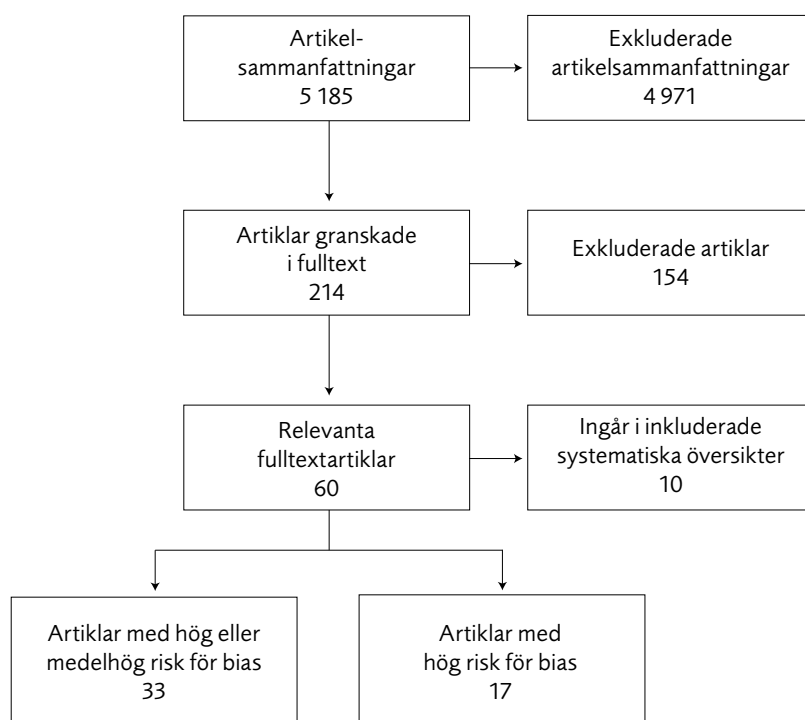
Hänsyn tas också till storleken på delresultatet, eventuellt samband mellan dos och respons samt i vilken riktning som tänkbara snedvridande faktorer kan förväntas verka.

Tillförlitligheten graderas i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har **hög tillförlitlighet** (⊕⊕⊕⊕)
(Bedömningen är att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **måttlig tillförlitlighet** (⊕⊕⊕○)
(Bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **låg tillförlitlighet** (⊕⊕○○)
(Bedömningen är att det är möjligt att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **mycket låg tillförlitlighet** (⊕○○○)
(Det går inte att bedöma om resultatet stämmer)

När det helt saknas studier som uppfyller inklusionskriterierna anges "studier saknas", utan gradering av tillförlitligheten.

4 Flödesschema ingående studier



Figur 4.1
Flödesschema över
litteratursökning av
kliniska artiklar.

5 Handläggning av gallstenar i de djupa gallgångarna som upptäcks vid galloperation

Laparoskopisk kolecystektomi med intraoperativ endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (LC+ERCP) jämfört med laparoskopisk kolcystektomi med koledokolitotomi (LCBDE)

Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 1a)

I en översikt från år 2014 baserades en metaanalys [4] på två randomiserade kontrollerade studier (RCT) [5,6]. Sedan metaanalysen gjordes har ytterligare två RCT tillkommit [7,8]. Samtliga studier är förhållandevis små men har samma frågeställning. Metaanalysen i SBU:s rapport (Figur 5.1) är ny och baseras på de två studierna i den tidigare översikten och de två nya studierna.

Jämförelsen görs med laparoskopisk kolecystektomi med koledokolitotomi vilket mycket sällan används idag i Sverige.

Bedömning av sammanvägd effekt

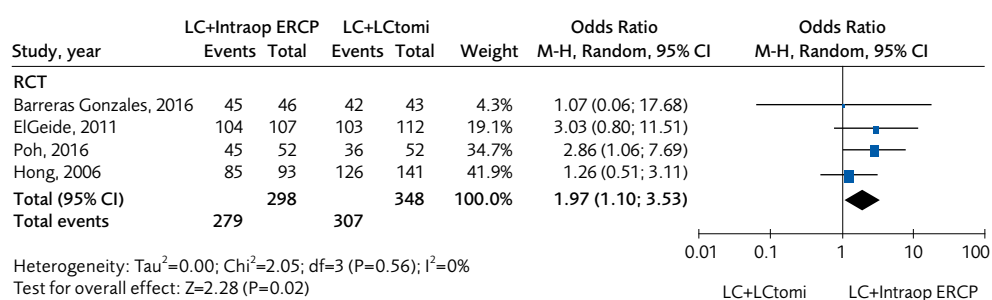
Man hade större chans att uppnå stenfrihet om man kombinerade laparoskopisk kolecystektomi med en ERCP än om man gjorde en laparoskopisk kolecystektomi med koledokolitotomi. Det var ingen skillnad i komplikationer mellan metoderna (Tabell 5.1).

Tabell 5.1
Sammanvägd effekt, laparoskopisk kolecystektomi med intraoperativ endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi eller med koledokolitotomi.

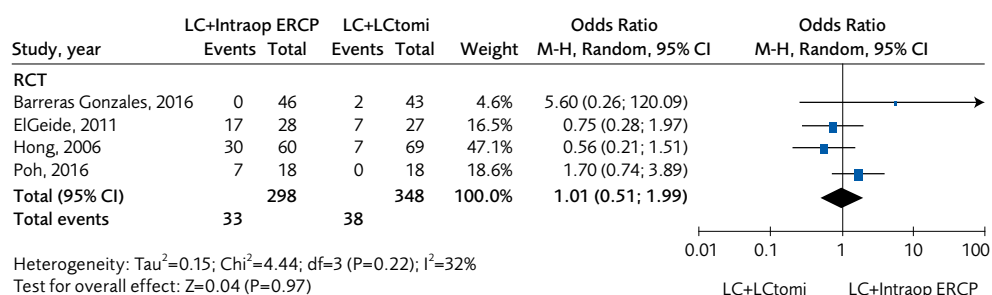
Utfallsmått	Studiedesign Antal patienter	Effekt LC+ERCP/LCBDE	Det sammanvägda resultatets tillförlitlighet	Kommentar
Stenfrihet	Metaanalys av 4 RCT n=646	93,6 %/88,2 % OR=1,97 (95 % KI 1,10 till 3,53)	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för precision
Komplikationer	Metaanalys av 4 RCT n=646	11,0 %/10,9 % OR=1,01 (95 % KI 0,51 till 1,99)	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för precision

KI = Konfidensintervall; LCBDE = Koledokolitotomi; LC+ERCP = Laparoskopisk kolecystektomi med intraoperativ endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi; OR = Oddsquot; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Figur 5.1
Laparoskopisk kolecystektomi med intraoperativ endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi ERCP (LC+ERCP) eller med koledokolitotomi (LCBDE). Metaanalys av A. Stenfrihet efter åtgärd och B. Komplikationer.



A. Stenfrihet efter åtgärd



B. Komplikationer

Bedömning av evidensstyrka

SBU:s metaanalys grundar sig på fyra RCT som alla är förhållandevis små. Därför görs ett avdrag för precision och därmed bedöms det sammanvägda resultatet ha måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○).

Laparoskopisk kolecystektomi med koledokolitotomi (LCBDE) jämfört med laparoskopisk kolcystektomi med transcystisk stenextraktion (LTCBDE)

Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 1b)

En publicerad systematisk översikt av Feng och medarbetare jämförde transcystisk stenextraktion av sten i de djupa gallgångarna med laparoskopisk koledokolitotomi [9]. Båda metoderna kombinerades med laparoskopisk kolecystektomi. Översikten omfattade 18 på olika sätt kontrollerade studier. I översikten angavs inte om någon kvalitetsgranskning av de ingående studierna hade gjorts och någon evidensgradering hade inte heller gjorts. Översikten bedömdes vara av medelgod kvalitet enligt AMSTAR. Någon senare RCT har inte identifierats.

Bedömning av sammanvägd effekt

Metaanalysen i översikten grundar sig på data från 18 kontrollerade studier. De olika utfallen grundar sig på olika antal studier, som minst 9 och som mest 14 studier. Totalt omfattar de 18 studierna 2 782 patienter. Man fann ingen statistiskt signifikant skillnad mellan metoderna för stenfrihet, och komplikationer sammantaget. Gallvägsrelaterade komplikationer var mindre vanliga vid transcystisk stenextraktion. Medelvårdtiden var 2,5 dagar kortare vid transcystisk stenextraktion (Tabell 5.2).

Effektmått	Studiedesign Antal patienter	Utfall LCBDE/LTCBDE	Det sammanvägda resultatets tillförlitlighet	Kommentar
Stenfrihet	1 systematisk översikt av 18 kontrollerade studier (n=2 782)	87,2%/88,9 % OR 0,73 (95 % KI 0,50 till 1,07) (12 studier)	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign 1 avdrag för precision
Komplikationer alla	1 systematisk översikt av 18 kontrollerade studier (n=2 782)	15,0%/10,3 % OR 1,65 (95 % KI 0,92 till 2,96) (11 studier)	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign 1 avdrag för precision
Komplikationer gallvägsrelaterade	1 systematisk översikt av 18 kontrollerade studier (n=2 782)	6,1/1,3 % OR 4,25 (95 % KI 2,30 till 7,85) (9 studier)	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign 1 avdrag för precision
Postoperativ vårdtid (dagar)	1 systematisk översikt av 18 kontrollerade studier (n=2 782)	MD (dagar) 2,52 (95 % KI 1,29 till 3,75) (14 studier)	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign 1 avdrag för precision

KI = Konfidensintervall; LCBDE = Laparoskopisk kolecystektomi med koledokolitotomi;
LTCBDE = Laparoskopisk kolcystektomi transcystisk stenextraktion; MD = Medelvärdeskilnad;
OR = Oddsquot

Tabell 5.2
Sammanvägd effekt, laparoskopisk kolecystektomi med koledokolitotomi jämfört med laparoskopisk kolcystektomi med transcystisk stenextraktion.

Bedömning av evidensstyrka

Totalt var antalet patienter stort men de fördelade sig på totalt 18 studier vilket innebär att dessa var förhållandevis små. Alla ingående studier var på något sätt kontrollerade men bara några var randomiserade, medan flertalet var jämförande kohortstudier. Ett avdrag var görs för studiedesign och precision (små studier). Därmed bedöms det sammanvägda resultatet ha låg tillförlitlighet ($\oplus\oplus\circ\circ$).

Handläggning vid inflammation i bukspottkörteln i samband med sten i gallblåsa eller i gallgångar, gallstenspankreatit

Vad finns det för evidens för när man ska avlasta gallvägen när patienten har en gallstensrelaterad bukspottkörtelinflammation?

Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 1c)

I en relativt nyligen publicerad systematisk översikt ingick 11 RCT där tidig åtgärd jämförts med konservativ behandling [10]. Inga senare RCT har identifierats. I översikten har man bedömt risk för bias i de ingående studierna med Jadad-skalan. Graden av allvarlighet av bukspottkörtelinflammationen var i alla ingående studier bedömd enligt fastställda kriterier, dock med olika skalor i olika studier (Glasgow score, APACHE II, Atlanta Classification, Ranson's criteria). Tidig behandling var ERCP med avlastning av gallflödet inom 24 till 72 timmar. Konservativ behandling varierade i de olika studierna och kunde vara ERCP efter viss tid, ERCP om patienten utvecklat akut gallgångsinflammation, etc. Översikten bedömdes vara av god kvalitet enligt AMSTAR. I en senare metaanalys [11] användes samma studier som i den av Burstow och medarbetare [10]. Burstow och medarbetare analyserade också de med en lindrig inflammation vilket inte gjordes i den senare metaanalysen.

En stor registerstudie med samma frågeställning identifierades och man såg ett minskat behov av återinläggning hos patienter som åtgärdades tidigt (inom 2 veckor) [12].

Bedömning av sammanvägd effekt

I metaanalysen av 11 randomiserade kontrollerade studier gav tidig åtgärd vid akut bukspottkörtelinflammation betingad av gallsten färre komplikationer jämfört med sen åtgärd. Störst effekt sågs hos patienter med en svår gallstensrelaterad bukspottkörtelinflammation. För dödlighet sågs ingen statistiskt signifikant skillnad. I den stora registerstudien som identifierades fann man ett mindre behov av återinläggning i gruppen som åtgärdades tidigt jämfört med sen åtgärd (Tabell 5.3) [12].

Effektmått	Studiedesign Antal patienter	Utfall Tidig/sen åtgärd	Det sammanvägda resultatets tillförlitlighet	Kommentar
Komplikationer alla	1 systematisk översikt av 11 RCT (n=1 314)	GSP UNS 20,0 %/32,1 %	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign (små studier)
	Tidig ERCP inom 24–72 timmar jämfört med åtgärd vid behov i ett senare skede	OR 0,43 (95 % KI 0,27 till 0,68) (11 RCT) Mild GSP 20,0 %/25,7 % OR 0,67 (95 % KI 0,43 till 1,03) Svår GSP 19,7 %/37,7 % OR 0,32 (95 % KI 0,17 till 0,61)		1 avdrag för precision
Dödlighet	1 systematisk översikt av 11 RCT (n=1 314)	GSP UNS 2,9 %/6,2 %	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign
	Tidig ERCP inom 24–72 timmar jämfört med åtgärd vid behov i ett senare skede	OR 0,47 (95 % KI 0,20 till 1,09) (11 RCT) Mild GSP 0,6 %/1,2 % OR 0,66 (95 % KI 0,02 till 28,7) Svår GSP 5,4 %/10,9 % OR 0,45 (95 % KI 0,19 till 1,09)		2 avdrag för precision (mycket få händelser)
Minskning i återinläggning	1 registerstudie (n=19 510)	Tidig (<2 veckor)/sen behandling	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för enstaka studie
		Återinläggning oavsett orsak 39 %, lägre i gruppen med tidig åtgärd RR 0,61 (95 % KI 0,58 till 0,65) Återinläggning för ny akut bukspottkörtelinflammation 54 %, lägre i gruppen med tidig åtgärd RR 0,46 (95 % KI, 0,42 till 0,51)		1 avdrag för studiedesign (registerstudie)

GSP = Akut bukspottkörtelinflammation betingad av gallsten; **KI** = Konfidensintervall;
OR = Oddsquot; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Relativ risk

Tabell 5.3
Sammanvägd effekt, tidig eller sen handläggning vid inflammation i bukspottkörteln i samband med gallsten, gallstenspankreatit.

Bedömning av evidensstyrka

För de två utfallen komplikationer och dödlighet, består underlaget av 11 förhållandevis små randomiserade kontrollerade studier där definitionen av senarelagd åtgärd varierar, därav ett avdrag för studiedesign. Vidare ett avdrag för precision för komplikationer och två avdrag för dödlighet på grund av mycket få händelser. Därmed bedöms det sammanvägda resultatet av komplikationer ha låg tillförlitlighet ($\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$). För återinläggning, har en stor registerstudie identifierats och resultatet bedöms därför ha låg tillförlitlighet. I den underliggande översikten av Burstow och medarbetare gjordes ingen värdering av den vetenskapliga evidensstyrkan [10].

Handläggning av inflammation i de djupa gallgångarna, kolangit

I vilket skede ska gallvägen avlastas när patienten har en gallgångsinflammation beroende på sten i djupa gallgångarna?

Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 1d)

Åtta observationsstudier har identifierats (Tabell 5.4). Studierna är mycket heterogena med blandade orsaker till gallgångsinflammation och där utfallet inte är uppdelat på orsak till tillståndet. Tidig åtgärd definierades olika, från inom 24 till 72 timmar. Två studier hade till exempel en stor andel patienter med tumörbetingad gallgångsinflammation [13,14]. Tre studier [15–17] beskrev enbart patienter med sten i de djupa gallgångarna där en [17] använde en teknik (laparoskopisk koledokolitotomi med T-rör) som inte är aktuell i Sverige. Studierna som enbart omfattade patienter med sten i de djupa gallgångarna hade vårdtid som utfall. Zhu och medarbetare [17] fann ingen skillnad i vårdtid medan Park och medarbetare [16] och Parikh och medarbetare [15] fann cirka tre dagars kortare vårdtid i gruppen som åtgärdades tidigt. I studierna med blandad orsak hade man till exempel multiorgansvikt och död som utfall.

Khashab och medarbetare från 2012 undersökte 90 patienter (35 med sten) och fann en oddskvot på 7,8 (95 % KI, 1,1 till 58) för multiorgansvikt om man åtgärdade gallgångsinflammation i sent skede [18]. Studien samlade patienter under mycket lång tid och risken för selektion var hög.

Lee och medarbetare från 2015 studerade 203 patienter (55 % med sten och 20 % med cancerstriktur) och fann att oddskvoten var 2,5 (95 % KI, 1,3 till 5,0) för multiorgansvikt vid sen behandling [13].

Navaneethan och medarbetare från 2014 fann en oddskvot på 3,4 (95 % KI, 1,1 till 10,2) för multiorgansvikt vid sen behandling hos 172 patienter där 39 procent hade sten [19].

I tre studier med blandad orsak till gallgångsinflammationen studerades risken för död vid tidig respektive sen åtgärd. Lee och medarbetare studerade 203

patienter och fann att dödligheten inom 30 dagar var 3 respektive 11 procent, vid tidig respektive sen åtgärd [13]. Orsaken till gallgångsinflammationen var sten i de djupa gallgångarna hos 55 procent, och en förträngning beroende på en tumör hos 20 procent av patienterna.

Tan och medarbetare från 2018 studerade 166 patienter (45 % med sten, och 43 % med tumörförträngning) och fann en oddskvot på 0,23 (95 % KI, 0,05 till 0,95) för död vid tidig åtgärd jämfört med sen åtgärd [14].

Hou och medarbetare studerade 199 patienter varav 46 med cancer som orsak till gallgångsinflammationen [20]. Man fann att risken att avlida vid senare åtgärd var cirka tre gånger högre än om åtgärden gjordes innan 24 timmar.

Parikh och medarbetare redovisade en stor registerstudie från USA med totalt drygt 100 000 patienter där alla hade sten i de djupa gallgångarna [15]. Hos dem som behandlats efter 48 timmar fann man en förlängd vårdtid och en ökad dödlighet.

Effekt-mått	Studie	Fördröjd åtgärd	Utfall fördröjd jämfört med tidig åtgärd	Kommentar
Vårdtid	Khashab et al 2012 [18]	>72 timmar	OR 19,8 (95 % KI, 2,18 till 178)	35/90 med sten i de djupa gallgångarna
	Navaneethan et al 2014 [19]	>72 timmar	OR 1,70 (95 % KI, 1,36 till 2,12)	67//172 med sten i de djupa gallgångarna
	Park et al 2016 [16]	Akut åtgärd <24, tidig åtgärd 24–48 timmar	Akut/tidig åtgärd (dagar) Alla 7,0±3,7 vs 8,8±5,8, p=0,02 Mild kolangit 6,2±4,1 mot 10,6±4,2, p=0,02 Måttlig kolangit 6,7±3,6, mot 13,5±6,6, p=0,001 Allvarlig kolangit 8,7±4,0 mot 11,0±1,6, p=0,03	Alla 331 med sten i de djupa gallgångarna
	Zhu et al 2014 [17]	Ingen definition	16,41±1,03 mot 14,54±0,94, p>0,05	Alla 72 med sten i de djupa gallgångarna verifierade med MRCP
	Hou et al 2017 [20]	Åtgärd <24, <48 och <72 timmar	Dagar (spridning) <72 timmar 6,7 (2,2–63,8) >72 timmar 10,9 (4,3–75,7)	46/199 cancer
	Parikh et al 2018 [15]	Åtgärd <24, 24–48, >48 timmar	<24 timmar 4,9, 24–48 timmar 5,4 >48 timmar 8,6 dagar p<0,001	Alla 107 253 med sten i de djupa gallgångarna, registerstudie

Tabell 5.4
Sammanställning av studier av tidig eller sen åtgärd vid kolangit.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.4
fortsättning

Effekt-mått	Studie	Fördröjd åtgärd	Utfall fördröjd jämfört med tidig åtgärd	Kommentar
Komplika-tioner	Khashab et al 2012 [18]	>72 timmar	Sammanlagd klinisk variabel (dödlighet på sjukhus, beständig organkollaps, och/eller intensivvård, OR, 7,8 (95 % KI, 1,1 till 58).	35/90 med sten i de djupa gallgångarna
	Lee et al 2015 [13]	>48 timmar	Andel patienter med beständig organkollaps med åtgärd <24, 24–48, 48–72 och >72 timmar från debut var 13 %, 18 %, 23 % och 39 % OR 3,1 (95 % KI, 1,4 till 7,0)	115/203 med sten i de djupa gallgångarna, 40/203 cancer
	Navaneethan et al 2014 [19]	>72 timmar	Beständig organkollaps och/eller död inom 30 dagar OR = 3,36 (95 % KI, 1,12 till 10,20)	67/172 med sten i de djupa gallgångarna
Dödlighet	Khashab et al 2012 [18]	>72 timmar	Se komplikationer	35/90 med sten i de djupa gallgångarna
	Lee et al 2015 [13]	>48 timmar	Dödlighet inom 30 dagar Tidig åtgärd 3/98 Fördröjd åtgärd 7/62	115/203 med sten i de djupa gallgångarna, 40/203 cancer
	Navaneethan et al 2014 [19]	>72 timmar	Se komplikationer	67/172 med sten i de djupa gallgångarna
	Tan et al 2018 [14]	>24 timmar	Död inom 30 dagar, tidig åtgärd 4 (8 %), fördröjd 23 (19 %), OR 0,23 (95 % KI, 0,05 till 0,95), p=0,04	74/166 med sten i de djupa gallgångarna, 70/166 cancer
	Park et al 2016 [16]	Akut åtgärd <24, tidig åtgärd 24–48 timmar	n=5/331 varav 3 av de 6 patienter hos vilka åtgärden misslyckades	Alla 331 med sten i de djupa gallgångarna
	Hou et al 2017 [20]	Åtgärd <24, <48 och <72 timmar	Jämfört med ERCP <24 timmar OR >48 timmar 3,2 (95 % KI 0,6 till 16,6) p=0,17 >72 timmar 3,7 (95 % KI 0,8 till 0,15,9), p=0,08	46/199 cancer
	Parikh et al 2018 [15]	Åtgärd <24, 24–48, >48 timmar	<24 timmar 1,7 %, 24–48 timmar 1,2 %, >48 timmar 2,7 %, p<0,001	Alla 107 253 med sten i de djupa gallgångarna, registerstudie

ERCP = Endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi; **KI** = Konfidensintervall;
MRCP = Magnetisk resonanskolangiopankreatikografi; **OR** = Oddsquot

Bedömning av sammanvägd effekt

Någon formell sammanvägning har inte gjorts. Oavsett orsak till gallgångsinflammationen ger dock tidig avlastning, vanligen med ERCP av de djupa gallgångarna i alla studier kortare vårdtid, färre allvarliga komplikationer och mindre risk för död än om man behandlar i ett senare skede alternativt avvaktar och ser.

Bedömning av evidensstyrka

Resultatet bygger på en narrativ översikt av flera heterogena studier och är därför inte bedömt enligt GRADE. Utfallet i studierna är dock samstämmigt.

Papillotomi och vidgning med ballong med papillotomi

Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 2a)

År 2018 publicerades en systematisk översikt baserad på 11 randomiserade studier, med den specifika frågeställningen om man uppnår en större andel stenfria patienter då man kombinerar papillotomi med vidgning med ballong jämfört med om man enbart gör en papillotomi [21].

Totalt inkluderades 1 824 patienter och medelåldern varierade från 63 till 73 år i de olika studierna. I sex studier var stenarna större än 15 mm. Ballongerna som användes för vidgningen hade en diameter från 12 mm upp till 20 mm. De ingående studierna kvalitetsbedömdes enligt Jadad-skalan. Man fann ingen skillnad i stenfrihet men behovet av att mekanisk sönderdela stenarna var mindre efter att papillotomi hade kombinerats med vidgning med ballong. Detta gällde såväl för alla stenar som för de som var 15 mm eller större. Risken att efter ingreppet få en inflammation i bukspottkörteln och i gallgångarna var lika stor liksom risken för blödning. Översikten bedömdes vara av god kvalitet enligt AMSTAR. Tidigare har två systematiska översikter och metaanalyser publicerats men med färre antal studier [22,23]. Resultaten i dessa överensstämmer med de i översikten från 2018 [21].

Bedömning av sammanvägd effekt

Endoskopisk papillotomi kombinerad med vidgning med ballong är en effektiv teknik för att extrahera stenar. Kombinationstekniken ger färre komplikationer än enbart papillotomi vid stora stenar. En subanalys visade på färre perforationer och blödningar om man utförde en begränsad papillotomi och vidgning med ballong i kombination. Förekomsten av bukspottkörtelinflammation efter ERCP ökade inte när man använde ballonger större än 15 mm i diameter. Vid stenar större än 15 mm minskade kombinationstekniken signifikant behovet av mekanisk sönderdelning av stenarna. Det är en fördel att minska behovet av detta, då den tekniken kan ge fler små stenfragment som kan vara svåra att extrahera och ge upphov till bukspottkörtelinflammation. Det var ingen skillnad

i fullständig stenfrihet. Endast två studier rapporterade operationstid och det var då ingen skillnad mellan metoderna (Tabell 5.5).

Tabell 5.5
Sammanvägd effekt, kombination av papillotomi och vidgning med ballong (ES+EBD) jämfört med enbart papillotomi (ES).

Effektmått	Studiedesign Antal patienter	Utfall ES+EBD/ES	Det sammanvägda resultatets tillförlitlighet	Kommentar
Stenfrihet	En systematisk översikt av 11 RCT (n=1 824)	11 RCT 94 %/91 % RD 0,03 (95 % KI, 0,01 till 0,06) (p=0,23) >15 mm, (6 RCT) 93 %/91 % RD 0,02 (95 % KI, 0,02 till 0,07) (p=0,31)	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign
Användning av mekanisk sönderdelning av stenarna	En systematisk översikt av 11 RCT (n=1 824)	11 RCT 11 %/29 % RD -0,16 (95 % KI, -0,25 till -0,06) (p=0,002) >15 mm, 6 RCT 25 %/53 % MD -0,20 (95 % KI, -0,38 till -0,02) (p=0,003)	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign
Postoperativ pankreatit	En systematisk översikt av 11 RCT (n=1 824)	11 RCT 4,4 %/5,4 % RD -0,01 (95 % KI, -0,03 till 0,01) (p=0,36)	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign
Postoperativ kolangit	En systematisk översikt av 11 RCT (n=1 824)	11 RCT 0,8 %/0,8 % RD -0,00 (95 % KI, -0,01 till 0,01) (p=0,97)	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign
Postoperativ blödning	En systematisk översikt av 11 RCT (n=1 824)	11 RCT 2,0 %/3,5 % RD -0,02 (95 % KI, -0,03 till 0,00) (p=0,05)	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign

MD = Medelvärdeskillnad; **OR** = Oddsquot; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie;
RD = Rate difference (skillnad i antal händelser per person under ett givet tidsintervall)

Bedömning av evidensstyrka

Översikten grundar sig på elva RCT med hög eller medelhög kvalitet enligt bedömning med Jadad-skalan. Studierna är inte så stora och använder olika teknik för både papillotomi och vidgning med ballongen. Ett avdrag görs därför för studiedesign. Därmed bedöms det sammanvägda resultatet ha måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○) för stenfrihet, användning av mekanisk sönderdelning av stenarna och komplikationer.

Papillotomi jämfört med vidgning med ballong

Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 2b)

Fem nyligen publicerade studier, tre randomiserade kontrollerade studier (n=416) [24–26] och två kohortstudier (n=1 296) [27,28] har identifierats. I en av kohortstudierna använde man sig av propensity score-teknik vid analysen [27]. En ny metaanalys har gjorts av dessa studier (Figur 5.2).

Bedömning av sammanvägd effekt

I metaanalysen ses ingen skillnad mellan teknikerna för stenfrihet, användning av mekanisk sönderdelning av stenarna, eller svåra komplikationer som inflammation i bukspottkörtel eller i gallgångar. Papillotomi var dock förknippad med en statistiskt signifikant ökad risk för ny sten i de djupa gallgångarna 30 dagar eller mer efter den första operationen (Tabell 5.6).

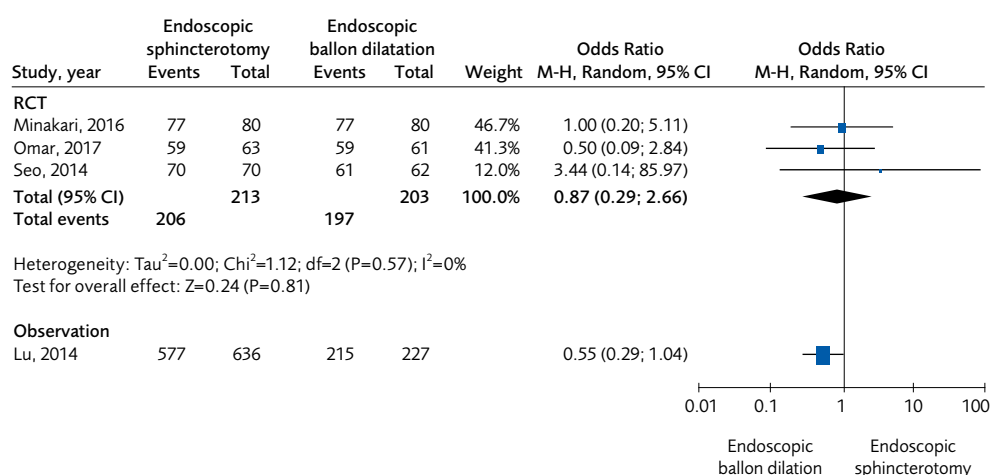
Effektmått	Studiedesign	Utfall ES/EBD	Det sammanvägda resultatets tillförlitlighet	Kommentar
Stenfrihet	3 RCT n=416 + 1 jämförande kohortstudie n=863	RCT 96,7 %/97 % OR: 0,87 (0,29, 2,66) 95 % KI	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign 1 avdrag för precision
Mekanisk sönderdelning av stenarna	2 RCT n=256 + 2 jämförande kohortstudier n=1 355	RCT 12,8 %/8,9 % OR: 1,51 (0,67, 3,38) 95 % KI	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign 1 avdrag för precision
Inflammation i bukspottkörtel eller gallgångar	3 RCT n=416 + 2 jämförande kohortstudier n=1 355	RCT 8,0 %/9,4 % OR: 0,84 (0,43, 1,68) 95 % KI	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign 1 avdrag för precision

Tabell 5.6
Sammanvägd effekt, kombination av papillotomi jämfört med vidgning med ballong.

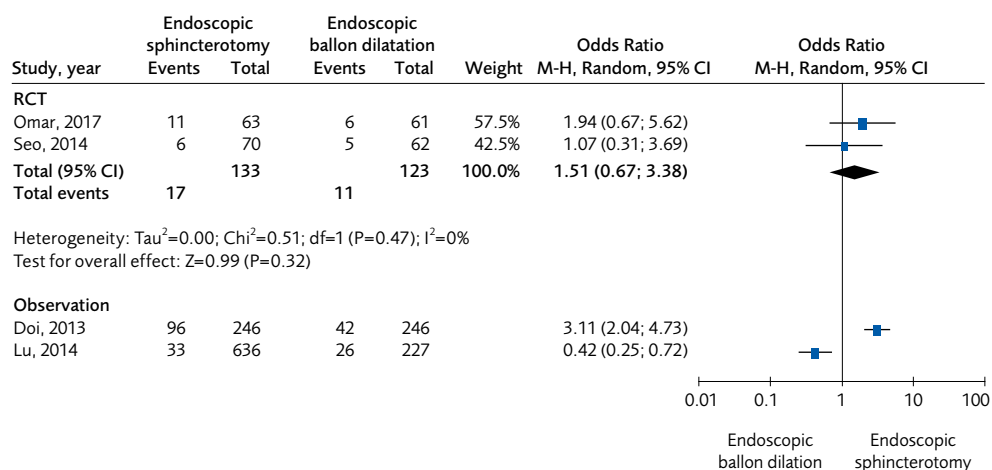
EBD = Endoskopisk ballongvidgning; ES = Endoskopisk papillotomi;
OR = Oddsquotient; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Figur 5.2

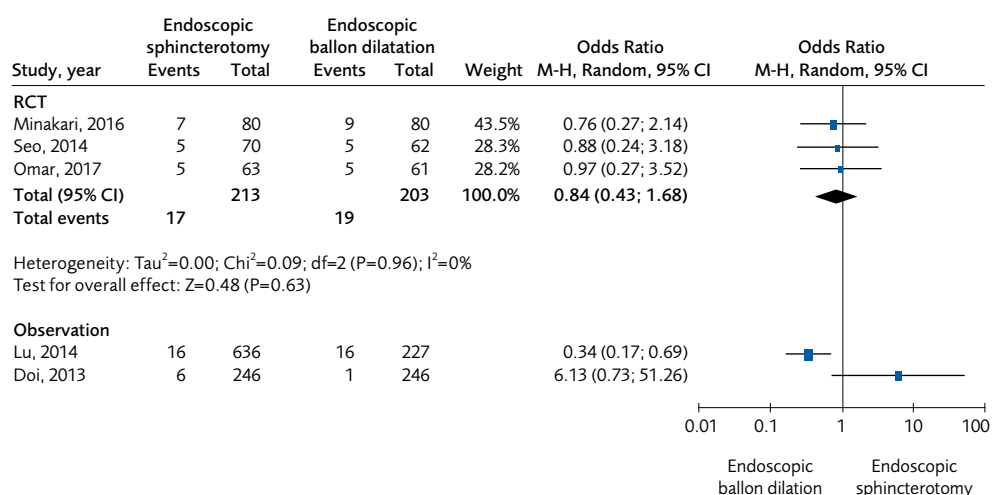
Metaanalys av
A. Stenfrihet efter
åtgärd, B. Användning
av mekanisk sönder-
delning av sten och
C. Inflammation
i bukspottkörtel
eller i gallgång som
komplikation.



A. Stenfrihet efter åtgärd



B. Användning av mekanisk sönderdelning av sten



C. Inflammation i bukspottkörtel eller i gallgång som komplikation

Bedömning av evidensstyrka

Det totala antalet patienter är förhållandevis stort i de tre randomiserade kontrollerade studierna och de två jämförande kohortstudierna som identifierats. I en av de senare användes propensity score-teknik i analysen. De enskilda studiernas storlek är begränsade. Ett avdrag för precision (relativt små enskilda studier) och ett för studiedesign (blandade studier) görs för samtliga utfall i de randomiserade studierna. Därmed bedöms det sammanvägda resultatet ha låg tillförlitlighet ($\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$) för alla effektmått.

6 Handläggning av påvisade eller misstänkta stenar mindre än 5 mm i de djupa gallgångarna

Omedelbar åtgärd eller vänta och se

Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell 3)

I litteraturen finns få artiklar som belyser vad som händer när man lämnar kvar små stenar i gallvägarna i samband med en galloperation. Totalt kvalitetsbedömdes sex artiklar med denna frågeställning (Tabell 6.1). Studierna var förhållandevis små. Två randomiserade kontrollerade studier identifierades [29,30] och tre prospektiva kohortstudier [31–33] med frågeställningen om stenfrihet fyra till sex veckor efter det primära ingreppet. I två studier undersöktes ”fyllnadsdefekter” i röntgenkontrast [31,32] medan man i tre studier verifierat stenarna med ERCP [29], endoskopiskt ultraljud [33] eller dator-tomografi/magnetisk resonanskolangiopankreatikografi (MRCP) [30].

Två randomiserade studier identifierades [29,30]. El-Nakeeb och medarbetare verifierade stenarna med datortomografi (CT) eller med MRCP preoperativt [29]. Efter tre dagar opererades patienterna och man fann under operationen, antingen på ultraljud eller röntgen, att stenar som var 5 mm eller mindre avgått innan operationen i 60 procent av fallen. I studien som randomiserade infusion med anisomidin mot en kontrollgrupp som fick placebo (samma volym och doseringsintervall men med koksalt) fann Gao och medarbetare i kontrollgrup-

pen att stenar som var mindre än 5 mm avgått spontant i 34 procent av fallen vid uppföljande kontroll med CT eller MRCP en månad postoperativt [30]. Om stenen var större än 5 mm var det endast 15 procent som avgick spontant. Kohortstudierna inkluderade tillsammans 208 patienter mellan åren 1990 och 2001 där röntgen visade misstanke om sten eller defekt i kontrast i gallvägarna. Ammori och medarbetare visade att med fyllnadsdefekter som var mindre än 5 mm så försvann spontant 5 av 12 stenar (42 %) inom 6 månader [31]. Collins och medarbetare visade att 24 av 46 (52 %) fyllnadsdefekter (2–15 mm) inte kunde återfinnas vid kolangiografi efter 6 veckor [32]. Man fann inget samband mellan försvinnande och defektens storlek. Frossard och medarbetare visade att 12 av 92 patienter (13 %) med stenar som upptäcktes med endoskopiskt ultraljud inte hade några stenar (alla storlekar) kvar när man utförde en ERCP efter en månad [33]. Däremot vad gäller stenar mindre än 8 mm hade 10 av 45 (22 %) avgått spontant.

Möller och medarbetare fann, utgående från GallRiksdatabasen, att om stenar som var mindre än 4 mm lämnades kvar fick 15,9 procent av patienterna postoperativa komplikationer såsom bukspottkörtelinflammation, gallgånginflammation, gallgångshinder eller gulsot [34]. Om däremot stenar med storlek 4 till 8 mm lämnades kvar ökade komplikationsfrekvensen till 36,9 procent vid uppföljning efter 30 dagar. Motsvarande andel, om man primärt hade gjort ett aktivt ingrepp, var 8,9 och 12,5 procent om stenarna var mindre än 4 mm respektive 4 till 8 mm.

Storleken på stenen/ursparingen i kontrasten i studierna varierade från mindre än 5 mm till 15 mm. En studie hade ingen begränsning i storlek [33].

Bedömning av sammanvägd effekt

Den sammanvägda effekten vad gäller små stenar i gallvägarna som upptäcktes i samband med galloperation är att en betydande del avgår spontant. En felkälla kan dock vara att man i samband med röntgen av gallträdet riskerar att få med luftbubblor vilket kan ge en röntgenbild vid intraoperativ kolangiografi som liknar den man ser vid små stenar. Om alla dessa åtgärdas primärt kommer en andel av detta ske i onödan. Det är viktigt att man tillägnar sig en teknik som minimerar luft i sprutan (Tabell 6.1).

Ett flertal studier har visat att sten avgår spontant i en betydande omfattning. Däremot visar GallRiksdatabasen att kvarlämnad sten som är större än 4 mm ger komplikationer, som bukspottkörtelinflammation och gallgångsinflammation, i större utsträckning än om stenarna är mindre än 4 mm [34].

Effektmått	Studie	Utfall	Kommentar
Stenfrihet	Ammori et al 2000 [31]	<5 mm, 5/12 borta inom 6 månader (ERCP)	Kontrastursparningar
	Collins et al 2014 [32]	2–15 mm, 24/46 borta inom 6 veckor, ingen korrelation till storlek på defekten (IOC i kvarliggande IOC-kate)	Kontrastursparningar
	El-Nakeeb et al 2016 [29] RCT	5 mm eller mindre, 60/100 borta efter 3 dagar (ultraljud, IOC)	Stenar verifierade med ERCP
	Frossard et al 2000 [33]	Alla storlekar, 12/92 borta efter 1 månad (ERCP)	Endoskopiskt ultraljud
	Gao et al 2013 [30] RCT	Stenfri i kontrollgruppen <5 mm, 15/44 (32 %) borta efter 1 månad 5–10 mm, 7/53, 15 % (CT/MRCP)	CT/MRCP före operation
Komplikationer alla	Möller et al 2014 [34]	<4 mm, 15 % komplikationer om man väntar och ser, OR jämfört med aktiv åtgärd 0,52 (95 % KI, 0,34 till 0,79) 4–8 mm, 36,9 % komplikationer om man väntar och ser, OR jämfört med aktiv åtgärd 0,24 (95 % KI, 0,17 till 0,32)	

CT = Datortomografi; **IOC** = Intraoperativ kolangiografi; **KI** = Konfidensintervall; **MRCP** = Magnetisk resonanskolangiopankreatikografi; **OR** = Oddsquot; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie

Tabell 6.1
Sammanställning av studier av om små stenar i de djupa gallgångarna kan avgå spontant.

Bedömning av evidensstyrka

Sammanställningen är narrativ och någon formell sammanvägning har inte gjorts.

7 Handläggning av patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk

Omedelbar kolecystektomi eller vänta och se

Delområdets studier (Bilaga 5, Tabell4)

Hos patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk vill man åstadkomma så liten påverkan som möjligt genom att begränsa ingreppet till att göra det mest nödvändiga. På så sätt kan man undvika belastning av patienten och minska risken för komplikationer. Frågeställningen om man rutinmässigt kan lämna kvar gallblåsan efter endoskopisk extraktion av sten i de djupa gallvägarna hos patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk, har belysts i tre randomiserade studier [35–37] och två kohortstudier [38,39]. Båda kohortstudierna bedömdes ha en hög till medelhög risk för bias och redovisas var för sig.

Bedömning av sammanvägd effekt

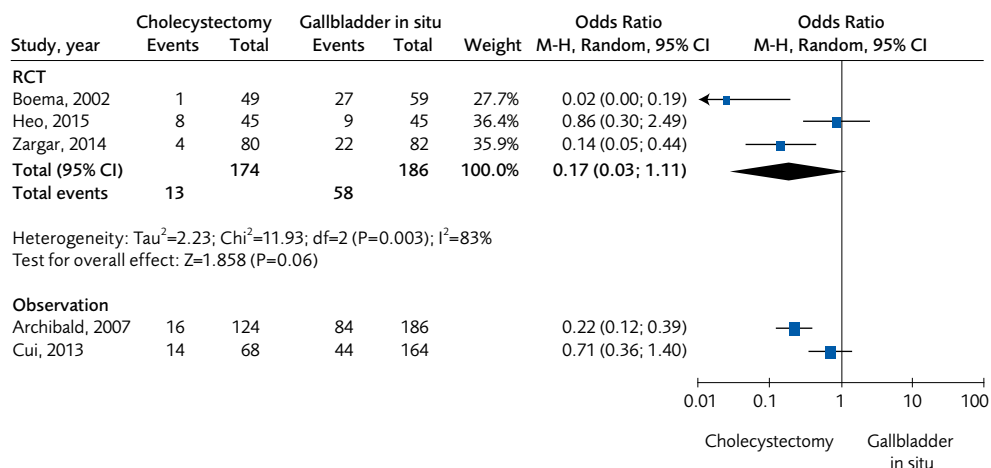
Det går inte att bedöma om det är någon skillnad i risken för efterföljande komplikationer hos patienter med stor hälsorisk om gallblåsan tas bort direkt eller om den lämnas kvar när sten i de djupa gallgångarna åtgärdas. Resultatet bedöms ha mycket låg tillförlitlighet (Tabell 7.1 och Figur 7.1).

Tabell 7.1
Sammanvägd effekt om gallblåsan kan lämnas när man tagit ut sten i gallgångarna hos patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk.

Utfallsmått	Studiedesign	Effekt Kolecystektomi/ gallblåsa lämnad kvar	Det sammanvägda resultatets tillförlitlighet	Kommentar
Nya gallrelaterade händelser	3 RCT n=360 2 jämförande kohortstudier n=542	RCT 7,5 %/31,2 % OR: 0,17 (0,03 till 1,11)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet för resultatet	1 avdrag för studiedesign 2 avdrag för precision

OR = Oddsquot; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Figur 7.1
Metaanalys av nya gallrelaterade händelser om gallblåsan lämnas kvar hos patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk jämfört med om den tas bort.



Bedömning av evidensstyrka

De inkluderade studierna är delvis olika i studiedesign och därmed inte helt homogena. Två avdrag görs för precision och ett för heterogen studiedesign. Metaanalysen av de randomiserade kontrollerade studierna visar ingen signifikant skillnad. Av de två observationsstudierna visar den ena en statistisk signifikant fördel för att göra en kolecystektomi direkt [38] medan den andra [39] inte visar någon sådan skillnad. Båda observationsstudierna bedöms ha en hög till måttlig risk för bias. Därmed bedöms det sammanvägda resultatet baserat på de randomiserade studierna ha mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) för likhet.

8 Hälsoekonomiska aspekter

Beslutsproblem

Vid borttagning av gallblåsan, en så kallad kolecystektomi, upptäcks i drygt 10 procent av fallen en eller flera stenar i de djupa gallgångarna [1]. Kopplat till handläggningen av dessa stenar har två relevanta hälsoekonomiska frågeställningar identifierats:

1. Vad är kostnaden för de olika alternativen (som till exempel ERCP och transcystisk stenextraktion) för att ta bort gallsten i de djupa gallgångarna?
2. Vad kostar tillägg av vidgning med ballong vid papillotomi?

I detta kapitel redovisas först resultatet av en systematisk litteraturöversikt av hälsoekonomiska studier inom området. Därefter undersöks frågeställningarna med inhämtade data från register och prislister, samt kostnadsberäkningar.

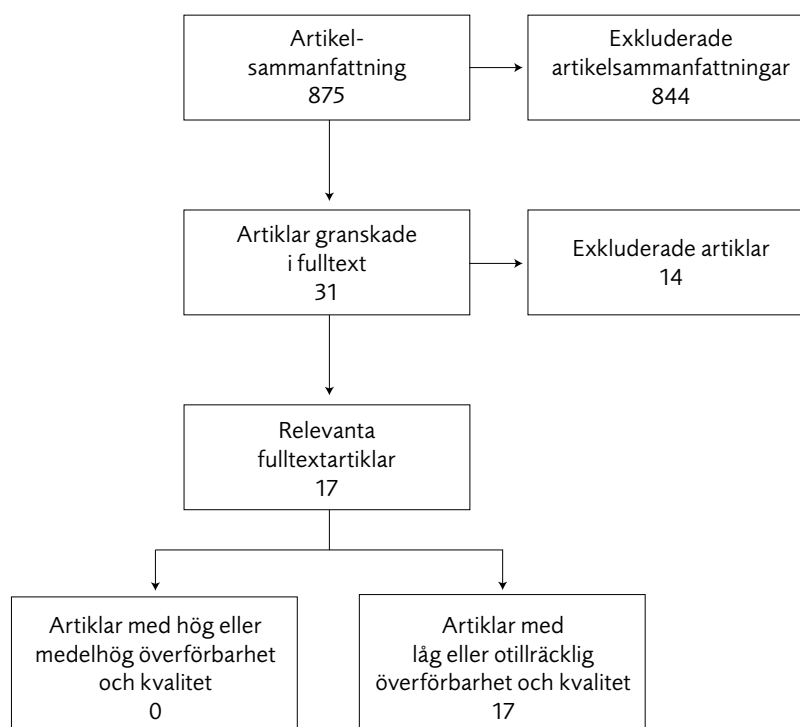
Resultat av den systematiska översikten

Flödesschema ingående studier (Figur 8.1)

Litteratursökningen grundade sig på sökningen av klinisk litteratur med tillägg av hälsoekonomiska termer (Bilaga 1 Sökstrategier på www.sbu.se/297). Totalt 744 artikelsammanfattningar identifierades och av dessa granskades 31

i fulltext. Av de fulltextgranskade studierna exkluderades 14. Dessa redovisas tillsammans med orsak till exklusion i Bilaga 2 på www.sbu.se/297. Övriga 17 studier bedömdes vara relevanta för projektets frågeställningar och kvalitetsgranskades av två hälsoekonomer med SBU:s hälsoekonomiska granskningsmallar. Alla granskade studier bedömdes ha låg studiekvalitet eller överförbarhet till svenska förhållanden. Därmed saknas publicerade hälsoekonomiska artiklar som kan besvara projektets frågeställningar.

Figur 8.1
Flödesschema över
litteratursökning av
hälsoekonomiska artiklar.



Analyser av kostnader

Metod

Kostnader för stenextraktion av olika slag vid kolecystektomi

För att svara på frågeställning 1, om kostnaden för de olika behandlingsalternativen (t.ex. ERCP och transcystisk stenextraktion) för att ta bort gallsten, har vi hämtat kostnadsdata för vårdtillfällen från KPP-databasen. KPP står för kostnad per patient och databasen drivs av Sveriges Kommuner och Landsting (SKL). Vi har också gjort en bedömning av kostnaderna baserade på data från GallRiks [1] och Södra sjukvårdsregionens prislista (SSVR) år 2018 [40]. Denna bedömning har fungerat som en validering av beräkningarna utgående från KPP-databasen.

I KPP-databasen registreras de flesta vårdtillfällen inom den svenska specialiserade somatiska öppen- och slutenvården [41]. Under år 2017 registrerades drygt 70 respektive 85 procent av dessa vårdtillfällen. I databasen finns bland annat uppgifter om diagnoser som ställts, vilka åtgärder som utförts under vårdtillfället, och kostnaden för hela vårdtillfället. För att registreras i KPP-

databasen måste ett vårdtillfälle inom slutenvården kosta minst 4 000 kronor eller en vård dag minst 2 500 kronor. Inom öppenvården gäller minst 1 000 kronor per kontakt för dagvård, minst 350 kronor per besök och 100 kronor per gruppbesök. Det saknas en övre gräns för kostnader i databasen (personlig kommunikation med Åke Karlsson, SKL, 2017-02-16).

Kostnaden för olika metoder för stenextraktion i de djupa gallgångarna belystes genom att kombinera olika diagnos- och åtgärds-koder i KPP-databasen för år 2016 [41]. Det specificerades både vilka diagnos- och åtgärds-koder som skulle ingå och vilka som inte skulle ingå vid de olika vårdtillfällena (Tabell 8.1). Som exempel identifierades vårdtillfällena för laparoskopisk kolecystektomi med ERCP genom att någon av de fyra diagnos-koder enligt International Classification of Diseases (ICD-10) [42] som indikerar sten i de djupa gallgångarna (K80.3, K80.4, K80.5, K85.1) skulle förekomma samtidigt som koderna i klassifikation av vårdåtgärder (KVÅ 2018) [43] för laparoskopisk kolecystektomi (JKA21), ERCP (UJK02) och endoskopisk stenextraktion i de djupa gallgångarna (JKE12). I Tabell 8.1 presenteras relevanta diagnos- och åtgärds-koder och i Tabell 8.2 redovisas i vilka kombinationer som koderna använts för att identifiera olika typer av vårdtillfällen.

Kostnadsdata från KPP-databasen inkluderar vårdtillfällen där stenextraktion av olika slag skett vid samma vårdtillfälle som kolecystektomin. Stenextraktion kan i dessa fall ske både per- och postoperativt, så länge det sker vid samma vårdtillfälle. Vi bedömde att vi ur databasen inte kunde identifiera vårdtillfällen för postoperativ ERCP där kolecystektomin skett vid ett tidigare tillfälle. Det bör även noteras att kostnaden för all vård som patienten får registreras vid vårdtillfället, inte bara åtgärder som rör gallstenskirurgin. På grund av hur databasen är uppbyggd har vi inte kunnat justera kostnaderna för de fall där patienten även får vård som inte har med gallstenskirurgin att göra. Detta innebär troligen en källa till överskattning av kostnaderna särskilt då ERCP görs postoperativt och därmed medför ytterligare ett ingrepp. Denna metod följer inte heller patientens senare vårdtillfällen och kostnader vilket innebär att detta inte speglar de totala kostnaderna för ingreppet.

Diagnoskoder	
K80.0	Gallsten med akut kolecystit
K80.1	Gallsten med annan kolecystit
K80.2	Gallsten utan kolecystit
K80.3	Koledokussten med kolangit
K80.4	Koledokussten med kolecystit
K80.5	Koledokussten utan kolangit eller kolecystit
K81.0	Akut kolecystit
K81.1	Kronisk kolecystit
K81.8	Annan specificerad kolecystit
K81.9	Kolecystit, ospecificerad
K85.1	Biliär akut gallstenspankreatit

Tabell 8.1
Diagnos- och
åtgärds-koder.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.1
fortsättning

Åtgärds-koder	
JKA20	Kolecystektomi
JKA21	Laparoskopisk kolecystektomi
JKB00	Kolangiotomi
JKB01	Laparoskopisk kolangiotomi
JKB11	Laparoskopisk stenextraktion från djupa gallgångarna via ductus cysticus
JKE12	Endoskopisk stenextraktion i djupa gallgångarna
UJK02	ERCP

Tabell 8.2
Identifiering av
vårdtillfällen i
KPP-databasen.
Kolecystektomier med
borttagning av sten i de
djupa gallgångarna vid
samma vårdtillfälle.

Typ av vårdtillfälle	Inkluderade diagnoskoder	Exkluderade diagnoskoder	Inkluderade åtgärds-koder	Exkluderade åtgärds-koder
Laparoskopisk kolecystektomi med laparoskopisk koledokolitotomi	Vårdtillfällen som har minst en av K80.3, K80.4, K80.5, K85.1		JKA21, JKB01 (båda ska förekomma)	
Öppen kolecystektomi med öppen koledokolitotomi	Vårdtillfällen som har minst en av K80.3, K80.4, K80.5, K85.1		JKA20, JKB00 (båda ska förekomma)	
Laparoskopisk kolecystektomi med ERCP	Vårdtillfällen som har minst en av K80.3, K80.4, K80.5, K85.1		JKA21, UJK02, JKE12 (samtliga ska förekomma)	JKB11
Öppen kolecystektomi med ERCP	Vårdtillfällen som har minst en av K80.3, K80.4, K80.5, K85.1		JKA20, UJK02, JKE12 (samtliga ska förekomma)	JKB11
Laparoskopisk kolecystektomi med transcystisk stenextraktion	Vårdtillfällen som har minst en av K80.3, K80.4, K80.5, K85.1		JKA21, JKB11 (båda ska förekomma)	UJK02
Öppen kolecystektomi med transcystisk stenextraktion	Vårdtillfällen som har minst en av K80.3, K80.4, K80.5, K85.1		JKA20, JKB11 (båda ska förekomma)	UJK02

Kostnad för att lägga till vidgning med ballong vid papillotomi

För att svara på frågeställning 2, om kostnaden för att lägga till vidgning med ballong vid endoskopisk papillotomi, har vi utgått från prisuppgifter från Mora lasarett (personlig kommunikation, Johanna Österberg 2018-11-05) och de effekter på behovet av mekanisk sönderdelning av stenarna som framkommit i den systematiska litteraturgenomgången i Tabell 5.5.

Resultat

Kostnader för stenextraktion av olika slag vid kolecystektomi

I KPP-databasen återfanns kostnadsdata på vårdtillfällen där stenextraktion av olika slag skedde vid samma vårdtillfälle som kolecystektomi. Vårdtillfällen med kolecystektomi och ERCP för stenextraktion kostade 93 000 kronor i genomsnitt, vilket är omkring 12 000 kronor dyrare än för de med kolecystektomi och transcystisk extraktion som i genomsnitt kostar 81 000 kronor. Kostnaden för enbart kolecystektomi i de fall ingen sten hittades var i genomsnitt 48 000 kronor. Kostnaderna per vårdtillfälle för transcystisk stenextraktion och ERCP vid samma vårdtillfälle som kolecystektomin redovisas i Tabell 8.3.

Förutom de åtgärder som presenteras i Tabell 8.1, återfanns även tolv laparoskopiska koledokolitotomier och tre vårdtillfällen där både ERCP och transcystisk extraktion hade registrerats vid samma vårdtillfälle. Dessa uppgifter redovisas inte i tabellen eftersom det endast rörde sig om ett fåtal observationer, resultaten är därför inte tillförlitliga, samt att laparoskopisk koledokolitotomi är på väg att utrangeras. Öppen kolecystektomi med stenextraktion förekom i ett mindre antal till betydligt högre kostnader än för de laparoskopiska. Dessa redovisas inte heller i Tabell 8.1, då öppen kolecystektomi används i allt mindre utsträckning och bedöms därför inte vara relevant för den hälsoekonomiska frågeställningen.

Teknik för stenextraktion	Antal vårdtillfällen	Ålder genomsnitt	Totalkostnad	Kostnad per vårdtillfälle
Transcystisk stenextraktion	129	49	Cirka 10 500 000 kr	Cirka 81 000 kr
ERCP	625	52	Cirka 58 000 000 kr	Cirka 93 000 kr

Källa: KPP-databasen [41].

Tabell 8.3
Kostnader för vårdtillfällen som omfattat laparoskopisk kolecystektomi och stenextraktion av olika slag (svenska kronor år 2016).

Kostnad för att lägga till vidgning med ballong vid papillotomi

En systematisk översikt med en metaanalys av 11 randomiserade kontrollerade studier identifierades i SBU:s litteratursökning [21]. Den visade på fördelar vad gäller behov av mekanisk sönderdelning av stenarna och komplikationer för endoskopisk ballongvidgning (EBD) som tillägg till endoskopisk papillotomi (ES) jämfört med endast ES. För stenar som var större än 15 mm behövdes mekanisk sönderdelning av stenarna i 25 procent av fallen då kombinationstekniken användes, jämfört med 53 procent av fallen då enbart papillotomi genomfördes. Översikten kunde inte visa på fördelar för kombinationstekniken vad gäller stenfrihet eller tidsåtgång.

För att beräkna kostnaden för att lägga till vidgning med ballong vid papillotomi har vi utgått från att en dilatationsballong kostar 2 258 kronor (personlig kommunikation med Johanna Österberg, Mora lasarett, 2018-11-05). Vidare har vi utgått från att kostnaden för den stenkorg som används vid mekanisk sönderdelning av stenarna är 1 906 kronor (personlig kommunikation med Johanna Österberg, Mora lasarett, 2018-04-23). Både vidgningsballongen och stenkorgen är engångsartiklar.

Eftersom mekanisk sönderdelning behövs i färre fall när kombinationstekniken används kompenserar det för en del av kostnaden för vidgningsballongen. Med utgångspunkt i uppgifterna som redovisas av de Clemente och medarbetare om hur ofta mekanisk sönderdelning behövs vid användning av respektive teknik har vi beräknat att kombinationstekniken innebär en minskning av kostnaden för stenkorgen med i genomsnitt 525 kronor per operation vid stenar större än 15 mm [21]. Den återstående merkostnaden för att lägga till dilatationsballong vid papillotomi blir då cirka 1 700 kronor (Tabell 8.4).

Enligt den systematiska översikten innebär kombinationstekniken dessutom färre komplikationer. Kostnaden för att hantera komplikationer har inte inkluderats i beräkningen.

Tabell 8.4
Genomsnittlig merkostnad för tillägg av vidgning med ballong till papillotomi vid stenar större än 15 mm.

Teknik	Kostnad för vidgning ballong	Genomsnittlig kostnad för stenkorg*	Genomsnittlig kostnad för dilatationsballong + stenkorg
Vidgning med ballong + papillotomi	2 258 kr	481 kr (=1 906 kr x 0,25)	2 739 kr
Papillotomi	0 kr	1 005 kr (=1 906 kr x 0,53)	1 005 kr
Skillnad i kostnad	2 258 kr	-525 kr	1 733 kr

* Beräkningarna utgår från att stenkorg används i 25 procent av fallen då vidgning med ballong läggs till vid papillotomi, och i 53 procent av fallen då enbart papillotomi genomförs [21]. Beräkningarna grundar sig på kostnadsuppgifter från Mora lasarett (personlig kommunikation med Johanna Österberg 2018-04-23 och 2018-11-05).

I de fall valet står mellan att endast vidga med en ballong eller en papillotomi har SBU:s översikt inte gett något svar på om det finns skillnader vad gäller tidsåtgång eller behandlingsresultat. Utifrån kostnaden för operationstid kan konstateras att om användandet av en ballong minskar operationstiden så skulle en förkortning med 13 minuter av operationstiden kunna räcka för att ballongen inte ska utgöra en merkostnad. Denna beräkning utgår från prisuppgiften för ballongen och antaganden om kostnaden per operationsminut i Södra sjukvårdsregionen (SSVR).

Diskussion

Vad är kostnaden för de olika alternativen för att ta bort gallsten i de djupa gallgångarna?

Utifrån materialet från KPP-databasen och kostnadsberäkningar baserade på data från GallRiks [1] och SSVR [40] är ERCP 10 000–12 000 kronor dyrare än transcystisk stenextraktion när det gäller kostnaden för själva operationstillfället. En förklaring till skillnaden i kostnad mellan de två åtgärderna är att ERCP ibland görs postoperativt men vid samma vårdtillfälle. En postoperativ handläggning av stenar i de djupa gallgångarna leder till högre kostnader för den förlängda vårdtiden men även för till exempel eventuell transport till annat sjukhus. I utdraget från KPP-databasen förekommer både intra- och postoperativa ERCP:er som görs vid samma vårdtillfälle i okänd fördelning. De postoperativa ERCP:er som görs vid ett senare vårdtillfälle har inte tagits med. Samtidigt är det också troligt att ERCP i större utsträckning än transcystisk stenextraktion används när det rör sig om större stenar (>1 cm). Det är också svårare att åtgärda om det är fler än en sten transcystiskt och likaså stenar som ligger ovanför inflödet av duktus cystikus i de djupa gallgångarna. Detta gör att det finns en källa till selektionsbias i materialet som gör att grupperna inte är helt jämförbara. Det går med andra ord inte att genomföra transcystisk stenextraktion för alla patienter, en del behöver ERCP.

Skillnaden i kostnad mellan ERCP och transcystisk stenextraktion har inte kunnat sättas i relation till någon eventuell effektskillnad, eftersom sådana studier saknas. Data från GallRiks (2014–2016) visar dock en högre förekomst av komplikationer vid transcystisk stenextraktion, men en lägre förekomst av svåra komplikationer som bukspottkörtelinflammation och gallgångsinflammation än ERCP (personlig kommunikation med Lars Enochsson 2018-01-08). Postoperativ ERCP har en högre förekomst av komplikationer än ERCP som görs samtidigt som kolecystektomin (personlig kommunikation, Lars Enochsson 2018-01-08). För patienten finns en fördel i att få kolecystektomin och extraktionen av stenen i de djupa gallgångarna åtgärdat vid samma tillfälle, vilket man åstadkommer vid transcystisk stenextraktion och vid ERCP som görs samtidigt som kolecystektomin, men inte vid en ERCP som görs vid ett senare tillfälle.

Det finns olika behandlingstradition i olika delar av landet. I Region Skåne används företrädesvis transcystisk stenextraktion medan ERCP är standardvalet på de flesta håll i övriga Sverige. Att olika metoder används i olika delar av landet ökar på ett sätt jämförbarheten mellan alternativen i materialet om patientkaraktäristika är lika i olika delar av landet. Om patientkaraktäristikan skiljer sig mellan olika delar av landet så minskar jämförbarheten, eftersom skillnaderna i resultat kan uppstå till följd av att patienterna skiljer sig åt. Detta gäller förstås även de behandlande kirurgernas skicklighet och vårdkvaliteten i övrigt. Om detta skiljer sig mellan de områden som tillämpar ERCP och transcystisk stenextraktion så utgör detta en risk för systematiskt fel.

Endoskopisk och transcystisk extraktion är inte helt utbytbara, utan ERCP föredras bland annat vid större stenar. Det är heller inte klarlagt huruvida ERCP eller transcystisk extraktion har bäst effekt på gruppnivå, och det är

oklart vilka övriga konsekvenser en omställning av vården till transcystiska stenextraktioner skulle ha. När arbetsunderlaget för en arbetsgrupp förändras kan det också få konsekvenser, inte bara för antalet anställningar, men också var dessa anställningar finns. Därför skulle en omställning kunna få konsekvenser för var vården kan ges och även kunna få konsekvenser för vården av andra patientkategorier. En postoperativ ERCP vid ett senare vårdtillfälle kostar troligen mer än en ERCP som görs samtidigt med kolecystektomin, men kan bli tvunget att göras, om man i samband med kolecystektomi finner stenar i de djupa gallgångarna vid en tidpunkt när en endoskopist inte finns tillgänglig. Om man endast skulle genomföra kolecystektomier när alla kompetenser fanns tillgängliga för en samtidig ERCP eller transcystisk åtgärd så skulle detta begränsa möjligheterna för när kolecystektomier för gallsten kan utföras, vilket kan förlänga väntetiden till operation. Man ska då också komma ihåg att man för de flesta patienter som opereras för gallsten inte finner någon sten i de djupa gallgångarna.

Metoddiskussion

Vid kostnadsberäkningarna för de olika åtgärderna för handläggning av sten i de djupa gallgångarna har vi i första hand använt oss av KPP-databasen. Parallellt har vi skattat kostnaden för de olika åtgärderna utifrån data från GallRiks och SSVR [1,40]. Det senare visade sig vara komplicerat då det var många olika poster som behövde bedömas och då det inte finns något standardiserat ”innehåll” i de olika sätten att avlägsna sten i de djupa gallgångarna. De genomsnitt som anges i KPP-databasen bedömdes därmed vara mest robust att använda. Dock ger den beräkning som grundar sig på GallRiks och SSVR liknande resultat med en skillnad mellan ERCP och transcystisk extraktion som är i samma storleksordning som den man finner då man använder KPP-data.

KPP-databasen har kunnat användas för att ta reda på de genomsnittliga kostnaderna för olika åtgärder. Eftersom kostnaden för all vård patienten får vid tillfället inkluderas, innebär detta att även vård som inte har med gallstenkirurgin att göra inkluderas. Vi har dock inte kunnat justera för dessa fall, vilket innebär att kostnaderna i någon mån är överskattade. Det bör också noteras att vi med denna metod inte kunnat följa patientens senare vårdtillfällen och kostnader. När man i samband med kolecystektomin misslyckas med att ta bort stenen i de djupa gallgångarna innebär detta att en ny operation eller ERCP måste göras. För en fullödlig kostnadsjämförelse behöver kostnaden för det nya extraktionsförsöket påföras det första. Vi saknar dock jämförande data för hur ofta man misslyckas med stenextraktionen för respektive åtgärd. Kostnaden för komplikationer behöver också påföras, även om man kan hävda att kostnaden för en del av dem i viss mån fångas upp med de metoder för kostnadsberäkning som vi använder, om de behandlas vid samma vårdtillfälle eller om kostnaden för sådana komplikationer ingår i kostnadssättningen för åtgärderna.

9 Etiska och sociala aspekter

Det sätt med vilket man idag handlägger stenar i de djupa gallgångarna bedöms inte vara förknippat med någon etisk problematik.

Åtgärdens påverkan på hälsa

Hälsa

Gallstenssjukdomen kan ge akuta gallstensanfall och i många fall en akut inflammation i gallblåsan. I samband med kolecystektomi upptäcks en tidigare okänd sten i djupa gallgångarna hos cirka 10 procent av patienterna. Stenar i de djupa gallgångarna kan ge leverpåverkan och gulsot på grund av ett hinder i avflödet av galla från levern, inflammation i gallgångarna och inflammation i bukspottkörteln. Samtliga dessa tillstånd är i sig allvarliga och kan vara dödliga särskilt hos äldre eller sjuka personer och ofta förekommer tillstånden samtidigt. Många har dock inga eller lindriga symtom och söker aldrig vård. De stenar som upptäcks vid operation av sten i gallblåsan åtgärdas vanligen direkt eller i ett senare skede. Vid små stenar kan man avvakta då dessa ofta avgår spontant. Det vanliga är dock att man försöker åtgärda de mindre stenarna för att undvika komplikationer. Det finns en liten risk att avlida vid ingreppet.

Kunskapsluckor

Det behövs välgjorda studier för att avgöra vilken metod som är bäst för att avlägsna stenar i de djupa gallgångarna. Det finns inga jämförande studier mellan metoderna transcystisk stenextraktion och ERCP som används mest i

Sverige idag. Det finns få data som kan vägleda om små misstänkta och konstaterade stenar ska åtgärdas direkt eller om man kan vänta och se om de avgår spontant. Det behövs också bättre underlag för att kunna bedöma om gallblåsan ska tas bort samtidigt med att sten i djupa gallgångarna avlägsnas hos patienter hos vilka en operation kan medföra en stor hälsorisk.

Svårighetsgrad

Stenar i de djupa gallgångarna medför en risk för allvarliga komplikationer som i värsta fall kan vara livshotande. Vid komplikationer som inflammation i gallgångarna och eller i bukspottkörteln ger en snabb åtgärd möjligen bäst resultat.

Sammanfattning av åtgärdens risk- eller nyttaprofil

Sten i de djupa gallgångarna är ett tillstånd som kan ge livshotande komplikationer. Det finns olika sätt att åtgärda en sten i de djupa gallgångarna men det finns inga studier som jämför de metoder som är vanligast i Sverige. Åtgärderna ger alla en nytta för patienterna.

Vid komplikationer till sten i de djupa gallgångarna får man bäst resultat om man kan åtgärda direkt, jämfört med om man väntar till ett senare skede. Tidig åtgärd ger nytta för patienten.

Det är oklart om man ska åtgärda alla små stenar direkt eller om man kan vänta och se. Vi vet inte om nyttan med att avvakta och därmed undvika ingrepp hos en del patienter uppväger risken för flera komplikationer.

Det finns inga data som klart visar att det är fördelaktigt om gallblåsan tas bort samtidigt som sten i de djupa gallgångarna avlägsnas kirurgisk hos patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk.

Åtgärdens förenlighet med etiska värden

Jämlikhet och rättvisa

Sten i de djupa gallgångarna upptäcks vanligen vid den röntgenundersökning av gallgångarna som görs rutinmässigt (i mer än 90 procent) vid operation för sten i gallblåsan. Mer sällan hittar man stenar på grund av komplikationer till dessa. I en svensk studie fann man bland yngre patienter att män mer sällan än kvinnor blir föremål för operation för sten i gallblåsan [44]. Hos äldre personer är andelen män som blir opererade för sten i gallblåsan högre än andelen kvinnor och de har ofta mer komplicerade tillstånd. Det senare kan bero på att gallstenssjukdomen inte upptäckts och åtgärdats i yngre år. Man såg ingen skillnad i operationsfrekvens kopplad till socioekonomiska förhållanden [44]. Eftersom många med gallbesvär är yngre kan man tänka sig att personer i arbete skulle få gå före, men det finns inga data som styrker detta. När sten i

de djupa gallgångarna upptäcks under pågående operation för sten i gallblåsan övervägs alla patienter för åtgärd för att avlägsna dessa stenar. När det gäller skillnad i vilken metod som används för att avlägsna sten i de djupa gallgångarna är det betingat av den rutin och vana man har på enheten där operationer utförs.

Om man åtgärdar patienter med gallgångsinflammation eller bukspottkörtelinflammation i ett tidigt skede får man ett bättre resultat än om man gör det senare. Inställningen till tidig åtgärd kan variera i landet och möjligheten till en ERCP under icke kontorstid kan variera. Även inställningen till hur små stenar ska handläggas liksom om gallblåsan ska tas bort på alla patienter kan också variera i landet.

Autonomi och Integritet

Då sten i de djupa gallgångarna vanligen påträffas vid pågående operation för sten i gallblåsan måste beslut om handläggning tas utan att patienten kan tillfrågas. Däremot måste man innan ingreppet ge information om möjligheten att kolecystektomin kan komma att kompletteras med en åtgärd för sten i de djupa gallgångarna beroende på resultatet vid den interoperativa kolangiografen. Detta för att patienten ska kunna påverka beslutet som eventuellt tas under pågående operation. Äldre och svårt sjuka patienter, till exempel med en svår gallgångsinflammation eller bukspottkörtelinflammation kan dock vara så allmänpåverkade att behandling inte kan diskuteras och åtgärder kan behöva göras för att rädda liv.

Kostnadseffektivitet

Det förefaller inte vara någon stor skillnad i kostnader mellan de två vanligaste åtgärderna, transcystisk stenextraktion eller ERCP. Kostnadseffektivitet har inte kunnat utvärderas. Övriga åtgärder som spolning och annan manipulering har inte gått att kostnadsberäkna och man vet heller inte hur effektiva sådana åtgärder är. Vidgning av Papilla Vateri med både papillotomi och ballong kostar mer än om man bara gör en papillotomi. Samtidigt ger kombinationen ett bättre resultat.

Sammanfattning av åtgärdens förenlighet med gällande etiska värden

De vanligast använda metoderna är etisk försvarbara gentemot den tidigare använda metoden. Vi vet dock inte om de vanligaste metoderna att avlägsna sten i de djupa gallgångarna skiljer sig åt i resultat. En välgjord randomiserad studie är därmed etiskt försvarbar. Det finns dock ingen större skillnad i kostnader mellan metoderna.

Strukturella faktorer med etiska implikationer

Resurser och organisation

Den hälsoekonomiska analysen i denna rapport visar att skillnaden är liten mellan de olika metoderna transcystisk extraktion eller ERCP, som idag används för att avlägsna sten i de djupa gallgångarna. Resultaten som stenfrihet och komplikationer skiljer sig inte heller åt. Avgörande för valet av metod vid respektive behandlande enhet blir därför vilken metod man har mest erfarenhet av. Båda metoderna kräver att det finns kompetens tillgänglig, vilket inte alltid är fallet om kolecystektomin sker akut på icke kontorstid. Om kompetens är tillgänglig blir handläggningen snabbare och bättre för patienten och mindre kostsam då man vanligen inte behöver göra ett andra ingrepp. Akuta kolecystektomier vid vilka fynd av sten i de djupa gallgångarna är vanligare kan medföra ett uppföljande ingrepp vid enheter där denna kompetens inte finns tillgänglig dygnet runt. Patienter med inflammation i bukspottkörteln och eller i gallgångarna har fördel av att åtgärdas i ett tidigt skede vilket ska beaktas vid planering av den operativa verksamheten. Övriga åtgärder som till exempel spolning eller annan manipulation har inte kunnat utvärderas då det inte finns kliniska data på effekten av dessa.

Professionella värderingar

Den gängse uppfattningen är att man ska försöka göra patienten stenfri om man vid en kolecystektomi hittar sten i de djupa gallgångarna. Det kan finnas olika uppfattningar om hur de små stenarna ska handläggas och om gallblåsan ska tas bort på patienter hos vilka operation kan medföra en stor hälsorisk.

Särintressen

Det kan finnas särintressen i förhållande till att galloperationer kan utföras utanför de allmänna sjukhusen. Det bör då finnas kompetens att handlägga stenar i de djupa gallgångarna om man hittar sådana vid operationen. Utbildning av kirurger och handläggning av stenar i de djupa gallgångarna måste säkerställas.

Resurser kan vara svåra att omfördela av rena planeringstekniska skäl då det blir fler operationer av patienter med akut gallblåseinflammation som görs med kort varsel.

Långsiktiga konsekvenser

Långsiktiga konsekvenser

Gallstenssjukdomen kommer att fortsätta vara en vanlig sjukdom och många patienter kommer att behöva opereras. Hos en viss andel, idag cirka 10 procent,

av patienterna finner man en sten i de djupa gallgångarna under pågående operation. Även om denna andel inte förändras innebär det att antalet patienter med sten i de djupa gallgångarna kommer att öka till följd av att vi blir fler och därmed kommer fler operationer för sten i gallblåsan att behöva göras. Andra faktorer som kan påverka är förändringar i levnadsvanor, ökande medelvikt i befolkningen, etc. Till exempel är gallsten som måste åtgärdas ett vanligt problem efter fetmakirurgi [45].

Sammanfattning av de etiska frågorna

Det sätt som man idag handlägger stenar i de djupa gallgångarna bedöms inte vara förknippat med någon etisk problematik. Fortsatt uppföljning av den kirurgiska vården av gallstenssjukdom kan ske i det nationella kvalitetsregistret GallRiks.

10 Diskussion

I översikten har metoden för sammanvägningen av data anpassats till den kvalitet som den sammantagna litteraturen bedömts ha haft. Flera systematiska översikter av randomiserade kontrollerade studier som har bedömts som användbara har identifierats och data från dessas metaanalyser har använts. För några frågeställningar har SBU gjort egna metaanalyser och slutligen har också narrativa sammanställningar gjorts. Den använda metoden och skälen till valet anges nedan för respektive frågeställning.

Handläggning av gallstenar i de djupa gallgångarna upptäckta vid galloperation

Här finns ett flertal metoder som används i olika utsträckning i Sverige. Vanligast är ERCP före eller efter en kolecystektomi (Figur 2.1), det senare alternativet är vanligast. Transcystisk stenextraktion vid laparoskopisk kolecystektomi görs också men i mindre utsträckning är ERCP (Figur 2.1). Den senare begränsas dock av att man har svårt att nå stenar som ligger i de gallgångar som går från levern ned till det ställe där gallgången från gallblåsan mynnar i de djupa gallgångarna. Stora stenar kan också vara svåra att åtgärda transcystiskt. Tidigare operationer i magsäcken och första delen av tolvfingertarmen kan försvåra för ERCP. Olika typer av manipulationer som inte är ERCP eller

transcystisk extraktion används också. Det kan vara spolning, nedläggande av någon form av ledare, etc. Traditionella öppna ingrepp och öppnande av en djup gallgång för att ta ut en sten vid laparoskopisk operation har gradvis försvunnit under de senaste tio åren. Situationen ser annorlunda ut internationellt och i litteraturen har i stort sett alla randomiserade studier laparoskopi med koledokolitomi som jämförelse. ERCP i anslutning till kolecystektomin och transcystisk åtgärd är båda likvärdiga eller bättre när det gäller att åstadkomma stenfrihet och medför också färre komplikationer. Detta grundar sig på randomiserade studier i metaanalyser av god kvalitet. Det finns dock inga direkt jämförande studier mellan till exempel intraoperativ ERCP och transcystisk stenextraktion som är huvudalternativen idag i Sverige.

ERCP kan alltså göras i anslutning till den primära operationen men också vid ett senare tillfälle. Med andra ord är det frågan om ett eller två vårdtillfällen. Vi har inte kunnat identifiera några studier som jämför åtgärd (TC eller ERCP) i samband med kolecystektomin med en ERCP gjord vid ett senare vårdtillfälle. Det är dock rimligt att anta att alternativet med två vårdtillfällen blir dyrare. Det finns studier som jämför ERCP gjord vid ett vårdtillfälle innan det vårdtillfället vid vilket kolecystektomin sker. Detta är mindre vanligt i Sverige och det är rimligt att anta att denna strategi ger andra förutsättningar än den omvända ordningen, det vill säga först kolecystektomi och sedan åtgärd av sten i de djupa gallgångarna. En fördel med att göra ingreppet samtidigt som den primära kolecystektomin är att via en ledare kan man lättare tas sig in i papillen vid ERCP. En sådan ledare kan också lämnas kvar till en senare ERCP men då måste patienten vanligen ha den några dagar. Det har inte gått att identifiera några jämförelser med spolning, inläggning av ledare, etc.

Vid bukspottkörtelinflammation i samband med gallsten och vid gallgångsinflammation ser man i denna systematiska översikt data som tyder på att tidig åtgärd ger färre komplikationer jämfört med åtgärd i ett senare skede. Underlaget för dessa resultat är väl grundat för gallstensrelaterad bukspottkörtelinflammation. Det vetenskapliga underlaget för tidig åtgärd vid gallgångsinflammation och sten är mindre säkert beroende på att man i studierna blandat orsakerna till gallgångsinflammationen och inte särredovisat de patienter som haft en gallsten. Vid båda tillstånden förutsätter en tidig åtgärd att patientens allmäntillstånd är sådant att man kan operera.

Metoder för att vidga Papilla Vateri vid ERCP

Det finns flera metoder för att vidga Papilla Vateri vid ERCP, bland annat vidgning med ballong och papillotomi som innebär att man med diatermi (elektricitet) skär upp papillen. Båda görs via det instrument som används vid ERCP. Ett vanligt alternativ i Sverige idag är att man kombinerar dessa två metoder på så sätt att man börjar med en papillotomi och sedan vidgar med ballong.

Kombination av papillotomi och vidgning med ballong jämfört med enbart papillotomi ger färre komplikationer och vid större stenar ger det mindre behov av att mekaniskt behöva sönderdela stenarna, jämfört med om man bara gör en papillotomi. Detta gäller särskilt vid stenar större än 15 mm medan det inte är lika tydligt vid mindre stenar. Enbart papillotomi jämfört med vidgning med

ballong ger i stort sett ett likartat utfall. När man vid större stenar använder två "instrument" blir materialkostnaden högre, men det uppvägs sannolikt av färre komplikationer och behov av sönderdelning av stenarna. De flesta stenar är mindre än 15 mm och därmed blir den sammantagna merkostnaden inte så stor.

Handläggning av små stenar (<5 mm) i djupa gallgångarna

Den litteratur som identifierats är inte enhetlig. Definitionen av vad som är en liten sten varierar liksom metoderna att verifiera diagnosen och att mäta storleken på stenen. Sättet att följa upp är också olika. Någon formell sammanvägning har därför inte kunnat göras.

I studierna är det en betydande andel som förvunnit vid uppföljande undersökning. Om man gjort en intraoperativ kolangiografi kan en okänd andel av det som tros vara en sten vara luftblåsor som kommit in i gallgångarna i samband med undersökningen. Även i de undersökningar där man verifierat stenen eller stenarna med till exempel MRCP, försvinner en betydande andel av de små stenarna spontant. Att åtgärda alla små stenar eller defekter i kontrasten vid en intraoperativ kolangiografi innebär därmed att man troligen överbehandlar en del av patienterna med viss risk för komplikationer. Om man inte åtgärdar och stenen blir kvar ökar dock risken för komplikationer särskilt vid större stenar och man kommer att tvingas till ett ingrepp som blir sekundärt till den ursprungliga galloperationen. Det finns heller inget som förutsäger vilka stenar som inte kommer att avgå spontant.

Handläggning av patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk

Vid ingrepp på patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk vill man vanligen begränsa ingreppet till det som är absolut nödvändigt. I normalfallet tar man också bort gallblåsan i samband med att sten i de djupa gallgångarna avlägsnas. Att också ta bort gallblåsan kan innebära en belastning för en patient för vilken en operation kan medföra en stor hälsorisk och man kan därför överväga att lämna gallblåsan. I denna rapport's metaanalys fann man dock ingen statistiskt signifikant ökning av risken för framtida komplikationer, nya ingrepp, etc.

11 Metodfrågor

För litteratursökning, urval av artikelsammanfattningar, relevans- och kvalitetsgranskning har den sedvanliga metodiken vid SBU använts. De programvaror som använts är standardprogram och är tillgängliga kommersiellt eller via internet.

På grund av den identifierade litteraturens beskaffenhet har flera olika metoder för att sammanväga data använts.

1. För följande frågeställning har en uppdelning i fyra jämförelser gjorts:
Hur ska gallstenar i de djupa gallgångarna som hittas vid en galloperation handläggas?
 - a. En metaanalys har gjorts av SBU med fyra randomiserade studier som bedömts ha medelhög kvalitet för att utvärdera laparoskopisk kolecystektomi kombinerat med intraoperativ ERCP jämfört med laparoskopisk kolecystektomi med koledokolitotomi.
 - b. För laparoskopisk kolecystektomi med transcystisk stenextraktion jämfört med laparoskopisk kolecystektomi med koledokolitotomi har en ny systematisk översikt använts och en metaanalys med god kvalitet (AMSTAR) då det inte kommit någon ny randomiserad kontrollerad studie efter översikten.
 - c. Tidig eller sen handläggning vid gallstensrelaterad bukspottkörtel-inflammation – utvärderades i en befintlig metaanalys av god kvalitet (AMSTAR) där det inte kommit någon ny randomiserad kontrollerad studie.

- d. För bedömning av tidig eller sen handläggning vid inflammation i de djupa gallgångarna, gallgångsinflammation, har en narrativ översikt gjorts då det i de flesta tillgängliga studier var mycket blandade orsaker till inflammationen. Bland annat fanns det i flera studier en stor andel patienter med en tumör som grundorsak.
2. Frågeställningen hur Papilla Vateri bäst vidgas vid ERCP grundar sig på:
 - a. För papillotomi och vidgning med ballong jämfört med att bara göra en papillotomi fanns en systematisk översikt av god kvalitet (AMSTAR). Det har inte tillkommit någon ny randomiserad kontrollerad studie.
 - b. För papillotomi mot ballongvidgning identifierades fem relativt nyligen publicerade studier; tre randomiserade kontrollerade studier och två observationsstudier och SBU gjorde en egen metaanalys. De tre randomiserade kontrollerade studierna och de två observationsstudierna redovisas var för sig.
 3. Om små stenar kan lämnas för att avgå spontant har belysts i en narrativ översikt då de tillgängliga studierna var olika i sättet att diagnostisera sten och utvärdera olika stenstorlek samt hade olika sätt att följa upp patienterna.
 4. För frågeställningen om man kan lämna gallblåsan när man tagit ut en sten i de djupa gallgångarna hos patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk har SBU gjort en egen metaanalys baserat på tre randomiserade kontrollerade studier. De observationsstudier som identifierades har alla bedömts ha en stor/medelhög eller stor risk för systematiska fel och de redovisas var för sig.

Jämförelser med resultat från andra översikter

"Hur ska gallstenar i de djupa gallgångarna som hittas vid en galloperation handläggas?"

Ricci och medarbetare har gjort en nätverksmetaanalys av fyra olika tillvägagångssätt att avlägsna sten i de djupa gallgångarna [46]. Analysen innehåller två randomiserade kontrollerade studier som jämför laparoskopisk kolecystektomi kombinerat med intraoperativ ERCP med laparoskopisk kolecystektomi med koledokolitotomi [5,8]. Resultaten överensstämmer med den metaanalys som har gjorts i denna rapport men innehåller ytterligare två studier som inte finns med hos Ricci och medarbetare.

Gao och medarbetare har redovisat en systematisk översikt [30]. Där jämför man laparoskopisk kolecystektomi kombinerat med intraoperativ ERCP med laparoskopisk kolecystektomi med koledokolitotomi, men där ERCP gjorts

både före, under och efter kolecystektomin. Resultaten för att göra en intraoperativ ERCP särredovisas inte.

Pang och medarbetare har i en systematisk översikt jämfört laparoskopisk kolecystektomi med transcystisk stenextraktion med laparoskopisk kolecystektomi med koledokolitotomi [47]. Översikten är gjord senare än den som vi använt i denna rapport [9]. Resultaten är likartade men i översikten av Pang och medarbetare finns en del oklarheter i resultatredovisningen varför översikten bedöms som mindre bra. Därför används översikten av Feng och medarbetare som underlag i denna rapport [9].

För frågeställningen hur sten i de djupa gallgångarna ska åtgärdas vid gallstensrelaterad bukspottkörtelinflammation har Coutino och medarbetare [11] nyligen publicerat en systematisk översikt som inte innehåller några ytterligare studier än de i översikten av Burstow och medarbetare [10] som använts som underlag i denna rapport. Coutino och medarbetare [11] undersökte bara måttlig till svår bukspottkörtelinflammation medan Burstow och medarbetare [10] också inkluderade lindrig inflammation. Resultaten i de båda översikterna är i övrigt likartade.

"Är det bättre att lämna gallblåsan än att ta bort den om man gjort en papillotomi och tagit ut sten i de djupa gallgångarna hos patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk"?

I Khan och medarbetares systematiska översikt har man inkluderat några äldre studier men inga senare än de som använts i denna rapport, varför den metaanalys som gjorts av SBU behålls [48].

12 Överväganden för forskning, policy och praktik

Det saknas jämförande studier mellan transcystisk åtgärd och intraoperativ ERCP. Sådana bör om möjligt göras under svenska förhållanden och bör i så fall innefatta en hälsoekonomisk bedömning.

Resultaten för övriga metoder som spolning och annan manipulation som används på en relativt stor andel av patienterna bör undersökas. I första hand behövs en beskrivning av utfallet som det ser ut idag och i andra hand behövs eventuellt en randomiserad kontrollerad studie.

En studie av handläggningen av små misstänkta eller bekräftade stenar bör göras. En randomiserad kontrollerad studie är påbörjad i Sverige men lades ned på grund av svårigheter att rekrytera patienter. De patienter som då randomiserades bör utvärderas.

För frågeställningen om gallblåsan kan lämnas eller inte hos patienter där operation kan medföra en stor hälsorisk är evidensen osäker. Det är angeläget att detta utvärderas under svenska förhållanden, till exempel med hjälp av GallRiks.

Det förefaller angeläget att patienter med sten i de djupa gallgångarna och med inflammation i bukspottkörteln eller i de djupa gallgångarna prioriteras till tidig åtgärd.

13 Projektgrupp, externa granskare, råd och nämnd

Projektgrupp

Sakkunniga

CLAES JÖNSSON

ordförande, docent i kirurgi,
Verksamhetschef,
Skånes universitetssjukhus

LARS ENOCHSSON

professor, överläkare kirurgi,
Umeå Universitet, GallRiks

BENGT HALLERBÄCK

docent, överläkare kirurgi, NÄL,
Trollhättan, GallRiks

AGNETA MONTGOMERY

docent, överläkare kirurgi, Skånes
universitetssjukhus, Malmö

JOHANNA ÖSTERBERG

med dr, överläkare kirurgi,
Mora lasarett, GallRiks

SBU

JAN ADOLFSSON

projektledare

ANN KRISTINE JONSSON

informationsspecialist

HANNA OLOFSSON

informationsspecialist

JOHANNA WISS

hälsoekonom

MARTIN ERIKSSON
hälsoekonom

ANNETH SYVERSSON
projektadministratör

ANNA RINGBORG
hälsoekonom

Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. Dessa har kommit med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidragit till att förbättra rapporten. I slutversionen av rapporten är det möjligt att SBU inte kunnat tillgodose alla ändrings- eller tilläggsförslag från de externa granskarna, bland annat därför att de inte alltid varit samstämmiga. De externa granskarna står därför inte nödvändigtvis bakom samtliga slutsatser eller andra texter i rapporten.

Externa granskare har varit:

BJÖRN EDWIN
professor, Interventionscentrum,
Rikshospitalet, Oslo, Norge

SVERKER SVENSJÖ
med dr, överläkare kirurgi, Falun
och Institutionen för kirurgiska
vetenskaper, Uppsala universitet

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

SBU:s vetenskapliga råd – Eira

SBU:s vetenskapliga råd har granskat det vetenskapliga underlaget i rapporten.

KJELL ASPLUND
ordförande, professor, Stockholm

CHRISTINA BERGH
professor, Kvinnokliniken,
SU/Sahlgrenska, Göteborg

HENRIK ANDERSHED
professor i psykologi, docent i
kriminologi, Örebro universitet

ANNA EHRENBORG
professor, vårdvetenskap,
Högskolan Dalarna

KRISTINA BENGTTSSON BOSTRÖM
docent, allmänmedicin,
Lunds universitet

INGEMAR ENGSTRÖM
professor, psykiatri, etik,
Örebro universitet

NILS FELTELIUS
docent, Läkemedelsverket

KATARINA STEEN CARLSSON
fil dr, hälsoekonomi, IHE Lund

STEN-ÅKE STENBERG
professor, social forskning,
Stockholms universitet

SBU:s nämnd

SBU:s nämnd har fattat beslut om slutsatserna i rapporten.

KERSTIN NILSSON
ordförande, professor,
Örebro universitet

PETER ALLEBECK
huvudsekreterare, Forte

SUSANNA AXELSSON
generaldirektör, SBU

HEIKI ERKERS
förbundsordförande,
Akademikerförbundet SSR

VESNA JOVIC
verkställande direktör,
Sveriges Kommuner och Landsting

JAN-INGVAR JÖNSSON
huvudsekreterare för ämnesrådet
för medicin, Vetenskapsrådet

LARS-TORSTEN LARSSON
avdelningschef, Socialstyrelsen

STEFAN NORDQVIST
forsknings- och utvecklingschef,
Statens Institutionsstyrelse

LARS OSCARSSON
professor, Ersta Sköndal högskola

JENNY REHNMAN
avdelningschef, Socialstyrelsen

SINEVA RIBEIRO
förbundsordförande, Vårdförbundet

HEIDI STENSMYREN
ordförande, Sveriges läkarförbund

ANDERS SYLVAN
landstingsdirektör,
Västerbottens Läns Landsting

ELISABETH WALLENIOUS
ordförande, Funktionsrätt Sverige

MAGNUS WALLINDER
förvaltningschef, Ljungby kommun

14 Ordförklaringar och förkortningar

Djupa gallgångar	Duktus koledokus och gallgångarna från levern.
Duktus cystikus	Den gallgång som leder från gallblåsan till duktus koledokus.
Duktus koledokus	Den gallgång som på djupet leder gallan ut i tolvfingertarmen. Till denna gallgång leds galla via gallgångar från höger och vänster leverlob.
ERCP	Endoskopisk retrograd kolangiopankreatotikografi. Metod där man med ett böjligt kameraendoskop som förs ned genom munnen, matstrupen, magsäcken och tolvfingertarmen kan gå in i djupa gallgångarna för att till exempel ta bort en sten.
Exponering	Något som en individ eller grupp av individer blir föremål för. Detta kan till exempel vara en behandling, en miljöfaktor, etc.
GallRiks	Nationellt kvalitetsregister för gallstenskirurgi och ERCP http://www.ucr.uu.se/gallriks/
Gallstenspankreatit	Inflammation i bukspottkörteln beroende på sten i gallblåsan eller gallgångarna.
Intraoperativ	Något som sker under pågående operation.
Jämförelsegrupp	Kontrollgrupp.
Klinisk	Benämning på allt löpande arbete och forskning som gäller att diagnostisera, förebygga och behandla sjukdom och som utförs i kontakt med de patienter respektive personer det gäller.
Kohortstudie	En eller flera grupper av individer följs över en tidsperiod då både exponering och utfall mäts.
Kolangit	Inflammation i gallgångarna.
Koledokolitotomi	Insnitt i en djup gallgång för att ta ut en sten. Kan göras vid både öppen och laparoskopisk operation.

Konfidensintervall (KI)	Typ av osäkerhetsintervall för en statistisk skattning. Konfidensintervallet förväntas vid upprepade statistiska tester innehålla det sanna värdet i en i förväg vald andel av fallen. Ofta väljs 95 %.
Kontrollerad studie	En experimentell studie där behandlingsgrupp och jämförelsegrupp följs över tid. En kontrollerad studie kan vara randomiserad eller icke-randomiserad.
Laparoskopisk kolecystektomi	Borttagande av gallblåsan med "titthålskirurgi", utförs med tunna instrument som förs in i buken via små öppningar i bukväggen.
Mekanisk litotripsi	Sönderdelning av en sten med till exempel med hjälp av ultraljud, laser eller elektrohydraulik.
Metaanalys	Statistisk analysmetod för att väga samman om samma diagnosmetod, behandling eller intervention.
MRCP	Magnetisk resonanskolangiopankreatikografi, bilddiagnostik metod som avbildar gallgångar och bukspottkörtel.
Narrativ	Berättande beskrivning till exempel av studier i en systematisk översikt där någon analyserande sammanställning av data inte gjorts.
Observationsstudie	Studie där ingen aktiv åtgärd vidtas. Exempel: ekologisk undersökning, tvärsnittundersökning, kohortundersökning och fall-kontrollundersökning.
Oddsquot	Odds ratio, OR. En uppfattning om hur starkt sambandet är mellan exponering och sjukdom, en kvot mellan odds, det vill säga sjuka och friska, för exponerade och icke-exponerade.
Papilla Vateri	Kallas också sfinkter Oddi, den ventilmuskel som finns där ductus koledokus passerar genom tolvfingertarmens vägg förhindrar att tarminnehåll rinner baklänges upp i djupa gallgångarna och i gången från bukspottkörteln.
Papillotomi	Papilla Vateri öppnas vid ERCP med ett skärande instrument, vanligen en tunn strömförande tråd, för att man ska kunna ta ut sten i djupa gallgångarna. Kan också benämnas sfinkterotomi.
Postoperativ	Något som sker efter operation.
Precision	Noggrannheten hos en klinisk mätmetod (t.ex. blodanalys): låg precision innebär att man får stora slumpmässiga avvikelser från det sanna värdet.
Preoperativ	Något som sker innan operation.
Propensity score-teknik	Statistisk metod som i jämförande observationsstudier använd för att korrigera för olikheter mellan de jämförda alternativen.
Prospektiv	Framåtblickande. Mätdata samlas in framåt i tiden.
Randomiserad studie	Studie där ett slumpmässigt val av deltagare till olika grupper i en undersökning t.ex. för att jämföra två olika behandlingar. Randomiseringen är förutsättningen för att man med statistiska metoder ska kunna bedöma sannolikheten för att undersökningens resultat uppkommit genom slumpens verkan. Randomiseringens fördelar kända och okända störfaktorer (confounders) lika mellan grupperna samt gör grupperna önskvärt jämförbara i sin sammansättning; slumpen kan dock åstadkomma vissa skillnader.
Registerstudie	Undersökning som använder data som finns i offentlig statistik, i medicinska databaser med mera.
Retrospektiv	Bakåtblickande. Mätdata har samlats in under en tidperiod före studien.
Risk	Sannolikheten för viss händelse. I en medicinsk studie är risktalet antalet personer som drabbades av händelsen dividerat med totala antalet personer i gruppen.

Riskkvot	Risk ratio, RR, jämförelsetal som utgör kvoten mellan risktalen (se »risk) hos två undersökta grupper. Exempel: i en behandlingsstudie har risken att få hjärtinfarkt under uppföljningstiden visat sig vara 8/100 i grupp A och 5/100 i grupp B. Riskkvoten blir 1,60. (Riskkvoten är inte identisk med »oddskvoten, men de båda kvoterna skiljer sig inte mycket om riskerna är låga eller höga. I detta exempel är oddstalen 8/92 respektive 5/95; oddskvoten blir 1,65).
Systematisk översikt	En studie som avser en klart formulerad fråga och som använder systematiska och tydliga metoder för att identifiera, välja ut och kritiskt bedöma tillämpliga studier och som samlar in och analyserar data från dessa. Metaanalyser används ibland för att väga samman resultatet i en systematisk översikt.
Transcystisk stenextraktion	Metod där man via duktus cystikus, som är den gallgång som förbinder gallblåsan med den djupa gallgången, hämtar ut sten ur den senare. Detta innebär att man inte behöver göra en öppning i den djupa gallgången.
Utfallsmått	Mått på en individs kliniska och/eller funktionella status som mäts inom ramen för en utvärdering av en effekt av en exponering (t.ex. en behandling) för att värdera interventionens effekter, exempelvis hur stor andel i vardera gruppen som inom viss tid återfallit i sjukdom.
Öppen operation	Traditionell operation där en större öppning görs i bukväggen vanligen strax under höger revbensbåge.

15 Referenser

1. GallRiks. GallRiks årsrapport 2017. <https://www.ucr.uu.se/gallriks/fou/arsrapporter>.
2. SBU. Operation vid besvär av sten i gallblåsan och akut gallblåseinflammation. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2016. SBU-rapport nr 259. ISBN 978-91-88437-01-3.
3. SBU. Intraoperativ kolangiografi vid kolecystektomi. En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska, sociala och etiska aspekter. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2018. SBU-rapport nr 292. ISBN 978-91-88437-34-1.
4. Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive techniques for the management of cholecysto-choledocholithiasis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:896-901.
5. El-Geidie AA. Laparoendoscopic management of concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: what is the best technique? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011;21:282-7.
6. Hong D, Xin Y, Chen D. Comparison of laparoscopic cholecystectomy combined with intraoperative endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of the common bile duct for cholecystocholedocholithiasis. *Surg Endosc* 2006;20:424-7.
7. Barreras Gonzalez JE, Torres Pena R, Ruiz Torres J, Martinez Alfonso MA, Brizuela Quintanilla R, Morera Perez M. Endoscopic versus laparoscopic treatment for choledocholithiasis: a prospective randomized controlled trial. *Endosc Int Open* 2016;4:E1188-e1193.
8. Poh BR, Ho SP, Sritharan M, Yeong CC, Swan MP, Devonshire DA, et al. Randomized clinical trial of intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus laparoscopic bile duct exploration in patients with choledocholithiasis. *Br J Surg* 2016;103:1117-24.
9. Feng Q, Huang Y, Wang K, Yuan R, Xiong X, Wu L. Laparoscopic transcystic common bile duct exploration: Advantages over laparoscopic choledochotomy. *PLoS One* 2016;11:e0162885.
10. Burstow MJ, Yunus RM, Hossain MB, Khan S, Memon B, Memon MA. Meta-analysis of early endoscopic retro-

- grade cholangiopancreatography (ERCP) +/- endoscopic sphincterotomy (ES) versus conservative management for gallstone pancreatitis (GSP). *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015;25:185-203.
11. Coutinho LMA, Bernardo WM, Rocha RS, Marinho FR, Delgado A, Moura ETH, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative treatment in patients with acute biliary pancreatitis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreas* 2018;47:444-53.
 12. Green R, Charman SC, Palser T. Early definitive treatment rate as a quality indicator of care in acute gallstone pancreatitis. *Br J Surg* 2017;104:1686-94.
 13. Lee F, Ohanian E, Rheem J, Laine L, Che K, Kim JJ. Delayed endoscopic retrograde cholangiopancreatography is associated with persistent organ failure in hospitalised patients with acute cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:212-20.
 14. Tan M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Laursen SB. Association between early ERCP and mortality in patients with acute cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2018;87:185-92.
 15. Parikh MP, Wadhwa V, Thota PN, Lopez R, Sanaka MR. Outcomes associated with timing of ERCP in acute cholangitis secondary to choledocholithiasis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:e97-e102.
 16. Park CS, Jeong HS, Kim KB, Han JH, Chae HB, Youn SJ, et al. Urgent ERCP for acute cholangitis reduces mortality and hospital stay in elderly and very elderly patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016;15:619-25.
 17. Zhu B, Wang Y, Gong K, Lu Y, Ren Y, Hou X, et al. Comparison of emergent versus elective laparoscopic common bile duct exploration for patients with or without nonsevere acute cholangitis complicated with common bile duct stones. *J Surg Res* 2014;187:72-6.
 18. Khashab MA, Tariq A, Tariq U, Kim K, Ponor L, Lennon AM, et al. Delayed and unsuccessful endoscopic retrograde cholangiopancreatography are associated with worse outcomes in patients with acute cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1157-61.
 19. Navaneethan U, Gutierrez NG, Jegadeesan R, Venkatesh PG, Sanaka MR, Vargo JJ, et al. Factors predicting adverse short-term outcomes in patients with acute cholangitis undergoing ERCP: A single center experience. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:74-81.
 20. Hou LA, Laine L, Motamedi N, Sahakian A, Lane C, Buxbaum J. Optimal timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:534-8.
 21. de Clemente Junior CC, Bernardo WM, Franzini TP, Luz GO, Dos Santos MEL, Cohen JM, et al. Comparison between endoscopic sphincterotomy vs endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilation for removal of bile duct stones: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *World J Gastrointest Endosc* 2018;10:130-44.
 22. Xu L, Kyaw MH, Tse YK, Lau JY. Endoscopic sphincterotomy with large balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for bile duct stones: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2015;2015:673103.
 23. Yang XM, Hu B. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation vs endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:9453-60.
 24. Minakari M, Samani RR, Shavakhi A, Jafari A, Alijanian N, Hajalikhani M. Endoscopic papillary balloon dilatation in comparison with endoscopic sphincterotomy for the treatment of large common bile duct stone. *Adv Biomed Res* 2013;2:46.
 25. Omar MA, Abdelshafy M, Ahmed MY, Rezk AG, Taha AM, Hussein HM. Endoscopic papillary large balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for retrieval of large choledocholithiasis: A prospective randomized trial. *J Laparosc Adv Surg Tech A* 2017;27:704-9.
 26. Seo YR, Moon JH, Choi HJ, Kim DC, Ha JS, Lee TH, et al. Comparison of endoscopic papillary balloon dilation and sphincterotomy in young patients

- with CBD stones and gallstones. *Dig Dis Sci* 2014;59:1042-7.
27. Doi S, Yasuda I, Mukai T, Iwashita T, Uemura S, Yamauchi T, et al. Comparison of long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation: a propensity score-based cohort analysis. *J Gastroenterol* 2013;48:1090-6.
 28. Lu Y, Wu JC, Liu L, Bie LK, Gong B. Short-term and long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:1367-73.
 29. El Nakeeb A, El Geidie A, El Hanafy E, Atef E, Askar W, Sultan AM, et al. Management and outcome of borderline common bile duct with stones: A prospective randomized study. *J Laparosc Adv Surg Tech A* 2016;26:161-7.
 30. Gao YC, Chen J, Qin Q, Chen H, Wang W, Zhao J, et al. Efficacy and safety of laparoscopic bile duct exploration versus endoscopic sphincterotomy for concomitant gallstones and common bile duct stones: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7925.
 31. Ammori BJ, Birbas K, Davides D, Vezakis A, Larvin M, McMahon MJ. Routine vs "on demand" postoperative ERCP for small bile duct calculi detected at intraoperative cholangiography. *Clinical evaluation and cost analysis. Surg Endosc* 2000;14:1123-6.
 32. Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg* 2004;239:28-33.
 33. Frossard JL, Hadengue A, Amouyal G, Choury A, Marty O, Giostra E, et al. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration. *Gastrointest Endosc* 2000;51:175-9.
 34. Moller M, Gustafsson U, Rasmussen F, Persson G, Thorell A. Natural course vs interventions to clear common bile duct stones: data from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (GallRiks). *JAMA Surg* 2014;149:1008-13.
 35. Boerma D, Rauws EA, Keulemans YC, Janssen IM, Bolwerk CJ, Timmer R, et al. Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:761-5.
 36. Heo J, Jung MK, Cho CM. Should prophylactic cholecystectomy be performed in patients with concomitant gallstones after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones? *Surg Endosc* 2015;29:1574-9.
 37. Zargar SA, Mushtaq M, Beg MA, Javaid G, Khan BA, Hassan R, et al. Wait-and-see policy versus cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones in high-risk patients with co-existing gallbladder stones: a prospective randomised trial. *Arab J Gastroenterol* 2014;15:24-6.
 38. Archibald JD, Love JR, McAlister VC. The role of prophylactic cholecystectomy versus deferral in the care of patients after endoscopic sphincterotomy. *Can J Surg* 2007;50:19-23.
 39. Cui ML, Cho JH, Kim TN. Long-term follow-up study of gallbladder in situ after endoscopic common duct stone removal in Korean patients. *Surg Endosc* 2013;27:1711-6.
 40. Södra regionvårdsnämnden. Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen. 2018. <http://sodrasjukvardsregionen.se/avtal-priser/regionala-priser-och-ersattningar/>
 41. Sveriges Kommuner och Landsting. KPP Databas. Publicerad 2018-06-14. <https://skl.se/ekonomijuridikstatistik/statistik/kostnadperpatientkpp/kppdatabas.1079.html>
 42. Socialstyrelsen. Diagnoskoder (ICD-10), 2018. <http://www.socialstyrelsen.se/klassificeringochkoder/diagnoskodericd-10>
 43. Socialstyrelsen. Åtgärds-koder (KVÅ), 2018. <http://www.socialstyrelsen.se/klassificeringochkoder/atgardskoderkva/Sidor/default.aspx#>