

National klinisk retningslinje for behandling af symptomatisk galdestenssygdom

Udarbejdet af en tværfaglig arbejdsgruppe under
Dansk Kirurgisk Selskab



Februar 2022

Indhold

1. Forside	3
2. Læsevejledning	4
3. Indledning	6
4. Baggrund	7
5. Patientperspektivet	8
6. PICO 1: Bør patienter med ukompliceret symptomgivende galdestenssygdom tilbydes laparoskopisk kolecystektomi?	9
7. PICO 2: Bør patienter med akut kolecystitis tilbydes akut laparoskopisk kolecystektomi inden for samme indlæggelse?	14
8. PICO 3: Bør patienter med akut kolecystitis tilbydes galdeblæredræn som intervalprocedure til laparoskopisk kolecystektomi?	20
9. PICO 4: Bør højrisikopatienter med akut kolecystitis tilbydes galdeblæredræn i stedet for operation?	26
10. PICO 5: Bør patienter med koledokussten tilbydes laparoskopisk eller endoskopisk stenfjernelse med laparoskopisk kolecystektomi som ét-trins procedure frem for endoskopisk stenfjernelse og efterfølgende laparoskopisk kolecystektomi som to-trins procedure?	33
11. PICO 6: Bør højrisikopatienter tilbydes fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi?	41
12. PICO 7: Bør patienter med akut galdestenssygdom og mistanke om koledokussten tilbydes udredning med MRCP eller EUL frem for ERCP eller peroperativ kolangiografi?	47
13. Bilag 1: Søgebeskrivelse	52
14. Bilag 2: Evidensvurdering og meta-analyse	54
15. Bilag 3: Implementering	57
16. Bilag 4: Monitorering	58
17. Bilag 5: Opdatering og videre forskning	59
18. Bilag 6: Beskrivelse af anvendt metode	60
19. Bilag 7: Fokuserede spørgsmål	61
20. Bilag 8: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	65
21. Bilag 9: Arbejdsgruppen og sekretariat	67
22. Bilag 10: Begreber og forkortelser	69
Referencer	70

1. Forside

Kontaktperson

Daniel Mønsted Shabanzadeh
PhD, 1. reservelæge
Gastroenheden, kirurgisk sektion
Amager Hvidovre Hospital, Region Hovedstaden
daniel.moensted.shabanzadeh@regionh.dk

Finansiering

Denne nationale kliniske retningslinje er udarbejdet med midler bevilliget under Finansloven 2017 til udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer i perioden 2017-2020.

Ansvarsfraskrivelse

Denne nationale kliniske retningslinje skal betragtes som vejledende og fritager ikke sundhedspersoner for individuelt ansvar for at træffe korrekte beslutninger vedrørende den individuelle patient, i samarbejde med og under hensyntagen til denne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde vil anden behandling end den anbefalede være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Arbejdsgruppen (se også Bilag 9: Arbejdsgruppen og sekretariat)

Lars Tue Sørensen, formand og projektleder, Bispebjerg Frederiksberg Hospital, Region Hovedstaden

Daniel Mønsted Shabanzadeh, fag- og metodespecialist, Amager Hvidovre Hospital, Region Hovedstaden

Dorthe Wiinholdt Christensen, Bispebjerg Frederiksberg Hospital, Region Hovedstaden

Caroline Ewertsen, Rigshospitalet, Region Hovedstaden

Hans Friis-Andersen, Regionshospitalet Horsens, Region Midt

Frederik Helgstrand, Sjællands Universitetshospital Køge, Region Sjælland

Lars Nannestad Jørgensen, Bispebjerg Frederiksberg Hospital, Region Hovedstaden

Anders Kirkegaard-Klitbo, Bispebjerg Frederiksberg Hospital, Region Hovedstaden

Anders Christian Larsen, Aalborg Universitetshospital, Region Nord

Jonas Sanberg Ljungdahl, Odense Universitetshospital, Region Syd

Palle Nordblad-Schmidt, Amager Hvidovre Hospital, Region Hovedstaden

Rikke Therkildsen, Aarhus Universitetshospital, Region Midt

Peter Vilmann, Herlev Gentofte Hospital, Region Hovedstaden

Jes Sefland Vogt, Aalborg Universitetshospital, Region Nord

Version 1.0 udgivet Februar 2022

2. Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

1. Lag - Anbefalingen

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Stærk anbefaling imod (Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Der anvendes også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod (Orange)

Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når det vurderes, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

God praksis (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaserede er stærke eller svage.

Se bilag "Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer" for mere information

2. Lag – Grundlaget for anbefalingen

Klik på anbefalingen, hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen

Evidensprofilen: De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

Sammenfatning: Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens

Kvaliteten af evidensen:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Nøgleinformation: Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

Rationale: Beskrivelse af, hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Praktiske oplysninger: Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

Adaption: Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Diskussion: Hvis du er logget ind som bruger, kan du her komme med kommentarer til specifikke anbefalinger.

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseres på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 (2013) 50-54. Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>.

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

3. Indledning

Formål

Formålet med de nationale kliniske retningslinjer er at sikre en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

En national klinisk retningslinje indeholder alene konkrete handlingsanvisninger inden for udvalgte, velafgrænsede kliniske problemstillinger (dvs. hvad skal gøres og hvem er det relevant for). Den har ikke som primært formål at afklare visitation og organisering af indsatsen (hvem der skal tilbyde indsatsen) eller samfundsøkonomiske konsekvenser (hvad er den afledte effekt på ressourcerne, og er disse til stede). Disse typer af problemstillinger kan eksempelvis håndteres i en visitationsretningslinje, et pakkeforløb, et forløbsprogram, et referenceprogram eller en medicinsk teknologivurdering (MTV).

Formålet med denne retningslinje er at give konkrete kliniske anbefalinger til behandlingen af patienter med symptomatisk galdestenssygdom. Der er defineret syv PICO (Population, Intervention, Comparator and Outcome), der fokuserer på klinisk behandling af

- ukompliceret symptomgivende galdestenssygdom (galdestensanfald)
- kompliceret galdestenssygdom (koledokussten og akut kolecystitis)
- samt diagnosticering af koledokussten

Afgrænsning af patientgruppe

Retningslinjen fokuserer på behandling af patienter med symptomgivende galdestenssygdom i hospitalsregi. Retningslinjen omhandler ikke behandlingsalgoritmer for kolangitis, pankreatitis, symptombehandling af galdestensanfald eller akalkuløs kolecystitis.

Målgruppe/brugere

Retningslinjen henvender sig til mave-tarmkirurger, radiologer, anæstesilæger, alment praktiserende læger og andre beslutningstagere, der er involveret i behandlingen af patienter med galdestenssygdom.

Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder behandlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Arbejdsgruppen har prioriteret de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen. Retningslinjen omhandler derfor kun udvalgte dele af udrednings- og behandlingsindsatsen ved symptomatisk galdestenssygdom.

4. Baggrund

I Danmark får over 9000 patienter hvert år foretaget kolecystektomi - en kirurgisk fjernelse af galdeblæren grundet symptomatisk galdestenssygdom [1]. Siden indførelsen af den laparoskopiske kolecystektomi i starten af 1990'erne er antallet af kolecystektomier gradvist steget, og der er sket mere end en fordobling i årene 1995-2015 [1][2][3]. Kolecystektomi er ofte den endelige behandling af symptomatisk galdestenssygdom [4]. Men behandlingen kan også involvere endoskopiske og radiologiske procedurer.

Galdestenssygdom behandles ofte akut og medfører stor belastning og høje sundhedsudgifter. "Sundhedsstyrelsens referenceprogram for behandling af patienter med galdestenssygdomme" er publiceret i 2006 og er den seneste danske kliniske retningslinje [5]. Der er behov for en opdateret vejledning, som inkluderer nye behandlingsmetoder og ny evidens. Der foreligger også et større behov for en mere fokuseret retningslinje som optimerer behandlingsforløb for de forskellige grupper af patienter med galdestenssygdomme, således at ressourcerne benyttes mest hensigtsmæssigt for patienten og systemet. Arbejdsgruppen vurderer, at der er et stort klinisk behov for optimerede patientforløb hos patienter med koledokussten, akut kolecystitis samt højrisikopatienter.

Prævalensen af galdesten i Danmark er høj, omkring 10-20% afhængig af alder og køn [6]. Galdestenssygdom er et kontinuum fra en asymptomatisk tilstand til symptomgivende sygdom. Symptomer strækker sig fra ukomplicerede smerteanfald til akut behandlingskrævende kompliceret sygdom, som akut kolecystitis, koledokussten, pankreatitis og kolangitis [7]. Ved opfølgning af galdestensbærere i 20 år, ses symptomatisk galdestenssygdom og hospitalsindlæggelse hos 20 %, hvor 12% er ukompliceret sygdom og 8% er kompliceret [8]. Det er således kun en femtedel af galdestensbærere, som får symptomatisk galdestenssygdom der kræver behandling i hospitalsregi.

Der er ikke konsensus vedrørende diagnostiske kriterier for akut kolecystitis [9][10]. Tokyo Guidelines har defineret kriterier der inkluderer 1. lokale tegn på inflammation som Murphy's tegn eller ømhed under højre ribbenskurvatur, 2. systemiske tegn på inflammation som feber eller forhøjede infektionsparametre (CRP, leukocytose) samt 3. billeddiagnostiske tegn på akut kolecystitis som eksempelvis ultralydsskanning med galdesten samt forstørret galdeblære med vægfortykkelse, ødem og ultrasonisk Murphy's tegn. Lokale og systemiske tegn (1+2) giver mistanke om akut kolecystitis og diagnosen bekræftes med de radiologiske tegn (3) [9]. World Society of Emergency Surgery opstiller ikke en lignende definition af akut kolecystitis, men der er enighed om, at diagnosen skal stilles ud fra en kombination af kliniske, biokemiske og radiologiske fund [10].

Abdominal ultralydsskanning er ofte tilstrækkelig til diagnosticering af galdeblæresten hos patienter med symptomatisk galdestenssygdom [11]. Mistanke om koledokussten kræver ofte supplerende invasive eller non-invasive metoder, der ikke altid er lige tilgængelige på de forskellige hospitaler og for langt hovedparten af patienter er overflødige. Der er derfor udviklet diverse kliniske værktøjer til estimering af risikoen for koledokussten hos patienter med symptomatisk galdestenssygdom. European Society of Gastrointestinal Endoscopy og American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), definerer høj, intermediær og lav risiko for koledokussten [12][13]. Høj risiko defineres som kliniske tegn på kolangitis eller ved påvisning af koledokussten på ultralydsskanning. Yderligere definerer ASGE en høj risiko ved svært forhøjet serum bilirubin. Patienter med høj risiko behøver ikke yderligere diagnostik og bør gå direkte videre til behandling med endoskopisk retrograd kolangio-pankreatikografi (ERCP). Intermediær risiko er ved forhøjede leverfunktionstests eller ved dilatation af duktus koledokus på ultralydsskanning. Hos ASGE er der yderligere intermediær risiko ved alder over 55 år eller galdestenspankreatitis. Patienter med intermediær risiko bør udredes videre for koledokussten med supplerende magnetisk resonans kolangio-pankreatikografi (MRCP) eller endoskopisk ultralyd (EUL). Ved ingen af de nævnte risikofaktorer, har patienten lav risiko for koledokussten og behøver ikke yderligere udredning.

Der er ingen fast definition af en kirurgisk højrisikopatient, men oftest involverer de enkelte studiers definitioner både kirurgiske og anæstesiologiske overvejelser. Anæstesiologisk er der udviklet mange risikoestimeringsværktøjer til identifikation af den kirurgiske højrisikopatient baseret på både præ-, intra- og postoperative faktorer [14]. Patienter med fedme eller tidligere øvre abdominal laparotomi ekskluderes i nogle studier af behandling af galdestenssygdom, da der her vurderes at være for høj kirurgisk risiko [15][16]. Der er generelt sket en betydelig reduktion af perioperativ dødelighed over de seneste årtier, specielt igennem 1990-2000'erne. Hypotesen er, at vedvarende forbedringer af anæstesiologisk og kirurgisk praksis har muliggjort dette [17]. Alderen på kirurgiske patienter er stigende og højere end baggrundsbefolkningens alder [18]. Dermed er definitionen af den kirurgiske højrisikopatient ikke entydig. Samtidig er mulighederne for og villigheden til at operere en aldrende højrisikobefolkning steget over tid.

5. Patientperspektivet

Patientperspektivet er repræsenteret ved rapportering af en systematisk litteratursøgning. Generelt må det konstateres, at emnet er dårligt belyst. Der er identificeret to studier, som på forskellig vis belyser patientens perspektiv i behandling af symptomatisk galdestenssygdom.

I et skotsk studie fra 2017 undersøger man sammenhængen mellem klinisk outcome og patienttilfredshed via Patient Reported Outcome (PROM) [19]. Patienterne gennemgår enten akut eller planlagt kolecystektomi (åben eller laparoskopisk) og inkluderes postoperativt i perioden op til 3 måneder efter operationen. I alt 147 patienter deltager i en spørgeskemaundersøgelse og et efterfølgende interview. Overordnet er 104 meget tilfredse, mens 43 ikke er tilfredse. Der ses ingen signifikant forskel på grupperne i forhold til køn, alder, operationsindikation, om operationen var foretaget laparoskopisk eller konverteret til åben kirurgi, American Society of Anesthesiologists (ASA) score eller body mass index (BMI). Man finder, at tilfredshed er stærkt associeret med hurtig tilbagevenden til normal hverdag, minimal træthed og minimale humørsvingninger. Desuden ses en sammenhæng mellem tilfredshed og smertefrihed og selvopfattet helbred. Man finder i studiet stor forskel mellem patientrapporterede komplikationer og hospitalsrapporterede komplikationer. Man konkluderer, at måling af kliniske outcome alene er utilstrækkelig, når kolecystektomi outcomes vurderes, og at PROMs er en afgørende faktor.

En engelsk undersøgelse fra 2017 undersøger, hvad patienter, kirurger og ledere anser som det vigtigste, når patienten indlægges og skal akut kolecystektomeres [20]. Et spørgeskema med 41 spørgsmål udleveres til patienten inden operationen, men efter de er informeret om forløbet. I alt 46 patienter deltager. Desuden gives samme spørgeskema til 13 kirurger og 8 ledere. For patienterne er livskvalitet på længere sigt, smertekontrol og kommunikation med kirurgen det vigtigste. Kirurgerne anser de postoperative komplikationer som de vigtigste. De rangerede livskvalitet som nr. 11. For lederne var det smertekontrol, langsigtet livskvalitet og risikoen for komplikationer, der var rangeret som det mest vigtige. Omkostninger var rangeret som nr. 33.

6. PICO 1: Bør patienter med ukompliceret symptomgivende galdestenssygdom tilbydes laparoskopisk kolecystektomi?

Fokuseret spørgsmål 1

Bør patienter med ukompliceret symptomgivende galdestenssygdom tilbydes laparoskopisk kolecystektomi?

Baggrund for valg af spørgsmål

Ukompliceret galdestenssygdom er defineret som tilstedeværelse af galdeblæresten og 'galdestensanfald' uden tegn på kompliceret galdestenssygdom som akut kolecystitis, akut pankreatitis eller koledokussten. Anfaldssmerter beskrives ofte som pludselige øvre mavesmerter under højre kurvatur eller i epigastriet med en varighed på mere end 30 minutter [21], dog uden konsensus herom. Op til en tredjedel af patienterne har fortsat abdominale smerter og gener efter laparoskopisk kolecystektomi for ukompliceret galdestenssygdom, hvilket indikerer, at der ikke er konsensus om udvælgelse af patienter til operation. Spørgsmålet er, om operation gavner patienter mere end observation?

Svag anbefaling

Overvej observation som alternativ til laparoskopisk kolecystektomi til patienter med ukompliceret symptomgivende galdestenssygdom

Kolecystektomi skal kun tilbydes, såfremt der er tilstedeværelse af symptomer, som med rimelighed kan tilskrives galdesten. Antallet af kolecystektomier er generelt stigende i Danmark. Da der ikke ses langtidsfordele i form af smertefrihed eller øget livskvalitet efter laparoskopisk kolecystektomi, anbefaler arbejdsgruppen en mere restriktiv udvælgelse af patienter til laparoskopisk kolecystektomi. Da der ikke foreligger prognostiske faktorer for smertefrihed efter kolecystektomi, bør beslutning om operation træffes i samråd med patienten. Der anbefales observation ved tilstedeværelse af lette symptomer, lang tid mellem galdestensanfald, høj alder eller tilstedeværelse af multimorbiditet.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Hos patienter med symptomgivende ukompliceret galdestenssygdom ser kolecystektomi umiddelbart ikke ud til at have effekt på smertefrihed eller livskvalitet over tid. Vælges observation, kan en reduktion i antal af operationer resultere i et øget antal indlæggelser. Hovedparten af genindlæggelser udgøres dog af ukompliceret galdestenssygdom, hvorfor der ikke forventes en væsentlig øget forekomst af kompliceret galdestenssygdom hos denne patientgruppe, såfremt der vælges observation. Observation kan potentielt reducere antallet af kolecystektomier og dermed risikoen for komplikationer associeret med kirurgisk behandling.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Andelen af patienter, der får foretaget kolecystektomi, er vurderet på basis af moderat kvalitet af evidens, da der kun foreligger ét studie. Smertefrihed er vurderet på basis af evidens af meget lav kvalitet grundet risiko for bias med manglende blinding, manglende overførbarhed, da definition af outcome ikke svarer til arbejdsgruppens definerede PICO 1 og grundet upræcist effektestimater, da der kun foreligger ét studie. Samlet set er evidensen af meget lav kvalitet.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Der ses ingen forskel i livskvalitet. Dog fremgår det i de inkluderede studie, at halvdelen af patienter randomiseret til observation vælger kolecystektomi ved langtidsopfølgning. Samtidig får de fleste af patienterne randomiseret til operation foretaget kolecystektomi. Samlet set tyder det på, at patienter foretrækker kolecystektomi. Arbejdsgruppens kliniske erfaring er også, at de fleste patienter med hyppige smerteanfald foretrækker operation. Hos patienter med få smerteanfald kan der godt argumenteres for observation, hvis det gøres i samråd med patienten.

Rationale

Hos patienter med symptomgivende ukompliceret galdestenssygdom, ser kolecystektomi ikke ud til at have effekt på smertefrihed eller livskvalitet over tid. Det er således uafklaret, om man skal vælge observation eller laparoskopisk kolecystektomi. Patientpræferencer tyder på, at operation foretrækkes, men samtidig kan observation frem for operation mindske antallet af kolecystektomier. Antallet af laparoskopiske kolecystektomier er generelt stigende og operation kan medføre komplikationer og vedvarende symptomer på kortere og længere sigt. Arbejdsgruppen mener samlet set, at der skal arbejdes på at reducere antallet af kolecystektomier. Der anbefales observation som alternativ til laparoskopisk kolecystektomi. Beslutningen om observation frem for laparoskopisk kolecystektomi træffes sammen med patienten og kan anbefales ved begrænsede gener med få anfald, høj alder eller ved tilstedeværelse af multimorbiditet. Da tiltroen til estimater er meget lav, er den samlede anbefaling dog svag.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Alle patienter med galdeblæresten og subjektive abdominale symptomer i fravær af kompliceret galdestenssygdom
Intervention: Observation
Sammenligning: Laparoskopisk kolecystektomi

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelse af PICO 1 er to randomiserede studier publiceret som tre studier med fire referencer [22][23][24][25]. Flow-chart findes i Bilag 1: Søgebeskrivelse.

Gennemgang af evidensen

Ét studie af Vetrhus et al. undersøger direkte det fokuserede spørgsmål i PICO 1. Der inkluderes 137 patienter med ukompliceret symptomgivende galdestenssygdom, som randomiseres til observation sammenlignet med laparoskopisk kolecystektomi. Ud fra dette studie er publiceret én reference med postoperative outcomes og 67 måneders opfølgning [22], med livskvalitet opgjort ved 60 måneder [23] samt én med langtidsopfølgning på 14 år [24]. Van Dijk et al. besvarer PICO 1 indirekte. Der blev randomiseret 1067 patienter til enten restriktiv behandlingsstrategi eller vanlig klinisk praksis. Den restriktive strategi tilbyder kun laparoskopisk kolecystektomi ved tilstedeværelsen af et symptomkompleks defineret ud fra fem specifikke symptomer. Patienterne der ikke opfyldte symptomkomplekset, blev ikke tilbudt operation, men fulgtes regelmæssigt mhp. ændring af symptomer og operationsindikation. Kontrolgruppen blev tilbudt operation efter vanlig klinisk praksis, efter den enkelte læges vurdering [25].

I begge studier var der patienter, der ikke modtog den intenderede behandling, oftest fordi patienterne ønskede operation frem for observation. I studiet af van Dijk et al. udgjorde patienter som fastholdt den restriktive behandlingsstrategi i interventionsgruppen 72% (383/530), mens 98% (525/537) af patienterne i kontrolgruppen fastholdt vanlig klinisk praksis [25]. I studiet af Vetrhus et al. udgjorde den samlede andel af dem, der havde fået foretaget kolecystektomi ved 14 års opfølgning 51% (35/69) i interventionsgruppen og 88% (60/68) i gruppen der blev tilbudt operation [24]. Grundet dette store cross-over foretages specifikt for PICO 1 både per-protocol analyser og vanlige intention-to-treat analyser, hvor dette er muligt. For evidensvurdering, se Bilag 2.

Smertefrihed (kritisk)

Smertefrihed er målt i studiet af van Dijk ved 12 måneders opfølgning. Der findes en relativ forskel i odds ratio (OR) 0.86 (confidence interval (CI) 95% 0.68-1.10) og en absolut forskel på 37 færre per 1.000 (CI 95% 95 færre - 23 flere) [25]. Der findes således ingen signifikante forskelle i hverken intention-to-treat eller per-protocol analyser. Der nedgraderes for risiko for bias grundet manglende blinding, manglende overførbare grundet forskelle fra den i PICO 1 definerede interventions- og kontrolbehandling og for upræcist estimat, da estimatet er baseret på kun ét studie. Der er meget lav tiltro til estimatet.

Andel patienter med kolecystektomi (kritisk)

Ét studie rapporterer andelen af patienter med kolecystektomi ved 14 års opfølgningstid [24]. Signifikant færre patienter fik foretaget kolecystektomi i gruppen allokeret til observation med en relativ forskel i OR 0.14 (CI 95% 0.06 - 0.33) svarende til en absolut forskel på 371 færre per 1000 (CI 95% 572-170 færre). Forskellen vurderes klinisk relevant. Der er nedgraderet for upræcist estimat, da estimatet er baseret på kun ét studie. Der er moderat tiltro til estimatet.

Genindlæggelser med galdestenssygdom (vigtig)

Ét studie rapporterer postoperative komplikationer [22] samt genindlæggelser med galdestenssygdom over 14 års opfølgningstid [24]. Her findes i interventionsgruppen allokeret til observation 25 genindlæggelser for galdestenssygdom samt seks postoperative komplikationer og reoperationer. I kontrolgruppen allokeret til operation var der ni genindlæggelser for galdestenssygdom og 10 postoperative komplikationer. Genindlæggelser og postoperative komplikationer er lagt sammen i analysen. Genindlæggelser udgøres primært af ukompliceret galdestenssygdom. Indlæggelser med smerteanfald

ses hos 92% (23/25) i interventionsgruppen og hos 89% (8/9) i kontrolgruppen. Genindlæggelser med galdestenssygdom og postoperative komplikationer er signifikant højere i interventionsgruppen allokert til observation med en relativ forskel på OR 2.10 (CI 95% 1.03 - 4.28). Den absolutte forskel er på 169 flere per 1000 (CI 95% 6-345 flere), hvilken findes klinisk relevant. Der nedgraderes for risiko for bias grundet manglende blinding og upræcist estimat, da der kun foreligger ét studie. Der er lav tiltro til estimatet.

I per-protocol analysen er der ikke signifikant forskel på genindlæggelser eller postoperative komplikationer mellem dem der forblev i interventionsgruppen og dem der fik foretaget kolecystektomi (OR 0.83 (CI 0.36 - 1.92)).

Reduktion af smerteintensitet (vigtig)

Ét studie opgør smerter i form af visual analogue pain scale og en til studiet produceret smerteskala [23]. Der findes ingen signifikant forskel imellem randomisering til observation og laparoskopisk kolecystektomi efter 60 måneders opfølgning. Der er dog et signifikant fald i smerteskala ved 6 måneders opfølgning i gruppen allokert til operation. Der kunne ikke foretages per-protocol analyser. Estimatet nedgraderes for risiko for bias grundet manglende blinding og for upræcist estimat, da der kun foreligger ét studie. Der er lav tiltro til estimatet som vurderes usikkert.

Livskvalitet (vigtig)

Ét studie opgør livskvalitet målt ved Psychological general well-being index. Der er ingen forskel på patienter allokert til henholdsvis laparoskopisk kolecystektomi eller observation efter 60 måneders opfølgning [23]. Der kunne ikke foretages per-protocol analyser. Estimatet nedgraderes for risiko for bias grundet manglende blinding og for upræcist estimat, idet der kun foreligger ét studie. Der er lav tiltro til estimatet.

Kommentarer

Færre patienter med symptomgivende ukompliceret galdestenssygdom, får foretaget kolecystektomi, når de allokertes til observation frem for operation ved langtidsopfølgning. Der er moderat tiltro til estimatet. Der findes ingen forskel i smertefrihed imellem grupperne. Der er dog meget lav tiltro til estimatet, da der kun foreligger ét studie, som undersøger PICO 1 indirekte.

Samlet set er der sparsom evidens med kun to randomiserede studier på området til besvarelse af PICO 1, hvoraf smertefrihed ikke er sufficient undersøgt.

Øvre mavesmerter og mere bredt definerede abdominale symptomer efter kolecystektomi er et kontroversielt emne. Et prospektivt observationelt studie undersøger patientrapporterede symptomer hos 360 patienter med typiske 'galdestensanfald' både før og efter laparoskopisk kolecystektomi. Samme patientpopulation fungerer som både non-eksponeret og eksponeret gruppe. Smertefrihed i henhold til Gastrointestinal Quality of Life Index blev fundet hos 59%, og bedring af abdominale symptomer blev fundet hos 90% efter operation [26]. I et større systematisk review over observationelle studier finder man også, at øvre mavesmerter kan persistere hos op til 33% af patienterne efter laparoskopisk kolecystektomi for ukompliceret galdestenssygdom, når der sammenlignes med før operationen [27]. Der foreligger to danske opgørelser fra 1991 og 1998. Her finder man vedvarende mavesmerter efter kolecystektomi hos henholdsvis 21% og 39% af patienterne efter operation for hovedsageligt ukompliceret galdestenssygdom [28][29]. Der efterlyses nyere og større danske opgørelser.

Ukompliceret galdestenssygdom er den hyppigste årsag til laparoskopisk kolecystektomi i Danmark (Se Baggrund). Ud over en høj andel af tilbageværende symptomer efter operation kan kolecystektomi medføre postoperative komplikationer, der kræver genindlæggelse og reoperation [30]. Andel af langtidskomplikationer som diarré og galdesyre-malabsorption er fortsat ukendt [31]. Der er samlet set behov for at minimere antallet af unødvendige indgreb hos gruppen af patienter med ukompliceret galdestenssygdom. Et igangværende randomiseret studie C-GALL fra England undersøger observation versus laparoskopisk kolecystektomi med outcomes som smerter og livskvalitet hos patienter med ukompliceret galdestenssygdom [32]. Studiet vil forhåbentlig bidrage med supplerende viden på området.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Laparoskopisk kolecystektomi	Intervention Observation	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Smertefrihed (Pain-free) Opgjort inden for første år	Odds ratio 0.86 (CI 95% 0.68 – 1.1) Baseret på data fra 1,065 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	599 per 1.000 Forskel:	562 per 1.000 37 færre per 1.000	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende	Vi er usikre på, om der er forskelle på smertefrihed i betydelig grad mellem observation og kolecystektomi hos

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Laparoskopisk kolecystektomi	Intervention Observation	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk	Opfølgningstid: 1 år.		(CI 95% 95 færre – 23 flere)	overførbare, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²	patienter med ukompliceret galdestenssygdom
Andel patienter med kolecystektomi (Total cholecystectomy)	Odds ratio 0.14 (CI 95% 0.06 – 0.33) Baseret på data fra 137 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 14 år.	882 per 1.000	511 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Observation medfører sandsynligvis en væsentlig reduktion i antallet af kolecystektomier hos patienter med ukompliceret galdestenssygdom
Længste follow-up og som minimum efter en defineret periode efter udskrivelse		Forskel:	371 færre per 1.000 (CI 95% 572 færre – 170 færre)		
9 Kritisk					
Genindlæggelse med galdestenssygdom (Readmissions with gallstone disease)	Odds ratio 2.1 (CI 95% 1.03 – 4.28) Baseret på data fra 137 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	279 per 1.000	448 per 1.000	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Observation medfører muligvis en væsentlig øgning i antal af genindlæggelser med galdestenssygdom hos patienter med ukompliceret galdestenssygdom. Genindlæggelser er oftest med ukompliceret sygdom.
Længste follow-up og som minimum efter en defineret periode efter udskrivelse		Forskel:	169 flere per 1.000 (CI 95% 6 flere – 345 flere)		
6 Vigtig					
Reduktion af smerteintensitet (Reduction of pain intensity)	Baseret på data fra: 137 patienter i 1 studier. ⁷ Opfølgningstid: 60 måneder.	Ingen forskel i visual analogue pain scale eller pain score mellem randomisering til laparoskopisk kolecystektomi eller observation		Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Observation sammenlignet med kolecystektomi har muligvis ikke indflydelse på smerteintensitet hos patienter med ukompliceret galdestenssygdom
Opgjort inden for første år					
6 Vigtig					
Livskvalitet (Quality of life)	Baseret på data fra: 137 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 60 måneder.	Ingen forskel i livskvalitet målt ved Psychological general well-being index mellem randomisering til laparoskopisk kolecystektomi eller observation		Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Observation sammenlignet med kolecystektomi har muligvis ingen indflydelse på livskvalitet hos patienter med ukompliceret galdestenssygdom
Opgjort inden for første år					
6 Vigtig					

1. Primærstudie[25]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen[25].2. **Risiko for bias: alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater:**

- ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Primærstudie[24]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen[24].
4. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Primærstudie[24]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen[24].
6. **Risiko for bias: alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Primærstudie **Understøttende referencer:** [23],
8. **Risiko for bias: alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
9. Primærstudie **Understøttende referencer:** [23],
10. **Risiko for bias: alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Referencer

22. Vetrhus M, Søreide O, Solhaug JH, Nesvik I, Søndena K : Symptomatic, non-complicated gallbladder stone disease. Operation or observation? A randomized clinical study. Scandinavian journal of gastroenterology 2002;37(7):834-9 [Pubmed](#)
23. Vetrhus M, Søreide O, Eide GE, Solhaug JH, Nesvik I, Søndena K : Pain and quality of life in patients with symptomatic, non-complicated gallbladder stones: results of a randomized controlled trial. Scandinavian journal of gastroenterology 2004;39(3):270-6 [Pubmed](#)
24. Schmidt M, Søndena K, Vetrhus M, Berhane T, Eide GE : A randomized controlled study of uncomplicated gallstone disease with a 14-year follow-up showed that operation was the preferred treatment. Digestive surgery 2011;28(4):270-6 [Pubmed](#) [Journal](#)
25. van Dijk AH, Wennmacker SZ, de Reuver PR, Latenstein CSS, Buysse O, Donkervoort SC, et al. : Restrictive strategy versus usual care for cholecystectomy in patients with gallstones and abdominal pain (SECURE): a multicentre, randomised, parallel-arm, non-inferiority trial. Lancet (London, England) 2019;393(10188):2322-30 [Pubmed](#) [Journal](#)
117. Observation vs laparoskopisk kolecystektomi for ukompliceret symptomgivende galdestenssygdom.

7. PICO 2: Bør patienter med akut kolecystitis tilbydes akut laparoskopisk kolecystektomi inden for samme indlæggelse?

Fokuseret spørgsmål 2

Bør patienter med akut kolecystitis tilbydes akut laparoskopisk kolecystektomi inden for samme indlæggelse?

Baggrund for valg af spørgsmål

Rationalet for at udsætte en laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis har været en klinisk tro på, at det er sikrere at operere i rolig fase, hvor den akutte inflammation er aftaget [33]. I tidligere kliniske retningslinjer anbefales, at operation bør foregå akut inden for fire døgn efter patientrapporteret symptomdebut. Såfremt dette ikke kan indfries, bør patienten udskrives, og operation udsættes til en senere intervaloperation i roligere fase uger til måneder efter den første indlæggelse [5]. På de fleste af landets hospitaler har man haft en symptomvarighedsgrænse på fem dage siden referenceprogrammets udgivelse. Spørgsmålet er, om patienter med akut kolecystitis har et mindre kompliceret forløb, når man planlægger operation til et senere tidspunkt?

Stærk anbefaling

Anvend tidlig akut laparoskopisk kolecystektomi frem for forsinket planlagt operation til patienter med akut kolecystitis

Der er ingen holdepunkter for at anbefale en øvre grænse for patientrapporteret symptomvarighed inden akut operation. Det anbefales at akut operation foretages så tidligt som muligt under den akutte indlæggelse. I praksis bør operation foretages i førstkommande dagtid, efter at operationsindikationen er stillet, eller når de rette kirurgiske kompetencer er til stede.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Ved akut kolecystitis, giver akut laparoskopisk kolecystektomi væsentlig færre genindlæggelser med galdestenssygdom, i forhold til forsinket planlagt operation, hvilket betragtes klinisk relevant og gavnligt. Der er ikke signifikante forskelle i postoperative komplikationer for akut versus planlagt kolecystektomi. Forsinket planlagt laparoskopisk kolecystektomi anbefales generelt ikke og betragtes ikke som ligeværdigt alternativ til akut operation. Yderligere ses ved akut operation klinisk relevante kortere indlæggelsestider, hvilket også er gavnligt. Anbefalingen for akut operation er stærk. Subgruppeanalyse viser ingen signifikante forskelle for komplikationer og genindlæggelser i forhold til varierende maksimal symptomvarighed på maksimalt syv dage inden akut operation, når der sammenlignes med planlagt operation. Større observationelle databaseopgørelser viser at akut laparoskopisk kolecystektomi bør foregå så tidligt som muligt under den akutte indlæggelse, for at minimere komplikationer, død og galdegangsskader. Denne anbefaling er svag grundet non-randomiserede data.

Kvaliteten af evidensen

Moderat

De kritiske outcomes postoperative komplikationer og genindlæggelse med galdestenssygdom er begge baseret på moderat kvalitet af evidens. Der er nedgraderet grundet risiko for bias, da alle de inkluderede randomiserede studier ikke har blindet outcome assessment, og størstedelen af studierne har ufuldstændig rapportering af opfølgingsmetoder.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Der ses umiddelbart ingen forskelle i livskvalitet mellem akut eller planlagt kolecystektomi hos patienter med akut kolecystitis målt ved langtidsopfølgning i ét randomiseret studie. Ét andet studie har dog ved ikke-validerede metoder vist, at patienter generelt foretrækker akut operation og at patienttilfredshed her er højere [50]. Det er arbejdsgruppens erfaring, at forsinket operation ofte resulterer i smerter og genindlæggelser. Vores meta-analyse bekræfter hyppigere genindlæggelser. Samlet set tyder dette på, at patientpræferencer er for akut operation.

Rationale

I beslutningen om at anbefale akut frem for forsinket planlagt laparoskopisk kolecystektomi er vægtet færre genindlæggelser samt uændrede postoperative komplikationer. I beslutningen om ikke at anbefale en maksimal symptomvarighed, indgår at der ikke er konstateret nogen fordele ved forsinket operation. Store databaseopgørelser tyder dog på, at det er skadeligt at forsinke en akut

operation, hvorfor denne bør foregå i førstkommande dagtid, efter indikationen er stillet, eller når de rette kompetencer er til stede.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Alle patienter med akut kolecystitis. Der laves subgruppeanalyser af maksimal symptomvarighed inden inklusion i studiet

Intervention: Akut laparoskopisk kolecystektomi

Sammenligning: Planlagt laparoskopisk kolecystektomi

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af PICO 2 er 16 randomiserede studier publiceret som 17 referencer. Flow-chart findes i Bilag 1: Søgebeskrivelse.

Gennemgang af evidensen

De identificerede studier inkluderer alle populationer med akut kolecystitis bedømt ud fra typiske kliniske objektive fund (ømhed under højre ribbenskurvatur, Murphy's tegn), forhøjet temperatur eller paraklinisk ved forhøjede infektionsparametre, ultralydsundersøgelse med tilstedeværelse af galdesten samt eventuelle ultrasoniske tegn på kolecystitis. Alle studier opfylder dermed Tokyo guidelines' definition på enten mistanke om eller bekræftet akut kolecystitis (se Baggrund). Alle studier randomiserer patienter til en intervention med intenderet laparoskopisk akut kolecystektomi versus en kontrolgruppe med initialt konservativ behandling af akut kolecystitis og med planlagt forsinket operation typisk efter 6-8 uger. De fleste studier ekskluderer de patienter, der vurderes som uegnede til kirurgi grundet alder, medicinsk komorbiditet eller ASA-score > 3 (11 studier), eller dem, som havde sepsis eller grad 3 kolecystitis i henhold til Tokyo guidelines [9] (2 studier). Studierne er publiceret 1998-2016. Størstedelen af studierne er fra Asien fra lande som Indien, Pakistan og Hong Kong (10) [34][35][36][37][38][39][40][41][42][43], dernæst Europa (4) [44][45][46][47][48] og Mellemøsten (2) [49][50].

Ingen studier rapporterer blinding af outcome assessment. Størstedelen af studierne har ikke sufficient rapportering af opfølgingsvarighed eller lost to follow-up. Der er generelt risiko for bias. Evidensen for de kritiske outcomes er derfor nedgraderet, og der er moderat tiltro til effektestimater. For evidensvurdering og meta-analyse, se Bilag 2.

Postoperative komplikationer (kritisk)

Fjorten studier rapporterer postoperative komplikationer [35][36][37][38][39][41][42][43][44][45][47][48][49][50]. Ved meta-analyse findes ingen signifikant forskel mellem akut og planlagt operation. Den relative forskel er OR 0.82 (CI 95% 0.50-1.33), og den absolutte forskel er 33 færre per 1000 (100 færre til 54 flere per 1000) for akut kolecystektomi. Estimatet har høj præcision med snævert konfidensinterval og indikerer, at der ikke findes klinisk relevant forskel.

Genindlæggelser med galdestenssygdom (kritisk)

Tre studier rapporterer genindlæggelser med galdestenssygdom [38][45][50]. Ved meta-analyse findes signifikant færre genindlæggelser ved akut i forhold til planlagt operation. Den relative reduktion er OR 0.04 (CI 95% 0.01-0.18), og den absolutte er 251 per 1000 (261-204 færre per 1000), hvilket findes klinisk relevant.

Mortalitet (vigtig)

Ni studier rapporterer mortalitet. Samlet set findes kun to dødsfald rapporteret i ét studie [44]. Der findes ét dødsfald i hver gruppe svarende til en dødelighed på under 0.1%. Ved meta-analyse findes ingen signifikant forskel mellem akut og planlagt operation med OR 1.03 (CI 95% 0.06-16.59). Der foreligger ét studie med få hændelser og et bredt konfidensinterval, hvorfor estimatet er upræcist. Evidensen er nedgraderet, og der er moderat tiltro til effektestimater.

Konvertering til åben kolecystektomi (vigtig)

Femten studier rapporterer intraoperativ konvertering fra laparoskopisk til åben kolecystektomi [34][35][36][37][38][40][41][42][43][44][45][47][48][49][50]. Ved meta-analyse findes ingen signifikant forskel mellem akut og planlagt operation (OR 1.02 (CI 95% 0.76-1.36)). Konverteringsandelen er ca. 12% i begge grupper. Estimatet har høj præcision og indikerer ingen relevant klinisk forskel. Der er høj tiltro til estimatet.

Indlæggelsesvarighed (vigtig)

Syv studier rapporterer indlæggelsesvarighed [34][36][37][39][43][49][50]. I meta-analysen findes signifikant lavere indlæggelsesvarighed på gennemsnitlig 2.43 dage i interventionsgruppen med akut operation, hvilket vurderes klinisk relevant. Ingen studier rapporterer blinding af outcome assessment, hvorfor der er risiko for bias. Der er i meta-analysen høj statistisk heterogenitet på $I^2=96\%$, hvorfor estimatet er inkonsistent. Kvaliteten af evidensen nedgraderes derfor to gange, og der er lav tiltro til estimatet.

Livskvalitet (vigtig)

Ét studie opgør livskvalitet efter henholdsvis akut og planlagt laparoskopisk kolecystektomi. Studiet følger 145 patienter i 6

måneder efter operation og finder ingen signifikant forskel i den validerede skala Psychological General Well-Being Index (0-110 points) [46]. Studiet har risiko for bias pga. manglende blinding, og estimatet er upræcist, da der kun foreligger ét studie. Den samlede tiltro til evidensestimaterne er dermed lav.

Subgruppeanalyse af maksimal symptomvarighed (data ses ikke i evidensprofilen)

Seks studier inkluderer patienter med symptomvarighed på maksimalt 7 dage inden operation, to studier med maksimalt 5 dage, fire studier med maksimalt 3 dage, og fire studier rapporterede ikke symptomvarighed. Ved subgruppeanalyse af symptomvarighed er der ikke fundet forskelle i estimaters signifikansniveauer i forhold til den samlede meta-analyse for hvert outcome.

Kommentarer

Ved akut sammenlignet med planlagt laparoskopisk kolecystektomi for akut kolecystitis, findes ingen signifikant forskel i postoperative komplikationer. Der ses en signifikant højere forekomst af genindlæggelser ved planlagt operation, hvilket vurderes klinisk relevant.

Hovedparten af de inkluderede studier er ikke fra Europa, og er muligvis ikke sikkert repræsentative for danske forhold. Konvertering fra laparoskopisk til åben kolecystektomi ses hos 12% i meta-analysen. Sammenlignet med Danmark ses i en databaseopgørelse for årene 2006-11 konvertering hos 15% af patienter med akut kolecystitis [30]. Postoperative komplikationer findes hos ca. 20% i meta-analysen. Der findes ingen større opgørelser over postoperative komplikationer ved laparoskopisk kolecystektomi for akut kolecystitis i Danmark, men tal fra Sverige viser postoperative adverse events hos 12% [51]. Mortalitet er sjældent og upræcist estimeret i meta-analysen. Det skyldes et relativt lille datamateriale (9 studier med 1347 patienter) samt en selekteret og relativ ung og rask population. Databaseopgørelsen fra Danmark viser en 30-dages mortalitet på 1.2% for akut kolecystektomi foretaget på indikation akut kolecystitis [52]. Resultater fra vores meta-analyse af komplikationer, mortalitet og konvertering er sammenlignelige med databaseopgørelser fra Danmark og Sverige, hvorfor resultaterne bør kunne overføres til danske forhold.

Den maksimale grænse for symptomvarighed, hvor det anses for sikkert at gennemføre en akut laparoskopisk kolecystektomi hos patienter med akut kolecystitis, har fyldt meget i den danske kirurgiske debat og i den tidligere kliniske retningslinje. På baggrund af ét randomiseret studie samt observationelle studier, blev der i referenceprogrammet anbefalet en maksimal symptomvarighed på 4 dage inden akut laparoskopisk kolecystektomi [5]. De studier der er inkluderet i denne meta-analyse, har undersøgt patienter med op til 7 dages symptomer inden akut operation. Studierne har ikke direkte undersøgt, hvorvidt symptomvarighed har nogen betydning for forløbet efter den akutte operation. Subgruppeanalysen af symptomvarighed i forhold til størstedelen af outcomes er ikke signifikante (postoperative komplikationer, mortalitet og konvertering til åben kolecystektomi), og det tyder derfor ikke på, at der er nogen fordel ved at udskyde operationen ved akut kolecystitis. Timing af akut kolecystektomi under den akutte indlæggelse er undersøgt i to randomiserede studier, som ikke er inkluderet i vores meta-analyse. Begge studier inkluderer få patienter [53][54]. Det første studie randomiserer 43 patienter til operation inden for tre døgn efter indlæggelse sammenlignet med operation efter fem dages konservativ behandling eller symptomophør [53]. Det andet studie randomiserer 64 patienter til akut operation før sammenlignet med efter 72 timers symptomvarighed [54]. Der blev ikke fundet signifikante forskelle i forekomsten af postoperative komplikationer eller konvertering til åben kolecystektomi. Forventeligt blev der fundet længere total indlæggelsesvarighed ved senere operation. Arbejdsgruppen bekendt, foreligger der ikke yderligere studier, og der efterlyses derfor større randomiserede studier.

Større databaseopgørelser fra Sverige og Schweiz med hhv. 15189 og 4113 patienter med akut kolecystitis og akut laparoskopisk kolecystektomi undersøger sammenhængen mellem antal dages præoperativ indlæggelsesvarighed og det operative forløb [51][55]. Der benyttes multivariable analyser inkluderende køn, alder og ASA-score for at justere for de tilstedeværende baseline forskelle. I den svenske opgørelse findes signifikant lavere odds ratio for intra- og postoperative adverse events, skader på galdegange samt 30 og 90-dages mortalitet ved tidlig sammenlignet med senere akut operation (≥ 5 dages præoperativ indlæggelse) [51]. I den schweiziske opgørelse findes signifikant højere odds ratio for intra- og postoperative komplikationer, konvertering til åben kolecystektomi, reoperation og forlænget indlæggelsesvarighed, når senere sammenlignes med tidlig operation på indlæggelsesdagen [55]. Opgørelsernes fordele er et langt større patientantal i forhold til det mindre datamateriale, som er inkluderet i vores meta-analyse. Der er dog større risiko for bias ved observationelle sammenlignet med randomiserede studier grundet baseline forskelle og residual confounding. Aktuelt foreligger protokoller for fire igangværende randomiserede studier. Ét undersøger om akut versus akut forsinket operation efter syv dage har betydning for det postoperative forløb [56]. Tre andre ligner studierne i denne meta-analyse [57][58][59].

Ud fra meta-analysen er der ikke holdepunkter for en anbefaling om maksimal patientrapporteret symptomvarighed af akut kolecystitis, inden for hvilken en akut laparoskopisk kolecystektomi skal foretages. Forsinket kolecystektomi anbefales dermed ikke. Dog giver resultater fra større observationelle databaseopgørelser fra nabolande med sammenlignelige sundhedsvæseners anledning til at anbefale, at patienter med akut kolecystitis opereres så hurtigt som muligt under den primære indlæggelse. Således bør den præ-operative indlæggelse være så kort som mulig. Rent praktisk anbefales, at akut laparoskopisk kolecystektomi bør foregå i førstkommande dagtid, efter operationsindikationen er stillet.

Der findes ingen forskel i livskvalitet mellem akut eller planlagt kolecystektomi ved akut kolecystitis. Ét studie finder, at patienttilfredsheden er signifikant højere hos de akut opererede baseret på en overordnet og ikke-valideret score bestående

af subscore for smerte, genindlæggelse og operativt outcome [50].

Ved akut laparoskopisk kolecystektomi kan det ved svære akutte eller kroniske forandringer være vanskeligt at skabe et sikkert kirurgisk overblik over galdeveje (critical view of safety). I et forsøg på at mindske skader på galdegangen er der foreslået en række metoder til en mere sikker færdiggørelse af kolecystektomi såsom "fundus first"/"dome-down" metoden, subtotal kolecystektomi eller konvertering til åben kolecystektomi. Det ligger uden for retningslinjen at vurdere metoderne enkeltvis og der henvises derfor til gennemgangen foretaget i Tokyo Guidelines [60].

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Planlagt laparoskopisk kolecystektomi	Intervention Akut laparoskopisk kolecystektomi	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Postoperative komplikationer (Postoperative complications) Længste follow-up og som minimum under indlæggelse 9 Kritisk	Odds ratio 0.82 (CI 95% 0.5 – 1.33) Baseret på data fra 1,555 patienter i 14 studier. ¹ (Randomiserede studier)	229 per 1.000 Forskel:	196 per 1.000 33 færre per 1.000 (CI 95% 100 færre – 54 flere)	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ²	Akut sammenlignet med elektiv laparoskopisk kolecystektomi påvirker sandsynligvis ikke postoperative komplikationer i betydelig grad
Genindlæggelser med galdestenssygdom (Readmissions with gallstone disease) Længste follow-up og som minimum til planlagt operation 9 Kritisk	Odds ratio 0.04 (CI 95% 0.01 – 0.18) Baseret på data fra 349 patienter i 3 studier. ³ (Randomiserede studier)	265 per 1.000 Forskel:	14 per 1.000 251 færre per 1.000 (CI 95% 261 færre – 204 færre)	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ⁴	Akut sammenlignet med elektiv laparoskopisk kolecystektomi nedsætter sandsynligvis genindlæggelser med galdestenssygdom væsentligt
Mortalitet (Mortality) Længste follow-up og som minimum under indlæggelse 6 Vigtig	Odds ratio 1.03 (CI 95% 0.06 – 16.59) Baseret på data fra 1,347 patienter i 9 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	1 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 1 færre – 15 flere)	Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Akut sammenlignet med elektiv laparoskopisk kolecystektomi har sandsynligvis ingen betydning for mortalitet
Konvertering til åben kolecystektomi (Conversion to open cholecystectomy) Intra-operativt 6 Vigtig	Odds ratio 1.02 (CI 95% 0.76 – 1.36) Baseret på data fra 1,773 patienter i 15 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	122 per 1.000 Forskel:	124 per 1.000 2 flere per 1.000 (CI 95% 26 færre – 37 flere)	Høj ⁸	Akut sammenlignet med elektiv laparoskopisk kolecystektomi påvirker ikke konvertering til åben kolecystektomi i betydelig grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Planlagt laparoskopisk kolecystektomi	Intervention Akut laparoskopisk kolecystektomi	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Indlæggelsesvari- ghed (Length of stay) Under indlæggelse 6 Vigtig	Målt med: Antal dage Lavere bedre Baseret på data fra: 584 patienter i 7 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	Forskel:	MD 2.43 lavere (CI 95% 3.94 lavere – 0.92 lavere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater ¹⁰	Akut sammenlignet med elektiv laparoskopisk kolecystektomi nedsætter muligvis indlæggelsesvarighed væsentligt
Livskvalitet (Quality of life) Opgjort inden for første år 6 Vigtig	Baseret på data fra: 145 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 6 måneder.	Et studie finder ingen forskel i Psychological General Well-Being Index ved 6 måneders opfølgning (Johansson)		Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Akut sammenlignet med elektiv laparoskopisk kolecystektomi påvirker muligvis ikke livskvalitet i betydelig grad

- Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Yadav 2009, Zahur 2014, Lai 1998, Lo 1998, Razzaq 2016, Johansson 2003, Ozkardes 2014, Roulin 2016, Gutt 2013, Mahmood 2018, Rajcok 2016, Saber 2014, Kolla 2004, Gul 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Saber 2014, Johansson 2003, Lo 1998. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inkomplette data/eller Stort frafald, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Lo 1998, Zahur 2014, Johansson 2003, Lai 1998, Roulin 2016, Saber 2014, Gutt 2013, Kolla 2004, Rajcok 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: ingen betydelig.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie, Få patienter inkluderet i studierne. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Roulin 2016, Mahmood 2018, Ozkardes 2014, Verma 2013, Gutt 2013, Yadav 2009, Johansson 2003, Rajcok 2016, Saber 2014, Kolla 2004, Gul 2013, Zahur 2014, Akhtar 2016, Lai 1998, Lo 1998. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: ingen betydelig.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Systematisk oversigtsartikel [118] med inkluderede studier: Lai 1998, Razzaq 2016, Akhtar 2016, Kolla 2004, Saber 2014, Mahmood 2018, Ozkardes 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** Den statistiske heterogenitet er høj. **Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**
- Primærstudie **Understøttende referencer:** [46],
- Risiko for bias: alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Referencer

34. Akhtar NN, Fawad A, Allam KM : Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Pakistan

journal of medical and health sciences 2016;10(3):1039-43

35. Gul R, Dar RA, Sheikh RA, Salroo NA, Matoo AR, Wani SH : Comparison of early and delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: Experience from a single center. North American Journal of Medical Sciences 2013;5(7):414-8 [Journal](#)

36. Kolla SB, Aggarwal S, Kumar A, Kumar R, Chumber S, Parshad R, et al. : Early vs delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: A prospective randomized trial. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques 2004;18(9):1323-7 [Journal](#)

37. Lai PBS, Kwong KH, Leung KL, Kwok SPY, Chan ACW, Chung SCS, et al. : Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. British journal of surgery 1998;85(6):764-7 [Journal Link](#)

38. Lo C-M, Liu C-L, Fan S-T, Lai ECS, Wong J : Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Annals of surgery 1998;227(4):461-7 [Journal Link](#)

39. Razzaq MA, Shahab A, Mahmood MM : Outcome of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Pakistan journal of medical and health sciences 2016;10(2):538-40

40. Verma S, Agarwal PN, Bali RS, Singh R, Talwar N : Early versus Delayed Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: A Prospective Randomized Trial. International Scholarly Research Notices 2013;2013 486107 [Journal Link](#)

41. Yadav RP, Adhikary S, Agrawal CS, Bhattarai B, Gupta RK, Ghimire A : A comparative study of early vs. delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Kathmandu University medical journal (KUMJ) 2009;7(25):16-20 [Journal Link](#)

42. Zahur S, Rabbani S, Andrabi SIH, Ahmad H, Chaudry AM : Early vs interval cholecystectomy in acute cholecystitis: an experience at Ghurki Trust Teaching Hospital, Lahore. Pakistan journal of medical and health sciences 2014;8(3):778-81

43. Mahmood K : Early versus interval laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Pakistan journal of medical and health sciences 2018;12(3):972-3

44. Gutt CN, Encke J, Koninger J, Harnoss J-C, Weigand K, Kipfmuller K, et al. : Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). Annals of surgery 2013;258(3):385-93 [Journal](#)

45. Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L : Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial. Journal of gastrointestinal surgery 2003;7(5):642-5 [Journal Link](#)

46. Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L : Impact of choice of therapeutic strategy for acute cholecystitis on patient's health-related quality of life. Results of a randomized, controlled clinical trial. Digestive surgery 2004;21(5-6):359-62 [Journal Link](#)

47. Rajcok M, Bak V, Danihel L, Kukucka M, Schnorrer M : Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in treatment of acute cholecystitis. Bratislavske lekarske listy 2016;117(6):328-31 [Journal](#)

48. Roulin D, Saadi A, Di Mare L, Demartines N, Halkic N : Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis, Are the 72 hours Still the Rule?: a Randomized Trial. Annals of surgery 2016;264(5):717-22 [Journal Link](#)

49. Ozkardes AB, Tokac M, Dumlu EG, Bozkurt B, Ciftci AB, Yetisir F, et al. : Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective, randomized study. International surgery 2014;99(1):56-61 [Journal](#)

50. Saber A., Hokkam EN : Operative outcome and patient satisfaction in early and delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Minimally Invasive Surgery 2014;2014 162643 [Journal](#)

117. Observation vs laparoskopisk kolecystektomi for ukompliceret symptomgivende galdestenssygdom.

8. PICO 3: Bør patienter med akut kolecystitis tilbydes galdeblæredræn som intervalprocedure til laparoskopisk kolecystektomi?

Fokuseret spørgsmål 3

Bør patienter med akut kolecystitis tilbydes galdeblæredræn som intervalprocedure til laparoskopisk kolecystektomi

Baggrund for valg af spørgsmål

Galdeblæredræn overvejes ofte hos højrisiko patienter med akut kolecystitis. Patienterne vurderes ikke at kunne opereres enten grundet høj alder og/eller multimorbiditet, samt i formodning om, at der kan opnås bedre infektionskontrol. Hos nogle patienter anses drænen som den definitive behandling. Hos andre kan det være en "bridge to surgery" med formodet kontrol af den akutte tilstand, og med operation i rolig fase. Hypotesen er, at drænet kan minimere den akutte inflammation af galdeblæren og dermed mindske komplikationer ved senere operation [61]. Der foreligger ingen konsensus om, hvornår et dræn har sin berettigelse i behandlingen af akut kolecystitis. Spørgsmålet er, om hypoteserne om de formodede fordele ved drænet kan bekræftes i kliniske studier? Der er få randomiserede studier på området, hvorfor observationelle studier også må inkluderes. Der skelnes mellem højrisiko og ikke-højrisikopatienter. I klinisk praksis er det ofte højrisiko patienter der får anlagt dræn. Varigheden af galdeblæredrænage, om der samtidig administreres antibiotika eller foretages kolangiografi, varierer i de enkelte studier.

Svag anbefaling

Overvej at anlægge blivende perkutant transhepatisk galdeblæredræn indtil planlagt laparoskopisk kolecystektomi hos patienter med akut kolecystitis og forbigående kontraindikation mod operation

Der anbefales akut laparoskopisk kolecystektomi til patienter med akut kolecystitis i henhold til anbefalingerne i PICO 2. Perkutan drænbehandling er kun aktuel hos en mindre gruppe af patienter. Det anbefales, at drænbehandling primært overvejes ved svær akut kolecystitis hos højrisikopatienter defineret som multimorbide eller ældre patienter med lav performance, hvor man ønsker optimering og infektionskontrol inden operation.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Ved galdeblæredræn-behandling i mindst seks uger inden laparoskopisk kolecystektomi ses færre postoperative komplikationer hos patienter med akut kolecystitis. Der kan ikke estimeres genindlæggelser ud fra den foreliggende litteratur. Ud over de kritiske outcomes ses desuden en markant reduktion af konverteringer til åben kolecystektomi. Der ses generelt flest gavnlige virkninger af drænbehandling, men kritiske outcomes er ikke undersøgt tilstrækkeligt i litteraturen. Komplikationer til drænanlæggelse og behandling beskrives som lette. For højrisikopatienter er det usikkert, om der er færre komplikationer og genindlæggelser. Der ses dog mindre risiko for konvertering til åben kolecystektomi og reduceret indlæggelsesvarighed, hvilket er gavnligt for højrisikopatienter.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Der er kun identificeret ét randomiseret og ét non-randomiseret studie. For kritiske outcomes er tiltroen til estimerne lav til meget lav grundet de nævnte forskelle i studiedesign.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Patientoplevelsen af drænbehandling er ikke undersøgt. Arbejdsgruppen antager, at langvarig drænbehandling formentlig er til gene for patienten, idet patienten udskrives til hjemmet med dræn. Dræn kan medføre gener, som smerter eller lækage fra drænsted samt omkostninger til pleje af dræn i hjemmet. Det er arbejdsgruppens kliniske erfaring, at dræn medfører hyppige hospitalshenvendelser grundet gener, dislokation eller auto-seponering.

Rationale

Der kun er identificeret ét randomiseret studie som ikke beskriver behandling af højrisikopatienter. For at afspejle behandlingen af højrisikopatienter, hvilke er dem der i praksis ofte får lagt galdeblæredræn, er der inkluderet ét non-randomiseret studie. I

beslutningen om perkutan drænbehandling indtil forsinket laparoskopisk kolecystektomi er der lagt vægt på færre postoperative komplikationer og færre konverteringer til åben kirurgi. Arbejdsgruppen anbefaler generelt tidlig akut laparoskopisk kolecystektomi til patienter med akut kolecystitis (PICO 2). Anbefalingen gælder derfor kun patienter med forbigående kontraindikation mod operation. Herunder især patienter med multimorbiditet eller hos ældre patienter med lav performance og svær akut kolecystitis. Vigtigst i forhold til ændret praksis i Danmark er, at perkutant anlagte galdeblæredræn skal forblive in situ indtil den planlagte operation. Anbefalingen er dog svag og kun baseret på to studier. Studiet omhandlende højrisiko patienter er non-randomiseret og med meget lav tiltro til estimaterne.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Alle patienter med akut kolecystitis. Subgruppeanalyser på højrisiko versus ikke-højrisikopatienter.
- Intervention:** Anlæggelse af galdeblæredræn inden laparoskopisk kolecystektomi
- Sammenligning:** Laparoskopisk kolecystektomi uden forudgående drænanlæggelse

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af PICO 3 er ét randomiseret [62] og ét non-randomiseret studie [63]. Flow-chart findes i Bilag 1: Søgebeskrivelse.

Gennemgang af evidensen

Begge identificerede studier benytter akut ultralydsvejledt perkutant transhepatisk galdeblæredræn med forsinket laparoskopisk kolecystektomi 6-10 uger efter i interventionsgruppen og akut laparoskopisk kolecystektomi i kontrolgruppen. Galdeblæredrænet fjernes først under operationen. Det randomiserede studie fra Egypten [62] inkluderer 150 patienter med grad 2 kolecystitis i henhold til Tokyo guidelines [9] og symptomvarighed over 72 timer. Der inkluderes både højrisiko og ikke-højrisikopatienter uden mulighed for subgruppeanalyse. Det non-randomiserede studie er en retrospektiv opgørelse fra Kina med 70 højrisiko patienter over 65 år, med komorbiditet (hjerne, hjerte eller lunge) og vurderet til ikke at kunne tåle kirurgi. Patienterne har svær cholecystit (grad 3 i henhold til Tokyo guidelines [9]), uden respons på initial konservativ behandling. Kontrolgruppen er højrisiko patienter matchet med interventionsgruppen og opereret med akut laparoskopisk kolecystektomi. Begge grupper er behandlet i samme institution [63]. Studiet inkluderes, for at subgruppen af højrisiko patienter er repræsenteret, da det ofte er højrisikopatienter som klinisk forventes at have gavn af drænbehandling. Der kan ikke foretages meta-analyse af de identificerede studier grundet forskelle i studiedesign. For evidensvurdering, se Bilag 2.

Postoperative komplikationer (kritisk)

Der er signifikant lavere forekomst af postoperative komplikationer i gruppen med initial drænbehandling og forsinket operation i forhold til akut operation [62]. Den relative reduktion er OR 0.38 (CI 95% 0.16-0.89), og den absolutte er på 145 færre per 1000 (212-22 færre per 1000) ved initial drænbehandling, hvilket findes klinisk relevant. Numbers needed to treat er 6.7 patienter. Der er nedgraderet for risiko for bias grundet manglende rapportering af allokeringsekvens, manglende blinding af outcome assessment og for upræcist estimat, da der kun foreligger ét studie. Der er lav tiltro til estimatet. Subgruppeanalysen af højrisikopatienter viser ingen signifikant forskel i postoperative komplikationer [63] med OR 0.56 (CI 95% 0.16-1.93). I henhold til ROBINS-I er der risiko for bias for missing data og for measurement of outcome. Estimater er upræcist, da der er et bredt konfidensinterval, og der kun foreligger ét studie. Der er meget lav tiltro til estimatet.

Genindlæggelser med galdestenssygdom (kritisk)

I det randomiserede studie rapporteres, at der ikke forekommer genindlæggelser i opfølgingsperioden [62]. Der kan derfor ikke udregnes estimater. Der er nedgraderet for risiko for bias grundet manglende rapportering af allokeringsekvens, manglende blinding af outcome assessment og for upræcist estimat, da der kun foreligger ét studie. Estimater er usikkert, og der er lav tiltro til estimatet.

Der kan ikke laves subgruppeanalyse, da studiet ikke beskriver genindlæggelser hos højrisikopatienter [63].

Konvertering til åben kolecystektomi (vigtig)

Der er signifikant lavere forekomst af konvertering fra laparoskopisk til åben kolecystektomi i gruppen med drænbehandling og forsinket operation i forhold til akut operation [62]. Den relative reduktion i gruppen med initial drænbehandling og forsinket operation er OR 0.09 (CI 95% 0.02-0.39). Den absolutte reduktion er 212 færre per 1000 (234-130 færre per 1000) og numbers needed to treat er 4.7, hvilket findes klinisk relevant. Der er nedgraderet for upræcist estimat, da der kun foreligger ét studie. Der er moderat tiltro til estimatet.

Subgruppeanalysen af højrisikopatienter viser signifikant lavere forekomst af konvertering fra laparoskopisk til åben kolecystektomi i interventionsgruppen i forhold til akut operation [63]. Den relative reduktion er OR 0.23 (CI 95% 0.06-0.94), og den absolutte er 202 færre per 1000 (263-12 færre per 1000) ved initial drænbehandling, hvilket findes klinisk relevant. Der er nedgraderet for upræcist estimat, da der kun foreligger ét studie. Der er meget lav tiltro til estimatet.

Mortalitet (vigtig)

I det randomiserede studie rapporteres, at der ikke forekommer dødsfald i opfølgingsperioden [62]. Der kan derfor ikke

udregnes estimater. Der nedgraderes for upræcist estimat, da der kun foreligger ét studie uden hændelser. Estimatet er usikkert, og der er lav tiltro til estimatet.

Der rapporteres ingen dødsfald hos subgruppen af højrisikopatienter [63]. Der nedgraderes for risiko for bias i henhold til ROBINS-I grundet missing data samt for upræcist estimat, da der kun foreligger ét studie uden hændelser. Estimatet er usikkert, og der er meget lav tiltro.

Indlæggelsesvarighed (vigtig)

Der er signifikant lavere gennemsnitsindlæggelsesvarighed på -0.79 dage i gruppen med drænbehandling og forsinket operation i forhold til akut operation [62]. Denne forskel anses ikke som klinisk relevant. Der er nedgraderet for risiko for bias grundet manglende rapportering af allokeringssækvens, manglende blinding af outcome assessment og for upræcist estimat, da der kun foreligger ét studie. Der er lav tiltro til estimatet.

Subgruppeanalysen af højrisikopatienter viser, at der er signifikant lavere gennemsnitsindlæggelsesvarighed på -4 dage i interventionsgruppen i forhold til akut operation [63]. Denne forskel anses for klinisk relevant. Der er nedgraderet for risiko for bias i henhold til ROBINS-I grundet missing data, measurement of outcome samt for upræcist estimat, da der kun foreligger ét studie. Der er meget lav tiltro til estimatet.

Livskvalitet (vigtig)

Der er ikke identificeret studier, som undersøger livskvalitet.

Kommentarer

Drænbehandling i mindst 6 uger inden laparoskopisk kolecystektomi i forhold til akut laparoskopisk kolecystektomi hos patienter med akut kolecystitis medfører færre postoperative komplikationer, men der er dog lav tiltro til estimatet. Det er usikkert, om drænbehandling mindsker komplikationer hos subgruppen af højrisikopatienter. Genindlæggelser er ikke undersøgt tilstrækkeligt i de foreliggende studier. Der er lav til meget lav tiltro til estimaterne. Der foreligger kun to studier, hvoraf ét er randomiseret.

Konvertering til åben kolecystektomi er ikke et kritisk outcome. Der findes signifikant reduceret konverteringsandel hos drænbearbejdede (2.7%) i forhold til akut kolecystektomi (24%), og der er moderat tiltro til estimatet. En signifikant reduktion ses også i subgruppen af højrisiko patienter, dog med meget lav tiltro til estimatet. Det ser ud til at kolecystektomi hyppigere kan gennemføres laparoskopisk efter drænbehandling.

Komplikationer til dræn rapporteres i det randomiserede studie hos 9% med galdelækage rundt om drænet, subhepatisk hæmatom og dislokation. Komplikationerne beskrives alle som enten lette, spontant afviklende eller som mulige at behandle med mindre tiltag [62]. Der er i den øvrige litteratur beskrevet alvorlige drænkompikationer som intraperitoneal galdelækage eller blødninger, som kræver anlæggelse af supplerende dræn eller operation. Galdelækage er foreslået at være hyppigere ved transperitoneal versus transhepatisk anlæggelse af galdeblæredræn [64]. Der er ikke identificeret data for patienttilfredshed ved længerevarende preoperativ drænbehandling. Af patientrapporterede publicerede data er kun beskrevet smerter ved drænsted hos omkring 4% i en større opgørelse [65].

Der efterlyses yderligere randomiserede studier på området. Optimalt bør sådanne inkludere højrisikopatienter. De identificerede igangværende studier undersøger ikke problemstillingen direkte [66][67].

Arbejdsgruppen har overvejet, om langvarig drænbehandling kan være vanskelig at gennemføre grundet gener fra drænet samt risiko for dislokation og auto-seponering. Yderligere er der omkostninger ved pleje af dræn i hjemmet.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Laparoskopisk kolecystektomi	Intervention Galdeblæredræn inden laparoskopisk kolecystektomi	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Postoperative komplikationer (Postoperative complications) Længste opfølgningstid, som minimum under indlæggelse	Odds ratio 0.38 (CI 95% 0.16 – 0.89) Baseret på data fra 150 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	267 per 1.000	122 per 1.000	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²	Galdeblæredræn i mindst 6 uger inden laparoskopisk kolecystektomi nedsætter muligvis andelen af postoperative komplikationer i nogen grad ved akut kolecystitis
		Forskel:	145 færre per 1.000 (CI 95% 212 færre – 22 færre)		

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Laparoskopisk kolecystektomi	Intervention Galdeblæredræ n inden laparoskopisk kolecystektomi	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk					
Postoperative komplikationer - Subgruppe højrisiko patienter	Odds ratio 0.56 (CI 95% 0.16 – 1.93) Baseret på data fra 70 patienter i 1 studier. ³ (Observationelle studier)	229 per 1.000	143 per 1.000	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Vi er usikre på, om galdeblæredrænen i 6 uger inden laparoskopisk kolecystektomi påvirker andelen af postoperative komplikationer hos subgruppen af højrisiko patienter ved akut kolecystitis
9 Kritisk					
Genindlæggelse med galdestenssygdom (Readmission with gallstone disease)	Længste opfølgingsperiode, som minimum til planlagte kolecystektomi	0 per 1.000	0 per 1.000	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Vi er usikre på, om galdeblæredrænen inden laparoskopisk kolecystektomi påvirker andelen af genindlæggelse med galdestenssygdom
9 Kritisk	Baseret på data fra 150 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)		CI 95%		
Mortalitet (Mortality)	Længste opfølgingsperiode, som minimum opgjort under indlæggelse	0 per 1.000	0 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Vi er usikre på, om galdeblæredrænen i mindst 6 uger ved akut kolecystitis forud for laparoskopisk kolecystektomi påvirker mortaliteten
6 Vigtig	Baseret på data fra 150 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)				
Mortalitet - Subgruppe højrisiko patienter	Baseret på data fra 70 patienter i 1 studier. ⁹ (Observationelle studier)	0 per 1.000	0 per 1.000	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Vi er usikre på, om galdeblæredrænen i mindst 6 uger ved akut kolecystitis hos subgruppen højrisiko patienter forud for laparoskopisk kolecystektomi påvirker mortaliteten
6 Vigtig					
Konvertering til åben kolecystektomi (Conversion to open cholecystectomy)	Odds ratio 0.09 (CI 95% 0.02 – 0.39) Baseret på data fra 150 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	240 per 1.000	28 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Galdeblæredrænen i mindst 6 uger ved akut kolecystitis forud for laparoskopisk kolecystektomi nedsætter sandsynligvis andelen af konvertering til åben
		Forskel:	212 færre per 1.000 (CI 95% 234 færre)		

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Laparoskopisk kolecystektomi	Intervention Galdeblæredræ n inden laparoskopisk kolecystektomi	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
) Intra-operativt 6 Vigtig			– 130 færre)		kolecystektomi væsentligt
Konvertering til åben kolecystektomi - Subgruppe højrisiko patienter 6 Vigtig	Odds ratio 0.23 (CI 95% 0.06 – 0.94) Baseret på data fra 70 patienter i 1 studier. ¹³ (Observationelle studier)	286 per 1.000 Forskel:	84 per 1.000 202 færre per 1.000 (CI 95% 263 færre – 12 færre)	Meget lav på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁴	Galdeblæredrænen i mindst 6 uger ved akut kolecystitis hos subgruppen højrisiko patienter forud for laparoskopisk kolecystektomi nedsætter muligvis andelen af konvertering til åben kolecystektomi væsentligt
Indlæggelsesvari ghed (Length of stay) Under indlæggelse 6 Vigtig	Målt med: Antal dage Lavere bedre Baseret på data fra: 150 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	Forskel:	MD 0.79 lavere (CI 95% 1.17 lavere – 0.41 lavere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁶	Galdeblæredrænen i mindst 6 uger ved akut kolecystitis forud for laparoskopisk kolecystektomi påvirker indlæggelsesvarigheden i ubetydelig grad
Indlæggelsesvari ghed - Subgruppe højrisiko patienter 6 Vigtig	Målt med: Antal dage Lavere bedre Baseret på data fra: 70 patienter i 1 studier. (Observationelle studier)	Forskel:	MD 4 lavere (CI 95% 4.71 lavere – 3.29 lavere)	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁷	Galdeblæredrænen i mindst 6 uger ved akut kolecystitis forud for laparoskopisk kolecystektomi påvirker muligvis indlæggelsesvarigheden i væsentlig grad
Livskvalitet (Quality of life) Opgjort inden for første år efter randomisering 6 Vigtig					Vi fandt ingen studier, der opgjorde livskvalitet

1. Primærstudie[62]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Primærstudie[63]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: alvorligt.** Studiet er et retrospektivt kohortestudie med matching på baseline alder og højrisiko patienter. I henhold til ROBINS-I er der alvorlig risiko for bias pga. bias due to missing data (follow-up længde og lost to follow-up ikke rapporteret sufficient) og bias in measurement of outcome (tvivlsom opførelse af komplikationer). **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Primærstudie[62]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: alvorligt.** Få patienter inkluderet i studiet, Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Primærstudie[62]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie, Få patienter inkluderet i studiet. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
9. Primærstudie[63]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Risiko for bias: alvorligt.** Studiet er et retrospektivt kohortestudie med matching på baseline alder og højrisiko patienter. I henhold til ROBINS-I er der alvorlig risiko for bias pga. bias due to missing data (follow-up længde og lost to follow-up ikke rapporteret sufficient). **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: alvorligt.** Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller, Få patienter inkluderet i studiet. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
11. Primærstudie[62]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
13. Primærstudie[63]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Studiet er et retrospektivt kohortestudie med matching på baseline alder og højrisiko patienter. I henhold til ROBINS-I er der ingen bias i forhold til outcome konvertering. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
15. Primærstudie[62]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Risiko for bias: alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
17. **Risiko for bias: alvorligt.** Studiet er et retrospektivt kohortestudie med matchning på baseline alder og højrisiko patienter. I henhold til ROBINS-I er der alvorlig risiko for bias pga. bias due to missing data (follow-up længde og lost to follow-up ikke rapporteret sufficient) og bias in measurement of outcome (tvivlsom opgørelse af komplikationer). **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effektestimater: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Referencer

62. El-Gendi A., El-Shafei M., Emara D. : Emergency Versus Delayed Cholecystectomy After Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage in Grade II Acute Cholecystitis Patients. Journal of Gastrointestinal Surgery 2017;21(2):284-93 [Journal Link](#)
63. Hu YR, Pan JH, Tong XC, Li KQ, Chen SR, Huang Y : Efficacy and safety of B-mode ultrasound-guided percutaneous transhepatic gallbladder drainage combined with laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in elderly and high-risk patients. BMC gastroenterology 2015;15 81 [Journal](#)

9. PICO 4: Bør højrisikopatienter med akut kolecystitis tilbydes galdeblæredræn i stedet for operation?

Fokuseret spørgsmål 4

Bør højrisikopatienter med akut kolecystitis tilbydes galdeblæredræn i stedet for operation?

Baggrund for valg af spørgsmål

Galdeblæredræn overvejes ofte hos højrisikopatienter i troen på, at der kan opnås bedre infektionskontrol. Med indførelse af minimal invasiv kirurgi er laparoskopisk kolecystektomi et mindre belastende indgreb for patienten end den klassiske åbne kolecystektomi. Der er ikke konsensus om der bør anlægges galdeblæredræn frem for foretages operation hos højrisikopatienter. Drænet ligger ofte i flere dage og ofte foretages kolangiografi via drænet for at sikre afløb af galde fra galdeblæren før drænefjernelse. Et nyligt retrospektivt kohortestudie fra Bispebjerg Hospital med patienter behandlet non-operativt med eller uden dræn for akut kolecystitis viser genindlæggelser hos 35% i løbet af opfølgningstiden. Genindlæggelser er uafhængige af, om behandlingen er med eller uden dræn [68]. Man kan derved fremsætte en hypotese om, at drænbehandling af højrisiko patienter med akut kolecystitis medfører langstrakte forløb med flere indlæggelser. Spørgsmålet er om drænbehandling er uhensigtsmæssig og mere belastende for patienten end laparoskopisk kolecystektomi i den akutte fase? Det forventes på den anden side også at højrisiko patienter der opereres, har et mere kompliceret forløb med højere mortalitet. Galdeblæredræn anlægges ofte ultralyds-vejledt via en perkutan teknik, som et eksternt dræn - enten ved transperitoneal eller transhepatisk rute. En nyere teknik anlægger et internt dræn ved en særlig endoskopisk procedure (EUL). Drænet fungerer som en stomi mellem tolvfingertarmen og galdeblæren. Der laves subgruppeanalyser af de forskellige dræntinterventioner (ekstern eller intern drænage). Varigheden af galdeblæredrænage, om der administreres antibiotika eller foretages kolangiografi varierer i de enkelte studier.

Svag anbefaling mod

Anvend akut laparoskopisk kolecystektomi frem for perkutant galdeblæredræn hos højrisikopatienter med akut kolecystitis

Højrisikopatienter er her defineret som en APACHE II score mellem 7-14.

I sammenligning med laparoskopisk kolecystektomi må perkutan drænbehandling stærkt frarådes hos højrisikopatienter med akut kolecystitis. Hos patienter med svær akut kolecystitis og absolut anæstesiologisk eller kirurgisk kontraindikation imod operation, kan overvejes EUL-vejledt dræn i galdeblæren frem for perkutant galdeblæredræn, såfremt den nødvendige erfaring haves. Dette støttes aktuelt kun af ét randomiseret studie. Der afventes veldesignede randomiserede studier til afklaring af, om EUL-vejledt dræn kunne være et klinisk relevant alternativ til laparoskopisk kolecystektomi.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der ses højere forekomst af postoperative komplikationer, genindlæggelser og behov for reintervention, når akut kolecystitis hos højrisikopatienter behandles med perkutant galdeblæredræn frem for laparoskopisk kolecystektomi. Der ses desuden også længere indlæggelsesvarighed. Forskellene vurderes som klinisk relevante skadelige virkninger.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Der er kun identificeret ét randomiseret og ét non-randomiseret studie. For kritiske outcomes er tiltro til estimaterne moderat til meget lav grundet forskelle i studiedesign.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Der foreligger ingen studier, der undersøger livskvalitet eller patientpræferencer. Ud fra ovenstående markante forskelle med flere komplikationer, genindlæggelser, reinterventioner samt længere indlæggelsesvarighed, vurderes det at højrisikopatienter ikke ville vælge drænbehandling ved akut kolecystitis, såfremt de er velinformerede om risici.

Rationale

Det, der har vægtet højest for arbejdsgruppen i anbefalingen imod perkutant galdeblæredræn ved akut kolecystitis hos højrisiko patienter, er den højere forekomst af postoperative komplikationer, genindlæggelser og behov for reintervention. Anbefalingen er svag, da der kun foreligger ét randomiseret studie, som dog er metodologisk stærkt og med præcise og stærke estimater. Der foreligger ikke randomiserede studier for EUL-vejledt dræn sammenlignet med operation. EUL-vejledte dræn er en potentielt effektiv behandling af højrisiko patienter med akut kolecystitis og vi har derfor inkluderet ét non-randomiseret studie. Arbejdsgruppen afventer fremtidige randomiserede studier, der sammenligner med EUL-vejledt dræn med akut laparoskopisk kolecystektomi.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Højrisikopatienter med akut kolecystitis
Intervention: Alle former for galdeblæredrænage
Sammenligning: Akut laparoskopisk eller åben kolecystektomi

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af PICO 4 er ét randomiseret [69] og ét non-randomiseret studie [70]. Flow-chart findes i Bilag 1: Søgbeskrivelse.

Gennemgang af evidensen

Det randomiserede studie er fra Holland og inkluderer 134 højrisikopatienter med akut kolecystitis [69]. Højrisikopatienter er defineret som en APACHE II (acute physiology assessment and chronic health evaluation II) score mellem 7-14. APACHE II scoringssystemet prædikterer risiko for mortalitet ud fra tolv akutte fysiologiske parametre, alder og tilstedeværelsen af kroniske sygdomme [71]. I studiet anlægges akut ultralyds-vejledt perkutant transhepatisk/transperitonealt galdeblæredræn i minimum 3 uger, hvilket sammenlignes med en kontrolgruppe, der opereres med akut laparoskopisk kolecystektomi [69]. Det non-randomiserede studie er et retrospektivt kohortestudie med propensity score matching fra Hong Kong og inkluderer 60 højrisikopatienter med akut kolecystitis. Højrisikopatienter er defineret som alder på minimum 80 år, ASA score på minimum 3, et aldersjusteret Charlson comorbidity index >5 og/eller en Karnofsky score <50. For at udligne baseline forskelle foretages propensity score matching ud fra alder, køn og aldersjusteret Charlson comorbidity index med patienter, som behandles med akut laparoskopisk kolecystektomi. Galdeblæredræn anlægges som et EUL-vejledt dræn mellem galdeblæren og duodenum (lumen-apposing metal stent, Axios) [70]. Hovedparten af patienterne havde Tokyo guidelines grad 2 akut kolecystitis, men gradering var ikke en del af in- eller eksklusionskriterier. Studiet inkluderes i besvarelsen af PICO 4, for at interventions-subgruppen af EUL-anlagte dræn er repræsenteret. Der er ikke foretaget meta-analyse grundet forskelle i studiedesign.

Kvaliteten af evidens for det randomiserede studie nedgraderes grundet upræcise estimater, da der kun foreligger ét studie og der er dermed moderat tiltro til estimaterne. Det non-randomiserede studie har i henhold til ROBINS-I risiko for bias grundet missing data og measurement of outcome. Yderligere er der nedgraderet for upræcise estimater, da der er brede konfidensintervaller og kun foreligger ét studie. Tiltroen til estimaterne bliver meget lav. For evidensvurdering, se Bilag 2.

Postoperative komplikationer (kritisk)

Der er signifikant højere forekomst af postoperative komplikationer ved perkutant galdeblæredræn i forhold til akut laparoskopisk kolecystektomi [69]. Den relative øgning er OR 13.29 (CI 95% 5.45-32.4), og den absolutte er på 526 flere per 1000 (306-696 flere per 1000), hvilket findes klinisk relevant.

Subgruppeanalysen af EUL-vejledt dræn viser ingen signifikant forskel for postoperative komplikationer med OR 1.00 (CI 95% 0.23-4.43) [70]. Der er usikkerhed om retningen af estimatet.

Mortalitet (kritisk)

Der er ingen signifikant forskel i mortalitet ved perkutant galdeblæredræn i forhold til akut laparoskopisk kolecystektomi med OR 3.10 (CI 95% 0.60-15.9) [69]. Der er usikkerhed om retningen af estimatet.

Subgruppeanalysen af EUL-vejledt dræn viser ingen signifikant forskel i mortalitet med OR 5.35 (CI 95% 0.25-116.3) [70]. Der er usikkerhed om retningen af estimatet.

Genindlæggelser med galdestenssygdom (kritisk)

Der er signifikant højere forekomst af genindlæggelser ved perkutant galdeblæredræn i forhold til akut laparoskopisk kolecystektomi [69]. Den relative øgning er OR 23.6 (CI 95% 6.75-82.7), og den absolutte er 482 flere per 1000 (CI 95% 196-751 flere per 1000), hvilket findes klinisk relevant.

Subgruppeanalyse af EUL-vejledt dræn viser ingen signifikant forskel i genindlæggelser med OR 1.00 (CI 95% 0.19-5.40) [70]. Der er usikkerhed om retningen af estimatet.

Behov for reintervention (vigtig)

Der er signifikant større behov for reintervention ved perkutant galdeblæredræn i forhold til akut laparoskopisk kolecystektomi [69]. Den relative øgning er OR 14.2 (CI 95% 5.80-34.7), og den absolutte er 540 flere per 1000 (323-706 flere per 1000), hvilket findes klinisk relevant.

Subgruppeanalyse af EUL-vejledt dræn viser ingen signifikant forskel i behov for reintervention med OR 1.38 (CI 95% 0.28-6.80) [70]. Der er usikkerhed om retningen af estimatet.

Indlæggelsesvarighed (vigtig)

Der er signifikant højere median indlæggelsesvarighed på 9 versus 5 dage ved perkutant galdeblæredræn i forhold til akut laparoskopisk kolecystektomi [69]. Forskellen er klinisk relevant.

Subgruppeanalyse af EUL-vejledt dræn viser ingen signifikant forskel i gennemsnitsindlæggelsesvarighed på 1.30 dage (CI 95% -1.76; 4.36) [70]. Der er usikkerhed om retningen af estimatet.

Livskvalitet (vigtig)

Der er ikke identificeret studier, som undersøger livskvalitet.

Kommentarer

Der ses klinisk relevant og signifikant højere forekomst af postoperative komplikationer, genindlæggelser og behov for reintervention, når akut kolecystitis hos højrisikopatienter behandles med perkutant galdeblæredræn frem for laparoskopisk kolecystektomi. Kliniske outcomes for EUL-vejledt drænbehandling frem for laparoskopisk kolecystektomi til højrisikopatienter med akut kolecystitis er endnu uafklarede, da tiltroen til estimaterne er meget lav for alle outcomes.

Der foreligger kun ét non-randomiseret studie, som undersøger EUL-vejledt drænbehandling til højrisikopatienter med akut kolecystitis med meget lav tiltro til estimaterne [70]. Der kan derfor ikke formuleres en klinisk anbefaling for andet end perkutan drænbehandling.

EUL-vejledt dræn er undersøgt over for perkutan drænbehandling hos højrisikopatienter med akut kolecystitis i ét randomiseret studie, hvor der findes signifikant reduceret forekomst af adverse events, reinterventioner, genindlæggelser og akut kolecystitis recidiv [72]. Der mangler randomiserede studier, der undersøger EUL-vejledt dræn over for laparoskopisk kolecystektomi.

Perkutant dræn over for konservativ behandling er også undersøgt for højrisikopatienter med akut kolecystitis med APACHE II score over 12 i et randomiseret studie, hvor der ikke findes forskel i mortalitet. Forfatterne anbefaler kun galdeblæredræn, såfremt der ikke sker klinisk bedring på konservativ behandling [73]. En dansk kohorte med langtidsopfølgning af patienter behandlet med galdeblæredræn sammenlignet med konservativ behandling viser heller ingen signifikante forskelle for genindlæggelser, akut kolecystitis recidiv eller mortalitet [68].

Der findes signifikant højere andel af genindlæggelser hos drænbehandlede sammenlignet med opererede (52.7% versus 4.5%). Til sammenligning findes en stor engelsk opgørelse med observationelle data fra National Health Service med 47.500 patienter over 80 år, inkluderet over en 16 års periode. Patienterne indlægges med akut kolecystitis og den initiale behandling er konservativ hos 90%, galdeblæredræn hos 3% og kolecystektomi hos 7%. Ved opfølgning findes akutte genindlæggelser med galdestenssygdom hos henholdsvis 55%, 49% og 17%. I multivariabel analyse inklusive alder og Charlson comorbidity index findes ét års mortaliteten signifikant forøget hos de patienter, der blev behandlet konservativt eller med galdeblæredræn sammenlignet med kolecystektomi [74]. Drænbehandling som monoterapi kan ikke anbefales i behandlingen af akut kolecystitis hos højrisikopatienter. Men klinisk erfaring viser dog, at det kan blive klinisk relevant for en ganske lille gruppe af højrisikopatienter med svær kolecystitis og med absolutte anæstesiologiske eller kirurgiske kontraindikationer for operation.

Således viser PICO 4 litteraturgennemgangen, at drænbehandling som monoterapi til højrisikopatienter med akut kolecystitis ikke bør foretages. En stærk anbefaling er, at højrisikopatienter med akut kolecystitis behandles med akut laparoskopisk kolecystektomi, såfremt man overvejer operation over for perkutant galdeblæredræn. Er man bekymret for det postoperative forløb hos en højrisikopatient med svær akut kolecystitis, kan drænbehandling vælges som intervalprocedure til senere operation i henhold til anbefaling for PICO 3. Der afventes randomiserede studier, der afklarer, om permanent EUL-vejledt dræn kunne være et alternativ til operation. Der er ikke identificeret igangværende studier.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kolecystektomi	Intervention Galdeblæredræn n	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Postoperative komplikationer (Postoperative complications) Længste opfølgningstid, som minimum under indlæggelse</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio 13.29 (CI 95% 5.45 – 32.4) Baseret på data fra 134 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>121 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>647 per 1.000</p> <p>526 flere per 1.000 (CI 95% 308 flere – 696 flere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²</p>	<p>Perkutant galdeblæredræn som alternativ til laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis hos højrisikopatienter medfører sandsynligvis en væsentlig øget andel af postoperative komplikationer</p>
<p>Postoperative komplikationer - Subgruppe EUL-anlagt dræn</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio 1 (CI 95% 0.23 – 4.43) Baseret på data fra 60 patienter i 1 studier. ³ (Observationelle studier)</p>	<p>133 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>133 per 1.000</p> <p>0 færre per 1.000 (CI 95% 99 færre – 272 flere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴</p>	<p>Vi er usikre på, om EUL-anlagt dræn som alternativ til laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis hos højrisikopatienter påvirker andelen af postoperative komplikationer</p>
<p>Genindlæggelse med galdestenssygdom (Readmission with gallstone disease) Længste opfølgningsperiode, som minimum efter defineret periode efter udskrivelse</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio 23.6 (CI 95% 6.75 – 82.65) Baseret på data fra 134 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>45 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>527 per 1.000</p> <p>482 flere per 1.000 (CI 95% 196 flere – 751 flere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶</p>	<p>Perkutant galdeblæredræn som alternativ til laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis hos højrisikopatienter medfører sandsynligvis en væsentlig øget andel af genindlæggelse med galdestenssygdom</p>
<p>Genindlæggelse med galdestenssygdom - Subgruppe EUL-anlagt dræn</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio 1 (CI 95% 0.19 – 5.4) Baseret på data fra 60 patienter i 1 studier. ⁷ (Observationelle studier)</p>	<p>100 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>100 per 1.000</p> <p>0 færre per 1.000 (CI 95% 79 færre – 275 flere)</p>	<p>Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁸</p>	<p>Vi er usikre på, om EUL-anlagt dræn som alternativ til laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis hos højrisikopatienter påvirker andelen af genindlæggelse med galdestenssygdom</p>
<p>Mortalitet (Mortality) Længste opfølgningstid, som minimum under indlæggelse</p>	<p>Odds ratio 3.1 (CI 95% 0.6 – 15.93) Baseret på data fra 134 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>30 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>87 per 1.000</p> <p>57 flere per 1.000 (CI 95% 12 færre – 300 flere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰</p>	<p>Vi er usikre på, om perkutant galdeblæredræn som alternativ til laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis hos</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kolecystektomi	Intervention Galdeblæredræ n	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk					højrisikopatienter påvirker andelen af mortalitet
Mortalitet - Subgruppe EUL-anlagt dræn	Odds ratio 5.35 (CI 95% 0.25 – 116.31) Baseret på data fra 60 patienter i 1 studier. ¹¹ (Observationelle studier)	0 per 1.000	0 per 1.000	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Vi er usikre på, om EUL-anlagt dræn som alternativ til laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis hos højrisikopatienter påvirker andelen af mortalitet
9 Kritisk					
Behov for reintervention (Need for reintervention) Længste opfølgingsperiode, som minimum efter defineret periode efter udskrivelse	Odds ratio 14.18 (CI 95% 5.8 – 34.67) Baseret på data fra 134 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	121 per 1.000	661 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁴	Perkutant galdeblæredræn som alternativ til laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis hos højrisikopatienter medfører sandsynligvis en væsentlig øget andel af behov for reintervention
6 Vigtig					
Behov for reintervention - Subgruppe EUL-anlagt dræn	Odds ratio 1.38 (CI 95% 0.28 – 6.8) Baseret på data fra 60 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Observationelle studier)	100 per 1.000	133 per 1.000	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁶	Vi er usikre på, om EUL-anlagt dræn som alternativ til laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis hos højrisikopatienter påvirker andelen med behov for reintervention
6 Vigtig					
Indlæggelsesvarighed - Subgruppe EUL-anlagt dræn	Baseret på data fra: 60 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Observationelle studier)			Meget lav på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁸	Vi er usikre på, om EUL-anlagt dræn som alternativ til laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis hos højrisikopatienter påvirker indlæggelsesvarigheden
6 Vigtig					
Indlæggelsesvarighed (Length of stay) Under indlæggelse	Baseret på data fra: 134 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)			Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²⁰	Perkutant galdeblæredræn som alternativ til laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis hos højrisikopatienter medfører sandsynligvis væsentlig længere
6 Vigtig					
		Median (interquartile range) total indlæggelsesvarighed er 9 dage (6-19) i drængruppen (intervention) og 5 dage (4-8) i kolecystektomigruppen (kontrol), hvilket er signifikant (p < 0.001)			

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kolecystektomi	Intervention Galdeblæredræ n	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Livskvalitet (Quality of life) Opgjort inden for første år					indlæggelsesvarighed målt i dage Vi fandt ingen studier, der opgjorde livskvalitet

1. Primærstudie[69]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Primærstudie[70]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: alvorligt.** Studiet er et retrospektivt kohortestudie med matching på baseline alder, køn og Charlson comorbidity index. I henhold til ROBINS-I er der alvorlig risiko for bias pga. bias due to missing data (follow-up er inkomplet baseret ud fra mean follow-up SD) og bias in measurement of outcome (follow-up er længere i drænggruppen). **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Primærstudie[69]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Primærstudie[70]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: alvorligt.** Studiet er et retrospektivt kohortestudie med matching på baseline alder, køn og Charlson comorbidity index. I henhold til ROBINS-I er der alvorlig risiko for bias pga. bias due to missing data (follow-up er inkomplet baseret ud fra mean follow-up SD) og bias in measurement of outcome (follow-up er længere i drænggruppen). **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
9. Primærstudie[69]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
11. Primærstudie[70]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Risiko for bias: alvorligt.** Studiet er et retrospektivt kohortestudie med matching på baseline alder, køn og Charlson comorbidity index. I henhold til ROBINS-I er der alvorlig risiko for bias pga. bias due to missing data (follow-up er inkomplet baseret ud fra mean follow-up SD) og bias in measurement of outcome (follow-up er længere i drænggruppen). **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
13. Primærstudie[69]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
15. Primærstudie[70]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Risiko for bias: alvorligt.** Studiet er et retrospektivt kohortestudie med matching på baseline alder, køn og Charlson comorbidity index. I henhold til ROBINS-I er der alvorlig risiko for bias pga. bias due to missing data (follow-up er inkomplet baseret ud fra mean follow-up SD) og bias in measurement of outcome (follow-up er længere i drænggruppen). **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
17. Primærstudie[70]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Studiet er et retrospektivt kohortestudie med matching på baseline alder, køn og Charlson comorbidity index. I henhold til ROBINS-I er der ingen risiko for bias for dette outcome. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **ingen betydelig.** **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Kun data fra ét studie, Brede

konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

19. Primærstudie **Understøttende referencer:** [69],

20. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** Manglende overførbarehed: **ingen betydelig.** Upræcist effektestimater: **alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Referencer

69. Loozen CS, Van Santvoort HC, Van Duijvendijk P, Besselink MG, Gouma DJ, Nieuwenhuijzen GA, et al. : Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): multicentre randomised clinical trial. *BMJ (online)* 2018;363 k3965 [Journal](#)

70. Teoh AYB, Leung CH, Tam PTH, Au Yeung KKY, Mok RCY, Chan DL, et al. : EUS-guided gallbladder drainage versus laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a propensity score analysis with 1-year follow-up data. *Gastrointestinal endoscopy* 2021;93(3):577-83 [Pubmed Journal](#)

10. PICO 5: Bør patienter med koledokussten tilbydes laparoskopisk eller endoskopisk sten fjernelse med laparoskopisk kolecystektomi som ét-trins procedure frem for endoskopisk sten fjernelse og efterfølgende laparoskopisk kolecystektomi som to-trins procedure?

Fokuseret spørgsmål 5

Bør patienter med koledokussten tilbydes laparoskopisk eller endoskopisk fjernelse af koledokussten med laparoskopisk kolecystektomi som ét-trins procedure frem for endoskopisk fjernelse af koledokussten med efterfølgende laparoskopisk kolecystektomi som to-trins procedure?

Baggrund for valg af spørgsmål

Gældende faglige standardbehandling for koledokussten er først fjernelse af koledokussten ved ERCP med sfinkterotomi og herefter laparoskopisk kolecystektomi som to-trins procedure [75]. I den tidligere kliniske retningslinje (Sundhedsstyrelsens referenceprogram for behandling af patienter med galdestenssygdomme fra 2006) anbefales ligeledes to-trins procedure ved behandling af koledokussten. Der er i de seneste årtier kommet mange studier, som afprøver laparoskopisk fjernelse af koledokussten samtidig med kolecystektomi eller ERCP samtidig med kolecystektomi (rendezvous). Det vil sige en ét-trins procedure sammenlignet med den tidligere anbefalede to-trins procedure. Kliniske erfaringer fra Danmark har vist, at der ofte skal flere ERCP indgreb til at fjerne koledokussten, hvilket indebærer langvarige behandlingsforløb [76]. Spørgsmålet er, om patientforløb og patientsikkerhed kan optimeres ved at indføre ét-trins proceduren i stedet for den tidligere anbefalede to-trins procedure? Anbefalingen omfatter ikke en vurdering af, hvilken af ét-trins procedurerne, der bør anvendes. Subgruppeanalyserne er foretaget ud fra de forskellige ét-trins interventioner. Derudover er subgruppeanalyserne foretaget på klinisk mistanke versus billeddiagnostisk påviste koledokussten ved inklusion, samt med versus uden tilstedeværende kolangitis.

Stærk anbefaling

Anvend ét-trins procedure med samtidig laparoskopisk kolecystektomi og fjernelse af koledokussten ved enten laparoskopi eller ERCP frem for to-trins procedure hos patienter med billeddiagnostisk påviste sten i galdeblære og koledokus

Arbejdsgruppen anbefaler, at koledokussten fremover skal behandles med en ét-trins procedure. Anbefalingen er en ændring af den hidtil mest udbredte to-trins procedure. Det anbefales, at kirurgisk personale oplæres på de afdelinger, hvor ét-trins procedurer mestres. Resultatet af ændret praksis bør monitoreres igennem en ny national database. PICO 5 omhandler ikke behandlingen af svær akut kolangitis med organpåvirkning og der henvises her til de gældende internationale retningslinjer for detaljer i den akutte behandling.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der er signifikant færre postoperative komplikationer og genindlæggelser ved ét-trins proceduren hos patienter med koledokussten. Forskellene findes stærkt klinisk relevante. Der ses desuden kortere indlæggelsestid, mindre behov for reintervention og mere succesfuld sten fjernelse ved ét-trins proceduren. Forskellene er stærkest for patienter med billeddiagnostisk påviste koledokussten. Det anbefales, at patienterne er udredt billeddiagnostisk for koledokussten, inden der iværksættes sten fjernende indgreb.

Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvaliteten af evidensen er moderat for de kritiske outcomes postoperative komplikationer og genindlæggelser med galdestenssygdom. Tiltro til estimaterne er nedgraderet for risiko for bias, idet alle de inkluderede randomiserede studier ikke har blindet outcome assessment, og størstedelen af studierne har ufuldstændig rapportering af opfølgningmetoder.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Patienter med akut galdestenssygdom vurderer generelt livskvalitet meget høj på længere sigt. Der ses ikke forskel i livskvalitet mellem ét- og to-trins procedurer målt i ét enkelt randomiseret studie. Patientpræferencen er til fordel for ét-trins proceduren målt i andre studier igennem non-validerede metoder. Arbejdsgruppen vurderer, at patienterne vil foretrække ét-trins

proceduren frem for to-trins proceduren, da der samlet set er færre indgreb og kortere indlæggelse.

Rationale

Arbejdsgruppen anbefaler ét-trins frem for to-trins proceduren til patienter med koledokussten. Færre postoperative komplikationer, genindlæggelser, mindre behov for reintervention og mere succesfuld sten fjernelse er vægtet højest. Patientpræferencer peger også mod ét-trins procedurer. Tiltro til estimaterne er moderat, og dermed haves en stærk anbefaling. Ét-trins procedurer er ikke standardbehandling på alle landets kirurgiske afdelinger. Personale bør derfor oplæres i ét-trins procedurer, og den nye behandling bør monitoreres igennem oprettelsen af en national database.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Patienter med koledokussten

Intervention: Ét-trins procedurer i form af enten laparoskopisk fjernelse af koledokussten medolecystektomi under samme procedure eller fjernelse af koledokussten ved ERCP med laparoskopiskolecystektomi under samme bedøvelse (rendezvous)

Sammenligning: Gold standard klinisk praksis med primær fjernelse af koledokussten ved ERCP og efterfølgende laparoskopiskolecystektomi som to-trins procedure

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af PICO 5 er 22 randomiserede studier, som undersøger ét-trins versus to-trins procedurer til fjernelse af koledokussten ogolecystektomi. Flow-chart findes i Bilag 1: Søgebeskrivelse.

Gennemgang af evidensen

De identificerede studier inkluderer alle patienter med enten billeddiagnostisk påviste koledokussten (14 studier) eller patienter kun med klinisk mistanke om koledokussten (8 studier). Størstedelen af studierne (15/22) ekskluderer højrisikopatienter defineret som en ASA score på minimum 3, alder over 70 eller 80, svær hjerte- eller lungemorbiditet eller på anden vis "unfit for surgery". Kun ét studie undersøger specifikt en højrisikopopulation [16]. Kontrolgrupperne får laparoskopiskolecystektomi under samme indlæggelse eller op til 8 uger efter ERCP. Studierne er publiceret i 1999-2020. De fleste studier er fra Europa (8 studier) [16][80][83][85][89][91][95][96] og Asien (7 studier) [15][78][81][86][87][88][93], mens de øvrige er fra Mellemøsten (4 studier) [82][84][90][94], Syd- eller Mellemamerika (2 studier) [77][79] og Nordamerika (1 studie) [92].

Kontrolgruppebehandlingen består af fjernelse af koledokussten ved ERCP med efterfølgende laparoskopiskolecystektomi som to separate procedurer. Interventionsgruppebehandlingerne varierer mellem studierne, hvor

- 14 studier undersøger laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy (LCBDE) [15][16][77][78][79][80][81][83][84][86][88][92][94][95]

- fem studier undersøger rendezvous metoden med laparoskopiskolecystektomi, hvor der samtidig anlægges guidewire i duktus koledokus med henblik på samtidig ERCP [85][89][91][93][96]

- tre studier undersøger laparoskopiskolecystektomi med samtidig ERCP uden guidewire (non-rendezvous) [82][87][90]

- ét studie angiver ikke, hvorledes den kombinerede endoskopiske og laparoskopiske interventionsprocedure foregår [79].

Ingen studier rapporterer blinding af outcome assessment. Størstedelen af studierne har ikke sufficient rapportering af opfølgningsslængde eller lost to follow-up, hvorfor der er risiko for bias. Tiltroen til estimaterne for kritiske outcomes nedgraderes og der er moderat tiltro til effektestimaterne. For evidensvurdering og meta-analyse, se Bilag 2.

Postoperative komplikationer (kritisk)

Alle 22 studier rapporterer postoperative komplikationer. Ved meta-analyse findes signifikant lavere forekomst af postoperative komplikationer ved ét-trins i forhold til to-trins proceduren [15][16][77][78][79][80][81][82][83][84][85][86][87][88][89][90][91][92][93][94][95][96]. Den relative forskel er OR 0.65 (CI 95% 0.47-0.90), og den absolutte reduktion er på 45 per 1000 (70-12 færre per 1000), hvilket findes klinisk relevant.

Subgruppeanalysen viser signifikant færre postoperative komplikationer ved ét-trins interventionerne rendezvous og non-rendezvous, men ingen signifikante forskelle for LCBDE interventionen (data ses ikke i evidensprofilen).

Genindlæggelser med galdestenssygdom (kritisk)

Ti studier rapporterer genindlæggelser [15][79][81][82][83][89][90][16][94][95]. Ved meta-analyse findes en signifikant lavere andel genindlæggelser ved ét-trins i forhold til to-trins proceduren. Den relative forskel er OR 0.51 (CI

95% 0.27-0.96), og den absolutte reduktion er på 28 per 1000 (43-2 færre per 1000), hvilket findes klinisk relevant. Subgruppeanalyse af interventioner viser ingen signifikante forskelle i genindlæggelser ved de forskellige ét-trins procedurer i forhold til to-trins proceduren (data ses ikke i evidensprofilen).

Mortalitet (vigtig)

Fjorten studier rapporterer mortalitet. Samlet set findes kun 20 dødsfald rapporteret i seks studier (otte for ét-trins og 12 for to-trins proceduren) [15][16][80][86][95][96]. Dette svarende til en mortalitet på ca. 1%. Ved meta-analyse findes ingen signifikant forskel mellem ét-trins og to-trins proceduren med OR 0.78 (CI 95% 0.31-1.96). Der er få studier med dødsfald, få hændelser og bredt konfidensinterval, hvorfor estimatet er upræcist. Evidensen er nedgraderet og med moderat tiltro til effektestimatet.

Der findes ingen signifikante forskelle i subgruppeanalysen af de forskellige ét-trins interventioner (data ses ikke i evidensprofilen).

Behov for reintervention (vigtig)

Elleve studier rapporterer behov for reintervention [15][16][82][84][85][89][90][92][94][95][96]. Ved meta-analyse findes signifikant lavere andel reinterventioner ved ét-trins i forhold til to-trins proceduren. Den relative forskel er OR 0.37 (CI 95% 0.18-0.77) og den absolutte reduktion er 70 per 1000 (CI 95% 94-24 færre per 1000), hvilket findes klinisk relevant. Ingen studier rapporterer blinding af outcome assessment, og der er dermed risiko for bias. Tiltro til estimatet nedgraderes til moderat.

Subgruppeanalysen af interventioner viser signifikant lavere andel reinterventioner ved LCBDE, mens der ikke findes signifikante forskelle i de øvrige ét-trins over for to-trins interventioner (data ses ikke i evidensprofilen).

Succesfuld stenekstraktion (vigtig)

Enogtyve studier rapporterer resultater for stenekstraktion [15][16][77][78][79][80][81][82][83][84][85][86][87][88][89][91][92][93][94][95][96]. Ved meta-analyse findes signifikant højere andel succesfulde stenekstraktioner ved ét-trins i forhold til to-trins proceduren. Den relative forskel er OR 1.65 (CI 95% 1.15-2.37), og den absolutte øgning er 41 per 1000 (CI 95% 13-61 flere per 1000) ved ét-trins proceduren, hvilket findes klinisk relevant. Ingen studier rapporterer blinding af outcome assessment, og der er dermed risiko for bias. Tiltro til estimatet er nedgraderet til moderat.

Subgruppeanalysen af interventioner viser signifikant højere succesfuld stenekstraktion ved LCBDE, mens der ikke findes signifikante forskelle i de øvrige ét-trins interventioner (data ses ikke i evidensprofilen).

Indlæggelsesvarighed (vigtig)

Ni studier rapporterer indlæggelsesvarighed [15][77][86][87][88][89][91][92][94]. Ved meta-analyse findes signifikant kortere indlæggelsesvarighed ved ét-trins interventioner i forhold til to-trins proceduren på gennemsnitlig 2.97 dage (CI 95% 4.42-1.52), hvilket vurderes klinisk relevant. Ingen studier rapporterer blinding af outcome assessment, hvorfor der er risiko for bias. Der er i meta-analysen høj statistisk heterogenitet på $I^2=97\%$, hvorfor der er inkonsistens. Evidensen nedgraderes to gange, og der er dermed lav tiltro til effektestimatet.

Subgruppeanalysen af interventioner viser signifikant kortere indlæggelsesvarighed for alle tre interventioner (data ses ikke i evidensprofilen).

Livskvalitet (vigtig)

Ét studie undersøger livskvaliteten hos patienter efter LCBDE versus to-trins procedure [92]. Rogers et al. benytter den validerede SF-36 skala inden udskrivelse fra hospitalet og finder ingen signifikant forskel i livskvalitet for interventions- og kontrolgruppen [92]. Der er lav tiltro til estimatet grundet upræcighed, da der kun er ét studie og risiko for bias grundet manglende blinding.

Subgruppeanalysen af klinisk mistanke sammenlignet med billeddiagnostisk verificerede koledokussten ved inklusion Ud af de 22 inkluderede randomiserede studier billeddiagnostisk verificerer 14 studier koledokussten ved patientinklusionen, med enten MRCP, ERCP eller EUL [15][78][81][82][84][85][86][87][88][89][90][93][94][96]. Otte studier inkluderer patienter med klinisk mistanke om koledokussten [16][77][79][80][83][91][92][95]. I subgruppen med billeddiagnostisk påviste koledokussten ses færre postoperative komplikationer (OR 0.57, CI 95% 0.40-0.83), mindre behov for reintervention (OR 0.31, CI 95% 0.12-0.79) og mere succesfuld stenekstraktion (OR 1.87, CI 95% 1.22-2.86) i ét-trins proceduren sammenlignet med to-trins proceduren, ligesom i de primære analyser. Disse sammenhænge findes ikke i subgruppen med kun klinisk mistanke om koledokussten. I denne subgruppe viser det sig, at en større andel af patienterne ikke har koledokussten ved peroperativ cholangiografi eller ERCP, hvorfor intervention med fjernelse af koledokussten slet ikke foretages. Der findes i subgruppen en betydelig (substantial) heterogenitet ($I^2 = 54-97\%$) for outcome estimer for behov for reintervention, succesfuld stenekstraktion og indlæggelsesvarighed. Samlet set ses, at estimerne for subgruppen med klinisk mistanke om koledokussten udviser større inkonsistens og usikkerhed. Evidensen er dermed af ringere kvalitet end estimerne for subgruppen med billeddiagnostisk verificerede koledokussten.

Subgruppeanalysen af studierne publiceret for mindre end 10 år siden

Tretten studier er publiceret for mindre end 10 år siden [15][79][81][82][83][84][86][87][88][90][93][94][96]. Ni er publiceret for mere end 10 år siden [16][77][78][80][85][89][91][92][95]. Kun de nyere studier viser for ét-trins proceduren signifikant lavere postoperative komplikationer (OR 0.52, CI 95% 0.34-0.79), behov for reintervention (OR 0.35, CI 95% 0.17-0.72) og

signifikant højere succesfuld stenekstraktion (OR 1.74, CI 95% 1.12-2.68). Resultater for genindlæggelser, mortalitet og indlæggelsesvarighed er ikke forskellige i forhold til resultater fra primæranalysen.

Subgruppeanalysen af kolangitis

Tolv studier inkluderer patienter med kolangitis eller patienter med bilirubinforhøjelse og feber [16][77][78][80][81][87][91][92][93][94][95][96]. Syv studier ekskluderer patienter med kolangitis [15][79][82][83][84][86][89]. Tre studier beskriver ikke noget vedrørende kolangitis [85][88][90]. Subgruppeanalysen viser, at der ikke er signifikant forskel på postoperative komplikationer, når populationen inkluderer kolangitis. Der er signifikant færre komplikationer ved ét-trins proceduren i populationer uden kolangitis.

Kommentarer

Der er signifikant og klinisk relevant forskel på postoperative komplikationer og genindlæggelser til fordel for ét-trins proceduren hos patienter med koledokussten. De signifikante forskelle er mest tydelige, når koledokussten er påvist billeddiagnostisk, inden det stenfjernende indgreb.

Mortaliteten er lav på ca. 1% i meta-analysen. Til sammenligning finder en databaseopgørelse fra USA en 30-dages mortalitet på 1.3-1.9%. Opgørelsen inkluderer en større og mere uselekeret patientpopulation i forhold til denne meta-analyse. I opgørelsen er der ikke taget højde for, at patienter der fik foretaget ét-trins proceduren, er yngre [97]. Data er derfor ikke direkte sammenlignelige. Der er ikke identificeret større europæiske databaseopgørelser til sammenligning.

Subgruppeforskelle mellem billeddiagnostisk påviste sammenlignet med klinisk mistanke om koledokussten tyder på inkonsistens og manglende overførbare i gruppen af kun klinisk mistanke om koledokussten. Således er der højere tiltro til estimaterne fra studier med billeddiagnostisk påviste koledokussten. Samlet set drejer det sig kun om 8 ud af 22 studier, som ikke verificerer koledokussten billeddiagnostisk, inden patienterne inkluderes. Der findes ikke grund til at fjerne studierne fra meta-analyserne. Subgruppeanalyserne af studier med og uden patienter med kolangitis viste færre postoperative komplikationer, når kolangitis ikke var inkluderet. Ingen af de inkluderede studier fokuserede deres analyser på tilstedeværelsen af kolangitis, og generelt drejede det sig om få patienter med kolangitis. Der kan derfor ikke laves specifikke anbefalinger for patienter med kolangitis ud fra de foreliggende studier.

Der ses ikke forskel i livskvalitet mellem ét- og to-trinsprocedurerne [92]. Patientpræferencer er til fordel for ét-trins proceduren i to studier, hvor der findes højere patienttilfredshed målt ved ikke-validerede metoder [15][94].

Et systematisk review med meta-analyse og trial sequential analysis undersøger, hvor stort patientantal der er nødvendig for at kunne vurdere succesfuld stenekstraktion ved LCBDE versus to-trins proceduren. Trial sequential analysis viser at de publicerede studiers samlede resultater indikerer en fordel for LCBDE, men at det tilstrækkelige sample size ikke er nået endnu og at der er behov for flere studier [98]. På samme vis kan det antages at en trial sequential analysis af inkluderede studier fra vores meta-analyse ikke er tilstrækkelig patientantal til at kunne drage endelige konklusioner om ét- eller to-trins proceduren er bedst til behandling af koledokussten. Vi præsenterer i denne NKR den bedste evidens på området og har derfor i arbejdsgruppen valgt at denne danner grundlag for vores anbefalinger, men anbefaler også at at forskningsindsatsen på området fortsættes.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator To-trins procedure	Intervention Ét-trins procedure	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Postoperative komplikationer (Postoperative complications) Længste opfølgingsperi- ode, som minimum opgjort under indlæggelse	Odds ratio 0.65 (CI 95% 0.47 – 0.9) Baseret på data fra 2,519 patienter i 22 studier. ¹ (Randomiserede studier)	142 per 1.000	97 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ²	Ét-trins procedure nedsætter sandsynligvis postoperative komplikationer væsentligt
9 Kritisk		Forskel:	45 færre per 1.000 (CI 95% 70 færre – 12 færre)		

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator To-trins procedure	Intervention Ét-trins procedure	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Genindlæggelse med galdestenssygdom (Readmission with gallstone disease) Længste opfølgningsperiode, som minimum opgjort efter en defineret periode efter udskrivelsen</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio 0.51 (CI 95% 0.27 – 0.96) Baseret på data fra 1,250 patienter i 10 studier.³ (Randomiserede studier)</p>	<p>60 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>32 per 1.000</p> <p>28 færre per 1.000 (CI 95% 43 færre – 2 færre)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias⁴</p>	<p>Ét-trins procedure nedsætter sandsynligvis genindlæggelse med galdestenssygdom væsentligt</p>
<p>Mortalitet (Mortality) Længste opfølgningsperiode, som minimum opgjort under indlæggelse</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 0.78 (CI 95% 0.31 – 1.96) Baseret på data fra 1,967 patienter i 14 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>12 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>9 per 1.000</p> <p>3 færre per 1.000 (CI 95% 8 færre – 11 flere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig upræcist effektimat⁶</p>	<p>Der er sandsynligvis ingen betydelig forskel i mortalitet mellem ét-trins og to-trins procedurerne</p>
<p>Behov for reintervention (Need for reintervention) Længste opfølgningsperiode, som minimum opgjort efter en defineret periode efter udskrivelse</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 0.37 (CI 95% 0.18 – 0.77) Baseret på data fra 1,237 patienter i 11 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>117 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>47 per 1.000</p> <p>70 færre per 1.000 (CI 95% 94 færre – 24 færre)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias⁸</p>	<p>Ét-trins procedure nedsætter sandsynligvis behov for reintervention væsentligt</p>
<p>Succesfuld stenekstraktion (Successful stone extraction) Opgjort under indlæggelse</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 1.65 (CI 95% 1.15 – 2.37) Baseret på data fra 2,401 patienter i 21 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>889 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>930 per 1.000</p> <p>41 flere per 1.000 (CI 95% 13 flere – 61 flere)</p>	<p>Moderat på grund af alvorlig risiko for bias¹⁰</p>	<p>Ét-trins procedure øger sandsynligvis succesfuld stenekstraktion væsentligt</p>
<p>Indlæggelsesvarighed (Length of stay) Opgjort under indlæggelse</p>	<p>Baseret på data fra: 824 patienter i 9 studier.¹¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel:</p>	<p>MD 2.97 lavere (CI 95% 4.42 lavere – 1.52 lavere)</p>	<p>Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente</p>	<p>Ét-trins procedure medfører muligvis en væsentlig forkortet indlæggelsesvarighed</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator To-trins procedure	Intervention Ét-trins procedure	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig				resultater ¹²	
Livskvalitet (Quality of life) Opgjort inden for første år 6 Vigtig	Baseret på data fra: 112 patienter i 1 studie. ¹³ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: Opgjort under indlæggelse (Rogers 2010).	Ét studie finder ingen forskel i livskvalitet ud fra valideret skala (SF-36) efter henholdsvis ét- og to-trins proceduren		Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁴	Ét-trins procedure påvirker muligvis ikke livskvalitet i betydelig grad

1. Systematisk oversigtsartikel [121] med inkluderede studier: Bandeh Moghadam, Bansal 2014, Koc 2013, Barreras Gonzalez 2016, Li 2017, Lv 2016, Cuschieri 1999, Ding 2014, Ferulano 2011, Bansal 2010, Liu 2017, Muhammedoglu 2020, Tzovaras 2012, ElGeidie 2011, Barreras Gonzalez 2016, Salem 2019, Sgourakis 2002, Noble 2009, Rogers 2010, Rabago 2006, Sahoo 2014, Lella 2006, Morino 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald.

Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.

3. Systematisk oversigtsartikel [121] med inkluderede studier: Barreras Gonzalez 2016, Ding 2014, Noble 2009, Ferulano 2011, Bansal 2014, Morino 2006, ElGeidie 2011, Salem 2019, Sgourakis 2002, Muhammedoglu 2020, Barreras Gonzalez 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald.

Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.

5. Systematisk oversigtsartikel [121] med inkluderede studier: Sahoo 2014, Tzovaras 2012, Morino 2006, Rabago 2006, ElGeidie 2011, Barreras Gonzalez 2016, Barreras Gonzalez 2016, Ferulano 2011, Ding 2014, Bansal 2014, Sgourakis 2002, Lella 2006, Li 2017, Noble 2009, Cuschieri 1999. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter inkluderet. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

7. Systematisk oversigtsartikel [121] med inkluderede studier: Morino 2006, Tzovaras 2012, Sgourakis 2002, Lella 2006, ElGeidie 2011, Muhammedoglu 2020, Noble 2009, Koc 2013, Salem 2019, Rogers 2010, Bansal 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**

9. Systematisk oversigtsartikel [121] med inkluderede studier: Li 2017, Lv 2016, Cuschieri 1999, Ding 2014, Salem 2019, Sgourakis 2002, Noble 2009, Rogers 2010, Ferulano 2011, Bansal 2010, Bandeh Moghadam, Bansal 2014, Koc 2013, Barreras Gonzalez 2016, Rabago 2006, Sahoo 2014, Lella 2006, Morino 2006, Liu 2017, Barreras Gonzalez 2016, Tzovaras 2012, ElGeidie 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

10. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**

11. Systematisk oversigtsartikel [121] med inkluderede studier: Liu 2017, Morino 2006, Rabago 2006, Rogers 2010, Salem 2019, Li 2017, Lv 2016, Bandeh Moghadam, Bansal 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

12. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**

13. Primærstudie **Understøttende referencer:** [92],

14. **Risiko for bias: alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Brug af ikke validerede

effektmål. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Referencer

15. Bansal VK, Misra MC, Rajan K, Kilambi R, Kumar S, Krishna A, et al. : Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: a randomized con. Surgical endoscopy and other interventional techniques 2014;28(3):875-85 [Journal Link](#)
16. Noble H, Tranter S, Chesworth T, Norton S, Thompson M : A randomized, clinical trial to compare endoscopic sphincterotomy and subsequent laparoscopic cholecystectomy with primary laparoscopic bile duct exploration during cholecystectomy in higher risk patients with choledocholithiasis. Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A 2009;Part A. 19(6):713-20 [Journal Link](#)
77. Bandeh-Moghadam H, Carmona J, Silva Pablo J, Franco R, Pinto H : Tratamiento laparoscopico del paciente con sospecha de litiasis biliaries. Revista Venezolana de Cirugia 2010;63(1):20-31
78. Bansal VK, Misra MC, Garg P, Prabhu M : A prospective randomized trial comparing two-stage versus single-stage management of patients with gallstone disease and common bile duct stones. Surgical endoscopy and other interventional techniques 2010;24(8):1986-9 [Journal Link](#)
79. 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. Endoscopy international open 2016;4(11):E1188-93 [Journal Link](#)
80. Cuschieri A, Lezoche E, Morino M, Croce E, Lacy A, Toouli J, et al. : E.A.E.S. multicenter prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management of patients with gallstone disease and ductal calculi. Surgical endoscopy-ultrasound and interventional techniques 1999;13(10):952-7 [Journal Link](#)
81. Ding GQ, Cai W, Qin MF : Single-stage vs. two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones: a prospective randomized trial with long-term follow-up. Journal of gastrointestinal surgery 2014;18(5):947-51 [Journal Link](#)
82. ElGeidie AA, ElEbidy GK, Naeem YM : Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for management of common bile duct stones. Surgical endoscopy and other interventional techniques 2011;25(4):1230-7 [Journal Link](#)
83. Ferulano GP, Dilillo S, D'Ambra M, Lionetti R : Laparoscopic One-Stage vs Endoscopic Plus Laparoscopic Management of Common Bile Duct Stones – A Prospective Randomized Study (Chapter 15). Advances in Endoscopic Surgery 2011; 291-306
84. Koc B, Karahan S, Adas G, Tatal F, Guven H, Ozsoy A : Comparison of laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis: a prospective randomized study. American journal of surgery 2013;206(4):457-63 [Journal Link](#)
85. Lella F, Bagnolo F, Rebuffat C, Scalambra M, Bonassi U, Colombo E : Use of the laparoscopic-endoscopic approach, the so-called "rendezvous" technique, in cholecystocholedocholithiasis: a valid method in cases with patient-related risk factors for post-ERCP pancreatitis. Surgical endoscopy and other interventional techniques 2006;20(3):419-23 [Journal Link](#)
86. Li K-Y, Shi C-X, Tang K-L, Huang J-Z, Zhang D-L : Advantages of laparoscopic common bile duct exploration in common bile duct stones. Wiener klinische wochenschrift 2017;130(3-4):1-5 [Journal Link](#)
87. Liu ZY, Zhang LY, Liu YL, Gu Y, Sun TL : Efficiency and Safety of One-Step Procedure Combined Laparoscopic Cholecystectomy and Eretrograde Cholangiopancreatography for Treatment of Cholecysto-Choledocholithiasis: a Randomized Controlled Trial. American surgeon 2017;83(11):1263-7
88. Lv FJ, Zhang ST, Ji M, Wang YJ, Li P, Han W : Single-stage management with combined tri-endoscopic approach for concomitant cholecystolithiasis and choledocholithiasis. Surgical endoscopy and other interventional techniques 2016;30(12):5615-20 [Journal Link](#)
89. Morino M, Baracchi F, Miglietta C, Furlan N, Ragona R, Garbarini A : Preoperative endoscopic sphincterotomy versus laparoendoscopic rendezvous in patients with gallbladder and bile duct stones. Annals of surgery 2006;244(6):889-93 [Link](#)
90. Muhammedoglu B, Kale IT : Comparison of the safety and efficacy of single-stage endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy versus two-stage ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy six-to-eight weeks later: a randomized controlled trial. International journal of surgery (London, England) 2020;76 37-44 [Journal](#)

91. Rabago LR, Vicente C, Soler F, Delgado M, Moral I, Guerra I, et al. : Two-stage treatment with preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared with single-stage treatment with intraoperative ERCP for patients with symptomatic cholelithiasis with possible choledocholithiasis. *Endoscopy* 2006;38(8):779-86 [Journal Link](#)
92. Rogers SJ, Cello JP, Horn JK, Siperstein AE, Schechter WP, Campbell AR, et al. : Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 2010;145(1):28-33 [Journal Link](#)
93. Sahoo MR, Kumar AT, Patnaik A : Randomised study on single stage laparo-endoscopic rendezvous (intra-operative ERCP) procedure versus two stage approach (Pre-operative ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy) for the management of cholelithiasis with choledocholithiasis. *Journal of minimal access surgery* 2014;10(3):139-43 [Journal Link](#)
94. Salem MM, Esmat ME, Hassan AMA, Amer Y, Abdelaziz H, Rady M : Comparative study between laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis. *International Surgery Journal* 2019;6(7):2250-7 [Journal Link](#)
95. Sgourakis G, Karaliotas K : Laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus endoscopic stone extraction and laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis. A prospective randomized study. *Minerva chirurgica* 2002;57(4):467-74 [Link](#)
96. Tzovaras G, Baloyiannis I, Zachari E, Symeonidis D, Zacharoulis D, Kapsoritakis A, et al. : Laparoendoscopic rendezvous versus preoperative ERCP and laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecysto-choledocholithiasis: interim analysis of a controlled randomized trial. *Annals of surgery* 2012;255(3):435-9 [Journal Link](#)

11. PICO 6: Bør højrisikopatienter tilbydes fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi?

Fokuseret spørgsmål 6

Bør højrisikopatienter tilbydes fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi?

Baggrund for valg af spørgsmål

Klinisk vil man ofte af forsigtighed vælge at minimere kirurgiske indgreb hos højrisikopatienter. Kliniske beslutninger kan således være baseret på forsigtighedsprincipper frem for evidens. I de tidligere kliniske retningslinjer anbefales, at "hos ældre og svækkede patienter med store sten i koledokus kan behandlingen alene være anlæggelse af endoprotese i galdegangen". Man lod her indikationen for kolecystektomi være afhængig af øvrig morbiditet og patientønske [5]. Gældende faglige standardbehandling for koledokussten er både fjernelse af koledokussten og kolecystektomi. Spørgsmålet er, om højrisikopatienters forløb kompliceres uhensigtsmæssigt ved at afstå fra kolecystektomi?

Svag anbefaling mod

Højrisiko patienter med koledokussten bør som hovedregel tilbydes kolecystektomi i tillæg til fjernelse af koledokussten

Hovedparten af de inkluderede studier har forældede behandlinger for koledokussten med klassisk åben kirurgisk fjernelse af koledokussten med kolecystektomi. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at nyere minimalt invasive ét-trins procedurer, hvor koledokussten fjernes enten laparoskopisk eller i kombination med ERCP, vil reducere risikoen for komplikationer hos højrisikopatienter. Der afventes randomiserede studier. PICO 6 omhandler ikke behandlingen af svær akut kolangitis med organpåvirkning og der henvises her til de gældende internationale retningslinjer for detaljer i den akutte behandling.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

I behandlingen af koledokussten hos højrisikopatienter er det usikkert, om der er betydelig forskel på andelen af postoperative komplikationer efter fjernelse af koledokussten med eller uden kolecystektomi. Uden kolecystektomi ses flere genindlæggelser. I subgruppen med billeddiagnostisk (ERCP) påviste koledokussten ses en højere all-cause mortality uden kolecystektomi. Der er således flere skadelige virkninger, når man behandler uden kolecystektomi, hvilket findes klinisk relevant.

Kvaliteten af evidensen

Lav

For de kritiske outcomes postoperative komplikationer, mortalitet og genindlæggelse ses moderat til lav tiltro til estimerne, hvorfor der overordnet er lav kvalitet af evidensen.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Der ses ingen forskel i patientrapporteret livskvalitet på, om man behandles med eller uden kolecystektomi. Der foreligger ikke data for højrisikopatienter. I betragtning af flere genindlæggelser og mulig højere mortalitet ved behandling uden kolecystektomi, ville flere patienter formentlig vælge behandling med kolecystektomi. Omvendt vil nogen højrisikopatienter ikke gennemgå flere indgreb, hvilket kunne tale imod kolecystektomi.

Rationale

Anbefalingen for kolecystektomi i tillæg til fjernelse af koledokussten hos højrisikopatienter begrundes i effekten på genindlæggelser i de foreliggende studier og i større observationelle opgørelser, samt at der i en subgruppeanalyse ses højere mortalitet uden kolecystektomi. Anbefalingen er svag, da der for to kritiske outcomes foreligger usikre estimater. Der afventes randomiserede studier, som sammenholder ét-trins procedurer over for ERCP fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi hos højrisikopatienter.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Højrisikopatienter med koledokussten
Intervention: ERCP fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi
Sammenligning: Fjernelse af koledokussten (alle metoder) med kolecystektomi

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af PICO 6 er fem randomiserede studier, som undersøger behandling af højrisikopatienter med koledokussten enten med eller uden kolecystektomi. Flow-chart findes i Bilag 1: Søgebeskrivelse.

Gennemgang af evidensen

Højrisikopatienter er i studierne defineret ud fra faktorer som alder > 60 eller 75 år [99][100], ved alder > 70 år og tilstedeværelse af medicinsk morbiditet [101], ved alder > 75 år og ASA 3-4 [102] eller ved enten alder > 70 år, BMI > 30 eller sværere gradering af hjerte-, lunge- eller levermorbiditet [103]. Der er kun identificeret ét studie, som undersøger patientrapporterede outcomes, men da studiet ikke inkluderer højrisikopatienter, benyttes kun data for livskvalitet [104]. For evidensvurdering og meta-analyse, se Bilag 2.

Postoperative komplikationer (kritisk)

Tre studier rapporterer postoperative komplikationer [99][100][103]. Ved meta-analyse findes ingen signifikant forskel mellem fjernelse af koledokussten uden eller med kolecystektomi. Den relative forskel er OR 0.61 (CI 95% 0.33-1.11), og den absolutte er 62 færre per 1000 (112 færre til 16 flere per 1000) uden kolecystektomi, hvilket er et upræcist effektestimater. Der er nedgraderet for risiko for bias grundet ingen blinding af outcome assessment samt for upræcist estimat grundet bredt konfidensinterval. Der er lav tiltro til estimatet.

Genindlæggelser med galdestenssygdom (kritisk)

Fire studier rapporterer genindlæggelser [99][100][101][103]. Ved meta-analyse findes signifikant flere genindlæggelser for fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi i forhold til med. Den relative øgning er OR 6.01 (CI 95% 3.25-11.1), og den absolutte er 201 per 1000 (102-334 flere per 1000) uden kolecystektomi, hvilket findes klinisk relevant. Der er nedgraderet for risiko for bias grundet ingen blinding af outcome assessment og således moderat tiltro til estimatet.

Mortalitet (kritisk)

Fem studier rapporterer mortalitet [99][100][101][102][103]. Mortalitetsprævalensen er på 20% og 14% i hhv. gruppen uden og med kolecystektomi. Ved meta-analyse findes ingen signifikant forskel i mortalitet mellem fjernelse af koledokussten uden eller med kolecystektomi. Der er et bredt konfidensinterval, hvilket gør estimatet upræcist. Tiltro til estimater er nedgraderet til moderat.

Behov for reintervention (vigtig)

Tre studier rapporterer behov for reintervention [99][100][103]. Ved meta-analyse findes signifikant højere behov ved fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi i forhold til med. Den relative øgning er OR 6.39 (CI 95% 2.39-17.1), og den absolutte er 262 flere per 1000 (CI 95% 85-500 flere per 1000) uden kolecystektomi, hvilket findes klinisk relevant. Ingen studier rapporterer blinding af outcome assessment, og der er dermed risiko for bias. Tiltro til estimaterne er nedgraderet til moderat.

Indlæggelsesvarighed (vigtig)

To studier rapporterer indlæggelsesvarighed [99][103]. Ved meta-analyse findes signifikant kortere gennemsnitlig indlæggelsesvarighed på -5.02 dage (CI 95% -6.50; -3.54) ved behandling uden kolecystektomi i forhold til med. Denne forskel vurderes klinisk relevant. Ingen studier rapporterer blinding af outcome assessment, hvorfor der er risiko for bias. Tiltroen til estimatet nedgraderes til moderat.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet er undersøgt i ét studie [104], der benytter MOS-24 spørgeskema - en forkortet udgave af SF-36. Der findes ingen forskel ved fjernelse af koledokussten uden laparoskopisk kolecystektomi i forhold til med [104]. Studiepopulationen er ikke højrisikopatienter, der er ikke foretaget blinding af hverken patienter eller outcome assessment, og der foreligger kun ét studie. Der nedgraderes for manglende overførbare, risiko for bias og upræcist effektestimater. Der er dermed meget lav tiltro til estimatet.

Subgruppeanalyse på kontrolgruppebehandlinger

Af de i alt fem inkluderede studier foretages i kontrolgruppen laparoskopisk kolecystektomi 11 uger efter fjernelse af koledokussten ved ERCP i ét studie [99] og åben kirurgisk kolecystektomi og koledokuseksploration under samme operation i tre studier [100][102][103]. Ét studie rapporterede ikke, hvordan kolecystektomi foretages i kontrolgruppen [101]. I en subgruppeanalyse af, om kontrolgruppen fik foretaget laparoskopisk kolecystektomi eller åben kirurgi, ses ingen forskel i forhold til primæranalyserne.

Subgruppeanalyse af klinisk mistanke sammenlignet med billeddiagnostisk verificerede koledokussten

Tre studier har verificeret tilstedeværelsen af koledokussten med ERCP inden patientinklusion [99][100][103], ét studie inkluderer patienter udelukkende på klinisk mistanke om koledokussten [102], og det sidste studie rapporterer ikke den diagnostiske metode for påvisning af koledokussten [101]. I subgruppen med billeddiagnostisk (ERCP) påviste koledokussten blev fundet en signifikant højere mortalitet uden i forhold til med kolecystektomi med en relativ øgning OR 2.03 (95% CI 1.12-3.68) og en mortalitetsprævalens på 24% i gruppen uden og på 13% i gruppen med kolecystektomi. De øvrige estimaters signifikansniveau var ikke forskellige fra primæranalyserne.

Kommentar

Behandling af koledokussten hos højrisikopatienter uden kolecystektomi medfører flere genindlæggelser, hvilket findes klinisk relevant. Det er dog usikkert, om kolecystektomi har en betydning for postoperative komplikationer. Subgruppeanalysen viser højere mortalitet, når der ikke foretages kolecystektomi hos højrisikopatienter med billeddiagnostisk (ERCP) verificerede koledokussten. Det anbefales generelt at supplere behandlingen af koledokussten med kolecystektomi hos højrisikopatienter.

Utidssvarende åben kirurgiske eksploration af ductus koledokus med fjernelse af koledokussten kombineret med kolecystektomi som ét-trins procedure benyttes i størstedelen af de identificerede studier. Der ses også længere indlæggelsesvarighed end der forventes ved minimal invasiv kirurgi. ERCP har været den hyppigste behandling af koledokussten siden 1990'erne [105]. Minimalt invasive ét-trins procedurer med laparoskopisk kolecystektomi i kombination med ERCP eller LCBDE sammenlignet med to-trins procedurer reducerer forekomsten af postoperative komplikationer, genindlæggelser og indlæggelsesvarighed hos ikke-højrisikopatienter. Se PICO 5 for en detaljeret gennemgang og anbefaling for behandling af koledokussten. Ingen af de identificerede studier til besvarelse af PICO 6 undersøger minimalt invasive et-trins procedurer til fjernelse af koledokussten. Det antages, at nyere minimalt invasive et-trins procedurer vil medføre et kortere indlæggelsesforløb samt muligvis et mere ukompliceret postoperativt forløb. Der foreligger kun ét studie, som undersøger ét-trins versus to-trins procedurer hos højrisikopatienter [16] (se PICO 5). Der foreligger ingen randomiserede studier, der undersøger laparoskopisk et-trins procedure versus ERCP fjernelse af koledokussten uden laparoskopisk kolecystektomi hos højrisikopatienter.

Mortaliteten findes signifikant højere hos gruppen uden sammenlignet med kolecystektomi i subgruppeanalyse af billeddiagnostisk verificerede koledokussten. Denne sammenhæng blev ikke fundet i subgrupper med usikker koledokusstendiagnostik enten i form af klinisk mistanke eller ikke-rapporterede metoder. Ligesom estimater for den billeddiagnostisk verificerede koledokussten subgruppe i PICO 5 blev fundet mere sikker, er der også større sikkerhed og tiltro til mortalitetsestimater fra denne subgruppe i PICO 6.

Der er få randomiserede studier, som undersøger effekten af kolecystektomi hos højrisikopatienter med koledokussten. Der er foretaget en større forsikringsdatabaseopgørelse i USA med 7951 patienter over 75 år og med diverse øvrige morbiditeter. Gruppen uden kolecystektomi efter ERCP-fjernelse af koledokussten har signifikant højere risiko for at udvikle koledokussten, kolangitis, pankreatitis og kolecystitis [106]. Der foreligger få andre non-randomiserede studier med patienter defineret som højrisiko, som behandles med versus uden laparoskopisk kolecystektomi efter fjernelse af koledokussten. To studier foretager matching for alder og morbiditet ved baseline, således at der kontrolleres for confounding. Her findes i gruppen med sammenlignet med gruppen uden kolecystektomi signifikant højere andel postoperative komplikationer [107], genindlæggelser med galdestenssygdom [107][108] samt behov for ERCP reintervention [107] eller reoperation [108].

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Fjernelse af koledokussten med kolecystektomi	Intervention ERCP fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Postoperative komplikationer (Postoperative complications) Længste follow-up og som minimum under indlæggelse	Odds ratio 0.61 (CI 95% 0.33 – 1.11) Baseret på data fra 356 patienter i 3 studier. ¹ (Randomiserede studier)	180 per 1.000 Forskel:	118 per 1.000 62 færre per 1.000 (CI 95% 112 færre – 16 flere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effektestimater ²	Fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi hos højrisiko patienter påvirker muligvis ikke postoperative komplikationer i betydelig grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Fjernelse af koledokussten med kolecystektomi	Intervention ERCP fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk					
Genindlæggelser med galdestenssygdom (Readmissions with gallstone disease) Længste follow-up og som minimum til sidste planlagte indgreb	Odds ratio 6.01 (CI 95% 3.25 – 11.1) Baseret på data fra 518 patienter i 4 studier. ³ (Randomiserede studier)	54 per 1.000	255 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ⁴	Fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi hos højrisiko patienter øger sandsynligvis genindlæggelser med galdestenssygdom væsentligt
9 Kritisk					
Mortalitet (Mortality) Længste follow-up og som minimum under indlæggelse	Odds ratio 1.63 (CI 95% 0.91 – 2.91) Baseret på data fra 534 patienter i 5 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	137 per 1.000	205 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi hos højrisiko patienter påvirker sandsynligvis ikke mortalitet i betydelig grad
9 Kritisk					
Behov for reintervention (Need for reinterventions) Længste opfølgningstid, som minimum opgjort en defineret periode efter udskrivelse	Odds ratio 6.39 (CI 95% 2.39 – 17.07) Baseret på data fra 356 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	73 per 1.000	335 per 1.000	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ⁸	Fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi hos højrisiko patienter øger sandsynligvis behov for reintervention væsentligt
6 Vigtig					
Indlæggelsesvari- ghed (Length of stay) Under indlæggelse	Baseret på data fra: 276 patienter i 2 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	Forskel:	MD 5.02 lavere (CI 95% 6.5 lavere – 3.54 lavere)	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ¹⁰	Fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi hos højrisiko patienter nedsætter sandsynligvis indlæggelsesvarighed væsentligt
6 Vigtig					
Livskvalitet (Quality of life) Opgjort inden for første år	Baseret på data fra: 108 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 3 måneder.	Der var ingen forskel i livskvalitet målt ved MOS-24 spørgeskema efter tre måneders opfølgning mellem ERCP versus ERCP med efterfølgende laparoskopisk kolecystektomi		Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarehed, på grund af alvorlig	Det er usikkert, om fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi hos højrisiko patienter påvirker livskvaliteten
6 Vigtig					

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Fjernelse af koledokussten med kolecystektomi	Intervention ERCP fjernelse af koledokussten uden kolecystektomi	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
				upræcist effekttestimat ¹²	

1. Systematisk oversigtsartikel [122] med inkluderede studier: Targarona 1996, Hammarstrom 1995, Lau 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** **Manglende overførbarhed: ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
3. Systematisk oversigtsartikel [122] med inkluderede studier: Hammarstrom 1995, Lau 2006, Zargar 2014, Targarona 1996. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** **Manglende overførbarhed: ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: ingen betydelig.** **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [122] med inkluderede studier: Targarona 1996, Suc 1998, Zargar 2014, Hammarstrom 1995, Lau 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** **Manglende overførbarhed: ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [122] med inkluderede studier: Targarona 1996, Hammarstrom 1995, Lau 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** **Manglende overførbarhed: ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: ingen betydelig.** **Publikationsbias: ingen betydelig.**
9. Systematisk oversigtsartikel [122] med inkluderede studier: Lau 2006, Targarona 1996. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** **Manglende overførbarhed: ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: ingen betydelig.** **Publikationsbias: ingen betydelig.**
11. Primærstudie **Understøttende referencer:** [104],
12. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Kun data fra ét studie. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

Referencer

99. Lau JY, Leow CK, Fung TM, Suen BY, Yu LM, Lai PB, et al. : Cholecystectomy or gallbladder in situ after endoscopic sphincterotomy and bile duct stone removal in Chinese patients. *Gastroenterology* 2006;130(1):96-103 [Journal Link](#)
100. Hammarstrom LE, Holmin T, Stridbeck H, Ihse I : Long-Term Follow-up of a Prospective Randomized Study of Endoscopic Versus Surgical-Treatment of Bile-Duct Calculi in Patients With Gallbladder in-Situ. *British journal of surgery* 1995;82(11):1516-21 [Journal Link](#)
101. 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 journal of gastroenterology* 2014;15(1):24-6 [Journal Link](#)
102. Suc B, Escat J, Cherqui D, Fourtanier G, Hay JM, Fingerhut A, et al. : Surgery vs endoscopy as primary treatment in symptomatic patients with suspected common bile duct stones: a multicenter randomized trial. *French Associations for Surgical Research. Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 1998;133(7):702-8 [Pubmed](#)
103. Targarona EM, Perez Ayuso RM, Bordas JM, Ros E, Pros I, Martinez J, et al. : Randomised trial of endoscopic sphincterotomy with gallbladder left in situ versus open surgery for common bile duct calculi in high-risk patients. *Lancet (London, England)* 1996;347(9006):926-9 [Journal Link](#)
104. Boerma D, Rauws EAJ, Keulemans YCA, Janssen IMC, Bolwerk CJM, Timmer R, et al. : Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: a randomised trial. *Lancet (London,*

England) 2002;360(9335):761-5 [Journal Link](#)

122. ERCP fjernelse af koledokussten uden versus med kolecystektomi hos højrisiko patienter.

12. PICO 7: Bør patienter med akut galdestenssygdom og mistanke om koledokussten tilbydes udredning med MRCP eller EUL frem for ERCP eller peroperativ kolangiografi?

Fokuseret spørgsmål 7

Bør patienter med akut galdestenssygdom og mistanke om koledokussten tilbydes udredning med MRCP eller EUL frem for ERCP eller peroperativ kolangiografi?

Baggrund for valg af spørgsmål

Den velkendte komplikation til koledokussten er kolangit, som klinisk ses med akutte mavesmerter, infektion og galdestase. Hos denne patientgruppe undersøges oftest for koledokussten. Ikke alle koledokussten giver et klinisk billede af akut kolangit og patienterne kan udskrives med ikke erkendte koledokussten, som først vil give problemer senere. Potentielt er alle patienter, som indlægges akut med mavesmerter og med fund af galdeblæresten ved transabdominal ultralydsskanning, i risiko for også at have koledokussten. Det er længe forsøgt at identificere klinisk brugbare risikoestimeringsværktøjer for koledokussten ud fra parakliniske fund, uden at der er fundet en metode med både høj sensitivitet og specificitet (se Baggrund). Ved akutte indlæggelser foretages ofte transabdominal ultralydsskanning eller CT, der er suboptimale til identifikation af koledokussten. Mere specifikke og sensitive invasive metoder til identifikation af koledokussten er kolangiografi enten ved ERCP eller peroperativt underolecystektomi. EUL eller MRCP er de mindst invasive metoder til påvisning af koledokussten. Begge metoder er i tiltagende grad blevet tilgængelige igennem det sidste årti. Fordelen ved EUL er at man i samme seance kan foretage ERCP og fjernelse af eventuelle koledokussten. MRCP er den mest non-invasive metode og kan forudgå et-trins procedure medolecystektomi kombineret med fjernelse af koledokussten ved LCBDE eller rendezvous.

Stærk anbefaling

Anvend så vidt muligt MRCP eller EUL til diagnostik af koledokussten inden kirurgisk behandling af galdestenssygdom

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Til diagnosticering af koledokussten er det ligeværdigt at benytte MRCP/EUL eller kolangiografi ved ERCP eller peroperativ kolangiografi. Dog ses der færre skadelige virkninger ved MRCP/EUL frem for ERCP. Der ses ligeledes flere komplikationer, når ERCP har været brugt som kontrolgruppe. ERCP bør ikke benyttes som diagnostisk redskab. Alle studier inkluderer patienter med intermediær risiko for koledokussten, defineret som patienter med galdeblæresten plus forhøjede leverenzymmer, forhøjet bilirubin eller galdegangsdilatation påvist ved transabdominal ultralyd. Anbefalingerne gælder således kun for denne kategori af patienter. Anbefalingen udelukker patienter med høj risiko for koledokussten, defineret som kolangitis eller ved billeddiagnostisk påviste koledokussten, og patienter med lav risiko, defineret som dem med normale leverenzymmer og bilirubin samt ingen galdegangsdilatation.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvalitet af evidens for de kritiske outcomes diagnosticering af koledokussten og komplikationer er moderat til lav og således overordnet lav.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Der findes ingen data for patientpræferencer for diagnosticering af koledokussten. Arbejdsgruppen forventer dog at patienter foretrækker den metode der er mindst invasiv til diagnosticering af koledokussten grundet mindre ubehag i forbindelse med undersøgelse og færre komplikationer.

Rationale

I diagnosticering af koledokussten ses ingen forskel i detektionsraten ved MRCP eller EUL over for kolangiografi i en patientgruppe med klinisk intermediær risiko for koledokussten. Arbejdsgruppen anbefaler, at diagnosen koledokussten præoperativt kan stilles ligeværdigt ved MRCP eller EUL alt efter lokal tilgængelighed. Der ses flere komplikationer, når ERCP benyttes som kontrolgruppe. Det anbefales ikke at benytte ERCP til diagnostik. Peroperativ kolangiografi kan benyttes til diagnostik såfremt kirurgen finder det indiceret. Det anbefales generelt at der ved mistanke om koledokussten foretages relevant billeddiagnostik, inden den kirurgiske

eller endoskopiske behandling af galdestenssygdommen besluttet. Således bør man så vidt muligt undgå at man kun foretager billeddiagnostisk udredning af koledokussten i forbindelse med den kirurgiske eller endoskopiske behandling.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Alle patienter med mistanke om akut galdestenssygdom
Intervention:	MRCP eller EUL
Sammenligning:	Kolangiografi enten ved ERCP eller ved peroperativ kolangiografi, som udføres under laparoskopisk kolecystektomi

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af PICO 7 er otte randomiserede studier, som undersøger diagnosticering af koledokussten med MRCP/EUL versus kolangiografi ved ERCP eller peroperativt. Flow-chart findes i Bilag 1: Søgebeskrivelse.

Gennemgang af evidensen

Alle otte studier inkluderer patienter med galdeblæresten og med intermedier risiko for koledokussten enten i form af eleveret bilirubin og/eller galdegangsdilatation på ultralydsskanning [111][113][114][116], mild galdestenspankreatit [110][115], eleverede leverenzymmer [109], eller én af de nævnte risikofaktorer [112]. Alle studier ekskluderer højeste risiko for koledokussten, som er kolangitis, sepsis eller radiologisk påviste koledokussten. I interventions- og kontrolgrupper har fem studier EUL versus ERCP [110] [111][112][114][116], ét studie EUL versus peroperativ kolangiografi [109], ét studie MRCP versus ERCP [113] og ét studie MRCP versus peroperativ kolangiografi [115]. Alle inkluderede studier fjerner koledokussten rutinemæssigt ved ERCP. Komplikationer opgøres i alle studier samlet for den diagnostiske metode, det terapeutiske indgreb hvor koledokussten fjernes og for selve koledokusstensygdommen. Kun tre studier rapporterer de isolerede komplikationer til den diagnostiske metode, og alle disse benytter EUL [110][112][116]. PICO 7 lægger op til kun at omhandle komplikationer til diagnostisk metode og der rapporteres derfor to forskellige analyser af komplikationer. For evidensvurdering og meta-analyse, se Bilag 2.

Koledokussten (kritisk)

Alle otte studier rapporterer diagnosticering af koledokussten [109][110][111][112][113][114][115][116]. Ved meta-analyse findes ingen signifikant forskel på MRCP/EUL over for kolangiografi. Den relative forskel er OR 0.90 (CI 95% 0.52-1.56), og den absolutte er 22 færre per 1000 (CI 95% 121 færre - 102 flere), hvilket vurderes som et præcist estimat. Der nedgraderes for risiko for bias, da kun to af studierne rapporterer blinding af outcome assessment. Der er moderat tiltro til estimatet.

Komplikationer til diagnostik og behandling (kritisk)

Tre studier med EUL som interventionsgruppe rapporterer komplikationer ved diagnosticering af koledokussten [110][112][116]. Ved meta-analyse findes signifikant færre komplikationer ved EUL over for kolangiografi. Den relative forskel er OR 0.06 (CI 95% 0.01-0.35), og den absolutte er 139 færre per 1000 (CI 95% 147 - 91 færre), hvilket er klinisk relevant. Der nedgraderes for risiko for bias, da studierne ikke rapporterer blinding af outcome assessment. Syv studier rapporterer samlede komplikationer ved diagnosticering og fjernelse af koledokussten [109][110][111][112][113][114][116]. Ved meta-analyse findes ingen signifikant forskel på MRCP/EUL over for kolangiografi. Den relative forskel er OR 0.51 (CI 95% 0.22-1.15), og den absolutte er 53 færre per 1000 (CI 95% 87 færre - 15 flere), hvilket er usikkert. Der nedgraderes for risiko for bias, da kun to af studierne rapporterer blinding af outcome assessment, samt for upræcist estimat, da konfidensintervallet er for bredt. Der er lav tiltro til estimatet.

Behov for supplerende diagnostisk/terapeutisk undersøgelse (vigtig)

Syv studier rapporterer behov for supplerende undersøgelser [109][110][111][113][114][115][116]. Ved meta-analyse findes ingen signifikant forskel på MRCP/EUL over for kolangiografi, hvilket er et usikkert estimat. Der nedgraderes for risiko for bias, da kun to af studierne rapporterer blinding af outcome assessment, inkonsistens grundet høj heterogenitet ($I^2 = 81\%$) og for upræcist estimat, da konfidensintervallet er bredt. Der er meget lav tiltro til estimatet.

Genindlæggelse med galdestenssygdom (vigtig)

Syv studier rapporterer genindlæggelse [109][110][111][112][113][114][116]. Ved meta-analyse findes ingen signifikant forskel på MRCP/EUL over for kolangiografi, hvilket er et usikkert estimat. Der nedgraderes for risiko for bias, da kun to af studierne rapporterer blinding af outcome assessment og for upræcist estimat, da konfidensintervallet er bredt. Der er lav tiltro til estimatet.

Subgruppeanalyse af interventionsgruppe EUL og MRCP (data ikke vist i evidensprofilen)

To studier undersøger intervention med MRCP [113][115] og de resterende seks EUL [109][110][111][112][114][116]. Ved subgruppeanalyse ses en signifikant reduktion af komplikationer ved EUL frem for kolangiografi for de seks studier (OR 0.41, CI 95% 0.17-0.99). Subgruppeanalyse af komplikationer ved MRCP frem for kolangiografi er ikke signifikant. Ved

subgruppeanalyse af behov for supplerende undersøgelser ses signifikant øget forekomst ved MRCP frem for kolangiografi (to studier, OR 2.53, CI 95% 1.13-5.69). Der er ingen signifikante forskelle for EUL frem for kolangiografi.

Subgruppeanalyse af kontrolgruppe peroperativ kolangiografi og ERCP (data ikke vist i evidensprofilen)
To studier har peroperativ kolangiografi som kontrolgruppe [109][115], og de øvrige seks studier har ERCP [110][111][112][113][114][116]. Når ERCP benyttes som kontrolgruppe, ses færre komplikationer til diagnostik og behandling ved MRCP/EUL (OR 0.40, CI 95% 0.18-0.89). Der er ingen forskel, når kontrolgruppen er peroperativ kolangiografi (OR 1.87, CI 95% 0.51-6.85). Der er ingen studier med peroperativ kolangiografi som kontrolgruppe, der rapporterer specifikke komplikationer til kun diagnostisering, hvorfor der ikke kan laves subgruppeanalyse. Der ses ingen signifikante forskelle i subgruppeanalyserne af behov for supplerende diagnostisk/terapeutisk undersøgelse eller genindlæggelse med galdestenssygdom ligesom ved primæranalyserne.

Kommentar

Ved diagnosticering af koledokussten er der ingen klinisk relevant forskel i andel af verificerede sten mellem MRCP/EUL og kolangiografi. Der er lavere forekomst af komplikationer ved EUL frem for kolangiografi. Da de fleste studier opgør samlede komplikationer frem for kun at opgøre komplikationer til diagnostisk metode, er det usikkert, om der er færre samlede komplikationer ved MRCP/EUL grundet ikke signifikant estimat.

I subgruppeanalyserne ses færre samlede komplikationer ved EUL frem for kolangiografi, som det også ses ved opgørelsen af komplikationer efter diagnostisk metode. MRCP er kun undersøgt i to studier, og der findes ingen signifikante subgruppeforskelle for komplikationer. Arbejdsgruppen er ikke bekendt med, at der opstår komplikationer til MRCP, da undersøgelsen er komplet non-invasiv og uden brug af intravenøst kontraststof. At der ikke kan findes en forskel i forekomst af komplikationer ved MRCP frem for kolangiografi, tilskrives dermed et usikkert estimat grundet få studier.

Subgruppeanalyse af kontrolgruppen ERCP og peroperativ kolangiografi peger på øget forekomst af komplikationer, når ERCP benyttes. Der er ingen forskel på komplikationer ved MRCP/EUS sammenlignes med peroperativ kolangiografi, men konfidensinterval er bredt og der er få studier.

De fleste studier beskriver ikke om der foretages rutinemæssig kolecystektomi efter fjernelse af koledokussten. Kolecystektomi er en væsentlig prognostisk faktor for recidiv af galdestenssygdom - se resultater for PICO 6. Denne svaghed kan have indflydelse på flere outcomes som eksempelvis genindlæggelser.

Hovedparten af de inkluderede studier har den svaghed, at der ikke kan skelnes mellem komplikationer til koledokusstensygdommen, den diagnostiske metode eller til interventionen, som fjerner koledokussten. Ved positive fund af koledokussten ved EUL fortsættes direkte til fjernelse af koledokussten ved ERCP i samme seance i hovedparten af studierne. Det kan i praksis være svært at skelne mellem komplikationer til diagnostisk EUL og terapeutisk ERCP. Arbejdsgruppen anbefaler, at fjernelse af koledokussten og kolecystektomi foregår som ét-trins procedure - se PICO 5. Således anbefales det, at EUL ligesom MRCP, udføres uafhængigt af indgreb, som også sigter til at fjerne koledokussten. EUL er forbundet med en lille risiko og let ubehag. Det er muligt at patienter vil foretrække den mindre invasive MRCP. Der forventes, som ovenfor beskrevet, også færre komplikationer ved MRCP frem for kolangiografi. Der afventes flere og større studier, der undersøger MRCP.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kolangiografi enten ved ERCP eller ved peroperativ kolangiografi	Intervention MRCP eller EUL	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Koledokussten (Common bile duct stone) 9 Kritisk	Odds ratio 0.9 (CI 95% 0.52 – 1.56) Baseret på data fra 943 patienter i 8 studier. ¹ (Randomiserede studier)	313 per 1.000 Forskæl:	290 per 1.000 22 færre per 1.000 (CI 95% 121 færre – 102 flere)	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ²	Der er muligvis ingen betydende forskel i diagnosticering af koledokussten for MRCP/ EUL versus ERCP
Komplikationer til diagnostisk undersøgelse (Adverse events)	Odds ratio 0.06 (CI 95% 0.01 – 0.35) Baseret på data fra 338 patienter i 3 studier. ³ (Randomiserede studier)	149 per 1.000 Forskæl:	10 per 1.000 139 færre per	Moderat på grund af alvorlig risiko for bias ⁴	MRCP/EUL versus ERCP nedsætter sandsynligvis komplikationer til diagnostisk undersøgelse af koledokussten

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Kolangiografi enten ved ERCP eller ved peroperativ kolangiografi	Intervention MRCP eller EUL	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
to diagnostic examination) 9 Kritisk			1.000 (CI 95% 147 færre – 91 færre)		væsentligt
Komplikationer til diagnostik og behandling (Adverse events to diagnostic and therapeutic examination) 9 Kritisk	Odds ratio 0.51 (CI 95% 0.22 – 1.15) Baseret på data fra 880 patienter i 7 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	115 per 1.000 Forskel:	62 per 1.000 53 færre per 1.000 (CI 95% 87 færre – 15 flere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Vi er usikre på, om EUL/ MRCP sammenlignet med ERCP påvirker komplikationer i betydelig grad
Behov for supplerende diagnostisk/ terapeutisk undersøgelse (Need for additional therapeutic/ diagnostic examination) 6 Vigtig	Odds ratio 1.48 (CI 95% 0.72 – 3.05) Baseret på data fra 843 patienter i 7 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	324 per 1.000 Forskel:	414 per 1.000 91 flere per 1.000 (CI 95% 67 færre – 270 flere)	Meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Vi er usikre på, om EUL/ MRCP sammenlignet med ERCP påvirker behov for supplerende undersøgelse i betydelig grad
Genindlæggelse med galdestenssygdom (readmission with gallstone disease) 6 Vigtig	Odds ratio 1.29 (CI 95% 0.72 – 2.31) Baseret på data fra 880 patienter i 7 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	60 per 1.000 Forskel:	76 per 1.000 16 flere per 1.000 (CI 95% 16 færre – 68 flere)	Lav på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Vi er usikre på, om EUL/ MRCP sammenlignet med ERCP påvirker genindlæggelser med galdestenssygdom i betydelig grad

1. Systematisk oversigtsartikel [123] med inkluderede studier: Lee 2008, Karakan 2009, Polkowski 2007, Liu 2005, Sharma 2015, Bhat 2013, Iranmanesh 2014, Hallal 2005. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** Den statistiske heterogenitet er høj $I^2=68\%$ - dette pga. enkeltstående studie (Karakan 2009). Ved eksklusion af studiet falder heterogenitet $I^2=0$ og selve estimatet ændres ikke, hvorfor heterogenitet ingen betydning tillægges her.
3. Systematisk oversigtsartikel [123] med inkluderede studier: Liu 2005, Sharma 2015, Polkowski 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Inkomplette data/eller Stort frafald. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: ingen betydelig. Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [123] med inkluderede studier: Iranmanesh 2014, Bhat 2013, Lee 2008, Karakan 2009, Polkowski 2007, Liu 2005, Sharma 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Brede

konfidensintervaller.

7. Systematisk oversigtsartikel [123] med inkluderede studier: Hallal 2005, Bhat 2013, Karakan 2009, Iranmanesh 2014, Liu 2005, Lee 2008, Polkowski 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** Den statistiske heterogenitet er høj $I^2=81\%$, hvilken ikke kan reduceres ved eksklusion af enkelte studier. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
9. Systematisk oversigtsartikel [123] med inkluderede studier: Karakan 2009, Iranmanesh 2014, Liu 2005, Lee 2008, Sharma 2015, Polkowski 2007, Bhat 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Risiko for bias: alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Brede konfidensintervaller.

Referencer

109. Iranmanesh P, Frossard JL, Mugnier-Konrad B, Morel P, Majno P, Nguyen-Tang T, et al. : Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* 2014;312(2):137-44 [Journal Link](#)
110. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Wong Y, Poon RTP, et al. : Comparison of early endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of acute biliary pancreatitis: a prospective randomized study. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2005;3(12):1238-44 [Journal Link](#)
111. Lee YT, Chan FKL, Leung WK, Chan HLY, Wu JCY, Yung MY, et al. : Comparison of EUS and ERCP in the investigation with suspected biliary obstruction caused by choledocholithiasis: a randomized study. *Gastrointestinal endoscopy* 2008;67(4):660-8 [Journal Link](#)
112. Sharma R, Menachery J, Choudhary NS, Kumar M, Puri R, Sud R : Routine endoscopic ultrasound in moderate and indeterminate risk patients of suspected choledocholithiasis to avoid unwarranted ERCP: a prospective randomized blinded study. *Indian journal of gastroenterology* 2015;34(4):300-4 [Journal Link](#)
113. Bhat M, Romagnuolo J, da Silveira E, Reinhold C, Valois E, Martel M, et al. : Randomised clinical trial: MRCP-first vs. ERCP-first approach in patients with suspected biliary obstruction due to bile duct stones. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38(9):1045-53 [Journal Link](#)
114. Karakan T, Cindoruk M, Alagozlu H, Ergun M, Dumlu S, Unal S : EUS versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a prospective randomized trial. *Gastrointestinal endoscopy* 2009;69(2):244-52 [Journal Link](#)
115. Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. : Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. *Journal of the American College of Surgeons* 2005;200(6):869-75 [Journal Link](#)
116. Polkowski M, Regula J, Tilszer A, Butruk E : Endoscopic ultrasound versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a randomized trial comparing two management strategies. *Endoscopy* 2007;39(4):296-303 [Journal Link](#)
123. MRCP eller EUL versus kolangiografi (ERCP eller peroperativ) til udredning af koledokussten.

13. Bilag 1: Søgebeskrivelse

Søgebeskrivelse for de fokuserede spørgsmål

Litteratursøgningen til denne kliniske retningslinje er foretaget i henhold til metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer som defineret i metodehåndbogen.

Der er foretaget tre systematiske søgninger:

- 1) En søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines (guidelines-søgningen)
- 2) en opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og metaanalyser)
- 3) en søgning efter supplerende primærlitteratur fra databasens oprettelse til september 2020.

Det blev under artikelgennemgangen vurderet, at foreliggende guidelines fra flere internationale faglige selskaber samt systematiske reviews og meta-analyser enten ikke var opdateret eller ikke havde lignede fokuserede spørgsmål som defineret for den kliniske retningslinje. Der blev derfor udelukkende fokuseret på primærlitteratur.

Generelle søgekriterier

Publikationsår: Ingen begrænsning

Sprog: Ingen begrænsning

Studietyper: Randomiserede og non-randomiserede kliniske studier

Søgning efter primære studier

Søgningen blev foretaget september 2020 i databaserne CENTRAL, MEDLINE, Embase, LILACS, Science Citation Index EXPANDED og Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register. For detaljer, se søgeprotokol for søgningen efter primærlitteratur og flowcharts.

Søgeprotokoller og flowcharts

Søgeprotokoller og flowcharts for alle fokuserede spørgsmål (søgeperiode september 2020) kan tilgås herunder. Der kan være diskrepans mellem total antal hits i søgeprotokol i forhold til flowchart, idet det benyttede referencehåndteringsprogram Covidence frasorterer dobbeltreferencer ved import.

PICO 1

Søgeprotokol

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Search_strategies_PICO_1_080920_r329920.doc

Flowchart

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Flow_diagram_pico1_r329920.png

PICO 2

Søgeprotokol

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Search_strategies_PICO_2_080920_r317989.doc

Flowchart

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Flow_diagram_pico2_r317989.png

PICO 3+4

Søgeprotokol

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Search_strategies_PICO_3_4_110920_r329304.doc

Flowchart

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Flow_diagram_pico3_r329304.png

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Flow_diagram_pico4_r330014.png

PICO 5 + 6

Søgeprotokol

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Search_strategies_PICO_5_6_110920_r327489.doc

Flowchart

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Flow_diagram_pico5_r327489.png

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Flow_diagram_pico6_r320242.png

PICO 7

Søgeprotokol

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Search_strategies_PICO_7_230920_r352575.doc

Flowchart

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Flow_diagram_pico7_r352575.png

14. Bilag 2: Evidensvurdering og meta-analyse

Risiko for bias vurderinger, ROBINS-I vurderinger og meta-analyser

PICO 1: Bør patienter med ukompliceret symptomgivende galdestenssygdom tilbydes laparoskopisk kolecystektomi?

PICO 1 Risk of bias vurdering

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Risk_of_bias_summary_pico1_r329920.png

PICO 2: Bør patienter med akut kolecystitis tilbydes akut laparoskopisk kolecystektomi inden for samme indlæggelse?

PICO 2 Risk of bias vurdering

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Risk_of_bias_summary_pico2_r317989.png

PICO 2 Forest plot Postoperative komplikationer

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico2_o1_compl_r317989.png

PICO 2 Forest plot Genindlæggelser med galdestenssygdom

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico2_o2_genind_r317989.png

PICO 2 Forest plot Mortalitet

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico2_o3_mort_r317989.png

PICO 2 Forest plot Konvertering til åben kolecystektomi

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico2_o4_conv_r317989.png

PICO 2 Forest plot Indlæggelsesvarighed

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico2_o5_los_r317989.png

PICO 3: Bør patienter med akut kolecystitis tilbydes galdeblæredræn som intervalprocedure til laparoskopisk kolecystektomi?

PICO 3 Risk of bias vurdering RCT

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Risk_of_bias_summary_pico3_r329304.png

PICO 3 Risk of bias vurdering non-RCT (ROBINS-I)

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/PICO3-ROBINSI_r329304.png

PICO 4: Bør højrisiko patienter med akut kolecystitis tilbydes galdeblæredræn i stedet for operation?

PICO 4 Risk of bias vurdering RCT

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Risk_of_bias_summary_pico4_r330014.png

PICO 4 Risk of bias vurdering non-RCT (ROBINS-I)

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/PICO4-ROBINSI_r330014.png

PICO 5: Bør patienter med koledokussten tilbydes laparoskopisk eller endoskopisk sten fjernelse med laparoskopiskolecystektomi som ét-trins procedure frem for endoskopisk sten fjernelse og efterfølgende laparoskopiskolecystektomi som to-trins procedure?

PICO 5 Risk of bias vurdering

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Risk_of_bias_summary_pico5_r327489.png

PICO 5 Forest plot Postoperative komplikationer

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico5_o1_compl_r327489.png

PICO 5 Forest plot Genindlæggelser

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico5_o2_genind_r327489.png

PICO 5 Forest plot Mortalitet

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico5_o3_mort_r327489.png

PICO 5 Forest plot Behov for reintervention

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico5_o4_reint_r327489.png

PICO 5 Forest plot Succesfuld stenekstraktion

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico5_o5_stoneextract_r327489.png

PICO 5 Forest plot Indlæggelsesvarighed

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico5_o6_los_r327489.png

PICO 6: Bør højrisiko patienter tilbydes fjernelse af koledokussten udenolecystektomi?

PICO 6 Risk of bias vurdering

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Risk_of_bias_summary_pico6_r320242.png

PICO 6 Forest plot Postoperative komplikationer

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico6_o1_compl_r320242.png

PICO 6 Forest plot Genindlæggelser

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico6_o2_genind_r320242.png

PICO 6 Forest plot Mortalitet

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico6_o3_mort_r320242.png

PICO 6 Forest plot Behov for reintervention

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico6_o4_reint_r320242.png

PICO 6 Forest plot Indlæggelsesvarighed

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico6_o5_loos_r320242.png

PICO 7: Bør patienter med akut galdestenssygdom og mistanke om koledokussten tilbydes udredning med MRCP eller EUL frem for ERCP eller peroperativ kolangiografi?

PICO 7 Risk of bias vurdering

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Risk_of_bias_summary_pico7_r352575.png

PICO 7 Forest plot Koledokussten

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico7_o1_cbds_r352575.png

PICO 7 Forest plot Komplikationer til diagnostisk undersøgelse

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico7_o2_compldiag_r352575.png

PICO 7 Forest plot Komplikationer til diagnostik og behandling

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico7_o3_complall_r352575.png

PICO 7 Forest plot Behov for supplerende diagnostik/terapeutisk undersøgelse

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico7_o4_suppl_r352575.png

PICO 7 Forest plot Genindlæggelse

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/Forest_plot_pico7_o5_genind_r352575.png

15. Bilag 3: Implementering

Regionerne og regionernes sygehuse spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

For almen praksis indebærer det, at anbefalinger fra den nationale kliniske retningslinje indarbejdes i regionernes forløbsbeskrivelser for behandling af galdesten. Således vil de evidensbaserede relevante anbefalinger indgå i de patientvejledninger, som alment praktiserende læger allerede anvender, og som forholder sig til organisering i øvrigt i den pågældende region. Forløbsbeskrivelserne kan med fordel indeholde et link til den fulde nationale kliniske retningslinje.

Herudover kan der med fordel indsættes et link til den nationale kliniske retningslinje i Lægehåndbogen. Regionernes praksiskonsulenter kan desuden have en rolle i at tage stilling til den konkrete implementering.

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen. Der foreslås, at den nationale kliniske retningslinje omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale, og med et link til den fulde version af retningslinjen. Her tænkes særligt på Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi og Dansk Radiologisk Selskab. Der opfordres ligeledes til, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Desuden foreslås, at retningslinjens indhold formidles til patienterne, og at relevante patientforeninger kan spille en rolle heri.

Implementering af den nationale kliniske retningslinje for behandling af symptomatisk galdestenssygdom er som udgangspunkt et regionalt og kommunalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. I foråret 2014 publicerede Sundhedsstyrelsen således en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den er tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på www.sst.dk. Værktøjskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

16. Bilag 4: Monitorering

Proces- og effektindikatorer

Monitorering af, om retningslinjen implementeres på landets afdelinger, sker ved, at man i arbejdsgruppen opretholder et samarbejde, hvor implementeringsprocessen overvåges. Arbejdsgruppen er sammensat således, at der er bred repræsentation af de forskellige kirurgiske afdelinger i regionerne.

Relevante effektindikatorer til monitorering er eksempelvis genindlæggelser. Man kan herved både monitorerer komplikationer til behandling og behov for reinterventioner. Dette ville kunne monitoreres igennem Landspatientregistret. Der findes ikke en relevant klinisk database for behandling af galdesten. Retningslinjen lægger op til større ændringer af klinisk praksis og arbejdsgruppen anbefaler derfor oprettelse af en database. Specielt behandlingen af koledokussten og akut kolecystitis bør monitoreres.

17. Bilag 5: Opdatering og videre forskning

Opdatering

Retningslinjen bør opdateres igen om cirka 5-10 år, alt efter om der er sket udvikling inden for områderne.

Videre forskning

Denne retningslinje har klarlagt, at den eksisterende videnskabelige litteratur på visse områder er mangelfuld. Der er kun identificeret få igangværende studier, hvor resultater afventes, og som kan have betydning for fremtidig klinisk praksis. Hertil hører C-GALL fra England, som undersøger observation versus laparoskopisk kolecystektomi med outcomes som smerter og livskvalitet hos patienter med ukompliceret galdestenssygdom [32] (PICO 1).

Nedenfor oplistes en række forslag til forskningsområder inden for behandlingen af symptomatisk galdestenssygdom. Forslagene udspringer på baggrund af diskussioner i arbejdsgruppen samt ud fra manglende litteratur under søgningerne:

- Der mangler velgennemførte større randomiserede studier, der undersøger PICO 3 (Bør patienter med akut kolecystitis tilbydes galdeblæredræn som intervalprocedure til laparoskopisk kolecystektomi). Sådanne studier anbefales at fokusere på højrisikopatienter.
- Det bør igennem et større randomiseret studie afklares, om permanent EUL-vejledt dræn kan være et alternativ til operation ved akut kolecystitis hos højrisikopatienter.
- Flere randomiserede studier bør undersøge, om højrisikopatienter har gavn af ét-trins versus to-trins procedurer til behandling af koledokussten.
- Specifikke randomiserede studier, som sammenholder ét-trins procedurer over for fjernelse af koledokussten ved ERCP uden kolecystektomi hos højrisikopatienter med koledokussten.
- Der efterspørges flere og større randomiserede studier, der undersøger brugen af MRCP i diagnosticeringen af koledokussten.

18. Bilag 6: Beskrivelse af anvendt metode

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en [metodehåndbog](#) for nationale kliniske retningslinjer som kan tilgås via www.sst.dk. Metodehåndbogen indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang og processen for udarbejdelse af evidensbaserede nationale kliniske retningslinjer.

19. Bilag 7: Fokuserede spørgsmål

PICO 1: Bør patienter med ukompliceret symptomgivende galdestenssygdom tilbydes laparoskopisk kolecystektomi?

Population

Alle patienter med galdeblæresten og subjektive abdominale symptomer i fravær af kompliceret galdestenssygdom

Intervention

Observation

Sammenligning

Laparoskopisk kolecystektomi

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtig
Smertefrihed (antal patienter)	Opgjort inden for første år efter operation/observation	Kritisk
Andel af patienter, der får foretaget kolecystektomi (både primære, akutte samt planlagte indgreb, hvis observation ikke var mulig længere)	Længste follow-up, som minimum opgjort efter en defineret periode efter udskrivelse	Kritisk
Reduktion af smerteintensitet	Opgjort inden for første år efter operation/observation enten ifølge valideret smerteskala eller defineret ud fra forfatterne	Vigtig
Quality of life, målt med valideret skala	Opgjort inden for første år efter operation/observation	Vigtig
Genindlæggelser med galdestensmerter eller komplikationer (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort en defineret periode efter udskrivelse	Vigtig

PICO 2: Bør patienter med akut kolecystitis tilbydes akut laparoskopisk kolecystektomi inden for samme indlæggelse?

Population

Alle patienter med akut galdestensudløst kolecystitis. Foreliggende studier varierer mht. maksimal længde symptomvarighed inden operation, hvorfor der foretages subgruppeanalyse af maksimal symptomvarighed (eks. 3 døgn, 7 døgn og ingen info).

Intervention

Akut laparoskopisk kolecystektomi inden for samme indlæggelse

Sammenligning

Laparoskopisk kolecystektomi som planlagt intervaloperation efter et bestemt tidsinterval efter den akutte indlæggelse

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtig
Postoperative komplikationer som defineret i de inkluderede studier (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort under indlæggelse	Kritisk
Genindlæggelser med galdestensmerter eller komplikationer (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort indtil planlagt indlæggelse for operation eller seneste kliniske opfølgende kontakt	Kritisk
Mortalitet (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort under indlæggelse	Vigtig
Åben kolecystektomi (antal patienter)	Intra-operativt	Vigtig
Samlet indlæggelsestid i relation til det kirurgiske forløb (akut indlæggelse plus det postoperative forløb eller kun det postoperative forløb)	Indtil udskrivelse fra hospital	Vigtig
Quality of life, målt med valideret skala	Opgjort inden for første år efter operation	Vigtig

PICO 3: Bør patienter med akut kolecystitis tilbydes galdeblæredræn som intervalprocedure til laparoskopisk kolecystektomi?

Population

Alle patienter med akut galdestensudløst kolecystitis. Subgruppeanalyser på højrisiko versus ikke-højrisiko patienter kan laves.

Intervention

Anlæggelse af galdeblæredræn inden laparoskopisk kolecystektomi. Varigheden af galdeblæredrænage, om der samtidig administreres antibiotika eller foretages kolangiografi, er op til de enkelte studier.

Sammenligning

Laparoskopisk kolecystektomi uden forudgående drænanlæggelse

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtig
Postoperative komplikationer som defineret i de inkluderede studier (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort under indlæggelse	Kritisk
Genindlæggelser med galdestensmerter eller komplikationer (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort indtil planlagt indlæggelse for operation eller seneste kliniske opfølgende kontakt	Kritisk
Åben kolecystektomi (antal patienter)	Intra-operativt	Vigtig
Mortalitet (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort under indlæggelse	Vigtig
Samlet indlæggelsestid i relation til det kirurgiske forløb (akut indlæggelse plus det postoperative forløb eller kun det postoperative forløb)	Indtil udskrivelse fra hospital	Vigtig
Quality of life, målt med valideret skala	Opgjort inden for første år efter operation	Vigtig

PICO 4: Bør højrisiko patienter med akut kolecystitis tilbydes galdeblæredræn i stedet for operation?Population

Højrisiko patienter med akut kolecystitis

Intervention

Alle former for galdeblæredrænage kan inkluderes. Varigheden af galdeblæredrænage, om der samtidig administreres antibiotika eller foretages kolangiografi, er op til de enkelte studier.

Sammenligning

Akut laparoskopisk/åben kolecystektomi

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtig
Postoperative komplikationer som defineret i de inkluderede studier (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort under indlæggelse	Kritisk
Mortalitet (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort under indlæggelse	Kritisk
Genindlæggelser med galdestensmerter eller komplikationer (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort en defineret periode efter udskrivelse	Kritisk
Behov for reintervention (både for primære behandlingsindgreb og komplikationer)*	Længste follow-up, som minimum opgjort en defineret periode efter udskrivelse	Vigtig
Samlet indlæggelsestid i relation til det kirurgiske forløb (akut indlæggelse plus det postoperative forløb eller kun det postoperative forløb)	Indtil udskrivelse fra hospital	Vigtig
Quality of life, målt med valideret skala	Opgjort inden for første år efter operation	Vigtig

*Behov for reintervention er ændret fra samlet antal indgreb

PICO 5: Bør patienter med koledokussten tilbydes laparoskopisk eller endoskopisk sten fjernelse med laparoskopisk kolecystektomi

som ét-trins procedure frem for endoskopisk stenfjernelse og efterfølgende laparoskopiskolecystektomi som to-trins procedure?Population

Patienter med enten klinisk mistanke om eller med radiologisk påvist koledokussten. Der laves subgruppeanalyse af klinisk mistanke versus radiologisk påviste koledokussten ved inklusion. Den akutte tilstand kan være både med og uden tilstedeværelse af kolangitis.

Intervention

1. Laparoskopisk koledokusstenfjernelse medolecystektomi under samme operation eller
2. ERCP koledokusstenfjernelse medolecystektomi under samme bedøvelse (rendezvous)

De to forskellige to-trins procedurer eksplorerer i en subgruppeanalyse.

Sammenligning

Gold standard praksis med primær ERCP koledokusstenfjernelse og med efterfølgende laparoskopiskolecystektomi som to-trins procedure

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtig
Postoperative komplikationer som defineret i de inkluderede studier (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort under indlæggelse	Kritisk
Genindlæggelser med galdestensmerter eller komplikationer (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort efter en defineret periode efter udskrivelse	Kritisk
Mortalitet (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort under indlæggelse	Vigtig
Behov for reintervention (både for primære behandlingsindgreb, komplikationer og fjernelse af drænmateriale)*	Længste follow-up, som minimum opgjort en defineret periode efter udskrivelse	Vigtig
Succesfuld fjernelse af koledokussten	Inden for akutte indlæggelse	Vigtig
Samlet indlæggelsestid i relation til det kirurgiske forløb (akut indlæggelse plus det postoperative forløb eller kun det postoperative forløb)	Indtil udskrivelse fra hospital	Vigtig
Quality of life, målt med valideret skala	Opgjort inden for første år efter operation	Vigtig

*Behov for reintervention er ændret fra samlet antal indgreb

PICO 6: Bør højrisiko patienter tilbydes fjernelse af koledokussten udenolecystektomi?Population

Højrisiko patienter med påviste koledokussten

Intervention

ERCP uden efterfølgendeolecystektomi til behandling af koledokussten

Sammenligning

Vanlig klinisk intervention for kompliceret galdestenssygdom ligesom hos ikke-højrisiko patienter inkluderende ERCP + efterfølgendeolecystektomi, laparoskopisk stenfjernelse medolecystektomi eller rendezvous (se ovenfor) for koledokussten

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtig
Postoperative komplikationer som defineret i de inkluderede studier (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort under indlæggelse	Kritisk
Genindlæggelser med galdestensmerter eller komplikationer (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort en defineret periode efter udskrivelse	Kritisk
Mortalitet (antal patienter)	Længste follow-up, som minimum opgjort under indlæggelse	Kritisk
Behov for reintervention (både for primære behandlingsindgreb og komplikationer)*	Længste follow-up, som minimum opgjort en defineret periode efter udskrivelse	Vigtig

Samlet indlæggelsestid i relation til det kirurgiske forløb (akut indlæggelse plus det postoperative forløb eller kun det postoperative forløb)	Indtil udskrivelse fra hospital	Vigtig
Quality of life, målt med valideret skala	Opgjort inden for første år efter operation	Vigtig

*Behov for reintervention er ændret fra samlet antal indgreb

PICO 7: Bør patienter med akut galdestenssygdom og mistanke om koledokussten tilbydes udredning med MRCP eller EUL frem for ERCP eller peroperativ kolangiografi?

Population

Alle patienter med mistanke om akut galdestenssygdom. Eventuelle subgruppeanalyser kan laves for patienter med høj, intermedier eller lav risiko for koledokussten.

Intervention

MRCP eller EUL*

Sammenligning

Kolangiografi enten ved ERCP eller ved peroperativ kolangiografi, som udføres under laparoskopiskolecystektomi*

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtig
Koledokussten (dikotom)	Fundet ved den diagnostiske metode her og nu	Kritisk
Adverse events til diagnostisk metode (eks. allergiske reaktioner, pancreatitis, tarmperforation, blødning)*	Længste follow-up, som minimum opgjort under indlæggelse	Kritisk
Behov for supplerende diagnostiske/terapeutiske undersøgelser*	Længste follow-up, som minimum opgjort under indlæggelse	Vigtig
Genindlæggelse med koledokussten/failure of method*	Længste follow-up, som minimum opgjort en defineret periode efter udskrivelse	Vigtig

*PICO 7 var bredt defineret til en start med billeddiagnostik versus ingen billeddiagnostik. Dette blev vurderet at være uhensigtsmæssigt rent klinisk. PICO blev derfor omformuleret og indsnævret til at omhandle non-invasiv (MRCP/EUL) versus invasiv (kolangiografi ved ERCP eller peroperativt) diagnosticering af koledokussten. Der er derfor i outcomes fokuseret bredere nu og tilføjet ét kritisk og to vigtige outcomes ud over det oprindelige outcome.

20. Bilag 8: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Formulering af evidensbaserede anbefalinger:

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Ved evidens vælges en af følgende fire typer af anbefalinger

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Ordlyd: *Giv/brug/anvend...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Stor gavnlige effekt og ingen eller få skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

Stærk anbefaling imod (Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er høj tiltro, der viser, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.

Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen.

Svag anbefaling for (Gul)

Der gives en svag anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.

Ordlyd: *Overvej at...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger er ikke entydig.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogen vil afstå.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling imod (Orange)

Der gives en svag anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage anbefaling imod anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Ordlyd: *Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger er ikke entydig.

Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogen vil ønske den.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Formulering af anbefaling ved mangel på evidens:

God praksis anbefaling (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og den bygger således udelukkende på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der udelukkende er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaserede er stærke eller svage

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger er

Ordlyd:

For:

Det er god praksis at overveje....

Imod:

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

21. Bilag 9: Arbejdsgruppen og sekretariat

Arbejdsgruppen og Sekretariat

Deltagerne i arbejdsgruppen for den nationale kliniske retningslinje for behandling af symptomatisk galdestenssygdom er alle udpeget af sekretariatet og består af følgende personer:

Daniel Mønsted Shabanzadeh, fag- og metodespecialist, sekretariat og arbejdsgruppe, kirurg, 1. reservelæge, PhD, Amager Hvidovre Hospital, Region Hovedstaden

Lars Tue Sørensen, formand og projektleder, sekretariat og arbejdsgruppe, kirurg, ledende overlæge, dr. med. et pharm., Bispebjerg Frederiksberg Hospital, Region Hovedstaden

Dorthe Wiinholdt Christensen, arbejdsgruppe, klinisk sygeplejespecialist, Bispebjerg Frederiksberg Hospital, Region Hovedstaden

Caroline Ewertsen, arbejdsgruppe, radiolog, overlæge, PhD, Rigshospitalet, Region Hovedstaden

Hans Friis-Andersen, arbejdsgruppe og repræsentant for Dansk Kirurgisk Selskabs akutgruppe, kirurg, klinisk lektor, overlæge, dr. med., Regionshospitalet Horsens, Region Midt

Frederik Helgstrand, arbejdsgruppe, kirurg, overlæge, dr. med., Sjællands Universitetshospital Køge, Region Sjælland

Lars Nannestad Jørgensen, arbejdsgruppe, kirurg, professor, overlæge, dr. med., Bispebjerg Frederiksberg Hospital, Region Hovedstaden

Anders Kirkegaard-Klitbo, arbejdsgruppe, kirurg, afdelingslæge, Bispebjerg Frederiksberg Hospital, Region Hovedstaden

Anders Christian Larsen, arbejdsgruppe, kirurg, afdelingslæge, PhD, Aalborg Universitetshospital, Region Nord

Jonas Sanberg Ljungdahl, arbejdsgruppe, kirurg, afdelingslæge, PhD, Odense Universitetshospital, Region Syd

Palle Nordblad-Schmidt, arbejdsgruppe, medicinsk gastroenterolog og specialist i avanceret endoskopi, overlæge, PhD, Amager Hvidovre Hospital, Region Hovedstaden

Rikke Therkildsen, arbejdsgruppe, kirurg, afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital, Region Midt

Peter Vilmann, arbejdsgruppe, kirurg og specialist i avanceret endoskopi, professor, overlæge, dr. med., Herlev Gentofte Hospital, Region Hovedstaden

Jes Sefland Vogt, arbejdsgruppe, kirurg, overlæge, Aalborg Universitetshospital, Region Nord

Sarah Louise Klingenberg, informationsspecialist, cand scient, The Cochrane Hepato-Biliary Group, Rigshospitalet

Jeanett Friis Rohde, metodekonsulent, postdoc, PhD, Parkerinstituttet, Bispebjerg Frederiksberg Hospital, Region Hovedstaden

Habilitetsforhold

Der er modtaget økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen til udarbejdelsen af retningslinjen. Ingen deltagere i arbejdsgruppen deklarerer interessekonflikter.

Habilitetserklæringerne kan tilgås her

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure_Dorthe_W_Christensen_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure_CE_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure_HFA_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure_FH_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure_LNJ_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure_Anders_Kirkegaard-Klitbo_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure-anders_c_larsen_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure_JSLjungdahl_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure_Palle_Nordblad_Schmidt_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure_JFR_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure_DMS_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure_LTS_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure_RT_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure-Vilman_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure_JV_r389162.docx

https://files.magicapp.org/guideline/e3c0480e-43e5-4465-81b2-caab28bfd84c/files/coi_disclosure_SLK_r389162.docx

Peer review og høring

Den nationale kliniske retningslinje for symptomatisk galdestenssygdom har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsspartner:

- Sundhedsstyrelsen (se høringssvar [her](#))
- Danske Regioner (se høringssvar [her](#))
- Lægevidenskabelige Selskaber
- Derudover er sendt specifik henvendelse til følgende Lægevidenskabelige Selskaber: Dansk Kirurgisk Selskab (se høringssvar [her](#)), Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi og Dansk Radiologisk Selskab
- Danske Patienter

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Peter Nørgaard Larsen, kirurg, overlæge, PhD, Center for Kræft og Organsygdomme, Rigshospitalet, Region Hovedstaden
 - Jacob Rosenberg, kirurg, professor, overlæge, dr.med., Afdeling for Mave- Tarm og Leversygdomme, Herlev Gentofte Hospital, Region Hovedstaden
- Se peer review kommentarer [her](#)

Arbejdsgruppens høringssvar kan læses [her](#).

22. Bilag 10: Begreber og forkortelser

ASA; American Society of Anesthesiologists

ASGE; American Society for Gastrointestinal Endoscopy

BMI; body mass index

CI; confidence interval

CT; computed tomography

ERCP; endoskopisk retrograd kolangio-pankreatikografi

EUL; endoskopisk ultralyd

LCBDE; laparoscopic common bile duct exploration

MD; mean difference

MRCP; magnetisk resonans kolangio-pankreatikografi

OR; odds ratio

PICO; patients, intervention, comparator, outcome

SD; standard deviation

SF-36; short form 36

Referencer

1. Health Statistics for the Nordic Countries 2017. Nordisk Medicinalstatistisk Komité 2017; [Link](#)
2. Jørgensen T : Behandling af patienter med Galdesten - en medicinsk teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen 1999; [Link](#)
3. Health Statistics in the Nordic Countries 1995. Nordisk Medicinalstatistisk Komité 1995; [Link](#)
4. EASL : EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. Journal of hepatology 2016;65(1):146-81 [PubMed Journal](#)
5. Referenceprogram for behandling af patienter med galdestenssygdomme. Sundhedsstyrelsen 2006; [Link](#)
6. Jørgensen T : Prevalence of gallstones in a Danish population. American journal of epidemiology 1987;126(5):912-21 [PubMed](#)
7. Shabanzadeh DM : Incidence of gallstone disease and complications. Current opinion in gastroenterology 2018;34(2):81-9 [PubMed Journal](#)
8. Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T : A Prediction Rule for Risk Stratification of Incidentally Discovered Gallstones: Results From a Large Cohort Study. Gastroenterology 2016;150(1):156-67 [PubMed Journal](#)
9. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi GO, et al. : Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences 2018;25(1):41-54 [PubMed Journal](#)
10. Pisano M, Allievi N, Gurusamy K, Borzellino G, Cimbanassi S, Boerna D : 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. World journal of emergency surgery 2020;15(1):61 [PubMed Journal](#)
11. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinoshian BP, Cabana MD, et al. : Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. Archives of internal medicine 1994;154(22):2573-81 [PubMed](#)
12. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, et al. : Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy 2019;51(5):472-91 [PubMed Journal](#)
13. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, et al. : The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. Gastrointestinal endoscopy 2010;71(1):1-9 [PubMed Journal](#)
14. Sankar A, Beattie WS, Wijeyesundera DN : How can we identify the high-risk patient?. Current opinion in critical care 2015;21(4):328-35 [PubMed Journal](#)
15. Bansal VK, Misra MC, Rajan K, Kilambi R, Kumar S, Krishna A, et al. : Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: a randomized con. Surgical endoscopy and other interventional techniques 2014;28(3):875-85 [Journal Link](#)
16. Noble H, Tranter S, Chesworth T, Norton S, Thompson M : A randomized, clinical trial to compare endoscopic sphincterotomy and subsequent laparoscopic cholecystectomy with primary laparoscopic bile duct exploration during cholecystectomy in higher risk patients with choledocholithiasis. Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A 2009;Part A. 19(6):713-20 [Journal Link](#)
17. Bainbridge D, Martin J, Arango M, Cheng D : Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England) 2012;380(9847):1075-81 [PubMed Journal](#)

18. Fowler AJ, Abbott TEF, Prowle J, Pearse RM : Age of patients undergoing surgery. *The British journal of surgery* 2019;106(8):1012-18 [Pubmed Journal](#)
19. McLean KA, Sheng Z, O'Neill S, Boyce K, Jones C, Wigmore SJ, et al. : The Influence of Clinical and Patient-Reported Outcomes on Post-surgery Satisfaction in Cholecystectomy Patients. *World journal of surgery* 2017;41(7):1752-61 [Pubmed Journal](#)
20. Parkin ED, Stott M, Brockbank J, Galloway S, Welch I, Macdonald A : Patient-Reported Outcomes for Acute Gallstone Pathology. *World journal of surgery* 2017;41(5):1234-8 [Pubmed Journal](#)
21. GREPCO : The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1988;8(4):904-6 [Pubmed](#)
22. Vetrhus M, Sørdeide O, Solhaug JH, Nesvik I, Søndena K : Symptomatic, non-complicated gallbladder stone disease. Operation or observation? A randomized clinical study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002;37(7):834-9 [Pubmed](#)
23. Vetrhus M, Sørdeide O, Eide GE, Solhaug JH, Nesvik I, Søndena K : Pain and quality of life in patients with symptomatic, non-complicated gallbladder stones: results of a randomized controlled trial. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2004;39(3):270-6 [Pubmed](#)
24. Schmidt M, Søndena K, Vetrhus M, Berhane T, Eide GE : A randomized controlled study of uncomplicated gallstone disease with a 14-year follow-up showed that operation was the preferred treatment. *Digestive surgery* 2011;28(4):270-6 [Pubmed Journal](#)
25. van Dijk AH, Wennmacker SZ, de Reuver PR, Latenstein CSS, Buyn O, Donkervoort SC, et al. : Restrictive strategy versus usual care for cholecystectomy in patients with gallstones and abdominal pain (SECURE): a multicentre, randomised, parallel-arm, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2019;393(10188):2322-30 [Pubmed Journal](#)
26. Wennmacker S, Lamberts M, Gerritsen J, Roukema JA, Westert G, Drenth J, et al. : Consistency of patient-reported outcomes after cholecystectomy and their implications on current surgical practice: a prospective multicenter cohort study. *Surgical endoscopy* 2017;31(1):215-24 [Pubmed Journal](#)
27. Lamberts MP, Lugtenberg M, Rovers MM, Roukema AJ, Drenth JPH, Westert GP, et al. : Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. *Surgical endoscopy* 2013;27(3):709-18 [Pubmed Journal](#)
28. Jørgensen T, Teglbjerg JS, Wille-Jørgensen P, Bille T, Thorvaldsen P : Persisting pain after cholecystectomy. A prospective investigation. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1991;26(1):124-8 [Pubmed](#)
29. Middelfart HV, Kristensen JU, Laursen CN, Qvist N, Højgaard L, Funch-Jensen P, et al. : Pain and dyspepsia after elective and acute cholecystectomy. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1998;33(1):10-4 [Pubmed](#)
30. Rothman JP, Burcharth J, Pommegaard H-C, Bardram L, Liljekvist MS, Rosenberg J : The quality of cholecystectomy in Denmark has improved over 6-year period. *Langenbeck's archives of surgery* 2015;400(6):735-40 [Pubmed Journal](#)
31. Farrugia A, Attard JA, Hanmer S, Bullock S, McKay S, Al-Azzawi M, et al. : Rates of Bile Acid Diarrhoea After Cholecystectomy: A Multicentre Audit. *World journal of surgery* 2021;45(8):2447-53 [Pubmed Journal](#)
32. Ahmed I : A randomised controlled trial comparing surgery with watchful waiting for preventing recurrent symptoms and complications in adults with uncomplicated symptomatic gallstones (protocol registration ISRCTN55215960). <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55215960> 2016; [Link](#)
33. Casillas RA, Yegiyants S, Collins JC : Early laparoscopic cholecystectomy is the preferred management of acute cholecystitis. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 2008;143(6):533-7 [Pubmed Journal](#)
34. Akhtar NN, Fawad A, Allam KM : Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Pakistan journal of medical and health sciences* 2016;10(3):1039-43

35. Gul R, Dar RA, Sheikh RA, Salroo NA, Madoo AR, Wani SH : Comparison of early and delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: Experience from a single center. *North American Journal of Medical Sciences* 2013;5(7):414-8 [Journal](#)
36. Kolla SB, Aggarwal S, Kumar A, Kumar R, Chumber S, Parshad R, et al. : Early vs delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: A prospective randomized trial. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 2004;18(9):1323-7 [Journal](#)
37. Lai PBS, Kwong KH, Leung KL, Kwok SPY, Chan ACW, Chung SCS, et al. : Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *British journal of surgery* 1998;85(6):764-7 [Journal Link](#)
38. Lo C-M, Liu C-L, Fan S-T, Lai ECS, Wong J : Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Annals of surgery* 1998;227(4):461-7 [Journal Link](#)
39. Razzaq MA, Shahab A, Mahmood MM : Outcome of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Pakistan journal of medical and health sciences* 2016;10(2):538-40
40. Verma S, Agarwal PN, Bali RS, Singh R, Talwar N : Early versus Delayed Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: A Prospective Randomized Trial. *International Scholarly Research Notices* 2013;2013 486107 [Journal Link](#)
41. Yadav RP, Adhikary S, Agrawal CS, Bhattarai B, Gupta RK, Ghimire A : A comparative study of early vs. delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Kathmandu University medical journal (KUMJ)* 2009;7(25):16-20 [Journal Link](#)
42. Zahur S, Rabbani S, Andrabi SIH, Ahmad H, Chaudry AM : Early vs interval cholecystectomy in acute cholecystitis: an experience at Ghurki Trust Teaching Hospital, Lahore. *Pakistan journal of medical and health sciences* 2014;8(3):778-81
43. Mahmood K : Early versus interval laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Pakistan journal of medical and health sciences* 2018;12(3):972-3
44. Gutt CN, Encke J, Koninger J, Harnoss J-C, Weigand K, Kipfmuller K, et al. : Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Annals of surgery* 2013;258(3):385-93 [Journal](#)
45. Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L : Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial. *Journal of gastrointestinal surgery* 2003;7(5):642-5 [Journal Link](#)
46. Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L : Impact of choice of therapeutic strategy for acute cholecystitis on patient's health-related quality of life. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Digestive surgery* 2004;21(5-6):359-62 [Journal Link](#)
47. Rajcok M, Bak V, Danihel L, Kukucka M, Schnorrer M : Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in treatment of acute cholecystitis. *Bratislavske lekarske listy* 2016;117(6):328-31 [Journal](#)
48. Roulin D, Saadi A, Di Mare L, Demartines N, Halkic N : Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis, Are the 72 hours Still the Rule?: a Randomized Trial. *Annals of surgery* 2016;264(5):717-22 [Journal Link](#)
49. Ozkardes AB, Tokac M, Dumlu EG, Bozkurt B, Ciftci AB, Yetisir F, et al. : Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective, randomized study. *International surgery* 2014;99(1):56-61 [Journal](#)
50. Saber A., Hokkam EN : Operative outcome and patient satisfaction in early and delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Minimally Invasive Surgery* 2014;2014 162643 [Journal](#)
51. Blohm MY, Österberg J, Sandblom G, Lundell L, Hedberg M, Enochsson L : The Sooner, the Better? The Importance of Optimal Timing of Cholecystectomy in Acute Cholecystitis: Data from the National Swedish Registry for Gallstone Surgery, GallRiks. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2017;21(1):33-40 [PubMed Journal](#)
52. Jensen KK, Roth NO, Krarup P-M, Bardram L : Surgical management of acute cholecystitis in a nationwide Danish cohort. *Langenbeck's archives of surgery* 2019;404(5):589-97 [PubMed Journal](#)

53. Chandler CF, Lane JS, Ferguson P, Thompson JE, Ashley SW : Prospective evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. *The American surgeon* 2000;66(9):896-900 [Pubmed](#)
54. Arslan Onuk ZA, Gündüz UR, Koç Ü, Kızılateş E, Gömceli İ, Akbaş SH, et al. : Same-admission laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: the importance of 72 hours and oxidative stress markers. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi (Turkish journal of trauma & emergency surgery)* 2019;25(5):440-6 [Pubmed Journal](#)
55. Banz V, Gsponer T, Candinas D, Güller U : Population-based analysis of 4113 patients with acute cholecystitis: defining the optimal time-point for laparoscopic cholecystectomy. *Annals of surgery* 2011;254(6):964-70 [Pubmed Journal](#)
56. Nakajima M : Early versus early interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis, a prospective randomized controlled trial (protocol registration JPRN-UMIN000012654). <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012654> 2013;
57. Abdellatif M : Acute Cholecystitis: early Versus Delayed Laparoscopic Cholecystectomy; Randomized Prospective Study (protocol registration NCT02130245). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02130245> 2014;
58. Kassem M : Early Versus Delayed Laparoscopic Cholecystectomy for Complicated Acute Calculous Cholecystitis: a Prospective Randomized Study (protocol registration PACTR201701001918837). <https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=1918> 2016;
59. Isil RG : Early Versus Delayed Cholecystectomy (protocol registration NCT03122054). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03122054> 2017;
60. Wakabayashi GO, Iwashita Y, Hibi T, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, et al. : Tokyo Guidelines 2018: surgical management of acute cholecystitis: safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis (with videos). *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 2018;25(1):73-86 [Pubmed Journal](#)
61. Kohn JF : Surgical Outcomes Following Percutaneous Cholecystostomy Placement: A Retrospective Chart Review. *Surgical Endoscopy* 2018;32 P086 [Journal](#)
62. El-Gendi A., El-Shafei M., Emara D. : Emergency Versus Delayed Cholecystectomy After Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage in Grade II Acute Cholecystitis Patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2017;21(2):284-93 [Journal Link](#)
63. Hu YR, Pan JH, Tong XC, Li KQ, Chen SR, Huang Y : Efficacy and safety of B-mode ultrasound-guided percutaneous transhepatic gallbladder drainage combined with laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in elderly and high-risk patients. *BMC gastroenterology* 2015;15 81 [Journal](#)
64. Sanjay P, Mittapalli D, Marioud A, White RD, Ram R, Alijani A : Clinical outcomes of a percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis: a multicentre analysis. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2013;15(7):511-6 [Pubmed Journal](#)
65. Beland MD, Patel L, Ahn SH, Grand DJ : Image-Guided Cholecystostomy Tube Placement: Short- and Long-Term Outcomes of Transhepatic Versus Transperitoneal Placement. *American journal of roentgenology* 2019;212(1):201-4 [Pubmed Journal](#)
66. Li X : Comparison of ENGBD and PTGBD in Acute Suppurative Cholecystitis (protocol registration NCT03701464). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct03701464> 2018; [Link](#)
67. Yuan Y : The timing of laparoscopic cholecystectomy (LC) after percutaneous transhepatic gallbladder drainage (PTGBD) in grade II-III acute cholecystitis (protocol registration ChiCTR1800019701). <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=33295> 2018; [Link](#)
68. Turiño SY, Shabanzadeh DM, Eichen NM, Jørgensen SL, Sørensen LT, Jørgensen LN : Percutaneous Cholecystostomy Versus Conservative Treatment for Acute Cholecystitis: a Cohort Study. *Journal of gastrointestinal surgery* 2019;23(2):297-303 [Pubmed Journal](#)
69. Loozen CS, Van Santvoort HC, Van Duijvendijk P, Besselink MG, Gouma DJ, Nieuwenhuijzen GA, et al. : Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): multicentre randomised clinical trial. *BMJ (online)* 2018;363 k3965 [Journal](#)

70. Teoh AYB, Leung CH, Tam PTH, Au Yeung KKY, Mok RCY, Chan DL, et al. : EUS-guided gallbladder drainage versus laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a propensity score analysis with 1-year follow-up data. *Gastrointestinal endoscopy* 2021;93(3):577-83 [Pubmed](#) [Journal](#)
71. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE : APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine* 1985;13(10):818-29 [Pubmed](#)
72. Teoh AYB, Kitano M, Itoi T, Pérez-Miranda M, Ogura T, Chan SM, et al. : Endosonography-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy in very high-risk surgical patients with acute cholecystitis: an international randomised multicentre controlled superiority trial (DRAC 1). *Gut* 2020;69(6):1085-91 [Pubmed](#) [Journal](#)
73. Hatzidakis AA, Prassopoulos P, Petinarakis I, Sanidas E, Chrysos E, Chalkiadakis G, et al. : Acute cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy vs conservative treatment. *European radiology* 2002;12(7):1778-84 [Pubmed](#)
74. Wiggins T, Markar SR, Mackenzie H, Jamel S, Askari A, Faiz O, et al. : Evolution in the management of acute cholecystitis in the elderly: population-based cohort study. *Surgical endoscopy* 2018;32(10):4078-86 [Pubmed](#) [Journal](#)
75. Wandling MW, Hungness ES, Pavey ES, Stulberg JJ, Schwab B, Yang AD, et al. : Nationwide Assessment of Trends in Choledocholithiasis Management in the United States From 1998 to 2013. *Journal of the American Medical Association surgery* 2016;151(12):1125-30 [Pubmed](#) [Journal](#)
76. Nielsen LBJ, Shabanzadeh DM, Aaresøn A, Sørensen LT : The clinical course of common bile duct stone clearance with endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2019;54(9):1166-71 [Pubmed](#) [Journal](#)
77. Bandeh-Moghadam H, Carmona J, Silva Pablo J, Franco R, Pinto H : Tratamiento laparoscopico del paciente con sospecha de litiasis biliar. *Revista Venezolana de Cirugia* 2010;63(1):20-31
78. Bansal VK, Misra MC, Garg P, Prabhu M : A prospective randomized trial comparing two-stage versus single-stage management of patients with gallstone disease and common bile duct stones. *Surgical endoscopy and other interventional techniques* 2010;24(8):1986-9 [Journal Link](#)
79. 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. *Endoscopy international open* 2016;4(11):E1188-93 [Journal Link](#)
80. Cuschieri A, Lezoche E, Morino M, Croce E, Lacy A, Toouli J, et al. : E.A.E.S. multicenter prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management of patients with gallstone disease and ductal calculi. *Surgical endoscopy-ultrasound and interventional techniques* 1999;13(10):952-7 [Journal Link](#)
81. Ding GQ, Cai W, Qin MF : Single-stage vs. two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *Journal of gastrointestinal surgery* 2014;18(5):947-51 [Journal Link](#)
82. ElGeidie AA, ElEbidy GK, Naeem YM : Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for management of common bile duct stones. *Surgical endoscopy and other interventional techniques* 2011;25(4):1230-7 [Journal Link](#)
83. Ferulano GP, Dilillo S, D'Ambra M, Lionetti R : Laparoscopic One-Stage vs Endoscopic Plus Laparoscopic Management of Common Bile Duct Stones – A Prospective Randomized Study (Chapter 15). *Advances in Endoscopic Surgery* 2011; 291-306
84. Koc B, Karahan S, Adas G, Tural F, Guven H, Ozsoy A : Comparison of laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis: a prospective randomized study. *American journal of surgery* 2013;206(4):457-63 [Journal Link](#)
85. Lella F, Bagnolo F, Rebuffat C, Scalambra M, Bonassi U, Colombo E : Use of the laparoscopic-endoscopic approach, the so-called "rendezvous" technique, in cholecystocholedocholithiasis: a valid method in cases with patient-related risk factors for post-ERCP pancreatitis. *Surgical endoscopy and other interventional techniques* 2006;20(3):419-23 [Journal Link](#)

86. Li K-Y, Shi C-X, Tang K-L, Huang J-Z, Zhang D-L : Advantages of laparoscopic common bile duct exploration in common bile duct stones. *Wiener klinische wochenschrift* 2017;130(3-4):1-5 [Journal Link](#)
87. Liu ZY, Zhang LY, Liu YL, Gu Y, Sun TL : Efficiency and Safety of One-Step Procedure Combined Laparoscopic Cholecystectomy and Retrograde Cholangiopancreatography for Treatment of Cholecysto-Choledocholithiasis: a Randomized Controlled Trial. *American surgeon* 2017;83(11):1263-7
88. Lv FJ, Zhang ST, Ji M, Wang YJ, Li P, Han W : Single-stage management with combined tri-endoscopic approach for concomitant cholecystolithiasis and choledocholithiasis. *Surgical endoscopy and other interventional techniques* 2016;30(12):5615-20 [Journal Link](#)
89. Morino M, Baracchi F, Miglietta C, Furlan N, Ragona R, Garbarini A : Preoperative endoscopic sphincterotomy versus laparoendoscopic rendezvous in patients with gallbladder and bile duct stones. *Annals of surgery* 2006;244(6):889-93 [Link](#)
90. Muhammedoglu B, Kale IT : Comparison of the safety and efficacy of single-stage endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy versus two-stage ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy six-to-eight weeks later: a randomized controlled trial. *International journal of surgery (London, England)* 2020;76 37-44 [Journal](#)
91. Rabago LR, Vicente C, Soler F, Delgado M, Moral I, Guerra I, et al. : Two-stage treatment with preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared with single-stage treatment with intraoperative ERCP for patients with symptomatic cholelithiasis with possible choledocholithiasis. *Endoscopy* 2006;38(8):779-86 [Journal Link](#)
92. Rogers SJ, Cello JP, Horn JK, Siperstein AE, Schechter WP, Campbell AR, et al. : Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 2010;145(1):28-33 [Journal Link](#)
93. Sahoo MR, Kumar AT, Patnaik A : Randomised study on single stage laparo-endoscopic rendezvous (intra-operative ERCP) procedure versus two stage approach (Pre-operative ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy) for the management of cholelithiasis with choledocholithiasis. *Journal of minimal access surgery* 2014;10(3):139-43 [Journal Link](#)
94. Salem MM, Esmat ME, Hassan AMA, Amer Y, Abdelaziz H, Rady M : Comparative study between laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis. *International Surgery Journal* 2019;6(7):2250-7 [Journal Link](#)
95. Sgourakis G, Karaliotas K : Laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus endoscopic stone extraction and laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis. A prospective randomized study. *Minerva chirurgica* 2002;57(4):467-74 [Link](#)
96. Tzovaras G, Baloyiannis I, Zachari E, Symeonidis D, Zacharoulis D, Kapsoritakis A, et al. : Laparoendoscopic rendezvous versus preoperative ERCP and laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecysto-choledocholithiasis: interim analysis of a controlled randomized trial. *Annals of surgery* 2012;255(3):435-9 [Journal Link](#)
97. Gilsdorf D, Henrichsen J, Liljestrand K, Staheli A, Olsen G, Narayanan P, et al. : Laparoscopic Common Bile Duct Exploration for Choledocholithiasis: Analysis of Practice Patterns of Intermountain HealthCare. *Journal of the American College of Surgeons* 2018;226(6):1160-5 [Pubmed Journal](#)
98. Singh AN, Kilambi R : Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with gallbladder stones with common bile duct stones: systematic review and meta-analysis of randomized trials with trial sequential analysis. *Surgical endoscopy* 2018;32(9):3763-3776 [Pubmed Journal](#)
99. Lau JY, Leow CK, Fung TM, Suen BY, Yu LM, Lai PB, et al. : Cholecystectomy or gallbladder in situ after endoscopic sphincterotomy and bile duct stone removal in Chinese patients. *Gastroenterology* 2006;130(1):96-103 [Journal Link](#)
100. Hammarstrom LE, Holmin T, Stridbeck H, Ihse I : Long-Term Follow-up of a Prospective Randomized Study of Endoscopic Versus Surgical-Treatment of Bile-Duct Calculi in Patients With Gallbladder in-Situ. *British journal of surgery* 1995;82(11):1516-21 [Journal Link](#)
101. 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 journal of gastroenterology* 2014;15(1):24-6 [Journal Link](#)

102. Suc B, Escat J, Cherqui D, Fournanier G, Hay JM, Fingerhut A, et al. : Surgery vs endoscopy as primary treatment in symptomatic patients with suspected common bile duct stones: a multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research. Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960) 1998;133(7):702-8 [Pubmed](#)
103. Targarona EM, Perez Ayuso RM, Bordas JM, Ros E, Pros I, Martinez J, et al. : Randomised trial of endoscopic sphincterotomy with gallbladder left in situ versus open surgery for common bile duct calculi in high-risk patients. Lancet (London, England) 1996;347(9006):926-9 [Journal Link](#)
104. Boerma D, Rauws EAJ, Keulemans YCA, Janssen IMC, Bolwerk CJM, Timmer R, et al. : Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: a randomised trial. Lancet (London, England) 2002;360(9335):761-5 [Journal Link](#)
105. Strömberg C, Nilsson M : Nationwide study of the treatment of common bile duct stones in Sweden between 1965 and 2009. The British journal of surgery 2011;98(12):1766-74 [Pubmed](#) [Journal](#)
106. Elmunzer BJ, Noureldin M, Morgan KA, Adams DB, Coté GA, Waljee AK : The Impact of Cholecystectomy After Endoscopic Sphincterotomy for Complicated Gallstone Disease. The American journal of gastroenterology 2017;112(10):1596-1602 [Pubmed](#) [Journal](#)
107. Costi R, DiMauro D, Mazzeo A, Boselli AS, Contini S, Violi V, et al. : Routine laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis in octogenarians: is it worth the risk?. Surgical endoscopy 2007;21(1):41-7 [Pubmed](#)
108. Trias M, Targarona EM, Ros E, Bordas JM, Perez Ayuso RM, Balagué C, et al. : Prospective evaluation of a minimally invasive approach for treatment of bile-duct calculi in the high-risk patient. Surgical endoscopy 1997;11(6):632-5 [Pubmed](#)
109. Iranmanesh P, Frossard JL, Mugnier-Konrad B, Morel P, Majno P, Nguyen-Tang T, et al. : Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: a randomized clinical trial. Journal of the American Medical Association 2014;312(2):137-44 [Journal Link](#)
110. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Wong Y, Poon RTP, et al. : Comparison of early endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of acute biliary pancreatitis: a prospective randomized study. Clinical gastroenterology and hepatology 2005;3(12):1238-44 [Journal Link](#)
111. Lee YT, Chan FKL, Leung WK, Chan HLY, Wu JCY, Yung MY, et al. : Comparison of EUS and ERCP in the investigation with suspected biliary obstruction caused by choledocholithiasis: a randomized study. Gastrointestinal endoscopy 2008;67(4):660-8 [Journal Link](#)
112. Sharma R, Menachery J, Choudhary NS, Kumar M, Puri R, Sud R : Routine endoscopic ultrasound in moderate and indeterminate risk patients of suspected choledocholithiasis to avoid unwarranted ERCP: a prospective randomized blinded study. Indian journal of gastroenterology 2015;34(4):300-4 [Journal Link](#)
113. Bhat M, Romagnuolo J, da Silveira E, Reinhold C, Valois E, Martel M, et al. : Randomised clinical trial: MRCP-first vs. ERCP-first approach in patients with suspected biliary obstruction due to bile duct stones. Alimentary pharmacology & therapeutics 2013;38(9):1045-53 [Journal Link](#)
114. Karakan T, Cindoruk M, Alagozlu H, Ergun M, Dumlu S, Unal S : EUS versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a prospective randomized trial. Gastrointestinal endoscopy 2009;69(2):244-52 [Journal Link](#)
115. Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. : Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. Journal of the American College of Surgeons 2005;200(6):869-75 [Journal Link](#)
116. Polkowski M, Regula J, Tilszer A, Butruk E : Endoscopic ultrasound versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a randomized trial comparing two management strategies. Endoscopy 2007;39(4):296-303 [Journal Link](#)

117. Observation vs laparoskopisk kolecystektomi for ukompliceret symptomgivende galdestenssygdom.

118. Akut versus forsinket laparoskopisk kolecystektomi for akut kolecystitis.

119. Galdeblæredræn vs intet dræn inden laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis.

120. Galdeblæredræn versus laparoskopisk kolecystektomi til højrisiko patienter med akut kolecystitis.

121. Ét-step versus to-steps procedure til behandling af koledokussten.

122. ERCP fjernelse af koledokussten uden versus med kolecystektomi hos højrisiko patienter.

123. MRCP eller EUL versus kolangiografi (ERCP eller peroperativ) til udredning af koledokussten.

124. Disclosure Forms.

125. Høringssvar.