

Cluster gastro- enterologische chirurgie (GE-chirurgie): Update modules 1^e cyclus

INITIATIEF

Cluster gastro-enterologische chirurgie (GE-chirurgie)

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

Cluster GE-chirurgie: update modules 1^e cyclus

© 2024

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Verantwoording voor clusters	5
Algemene gegevens	5
Samenstelling cluster	6
Belangenverklaringen	6
Inbreng patiëntenperspectief	18
Werkwijze	19
Literatuur	22
Richtlijn Acute appendicitis	28
Module 3. Behandeling van simpele appendicitis bij volwassenen	28
Uitgangsvraag	28
Aanbeveling(en)	37
Richtlijn Galsteenlijden	62
Module 2.2.3. Galsteenlijden bij gewichtsverlies	62
Uitgangsvraag	62
Aanbeveling(en)	70
Richtlijn Galsteenlijden	80
Module 3.1. Diagnostiek bij cholecystolithiasis	80
Uitgangsvraag	80
Aanbeveling(en)	86
Richtlijn Galsteenlijden	94
Module 4.1: Diagnostiek bij choledocholithiasis	94
Uitgangsvraag	94
Aanbeveling(en)	103
Richtlijn Galsteenlijden	124
Module 7. Behandeling van acute biliare pancreatitis	124
Uitgangsvraag	124
Aanbeveling(en)	131
Kennislacunes	148

Samenstelling van de werkgroep

De modules zijn herzien binnen het cluster gastro-enterologische chirurgie (GE-chirurgie). Het cluster GE-chirurgie bestaat uit vier richtlijnen. De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden worden indien nodig gevraagd om hun expertise in te zetten voor een specifieke richtlijnmodule. De samenstelling van de clusterstuur- en expertisegroep is als volgt:

Clusterstuurgroep

- Mevr. prof. dr. M.A. (Marja) Boermeester, chirurg; NVvH
- Dhr. dr. B.R. (Boudewijn) Toorenvliet, chirurg; NVvH
- Dhr. dr. C.C. (Charles) van Rossem, chirurg; NVvH
- Dhr. dr. I. (Ian) Faneyte, chirurg; NVvH
- Dhr. prof. dr. M.W. (Markus) Hollmann, anesthesioloog; NVA
- Dhr. prof. dr. P.D. (Peter) Siersema, maag-darm-leverarts; NVMDL
- Mevr. prof. dr. R.G.H. (Regina) Beets-Tan, radioloog; NVvR
- Mevr. E.C. (Esen) Doganer, Stichting Kind & Ziekenhuis

Clusterexpertisegroep

- Mevr. H.S. (Gonneke) Hermanides, internist; NIV
- Dhr. dr. drs. W.P. (Wytze) Oosterhuis, arts klinische chemie; NVKC
- Mevr. A.B. (Bertine) Bruil, maag-darm-leverarts; NVMDL
- Dhr. R.P. (Rogier) Voermans, maag-darm-leverarts; NVMDL
- Dhr. dr. R.C. (Robert) Verdonk, maag-darm-leverarts; NVMDL
- Dhr. dr. G.I. (Gunnar) Andriess, arts-microbioloog; NVMM
- Mevr. drs. S.P. (Suzan) van Mens, medisch microbioloog; NVMM
- Dhr. dr. P. (Philip) de Reuver, chirurg; NVvH
- Dhr. dr. A. (Arnold) van de Laar, chirurg; NVvH
- Mevr. drs. A.L. (Anne Loes) van den Boom, chirurg; NVvH
- Dhr. dr. C.E.J. (Pim) Sloots, kinderchirurg; NVvH
- Mevr. N. (Nikki) Knijn, patholoog; NVVP
- Dhr. dr. L.P.J. (Lodewijk) Cobben, radioloog; NVvR
- Mevr. dr. M. (Monique) Maas, radioloog; NVvR

Met ondersteuning van

- Dhr. M. Griekspoor MSc., adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Verantwoording voor clusters

Leeswijzer

De verantwoording zal op de Richtlijndatabase (Richtlijndatabase.nl) bij elke geprioriteerde module die is ontwikkeld binnen dit cluster worden geplaatst. De betrokken expertiseleden, de kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de (Wkkgz) en de autoriserende partijen kunnen variëren per module.

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum:	zie tabel startpagina
Laatst beoordeeld:	zie tabel startpagina
Geplande herbeoordeling:	zie tabel startpagina
Initiatief:	Cluster GE-chirurgie

De onderstaande vijf modules zijn ontwikkeld:

Richtlijn Acute appendicitis

- Module 3.2 'Behandeling van simpele appendicitis bij volwassenen'

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Patiëntenfederatie Nederland

Richtlijn Galsteenlijden

- Module 2.2.3 'Galsteenlijden bij gewichtsverlies'

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie

- Module 3.1 'Diagnostiek bij choledocholithiasis'

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie

- Module 4.1 'Diagnostiek bij cholecystolithiasis'

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie

- Module 7 'Behandeling van acute, biliaire pancreatitis'

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Algemene gegevens

De ontwikkeling van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling cluster

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinaire cluster ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van het cluster) die betrokken zijn bij gastro-enterologische chirurgie.

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle clusterleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase. Een overzicht van de belangen van de clusterleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Clusterstuurgroep

Tabel 1. Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Boermeester	Chirurg	<ul style="list-style-type: none"> • Medisch Ethische Commissie, Amsterdam UMC, locatie AMC; • Antibiotica Commissie, Amsterdam UMC. 	<p><u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Hieronder staan de beroepsmatige relaties met bedrijfsleven vermeld waarbij eventuele financiële belangen via de AMC Research B.V. lopen, dus institutionele en geen persoonlijke gelden zijn: Skillslab instructeur en/of spreker (consultant) voor KCI/3M, Smith&Nephew, Johnson&Johnson, Gore, BD/Bard, TELABio, GDM.</p> <p><u>Persoonlijke relaties:</u> Geen.</p> <p><u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Institutionele grants van KCI/3M, Johnson&Johnson, en New Compliance.</p> <p><u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Ik maak me sterk voor een 100% evidence-based benadering van maken van aanbevelingen, volledig transparant en reproduceerbaar. Dat is mijn enige belang in deze; geen persoonlijk gewin.</p> <p><u>Overige belangen:</u></p>	Geen restricties.

			Geen.	
Toorenvliet	Chirurg	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurg, Heelkunde instituut Nederland (betaald); • Chirurg reservist, Instituut samenwerking Defensie en Relatieziekenhuizen (betaald); • Faculty GE differentianten Colorectaleanatomie cursus (betaald); • Faculty Basis Laparoscopic Skills cursus (betaald); • NVvH, Richtlijn commissie Sinus Pilonidalis (onbetaald); • Werkgroep Spiegelinformatie Diverticulitis, Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (betaald). 	<p><u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen.</p> <p><u>Persoonlijke relaties:</u> Geen.</p> <p><u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen.</p> <p><u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen.</p> <p><u>Overige belangen:</u> Geen.</p>	Geen restricties.
van Rossem	Chirurg	Geen.	<p><u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen.</p> <p><u>Persoonlijke relaties:</u> Geen.</p> <p><u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen.</p> <p><u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen.</p> <p><u>Overige belangen:</u> Geen.</p>	Geen restricties.
Faneyte	Chirurg	Geen.	<p><u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen.</p>	Geen restricties.

			<u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen. <u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen. <u>Overige belangen:</u> Geen.	
Hollmann	Anesthesioloog	<ul style="list-style-type: none"> • Executive Section Editor Pharmacology Anesthesia & Analgesia; • Editor Anesthesiology, Journal of Clinical Medicine; • Editor Frontiers in Physiology. 	<u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> ZonMw Doelmatigheid. <u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen. <u>Overige belangen:</u> Geen.	Geen restricties.
Siersema	Maag-darm-leverarts	Geen.	<u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen.	Geen restricties.

			<u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen. <u>Overige belangen:</u> Geen.	
Beets-Tan	Radioloog	Geen.	<u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen. <u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen. <u>Overige belangen:</u> Geen.	Geen restricties.
Doganer	Beleidsmedewerker Stichting Kind & Ziekenhuis	Geen.	<u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen. <u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen.	Geen restricties.

			<u>Overige belangen:</u> Geen.	
--	--	--	-----------------------------------	--

Clusterexpertisegroep

5 Tabel 2. Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Hermanides	Internist	<ul style="list-style-type: none"> • Internist bij Medisch Keurings Instituut Nederland (MKIN); • Rijbewijs keuringen als internist in opdracht van CBR, betaald door MKIN. 	<u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen. <u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen. <u>Overige belangen:</u> Geen.	Geen restricties.
Oosterhuis	Arts klinische chemie	<ul style="list-style-type: none"> • Expamed: In het kader van de uitvoering van de nieuwe wet op medische hulpmiddelen cq in vitro diagnostiek IVDR heeft de EC verschillende expert panels ingesteld. Ondergetekende maakt deel uit van het expert panel in vitro diagnostiek. Dit betreft advies met betrekking tot medische hulpmiddelen in het kader van de procedure voor 	<u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Financiering van twee lopende projecten alleen door de SKMS. Er zijn geen belangen bij de uitkomst van de projecten.	Geen restricties.

		<p>het verkrijgen van een CE markering. Dit is een betaalde functie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Morgagni BV. Deze werkzaamheden betreffen uitsluitend gesubsidieerde projecten zoals richtlijnontwikkeling voor de SKMS. Voor deze werkzaamheden wordt een vergoeding uitgekeerd. 	<p><u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen.</p> <p><u>Overige belangen:</u> Geen.</p>	
Bruil	Maag-darm-leverarts	Geen.	<p><u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen.</p> <p><u>Persoonlijke relaties:</u> Geen.</p> <p><u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen.</p> <p><u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen.</p> <p><u>Overige belangen:</u> Geen.</p>	Geen restricties.
Voermans	Maag-darm-leverarts	Geen.	<p><u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen.</p> <p><u>Persoonlijke relaties:</u> Geen.</p> <p><u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Onderzoeks financiering/ ondersteuning door:</p>	Geen restricties.

			<p>- ZonMw - Boston Scientific - Zambon Nederland</p> <p><u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen.</p> <p><u>Overige belangen:</u> Geen.</p>	
Verdonk	Maag-darm-leverarts	Geen.	<p><u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen.</p> <p><u>Persoonlijke relaties:</u> Geen.</p> <p><u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> COMBO studie.</p> <p><u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen.</p> <p><u>Overige belangen:</u> Geen.</p>	Geen restricties.
Andriessse	Arts-microbioloog	<ul style="list-style-type: none"> Onderwijsdocent infectiepreventie UMCG (betaald) 	<p><u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen.</p> <p><u>Persoonlijke relaties:</u> Geen.</p> <p><u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen.</p>	Geen restricties.

			<u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen. <u>Overige belangen:</u> Geen.	
van Mens	Medisch microbioloog	<ul style="list-style-type: none"> Lid werkgroep Richtlijnen NVMM, onbetaald. Inhoudelijk coördineren van bijdrage NVMM aan richtlijnen; Lid Commissie Wetenschap NVMM, onbetaald. Organisatie van jaarlijks NVMM/KNVM symposium. 	<u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen. <u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen. <u>Overige belangen:</u> Geen.	Geen restricties.
de Reuver	Chirurg	Geen.	<u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> ZonMw. <u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen. <u>Overige belangen:</u>	Geen restricties.

			Geen.	
van de Laar	Chirurg	Geen.	<u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen. <u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen. <u>Overige belangen:</u> Geen.	Geen restricties.
van den Boom	Chirurg	Geen.	<u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen. <u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen. <u>Overige belangen:</u> Geen.	Geen restricties.
Sloots	Kinderchirurg	Geen.	<u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen.	Geen restricties.

			<u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen. <u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen. <u>Overige belangen:</u> Geen.	
Knijn	Patholoog	Geen.	<u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen. <u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen. <u>Overige belangen:</u> Geen.	Geen restricties.
Cobben	Radioloog	Allen betaald: <ul style="list-style-type: none"> • Werkzaam als interventie radioloog in HMC, locatie Westeinde, Bronovo en Antoniushove; • Werkzaam als radioloog in HMC, locatie Westeinde, Bronovo en Antoniushove; 	<u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen.	Geen restricties.

		<ul style="list-style-type: none"> • Werkzaam als radioloog in DC-klinieken Voorschoten, Den Haag, Rotterdam en Schiedam; • Werkzaam als radioloog op locatie bij huisartsen via Pluhz. 	<u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen. <u>Overige belangen:</u> Geen.	
Maas	Radioloog	<ul style="list-style-type: none"> • Zitting in richtlijncommissie Colorectaal carcinoom (onkostenvergoeding); • Redacteur radiologisch nascholingsblad 'Imago' (onkostenvergoeding en royalties) 	<u>Persoonlijke financiële belangen:</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties:</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek:</u> Geen. <u>Intellectuele belangen en reputatie:</u> Geen. <u>Overige belangen:</u> Geen.	Geen restricties.

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door de participatie van Stichting Kind & Ziekenhuis in de stuurgroep. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptmodule is tevens te commentaar voorgelegd aan alle patiëntenorganisaties in de stuur- en expertisegroep. De eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Wkkgz & Kwalitatieve raming van mogelijke substantiële financiële gevolgen

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

Bij de richtlijnmodule is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het stroomschema).

Uit de kwalitatieve raming blijkt dat er [waarschijnlijk geen/ mogelijk] substantiële financiële gevolgen zijn, zie onderstaande tabel.

Tabel 3. Uitkomsten kwalitatieve raming

Module	Uitkomst raming	Toelichting
<u>Module 3.2</u> <u>'Behandeling van</u> <u>simpele appendicitis</u> <u>bij volwassenen'</u>	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5.000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
<u>Module 2.2.3</u> <u>'Galsteenlijden bij</u> <u>gewichtsverlies'</u>	Geen financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) breed toepasbaar zijn (5.000-40.000 patiënten), volgt ook uit de toetsing dat het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.
<u>Module 3.1</u> <u>'Diagnostiek bij</u> <u>choledocholithiasis'</u>	Geen financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) breed toepasbaar zijn (5.000-40.000 patiënten), volgt ook uit de toetsing dat het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.
<u>Module 4.1</u> <u>'Diagnostiek bij</u> <u>cholecystolithiasis'</u> <u>Module 7 'Behandeling</u> <u>van acute, biliaire</u> <u>pancreatitis'</u>	Geen financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) breed toepasbaar zijn (5.000-40.000 patiënten), volgt ook uit de toetsing dat het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.

Module 7 'Behandeling van acute, biliaire pancreatitis'	Geen financiële gevolgen	Hoewel uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) breed toepasbaar zijn (5.000-40.000 patiënten), volgt ook uit de toetsing dat het geen nieuwe manier van zorgverlening of andere organisatie van zorgverlening betreft. Er worden daarom geen substantiële financiële gevolgen verwacht.

De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Need-for-update, prioritering en uitgangsvragen

Tijdens de need-for-update fase (September, 2021) inventariseerde het cluster de geldigheid van de modules binnen het cluster. Naast de partijen die deelnemen aan de stuur- en expertisegroep zijn hier ook andere stakeholders voor benaderd, zie onderstaande tabel.

Tabel 4. Partijen need-for-update

Partijen need-for-update		
Nederlands Huisartsen Genootschap	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen	Patiëntenfederatie Nederland	Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland	Nederlandse Associatie Physician Assistants	Zorginstituut Nederland
Zelfstandige Klinieken Nederland	Zorgverzekeraars Nederland	

Per module is aangegeven of deze geldig is, kan worden samengevoegd met een andere module, obsoleet is en kan vervallen of niet meer geldig is en moet worden herzien. Ook was er de mogelijkheid om nieuwe onderwerpen voor modules aan te dragen die aansluiten bij één (of meerdere) richtlijn(en) behorend tot het cluster. De modules die uit de need-for-update naar voren kwamen zijn besproken en geprioriteerd door leden van de stuur- en expertisegroep.

Voor de geprioriteerde modules zijn door de het cluster concept-uitgangsvragen herzien of opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde het cluster welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. Het cluster waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde het cluster tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende

studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd zo nodig gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

Tabel 5. Gradaties voor de kwaliteit van wetenschappelijk bewijs

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-

decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door het cluster wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. Het cluster heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Tabel 6. Sterkte van de aanbevelingen

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

Bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd ter commentaar voorgelegd aan alle partijen die benaderd zijn voor de need-for-update fase. De commentaren werden verzameld en besproken met het cluster. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld

door het cluster. De definitieve richtlijnmodule werd voorgelegd ter autorisatie aan de partijen die beschreven staan onder het kopje geldigheid en onderhoud (zie verantwoording).

Literatuur

- Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnen database.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Startpagina richtlijn Acute appendicitis

Deze richtlijn valt onder het cluster gastro-enterologische chirurgie (GE-chirurgie).

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn geeft een leidraad voor wat volgens de huidige maatstaven de beste diagnostiek en behandeling is bij patiënten met een acute appendicitis. Er zijn verschillende behandelstrategieën beschreven in geval van simpele en complexe appendicitis.

In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Welke onderzoeken worden aanbevolen bij patiënten met (een verdenking op) acute appendicitis?
- De mogelijke behandelingen van appendicitis.
- Chirurgisch technische aspecten (laparoscopie of open, verzorging appendix stomp, spoelen tijdens de operatie).
- Behandeling met antibiotica na de operatie.
- Het nut van het histologisch laten nakijken van een verwijderde appendix.
- Blindedarmontsteking tijdens de zwangerschap of bij kinderen.
- De toegevoegde waarde van het raadplegen van een gynaecoloog.
- De organisatie van de zorg.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met acute appendicitis, zowel bij kinderen als bij volwassenen.

Voor patiënten

Acute appendicitis is de medische term voor blindedarmontsteking. Omdat een ontsteking van de blindedarm meestal vrij plotseling ontstaat, wordt het vaak acute blindedarmontsteking genoemd. Er zijn verschillende oorzaken voor een blindedarmontsteking, meestal is sprake van een verstopping van de binnenkant. De meest voorkomende klacht die optreedt is plotseling beginnende buikpijn, de pijn kan rond de navel beginnen en 'afzakken' naar rechtsonder in de buik. Vaak is er gebrek aan eetlust en kan er temperatuurverhoging zijn. De kans om een blindedarmontsteking in het leven te krijgen is tussen de zeven en negen procent, het komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.

Meer informatie over blindedarmontsteking is te vinden op www.thuisarts.nl.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH). De richtlijn is in 2010 opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de kinderchirurgen, chirurgen, kinderartsen, gynaecologen, radiologen en klinisch chemici. In 2019 is het merendeel van de modules herzien, behalve voor de modules waarvan de aanbevelingen nog steeds aansluiten bij de huidige wetenschappelijke inzichten. De richtlijn is herzien door een multidisciplinaire richtlijnwerkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Spoedeisende Hulpartsen, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, en de Patiëntenfederatie Nederland. Vanaf 2021 wordt de richtlijn modulair herzien door het cluster 'GE-chirurgie'. Bij de 'samenstelling van het cluster' kunt u lezen welke organisaties hebben deelgenomen aan het cluster. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door participatie van 'Stichting Kind & Ziekenhuis'. Bij de verantwoording kunt u lezen welke organisaties aan de modules hebben meegewerkt. De procesmatige en methodologische ondersteuning is geleverd door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Modulair onderhoud

De richtlijnen in het cluster 'GE-chirurgie' worden modulair onderhouden. Onder de 'samenstelling van het cluster' (zie verantwoording) staat beschreven welke organisatie deelnemen aan het cluster. Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u [hier](#).

Tabel 1. Onderhoudsplan van de richtlijn

Richtlijnmodule	Geautoriseerd in	Laatst beoordeeld in ¹	Geplande herbeoordeling ²	Wijzigingen meest recente versie
1. Startpagina – Acute appendicitis	Volgt	01-04-2024	01-04-2025	Geüpdatet
2. Diagnostische strategie				N.v.t.
2.1 Diagnostische strategie bij kinderen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
2.2 Diagnostische strategie bij volwassenen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
2.3 Diagnostische strategie bij zwangere vrouwen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
3.1 Behandeling van simpele appendicitis bij kinderen en zwangere vrouwen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	De module ‘behandeling van simpele appendicitis’ bestond uit drie deelvragen/PICO’s: <ol style="list-style-type: none"> 1. Welke behandeling heeft de voorkeur bij kinderen met acute simpele appendicitis? 2. Welke behandeling heeft de voorkeur bij patiënten volwassenen met acute simpele appendicitis? 3. Welke behandeling heeft de voorkeur bij zwangere vrouwen met acute simpele appendicitis?

¹ Jaartal waarin de richtlijnmodule is meegenomen in de need-for-update.

² Jaartal waarin de richtlijnmodule weer moet worden meegenomen in de need-for-update.

				In de 1 ^e cyclus van het cluster GE-chirurgie is alleen deelvraag/PICO 2 van een update voorzien. De naam van de huidige module is gewijzigd naar 'Behandeling van simpele appendicitis bij kinderen en zwangere vrouwen' en er is daarnaast een aparte submodule toegevoegd aan de richtlijndatabase met de naam 'Behandeling van simpele appendicitis bij volwassenen'.
3.2 Behandeling van simpele appendicitis bij volwassenen	Volgt	01-04-2024	01-04-2025	Geüpdatet en als aparte submodule toegevoegd aan de richtlijn met de naam 'Behandeling van simpele appendicitis bij volwassenen' 1 ^e cyclus cluster GE-chirurgie.
4. Operatietechniek bij een appendectomie	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
5. Verzorging van de appendix stomp	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
6. Wel of niet zuigen en/of spoelen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
7. Appendix in situ laten indien sana bij laparoscopie	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
8. Antibiotica bij acute appendicitis	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
8.1 Antibioticaprofylaxe	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.

8.2 Postoperatieve antibiotica duur	01-07-2019	2023	01-04-2024	N.v.t.
9. Beleid bij appendiculair 'infiltraat' bij volwassenen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
10. Appendectomie à froid	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
10.1 Volwassenen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
10.2 Kinderen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
11. Intra-abdominaal abces	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
11.1 Volwassenen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
11.2 Kinderen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
12. Standaard histopathologisch onderzoek appendix	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
13. Uitstellen van een appendectomie voor acute appendicitis	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
14. Centralisatie van zorg bij acute appendicitis	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
14.1 Zorg bij kinderen met acute appendicitis	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
14.2 Zorg bij zwangere vrouwen met acute appendicitis	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.

15. Gynaecologisch consult bij acute appendicitis	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
---	------------	------------	------------	--------

Richtlijn Acute appendicitis

Module 3. Behandeling van simpele appendicitis bij volwassenen

Uitgangsvraag

Welke behandeling heeft de voorkeur bij volwassen patiënten die zich presenteren met acute simpele appendicitis?

Inleiding

Appendicitis kan zich presenteren als simpele en complexe appendicitis. Simpele appendicitis wordt gedefinieerd als flegmoneuze appendicitis zonder necrose of perforatie, ook wel "ongecompliceerd" genoemd. Een complexe appendicitis omvat een gangreneuze ontsteking danwel een perforatie van de appendix of een appendicitis met een abces (Bhangu, 2015). Hoewel chirurgie de standaardbehandeling is, ongeacht de presentatie, laten meerdere studies zien dat niet-operatieve opties kunnen worden toegepast bij simpele appendicitis (Livingston, 2011; Wagner, 2018). Een appendectomie is wereldwijd één van de meest uitgevoerde operatieve behandelingen, elke operatie gaat gepaard met risico's en complicaties, zoals onder andere postoperatieve infecties (Margenthaler, 2003; Sammakorpi, 2018). In deze module wordt de effectiviteit en veiligheid van een niet-operatieve behandeling versus appendectomie voor acute simpele appendicitis bij volwassenen onderzocht. Er werd specifiek gekeken of de conservatieve behandeling toegevoegd kan worden aan het behandelpalet voor een simpele acute appendicitis.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the (un)beneficial effects of conservative treatment using intravenous antibiotics in comparison with appendectomy in adult patients with acute, uncomplicated appendicitis?

PICO 1

- P:** Adult patients with acute, uncomplicated appendicitis.
- I:** Conservative treatment using (intravenous) antibiotics.
- C:** Appendectomy.
- O:** Appendectomy rate, complications, readmissions, length of hospital stay, quality of life, and days missed from work due to sickness.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered complications as a critical outcome measure for decision making; recurrence, readmissions, length of hospital stay, quality of life, days missed from work due to sickness, and the appendectomy rate (short and long term) were considered as important outcome measures.

The guideline development group defined a relative risk (RR) for dichotomous outcomes of <0.80 and >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference, this applies to both predefined outcomes.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the **22th of August 2022**. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in **440** hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials (RCTs) describing the effect of conservative treatment, using antibiotics versus appendectomy in adult patients aged 18 years and older presenting with acute uncomplicated appendicitis. Thirty-six studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full texts, 33 were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Results

One systematic review including eight relevant RCTs and two individual RCTs were included in the analysis of the literature. From the eight studies in the systematic review, one study was additionally excluded for the purpose of this guideline as Hansson (2009) described a quasi-randomized trial.

Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

De Almeida Leite (2022) conducted a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials evaluating the efficacy of nonoperative, antibiotic versus operative management of acute uncomplicated appendicitis in adult patients. There were no exclusions based on sex. Non-randomized or quasi-randomized clinical trials, patients presenting with complicated appendicitis (perforation, abscess, or peritonitis), hemodynamically unstable patients (ie, those with shock or septic shock), pediatric patients, and patients with appendicoliths were excluded. The types of interventions compared were conservative (oral, intramuscular, intravenous, or combined antibiotic treatment) versus operative treatment (appendectomy). The trials were conducted between 1995 and 2021, the last search was performed until December 2021.

The seven trials describe 2988 patients which were randomized to conservative treatment (antibiotics, n=1411) or surgical treatment (appendectomy, n=1577). Most studies described a follow-up of one year. For conservative treatment, different types of antibiotics and schedules were prescribed, a detailed description is presented in table 1. In addition, different definitions of outcome were used across studies.

Table 1. Description of conservative treatment paradigms in De Almeida (2022)

Study	Intravenous antibiotics	Duration	Oral antibiotics	Duration
Eriksson, 1995	Cefotaxim 2g two times per day plus tinidazol 800mg once per day	2 days	Ofloxacin 200mg plus tinidazol 500mg two times per day	8 days
Styrud, 2006	Cefotaxim 2g two times per day plus tinidazol 800mg per day	2 days	Ofloxacin 200mg plus tinidazol 500mg two times per day	10 days
Vons, 2011	Amoxicilline-clavulaanzuur 3–4g per day in patients with nausea or patients who were vomiting	8-15 days	Amoxicillin-clavulanate 34g once per day	8-15 days
Salminen, 2015	Ertapenem 1g per day	3 days	Levofloxacin 500mg once per day plus metronidazol 500mg three times per day	7 days
Ceresoli, 2019	Ertapenem 1g per day	3 days	Amoxicillin- clavulanate 1g 3x per day	5 days
CODA Collaborative, 2020	Formulation (not specified)	At least 1 day	Formulation (not specified)	10 days
O'Leary, 2021	Co-amoxiclav, 1.2g three times per day	Clinical improvement	Co-amoxiclav 625mg three times per day	5 days

The randomized controlled pilot trial of **Talan (2017)** investigated the effect of initial antibiotic treatment in comparison with an appendectomy in patients with uncomplicated appendicitis. In total, 30 patients were included and randomly assigned to either antibiotic treatment (n=16) or appendectomy (n=14). Antibiotic treatment contained 300 mg capsules of cefdinir twice daily for adults and children older than thirteen years and seven mg/kg twice daily, maximum 300 mg/dose for children aged five to twelve years. The dose of metronidazole was as follows: for adults and children older than thirteen years, 500-mg tablets three times daily; and for children aged five to twelve years, 10 mg/kg three times daily, maximum 500 mg/dose. The maximum length of follow-up was one year. The reported outcomes in Talan (2017) were complications, appendectomy rate, quality of life, days missed from work due sickness, and length of hospital stay.

The randomized controlled trial of **Sippola (2020)** aimed to compare antibiotic therapy and appendectomy for treating uncomplicated acute appendicitis. In total, 530 participants, aged between eighteen and 60 years of age, were included and randomized to either antibiotic treatment with intravenous ertapenem (one gram, once daily) for three days followed by seven days of oral levofloxacin (500 milligram, three times per day) or open appendectomy. The CT-criteria for acute appendicitis included an appendiceal diameter exceeding six millimeter with wall thickening accompanied with at least one of the following features: abnormal contrast enhancement of the appendiceal wall, inflammatory edema, or fluid collections around the appendix. The maximum length of follow-up was seven years. The reported outcome in Sippola (2020) was the appendectomy rate.

The randomized controlled trial of **Salminen (2018)** investigated the late recurrence rate of appendicitis after antibiotic therapy for the treatment of uncomplicated acute appendicitis. In total, 530 participants were included and randomly assigned to either antibiotic treatment (n=257) or appendectomy (n=273). Antibiotic treatment consisted of intravenous ertapenem sodium (1 gram per day) for three days, followed by seven days of oral levofloxacin (500 milligram once daily) and metronidazole (500 milligram, three times per day). The maximum length of follow-up was five years. The reported outcomes in Salminen (2018) were the appendectomy rate and complications at five years follow-up.

Results

The inclusion criteria of the RCTs differed on many points. For example, in the Salminen trial patients with a faecolith were excluded, and included only patients with imaging-confirmed uncomplicated appendicitis. The CODA trial pragmatically included all patients with acute appendicitis but not by definition uncomplicated appendicitis; CODA only excluded patients with sepsis.

Complications (critical)

Complications within one year follow-up were reported in eight trials (Ceresoli, 2019; CODA Collaborative, 2020; CODA Collaborative, 2021; Eriksson, 1995; Salminen, 2015; Styrud, 2006; Talan, 2017; Vons, 2011). The results were pooled in a meta-analysis (figure 1). The pooled complication rate in the conservative group was 57/1905 (3.0%), compared to 60/1890 (3.2%) in the appendectomy group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 0.94 (95% CI 0.54 to 1.64), in favor of the conservative treatment group. This was considered as a clinically relevant but not statistically significant difference.

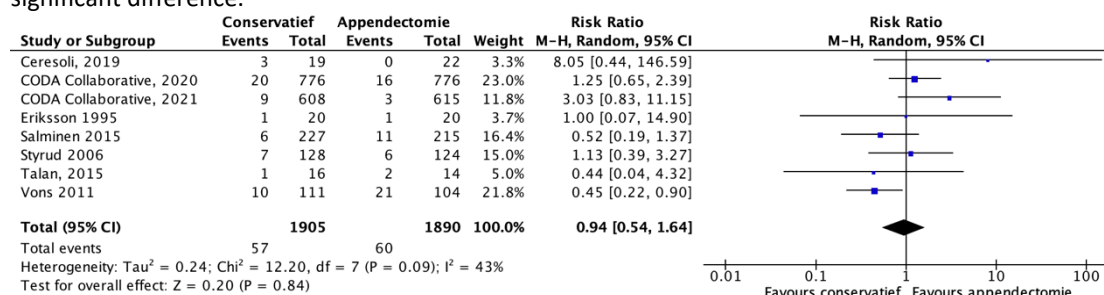


Figure 1. Forest plot showing the comparison between conservative treatment and appendectomy for complications in adult patients with acute, uncomplicated appendicitis. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity

Ceresoli (2019) reported long-term negative outcomes within one year and defined complications as intervention due to bowel occlusion or intraperitoneal abscess, bowel occlusion longer than 48 hours, incisional hernia or wound dehiscence for the surgical arm.

Complications in the **CODA Collaborative (2020)** trial in the conservative treatment group were antibiotic reactions (n=1), unplanned admissions to the ICU (n=4), acute renal failures requiring dialysis (n=1), pulmonary embolism requiring therapy (n=1), septic shock requiring pressors (n=1), and

hospitalizations other than for treatment of appendicitis (n=19). Complications in the appendectomy group were bleedings (n=1) and hospitalization other than for treatment of appendicitis (n=19).

Salminen (2015) reported the overall complication rate. There were 24 surgical site infections (one organ space, four deep incisional, and nineteen superficial). Four of the five patients in the surgical group with more severe infections had delayed healing of the incision and one patient had persistent incisional pain noted at the two month follow-up.

Styrud (2006) reported complications after surgery, of which most of the complications were wound infections. A specific description of all complications was not reported.

The **CODA (2021)** trial reported NSQIP-defined complications between 31 days and one year.

Long term complications

Salminen (2018) reported long term complications at five years follow-up and was therefore excluded from the meta-analysis showing complications within one year. The complications rate at five years follow-up in the conservative group was 16/246 (6.5%), compared to 60/246 (24.4%) in the appendectomy group. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 0.10 (95% CI 0.04 to 0.23), in favor of the conservative treatment group. In the appendectomy group, two complications were severe requiring a reoperation under general anesthesia (one hernioplasty and one laparoscopic adhesiolysis); all other patients in both study groups had less-severe complications, but were not further specified. This was considered as a clinically relevant difference.

Readmissions (skewed for conservative step-up approach)

Readmission was reported in four trials (Ceresoli, 2019; CODA Collaborative, 2020; Eriksson, 1995; Salminen, 2015). The results were pooled in a meta-analysis. The pooled readmissions rate in the conservative group was 167/1072 (15.6%), compared to 36/1091 (3.3%) in the appendectomy group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 4.58 (95% CI 3.24 to 6.48), a statistically significant and clinically relevant difference.

However, importantly, in these trials the outcome variable ‘readmissions’ is not a reliable surrogate for complications or a longer recovery in the conservative group, as the trials do not list separate data on readmission for complications versus readmission for delayed appendectomy, the latter applying for the minority of patients as part of the conservative step-up strategy.

Length of hospital stay (important)

Seven included trials in De Almeida Leite (2022) and one additional trial (Talan, 2017) reported the length of hospital stay (in days) at one year follow-up (Ceresoli, 2019; CODA collaborative, 2020; Eriksson, 1995; O’Leary, 2021; Salminen, 2015; Styrud, 2006; Vons, 2011). Most studies reported the mean (SD) length of hospital stay and were pooled in a meta-analysis (figure 3). Talan (2017) reported the median (IQR) length of hospital stay and was therefore reported separately. The pooled mean difference (MD) between the conservative group (n=1411) and appendectomy group (n=1423) for length of hospital stay was 0.18 days (95% CI -0.09 to 0.46), no clinically relevant difference, with a shorter length of hospital stay in the appendectomy group.

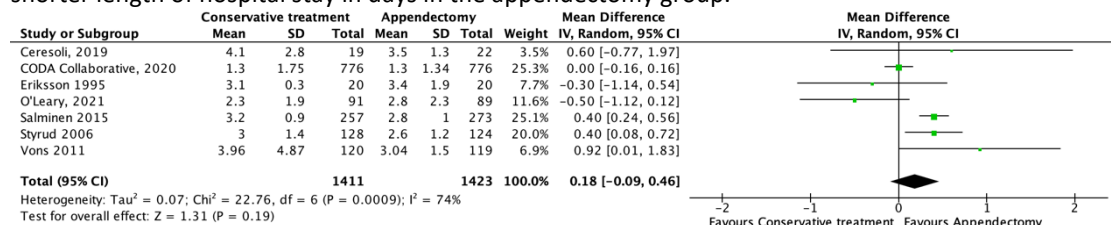


Figure 3. Forest plot showing the comparison between conservative treatment and appendectomy for the length of hospital stay in adult patients with acute, uncomplicated appendicitis. Pooled mean difference, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity

Talan (2017) reported the total median (IQR) time in the hospital in hours. The median (IQR) length of hospital stay in the conservative group (n=16) was 16.2 (14.2 to 34.3) hours, compared to 42.1 (28.8

to 65.0) hours in the appendectomy group (n=14). This was considered as a clinically relevant difference.

Salminen (2018) also reported the length of hospital stay (both primary hospitalization and all additional hospital stays) at three, five, and ten years follow-up, but reported the median (95% CI) length of hospital stay. The median (IQR) length of hospital stay in the appendectomy group was 3 (95% CI 3 to 3) days, compared to 3 (95% CI 3 to 3) days in the conservative group. This was not considered as a clinically relevant difference.

Quality of life (important)

Quality of life was determined by the EQ-5D and reported in two trials (CODA Collaborative, 2020; O’Leary, 2021) and in one additional trial (Talan, 2017). The results of the CODA Collaborative (2020) and O’Leary (2021) were pooled in a meta-analysis (figure 4). Talan (2017) reported the median (IQR) SF-12 score and was reported separately. The mean difference (MD) between the conservative group (n=861) and the appendectomy group (n=865) was -0.00 (95% CI -0.04 to 0.03), no clinically relevant difference in quality of life between groups.

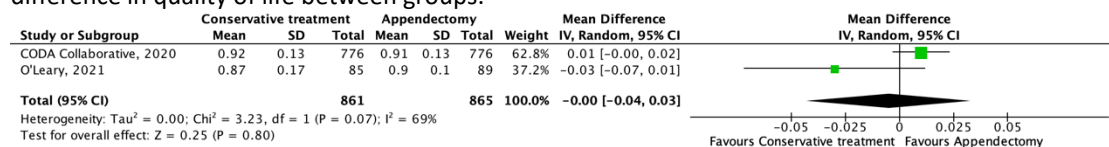


Figure 4. Forest plot showing the comparison between conservative treatment and appendectomy for quality of life in adult patients with acute, uncomplicated appendicitis. Pooled std. mean difference, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity

The median (IQR) SF-12 score in Talan (2017) for the physical component at one month follow-up in the conservative group was 54 (52 to 58) points, compared to 44 (36 to 51) points in the appendectomy group. This was considered as a clinically relevant difference.

The median (IQR) SF-12 score in Talan (2017) for the mental component at one month follow-up in the conservative group was 55 (49 to 57) points, compared to 56 (43 to 58) points in the appendectomy group. This was considered as a clinically relevant difference.

Days missed from work due to sickness (important)

In total, three studies reported the number of days missed from work due to sickness (CODA Collaborative, 2020; O’Leary, 2021; Salminen, 2015). Due to the heterogeneity in reported outcome and statistics, it was not possible to pool the data. Therefore, we describe the results from the different studies separately.

The CODA Collaborative (2020) reported on the total number of days missed from work within 90 days. The mean (SD) number of days missed work in the conservative group (n=478) was 5.26 (23.2862) days versus 8.73 days (23.2862) in the surgical group (n=473). The authors computed the data and calculated a mean difference (MD) of -3.47 (95%CI -6.43 to -0.51), a clinically relevant difference favoring the conservative group.

Ceresoli (2019) analyzed the total number of sick leave days. The mean (SD) number of sick leave days was 8.5 (7.9) in the conservative group (n=19) versus 11.4 (5.3) in the surgical group (n=22). This resulted in a mean difference (MD) of -2.90 (95%CI -7.09 to 1.29) days, no clinically relevant difference between the groups.

O’leary (2021) analyzed the accumulated 12-month sickness days. The mean (SD) 12-month sickness days was 0.5 (1.9207) days in the conservative group (n=91) versus 0.05 (0.2374) days in the surgical group. Resulting in a mean difference (MD) of 0.45 days (95% CI 0.05 to 0.85), no clinically relevant difference between the groups.

Appendectomy rate

Appendectomy rates were reported in all seven trials (Ceresoli, 2019; CODA Collaborative, 2020; Eriksson, 1995; O’Leary, 2021; Salminen, 2015; Styruud, 2006; Vons, 2011). The outcome of the

number of appendectomies corresponds to the control intervention of this guideline and therefore, the number of appendectomies in the control group automatically reaches 100%. Therefore, the number of patients who underwent an appendectomy within one year follow-up after initial conservative treatment are reported descriptively. If available, we also presented the long term follow-up results for the number of patients who needed appendectomy after initial conservative treatment (table 2).

Table 2: Appendectomy rate within 90 days, one year, one and five years and more than five years after initial conservative treatment of acute, uncomplicated appendicitis

Author (year of publication)	Appendectomy rate within 90 days after initial conservative treatment
CODA Collaborative (2020)	212/776 (27.3%)
Talan (2017)	0/16 (0%)
Author (year of publication)	Appendectomy rate within one year after initial conservative treatment
Ceresoli (2019)	3/19 (15.8%)
CODA Collaborative (2021)	40.0% (exact numbers not reported)
Eriksson (1995)	7/20 (35.0%)
O'Leary (2021)	23/91 (25.3%)
Salminen (2015)	70/256 (27.3%)
Styrud (2006)	16/128 (12.5%)
Vons (2011)	44/120 (36.7%)
Author (year of publication)	Appendectomy rate between up to five years after initial conservative treatment
Salminen (2018)	
Two years	87/256 (34%)
Three years	90/256 (35.2%)
Four years	95/256 (37.1%)
Five years	100/256 (39.1%)
CODA Collaborative (2021)	
Two years	46.0% (exact numbers not reported)
Three years	49.0% (exact number not reported)
Four years	49.0% (exact numbers not reported)
Author (year of publication)	Appendectomy rate after five years follow-up after initial conservative treatment
Sippola (2020)	81/206 (39.3%)

Level of evidence of the literature

Complications (critical)

The level of evidence regarding the outcome complications was derived from randomized controlled trials and therefore started **high**. The level of evidence was downgraded by two levels because of the wide confidence interval crossing both boundaries of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as **low**.

Readmissions (important)

The level of evidence regarding the outcome readmission was derived from randomized controlled trials and therefore started **high**. The level of evidence was downgraded by one level because of the small number of events (imprecision, -1). The level of evidence was considered as **moderate**.

Length of hospital stay (important)

The level of evidence regarding the outcome length of hospital stay was derived from randomized controlled trials and therefore started **high**. The level of evidence was downgraded by two levels because of the small number of events, and the wide confidence interval crossing the lower and upper boundaries of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as **low**.

Quality of life (important)

The level of evidence regarding the quality of life was derived from randomized controlled trials and therefore started **high**. The level of evidence was downgraded by three levels because of a lack of blinding (risk of bias, -1), the small number of participants (imprecision, -2). The level of evidence was considered as **very low**.

Days missed from work due to sickness (important)

The level of evidence regarding the outcome days missed from work due to sickness was derived from randomized controlled trials and therefore started **high**. The level of evidence was downgraded by three levels because of the heterogeneity in reported outcomes (-1), which resulted in low statistical power due to individual study analyses (-1), and the wide confidence intervals (imprecision, -1). The level of evidence was considered as **very low**.

Appendectomy rate

Due to the fact that the outcome is similar to the control intervention and could only be represented descriptively, it was not possible to grade the literature for the appendectomy rate between conservative treatment and treatment with appendectomy in patients with acute, uncomplicated appendicitis.

Conclusions

Complications (critical)

Low GRADE	<p>There seems to be no difference in complications between adult patients who were conservatively treated versus patients who underwent appendectomy for acute, uncomplicated appendicitis.</p> <p><i>Source: Ceresoli, 2019; CODA Collaborative, 2020; CODA Collaborative, 2021; Eriksson, 1995; Salminen, 2015; Styruud, 2006; Talan, 2017; Vons, 2011</i></p>
------------------	---

Readmission (skewed by conservative step-up approach)

Moderate GRADE	<p>Conservative treatment is associated with an increase in readmission rate compared to appendectomy in adult patients with acute, uncomplicated appendicitis but readmission for appendectomy after conservative treatment as part of a step-up approach is not registered separately.</p> <p><i>Source: Ceresoli, 2019; CODA Collaborative, 2020; Eriksson, 1995; Salminen, 2015</i></p>
-----------------------	---

Length of hospital stay (important)

Low GRADE	<p>There seems to be no difference in length of hospital stay between adult patients who were conservatively treated versus patients who underwent appendectomy for acute, uncomplicated appendicitis.</p> <p><i>Source: Ceresoli, 2019; CODA collaborative, 2020; Eriksson, 1995; O’Leary, 2021; Salminen, 2015; Salminen (2018); Styruud, 2006; Talan, 2017; Vons, 2011</i></p>
------------------	---

Quality of life (important)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of conservative treatment on quality of life in comparison with adult patients who underwent appendectomy for acute, uncomplicated appendicitis.</p> <p><i>Sources: CODA Collaborative, 2020; O’leary, 2021; Talan, 2017.</i></p>
-----------------------	--

Days missed from work due to sickness (important)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of conservative treatment on the number of days missed from work due to sickness in comparison with adult patients who underwent appendectomy for acute, uncomplicated appendicitis.</p> <p><i>Sources: CODA Collaborative, 2020; Ceresoli, 2019; O'leary, 2021</i></p>
---------------------------	--

Appendectomy rate

No GRADE	<p>it was not possible to conclude the predefined outcome appendectomy rate in adult patients with acute, uncomplicated appendicitis. Appendectomy rate depends on patient selection for conservative treatment.</p> <p><i>Source: Ceresoli, 2019; CODA Collaborative, 2020; Eriksson, 1995; O'Leary, 2021; Salminen, 2015; Salminen, 2018; Sippola, 2020; Styrud, 2006; Vons, 2011.</i></p>
---------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de uitkomsten van conservatieve behandeling in vergelijking met appendectomie bij volwassen patiënten met acute, simpele appendicitis. Het aantal complicaties werd als cruciale uitkomstmaat gedefinieerd.

Appendicitis kan zich presenteren als simpele en complexe appendicitis. Simpele appendicitis wordt gedefinieerd als flegmoneuze appendicitis zonder necrose of perforatie, ook wel "ongecompliceerd" genoemd. Een complexe appendicitis omvat een gangreneuze ontsteking danwel een perforatie van de appendix of een appendicitis met een abces (Bhangu, 2015).

Deze variant is weinig progressief en mogelijk reversibel (Bhangu, 2015). Ondanks de lage bewijskracht lijkt het aantal complicaties niet te verschillen tussen volwassen patiënten die operatief of conservatief worden behandeld. Er is tevens gekeken naar het aantal patiënten dat na initiële conservatieve behandeling alsnog binnen een jaar of later een appendectomie moest ondergaan, vanwege het terugkeren van een appendicitis na een initieel ingezette conservatieve behandeling. Het percentage patiënten dat in eerste instantie conservatief werd behandeld en binnen een jaar alsnog een appendectomie moest ondergaan varieerde in de geïncludeerde studies tussen de 12.5% en 35.0%. In deze module werd een conservatieve behandeling vergeleken met behandeling middels een appendectomie, waardoor het aantal patiënten dat een appendectomieën onderging in de controlegroep automatisch 100% betrof. Hierdoor was het niet mogelijk om de literatuur te graderen en een GRADE-conclusie op te stellen.

In deze aanbeveling is een recidief of persisterende appendicitis waarvoor een appendectomie verricht moet worden niet als complicatie meegenomen. De conservatieve behandeling van een appendicitis wordt als een step-up behandeling gezien, waarbij in 12.5 tot 35.0% na een jaar alsnog een appendectomie uitgevoerd moet worden, afhankelijk van patiënt selectie. Bij patiënten met een appendicoliet heeft namelijk een conservatieve behandeling minder kans van slagen (50%) en diverse trials hebben deze patiënten niet uitgesloten van deelname.

Een appendicoliet (faecoliet) in de appendix, gezien op beeldvorming, is bij volwassenen geassocieerd met een hoge kans op het falen van conservatieve therapie en een hogere recidief kans (CODA collaborative, 2021; Mahida, 2016; Tanaka, 2015; Vons, 2011). Het lijkt dat deze groep minder geschikt is voor conservatieve therapie.

Op basis van de huidige literatuur kan, met een redelijke bewijskracht, worden gesteld dat een appendectomie bij volwassen patiënten met een simpele appendicitis leidt tot minder kans op heropnames. Kwaliteit van leven, gemeten van de EQ-5D, lijkt niet te verschillen tussen beide groepen, hoewel de bewijskracht voor kwaliteit van leven op 'zeer laag' werd gegradeerd. Verder zien we dat volwassen patiënten die conservatief behandeld zijn minder verzuim van werk ziektedagen lijken te hebben dan volwassen patiënten die werden behandeld middels appendectomie, maar ook hier is de bewijskracht zeer laag, wat inhoudt dat de literatuur zeer onzeker is en het gevonden effect mogelijk niet het werkelijke effect goed weerspiegelt. Wel lagen beide groepen even lang opgenomen

in het ziekenhuis tijdens de behandeling van de appendicitis. Let wel, vanwege de grote heterogeniteit in gerapporteerde uitkomsten is de bewijskracht voor zowel de kwaliteit van leven als het aantal ziektedagen zeer laag, waardoor de resultaten hiervan met grote voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te worden. Gezien het ontbreken van onderzoek met voldoende bewijskracht om een uitspraak te doen over complicaties, opnameduur en kwaliteit van leven en ziekteverzuim tussen de verschillende behandelingen blijft operatieve behandeling tot op heden de gouden standaard.

Eén op één vergelijken van conservatieve therapie met een appendectomie is lastig; beide behandelingen brengen enerzijds risico's en anderzijds voordelen met zich mee. De kans op recidief na een appendectomie is praktisch nihil wat het lastig vergelijkbaar maakt met conservatieve therapie. Daar staat tegenover dat patiënten die operatief worden behandeld, ondanks dat de literatuur in deze module onzeker is over het effect van een operatieve behandeling op het aantal complicaties, in z'n algemeenheid worden blootgesteld aan de risico's die anesthesie en chirurgie met zich meebrengen, evenals de kans op algemene bijwerkingen na een operatieve behandeling. Aan de andere kant worden de risico's die een toegenomen consumptie van antibiotica met zich meebrengt niet meegenomen in deze overweging, enerzijds omdat dit (nog) niet bekend is, anderzijds omdat dit niet gemeten is zoals bijwerkingen (adverse events) van de specifieke antibioticakuur. Een voorkeur voor één van beide behandelingen lijkt dan ook afhankelijk van de weging van de secundaire voor- en nadelen, welke moeten worden afgewogen aan de hand van individuele voorkeuren van de patiënt.

Inherent aan het conservatief behandelen van een appendicitis is dat er geen weefsel wordt verkregen voor histopathologisch onderzoek. Dit zou kunnen leiden tot het missen van een maligniteit in de appendix. Echter, in een recent gepubliceerd onderzoek van de Jonge (2023) werd onderzocht of het niet-routinematig uitvoeren van histopathologisch onderzoek leidt tot het missen van een maligniteit in de appendix. Uit de resultaten bleek dat een neoplasma van de appendix met klinische gevolgen zou zijn gemist in 22/4966 (0,4%) patiënten. In 5/22 (22,7%) patiënten werd restziekte volledig geresecteerd tijdens aanvullende operatieve behandeling. Dit zou betekenen dat in 1,01 op de 1000 patiënten (bovengrens 95% BI 1,61:1000) een neoplasma van de appendix met klinische gevolgen voor de patiënt gemist zou worden. Daarentegen zouden 10/22 (4,5%) van de patiënten niet zijn blootgesteld aan potentiële schade als gevolg van aanvullende resecties zonder duidelijk voordeel, terwijl de gevolgen noch gunstig of schadelijk waren in de resterende 7/22 (3,2%) van de patiënten. De Jonge (2023) concludeert daarmee dat selectief histopathologisch onderzoek na appendectomie voor het vermoeden op een appendicitis uit oncologisch oogpunt veilig is en mogelijk resulteert in een vermindering van de werklust van pathologen, minder kosten met zich meebrengt en leidt tot minder onnodige resecties zonder een duidelijk voordeel. Echter, het is nog onduidelijk hoe en of patiënten met een onderliggende maligniteit zouden reageren op conservatieve behandeling met antibiotica of dat preoperatieve diagnostiek al zal leiden tot exclusie van patiënten voor conservatieve behandeling.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De keuze van de behandeling is tevens voorkeursgevoelig en daarom is het aan te bevelen om in samenspraak met de patiënt, door middel van gezamenlijke besluitvorming, te besluiten of het passend is om de simpele appendicitis operatief of conservatief te behandelen. De arts maakt hierbij duidelijk dat er een keuze is tussen verschillende mogelijkheden, bespreekt de voor- en nadelen en helpt de patiënt om de afwegingen te maken afhankelijk van wat belangrijk is voor de patiënt. Zo kan de conservatieve behandeling van appendicitis ook als een step-up behandeling aan de patiënt worden voorgelegd waarbij een eventuele appendectomie een vervolgstap is na een behandeling met antibiotica.

Kosten (middelenbeslag)

Voor volwassenen is nog beperkt onderzoek gedaan naar kosten, maar er lijkt een kostenreductie voor de conservatieve behandeling (O'leary, 2021; Sippola, 2017). De kosten-batenanalyse van O'leary (2021) laat zien dat de gemiddelde kosten voor appendectomie significant hoger zijn dan de kosten voor een conservatieve behandeling, respectievelijk €4816,- versus €3077,- ($p < 0.001$). Wanneer er additionele interventies nodig waren voor de behandeling van een recidief bij conservatieve behandeling, waren de kosten gemiddeld €830,- hoger dan bij directe behandeling middels chirurgie.

Kosteneffectiviteitsanalyses zullen moeten uitwijzen of conservatieve behandeling ook kosteneffectief is in vergelijking met chirurgische behandeling.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Samenvattend laat de analyse van de beschikbare literatuur zien dat zowel een appendectomie als een conservatieve behandeling van een simpele appendicitis een goede behandeling is. Eén op één vergelijken van beide behandelingen is lastig. Ongeveer de helft van een ondervraagde sample van de bevolking en evenzo van patiënten die een appendectomie hebben ondergaan geeft de voorkeur aan een conservatieve behandeling, zelfs als de kans op alsnog een appendectomie hoog is. De behandelaar moet samen met de patiënt een keuze maken welke behandeling op dat moment de voorkeur geniet. De meegenomen argumenten zijn de kans op het optreden van complicaties, heropname, opnameduur in het ziekenhuis, kwaliteit van leven, en verzuim van werk. Tevens moet de aanwezigheid van een faecoliet / appendicoliet worden meegenomen in de keuze van behandeling. De kans op het alsnog moeten ondergaan van een appendectomie is niet gezien als falen van de initieel gekozen behandeling met antibiotica maar zal als 'step-up benadering' gezien worden waarbij de kans op het slagen van de antibiotica behandeling tenminste 70% is gedurende het eerste jaar en de aan- of afwezigheid van een faecoliet de kans van slagen beïnvloedt.

Aanbeveling(en)

Maak in het geval van een appendicitis, zonder kenmerken van een complexe appendicitis of sepsis, duidelijk aan de patiënt dat er mogelijkheid is tot verschillende behandelopties: conservatieve behandeling of appendectomie.

Overweeg een conservatieve behandeling met antibiotica* bij volwassen patiënten met acute appendicitis, zonder kenmerken van complexe appendicitis of sepsis, als step-up mogelijkheid binnen de behandeling.

Deze voorkeur stelt de arts vast door middel van gedeelde besluitvorming met de patiënt, waarbij:

- De voor- en nadelen van beide behandelingen worden besproken met de patiënt waarbij de kans op het alsnog moeten ondergaan van een appendectomie in het eerste jaar bij hooguit een derde van de patiënten aan de orde is maar de kans op complicaties – ook bij latere appendectomie – vergelijkbaar is;
- De arts de patiënt helpt om de afwegingen te maken afhankelijk van wat belangrijk is voor de patiënt.

Wees terughoudend met een conservatieve behandeling indien een faecoliet/appendicoliet aanwezig is op beeldvorming.

*Volgens lokaal protocol voor abdominale infecties.

Kennislacunes

Achtergrond: het is onduidelijk welke patiënten het meest gebaat zijn bij een conservatieve therapie, bijvoorbeeld door het kunnen identificeren van patiënten met daadwerkelijk ongecompliceerde appendicitis.

Voorstel onderzoeksvraag: Bij welk type patiënt is gebaat bij een conservatieve behandeling bij een ongecompliceerde appendicitis?

Literatuur

- Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015 Sep 26;386(10000):1278-1287. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00275-5. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1736. PMID: 26460662.
- Ceresoli M, Pisano M, Allievi N, Poiasina E, Coccolini F, Montori G, Fugazzola P, Ansaloni L. Never put equipoise in appendix! Final results of ASAA (antibiotics vs. surgery for uncomplicated acute appendicitis in adults) randomized controlled trial. *Updates Surg*. 2019 Jun;71(2):381-387. doi: 10.1007/s13304-018-00614-z. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30560527.
- CODA Collaborative; Flum DR, Davidson GH, Monsell SE, Shapiro NI, Odom SR, Sanchez SE, Drake FT, Fischkoff K, Johnson J, Patton JH, Evans H, Cuschieri J, Sabbatini AK, Faine BA, Skeete DA, Liang MK, Sohn V, McGrane K, Kutcher ME, Chung B, Carter DW, Ayoung-Chee P, Chiang W, Rushing A, Steinberg S, Foster CS, Schaetzel SM, Price TP, Mandell KA, Ferrigno L, Salzberg M, DeUgarte DA, Kaji AH, Moran GJ, Saltzman D, Alam HB, Park PK, Kao LS, Thompson CM, Self WH, Yu JT, Wiebusch A, Winchell RJ, Clark S, Krishnadasan A, Fannon E, Lavalley DC, Comstock BA, Bizzell B, Heagerty PJ, Kessler LG, Talan DA. A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis. *N Engl J Med*. 2020 Nov 12;383(20):1907-1919. doi: 10.1056/NEJMoa2014320. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33017106.
- CODA Collaborative. (2021). Antibiotics versus appendectomy for acute appendicitis—longer-term outcomes. *New England Journal of Medicine*, 385(25), 2395-2397.
- de Almeida Leite RM, Seo DJ, Gomez-Eslava B, Hossain S, Lesegretain A, de Souza AV, Bay CP, Zilberstein B, Marchi E, Machado RB, Barchi LC, Ricciardi R. Nonoperative vs Operative Management of Uncomplicated Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2022 Sep 1;157(9):828-834. doi: 10.1001/jamasurg.2022.2937. PMID: 35895073; PMCID: PMC9330355.
- Margenthaler, J.A., et al., Risk factors for adverse outcomes after the surgical treatment of appendicitis in adults. *Ann Surg*, 2003. 238(1): p. 59-66.
- Livingston, E.H., et al., Epidemiological similarities between appendicitis and diverticulitis suggesting a common underlying pathogenesis. *Arch Surg*, 2011. 146(3): p. 308-14.
- O'Leary DP, Walsh SM, Bolger J, Baban C, Humphreys H, O'Grady S, Hegarty A, Lee AM, Sheehan M, Alderson J, Dunne R, Morrin MM, Lee MJ, Power C, McNamara D, McCawley N, Robb W, Burke J, Sorensen J, Hill AD. A Randomized Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Quality of Life of Antibiotic-only Treatment of Acute Uncomplicated Appendicitis: Results of the COMMA Trial. *Ann Surg*. 2021 Aug 1;274(2):240-247. doi: 10.1097/SLA.0000000000004785. PMID: 33534226.
- Salminen P, Paaanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Tuominen R, Hurme S, Virtanen J, Mecklin JP, Sand J, Jartti A, Rinta-Kiikka I, Grönroos JM. Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Jun 16;313(23):2340-8. doi: 10.1001/jama.2015.6154. PMID: 26080338.
- Talan DA, Saltzman DJ, Mower WR, Krishnadasan A, Jude CM, Amii R, DeUgarte DA, Wu JX, Pathmarajah K, Morim A, Moran GJ; Olive View—UCLA Appendicitis Study Group. Antibiotics-First Versus Surgery for Appendicitis: A US Pilot Randomized Controlled Trial Allowing Outpatient Antibiotic Management. *Ann Emerg Med*. 2017 Jul;70(1):1-11.e9. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.08.446. Epub 2016 Dec 11. PMID: 27974169; PMCID: PMC5616169.
- Vons C, Barry C, Maitre S, Pautrat K, Leconte M, Costaglioli B, Karoui M, Alves A, Dousset B, Valleur P, Falissard B, Franco D. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 May 7;377(9777):1573-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60410-8. PubMed PMID: 21550483.
- Salminen P, Tuominen R, Paaanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Hurme S, Mecklin JP, Sand J, Virtanen J, Jartti A, Grönroos JM. Five-Year Follow-up of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Acute Appendicitis in the APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Sep 25;320(12):1259-1265. doi: 10.1001/jama.2018.13201. PubMed PMID: 30264120. COLLINS DC. 71,000 HUMAN APPENDIX SPECIMENS. A FINAL REPORT, SUMMARIZING FORTY YEARS' STUDY. *Am J Proctol*. 1963 Dec;14:265-81. PubMed PMID: 14098730.

- Sammalkorpi, H.E., P. Mentula, and A. Leppaniemi, A new adult appendicitis score improves diagnostic accuracy of acute appendicitis--a prospective study. *BMC Gastroenterol*, 2014. 14: p. 114.
- Sippola S, Grönroos J, Tuominen R, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Hurme S, Salminen P. Economic evaluation of antibiotic therapy versus appendectomy for the treatment of uncomplicated acute appendicitis from the APPAC randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2017 Sep;104(10):1355-1361. doi: 10.1002/bjs.10575. Epub 2017 Jul 5. PubMed PMID: 28677879.
- Sippola S, Haijanen J, Viinikainen L, Grönroos J, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Hurme S, Mecklin JP, Sand J, Jartti A, Salminen P. Quality of Life and Patient Satisfaction at 7-Year Follow-up of Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Uncomplicated Acute Appendicitis: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020 Apr 1;155(4):283-289. doi: 10.1001/jamasurg.2019.6028. PMID: 32074268; PMCID: PMC7042917.
- Styrud J, Eriksson S, Nilsson I, Ahlberg G, Haapaniemi S, Neovius G, Rex L, Badume I, Granström L. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. a prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg*. 2006 Jun;30(6):1033-7. doi: 10.1007/s00268-005-0304-6. PMID: 16736333.
- Wagner, M., D.J. Tubre, and J.A. Asensio, Evolution and Current Trends in the Management of Acute Appendicitis. *Surg Clin North Am*, 2018. 98(5): p. 1005-1023.

Indicatoren

Niet van toepassing.

Evidence tables

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Ceresoli (2019)	<p><u>Type of study:</u> RCT.</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> All authors declare that they have no conflict of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients aged 18-65 years with first episode of uncomplicated acute appendicitis. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Complicated AA; On-going immunodeficiency status; Active neoplasm or neoplasm in the last 5 years; Assumption of antibiotics in the previous 30 days; Pregnancy or delivery in the previous 6 months; ASA IV AND V; Allergy to the antibiotics established for the study. <p><u>N total at baseline:</u> Conservative: N = 19 Appendectomy: N = 22</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Conservative treatment</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Appendectomy</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 1 year.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None.</p>	<p>Appendectomy rate I: 3/19 (15.8%)* C: 22/22 (100%)</p> <p>*1 patient worsened between the 1st and second ertapenem administration and was operated with no complications. One worsened between the 2nd and 3rd administration and at operation was found to have complicated appendicitis (perforation), while the 3rd patient worsened after the third dose of antibiotic.</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> In conclusion, the dogmatic indication to surgery in case of suspected acute appendicitis allowed saving many lives in pre-antibiotic era. However, this approach has decreased the stimulus to investigate the role of the vermiform appendix, to understand the primium movens of acute inflammation of the appendix, to reach a broad agreement on the diagnosis and on the diagnostic tools, to establish a common histopathological classification and to find a worldwide accepted definition of uncomplicated and complicated acute appendicitis. Unfortunately, the present study does not add further evidences on this intricated topic; however, it demonstrates the great difficulty in providing evidence-based answers to questions directly arising from daily surgical practice.</p>

						<p>Long-term negative outcomes within a year (re-intervention due to bowel occlusion or intraperitoneal abscess, bowel occlusion longer than 48 hours, intraperitoneal abscess, incisional hernia or wound dehiscence for surgical arm; recurrence of AA in the antibiotic arm). I: 1/16 (6.2%)** C: 5/22 (22.7%)</p> <p>**1 patient experienced relapse of acute appendicitis at 30 days from the third dose of ertapenem: according to the protocol, he underwent surgery and an uneventful laparoscopic appendectomy was performed; no complications were</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						<p>observed. No further events or complications were observed at 1-year follow-up.</p> <p>Length of hospital stay, mean (SD) I: 4.1 (2.8) C: 3.5 (1.3)</p> <p>Length of work absence I: 8.5 (7.9) C: 11.4 (5.3)</p>	
CODA collaborative (2020)	<p><u>Type of study:</u> RCT.</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> The CODA trial was funded by the Patient-Centered Outcomes Research Institute.</p> <p>The CODA Collaborative writing committee assumes responsibility for the content of this</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Consecutive English- or Spanish-speaking adults (≥18 years of age) in emergency departments who had appendicitis that had been confirmed on imaging were approached by research coordinators. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients were excluded from the trial if they had septic shock, diffuse peritonitis, recurrent appendicitis, evidence of 	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Conservative treatment.</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Appendectomy.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 90 days.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> I: N = 96 C: N = 114</p>	<p>Appendectomy rate 90 days FU I: 196/676 (29.0%) C: 656/656 (100%)</p> <p>EQ-5D score I: 0.92 (0.13) C: 0.91 (0.13)</p> <p>Complications* I: 27/676 (4.0%) C: 20/656 (3.0%)</p> <p>*Complications antibiotic group:</p>	<p><u>Author's conclusion:</u></p>

<p>article. The views presented in this work are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the views of the Patient-Centered Outcomes Research Institute, its board of governors, or its methodology committee. Supported by a Patient-Centered Outcomes Research Institute Award (1409-240099). Dr. Evans reports receiving advisory board fees from Tetrphase Pharmaceuticals; Dr. Moran, receiving grant support from Allergan, ContraFect, and Nabriva; Dr. Park, receiving grant support from Bristol Myers Squibb and Atox Bio; and Dr. Winchell, receiving consulting fees from</p>	<p>severe phlegmon on imaging (if the surgeon determined that a more extensive operation, such as ileocelectomy, was likely to be performed), walled-off abscess, free air or more than minimal free fluid, or evidence suggestive of neoplasm.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Conservative: N = 776 Appendectomy: N = 776</p>					<ul style="list-style-type: none"> - 1 severe antibiotic reaction - 4 unplanned admits to ICU - 1 acute renal failure requiring dialysis - 1 pulmonary embolism requiring therapy - 1 septic shock requiring pressors - 19 hospitalizations other than for treatment of appendicitis. <p>Complications surgery group:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 bleeding requiring transfusion - 19 hospitalization other than for treatment of appendicitis. <p>Days in hospital after index treatment, number of days/number of participants (mean)</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

	<p>Stryker. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.</p>					<p>I: 421/622 (0.68) C: 93/609 (0.15)</p> <p>Long term results at 2 and 3 years follow-up. The CODA Collaborative (2020) also reported the number of patients who underwent an appendectomy within two and three years after initial conservative treatment. The appendectomy rate within two years after initial conservative treatment of acute, uncomplicated appendicitis was 41/62 (66.1%). The appendectomy rate within three years of initial conservative treatment of acute, uncomplicated appendicitis was 5/9 (55.5%).</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>Eriksson (1995)</p>	<p><u>Type of study:</u> RCT.</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> The authors thank Dr Gunnar Granstrom, Department of Infectious Diseases, Karolinska Institute, Danderyd Hospital, for help in designing the antibiotic treatment and Dr Anders Moberg, Department of Pathology, Danderyd Hospital, for pathological evaluation. This work was supported by the Danderyd Hospital, the funds of the Karolinska Institute, Swedish Hoechst AB, Pfizer AB and the Mutual Group Life Insurance Company 'Forenade Liv', Stockholm, Sweden.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> typical history and clinical signs, positive findings at ultrasonography and either increased WBC and CRP values, or high CRP or WBC levels on two occasions within a 4-h interval. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> increased abdominal pain and generalized peritonitis, and subjected to surgery (only one patient was affected and subsequent data were discounted). <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: N = 20 Control: N = 20</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Conservative treatment.</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Appendectomy</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 30 days.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None.</p>	<p>Appendectomy rate* I: 7/20 (35%) C: 20/20 (100%)</p> <p>*Seven patients given antibiotic treatment were readmitted with recurrent appendicitis (six had phlegmonous appendicitis and one a perforated appendicitis after 15h of pain before hospitalization). Surgery occurred after a mean of 7 (range 3 to 12) months after conservative treatment.</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> The study indicates patients' interest in conservative treatment as 40 of 45 agreed to participate in the study despite being informed about the risk for recurrence.</p>
------------------------	---	---	--	--	--	---	--

<p>O'Leary (2021)</p>	<p><u>Type of study:</u> RCT.</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> The authors report no conflicts of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients aged 16 years and older with a clinical suspicion of acute appendicitis. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> normal preoperative imaging, normal bloods including white cell count and C-reactive protein, age < 16 years, complicated appendicitis, an episode of right iliac fossa pain in the past 1 year, inflammatory bowel disease, out of hours presentation, failure to consent, previous appendectomy, reduced mental capacity, pregnancy, breast-feeding patients, current or prior malignancy, moving to another country, deemed unsuitable by admitting consultant, significant comorbidities, patients with previous anaphylaxis to penicillin and not fluent in English. 	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Conservative treatment</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Appendectomy</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 months.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None.</p>	<p>Appendectomy rate within 1 year FU I: 23/91 (25.3%) C: 89/89 (100%)</p> <p>Appendectomy rate later than 1 year FU I: 29*/91 (31.9%) C: 89/89 (100%)</p> <p>*Additional 6 patients to the 23 patients with an required appendectomy within 1 year follow-up.</p> <p>EQ-5D, mean (95% CI) I: 0.439 (95% CI 0.319 to 0.560) C: 0,876 (95% CI 0,808 to 0.945)</p> <p>Pain, mean (95% CI) (0-10) I: 0.3 (95% CI 0.1 to 0.5) C: 0.1 (95% CI 0.0 to 0.2)</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> Patients with acute, uncomplicated appendicitis treated with antibiotics only endure high recurrence rates and an inferior quality of life, when assessed prospectively. Surgery should remain the mainstay of treatment for this commonly encountered acute surgical condition.</p>
-----------------------	---	--	---	--	--	--	---

		<p><u>N total at baseline:</u> Intervention: N = 91 Control: N = 89</p>				<p>Sickness days I: 5.3 days C: 8.9 days</p> <p>Length of stay I: 2.8 days C: 2.3 days</p>	
Salminen (2015)	<p><u>Type of study:</u> RCT.</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> The authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Dr Salminen reported receiving personal fees for lectures from Merck and Roche. No other disclosures were reported.</p> <p>The APPAC trial was supported by a government research grant (EVO Foundation) awarded</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients aged 18 to 60 years admitted to the emergency department with a clinical suspicion of uncomplicated acute appendicitis confirmed by a CT scan were enrolled in the study. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with complicated appendicitis, which was defined as the presence of an appendicolith, perforation, abscess, or suspicion of a tumor on the CT scan, were excluded. Other exclusion criteria were age younger than 18 years or older than 60 years, contraindications for CT (eg, pregnancy or 	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Conservative treatment</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Appendectomy.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 1 year.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> I: N = 29 C: N = 57</p>	<p>Appendectomy rate I: 70/256 (27.3%) C: 272/273 (99.6%)</p> <p>Complications* I: 6/216 (2.8%) (95% CI 1.0 to 6.0) C: 45/220 (20.5%) (95% 15.3 to 26.4)</p> <p>*Overall complications, not specified.</p> <p>Length of hospital stay (primary hospitalization), median (IQR) I: 3 (3 to 3) days. C: 3 (2 to 3) days.</p> <p>Pain at discharge, median (IQR)</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> Among patients with CT-proven, uncomplicated appendicitis, antibiotic treatment did not meet the prespecified criterion for noninferiority compared with appendectomy. Most patients randomized to antibiotic treatment for uncomplicated appendicitis did not require appendectomy during the 1-year follow-up period, and those who required appendectomy did not experience significant complications.</p>

	to Turku University Hospital.	<p>lactating, allergy to contrast media or iodine, renal insufficiency with serum creatinine level >150 µmol/L, actively taking metformin), peritonitis, unable to cooperate and provide informed consent, and the presence of serious systemic illness.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: N = 257 Control: N = 273</p>				<p>I: 2.0 (1 to 2) C: 3.0 (2 to 4)</p> <p>Pain at 1 week FU, median (IQR) I: 1.0 (1 to 1) C: 2.0 (1 to 3)</p> <p>Pain at 2 months FU, median (IQR) I: 1.0 (1 to 1) C: 1.0 (1 to 1)</p> <p>Length of sick leave, median (IQR) I: 7.0 (7 to 12) days. C: 19.0 (14 to 21) days.</p>	
Salminen (2018)	<p><u>Type of study:</u> RCT.</p> <p><u>Funding:</u> This trial was supported by the Mary and Georg C. Ehrnrooth Foundation, a government research grant (EVO Foundation) awarded</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Signed informed consent; Age between 18 and 60 years; CT-scan diagnosis of uncomplicated AA. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Age <18 years or >60 years; Pregnancy or lactating; 	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Conservative treatment</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Appendectomy.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 7 years.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> I: N = 30 C: N = 58</p>	<p>Appendectomy rate between one and five years after initial conservative treatment I: 30/81 (37.0%) C: 273/273 (100%)</p>	<p><u>Author's conclusion</u> Among patients who were initially treated with antibiotics for uncomplicated acute appendicitis, the likelihood of late re- currence within 5 years was 39.1%. This long-term follow-up supports the feasibility of antibiotic treatment alone as an al- ternative to surgery for uncomplicated acute appendicitis.</p>

<p>to Turku University Hospital, and a Turku University research grant.</p> <p>None of the funding entities had a role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.</p> <p><u>Conflict of interest disclosures:</u> All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Dr Salminen reports receipt of personal fees for lectures from</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Allergy to contrast media or iodine; • Renal insufficiency, serum creatinine >150 umol/l; • Metformine medication; • Peritonitis; • Inability to co-operate and give informed consent; • Serious systemic illness; • Complicated AA in a CT-scan: Appendicolith, perforation, periappendicular abscess or suspicion of a tumour. <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: N = 257 Control: N = 273</p>						
---	---	--	--	--	--	--	--

	Merck, Lilly, and Orion Pharma. No other disclosures were reported.						
Sippola (2020)	<p><u>Type of study:</u> RCT.</p> <p><u>Funding:</u> This trial was supported by the Mary and Georg C. Ehrnrooth Foundation and a government research grant awarded to Turku University Hospital.</p> <p>The funding organizations had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Signed informed consent Age between 18 and 60 years CT scan diagnosis of uncomplicated AA. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Age < 18 years or > 60 years Pregnancy or lactating Allergy to contrast media or iodine Renal insufficiency, serum creatinine > 150 µmol/l Metformine medication Peritonitis Inability to co-operate and give informed consent Serious systemic illness Complicated AA in a CT scan: Appendicolith, perforation, periappendicular abscess or suspicion of a tumour 	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Conservative treatment</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Appendectomy.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 7 years.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> I: N = 15 C: N = 1</p>	<p>Appendectomy rate I: 70/81 (86.4%) C: 273/273 (100%)</p>	<p><u>Author's conclusion</u> Long-term QOL is similar after appendectomy and antibiotic therapy for treating uncomplicated acute appendicitis. Patients taking antibiotics who later underwent appendectomy were less satisfied than patients with successful antibiotic treatment or appendectomy, underlining the importance of discovering potential parameters predictive of appendicitis recurrence.</p>

	<p>manuscript for publication.</p> <p><u>Conflict of interest disclosures:</u> Dr Sippola reported grants from Mary and Georg C. Ehrnrooth Foundation and Turku University Hospital during the conduct of the study. Dr Salminen reported personal fees from Orion Pharma and Merck outside the submitted work. No other disclosures were reported.</p>	<p><u>N total at baseline:</u> Intervention: N = 257 Control: N = 273</p>					
Styrud (2006)	<p><u>Type of study:</u> RCT.</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> This work was supported by research funds of the Swedish Society of Medicine, Karolinska Institutet; the Wallenius</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> All patients admitted for suspected acute appendicitis with a CRP level >10 mg/l in whom perforation was not suspected were asked to participate in the study. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Excluded were patients with suspicion of 	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Conservative treatment.</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Appendectomy.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 1 year.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None.</p>	<p>Appendectomy rate I: 16/128 (12.5%) C: 124/124 (100%)</p> <p>Complications I: 4/128 (3.1%) C: 17**/124 (17%)</p> <p>*Complications after surgery.</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> In conclusion, this study shows that acute appendicitis can be treated successfully with antibiotics with a short hospital stay, minimal sick leave, and limited duration of pain. There is a risk of recurrence, which should be compared with the rate of complications after appendectomy.</p>

	<p>Corporation; Aventis Pharma (former Hoechst Marion Roussel). We are indebted to G. Orrebrink and O. Sta^ohlebrandt for their contributions to this study.</p>	<p>perforation of the appendix, those unwilling to participate, patients with a C-reactive protein (CRP) level</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: N = 124 Control: N = 128</p>				<p>**Mainly wound infections.</p> <p>Length of hospital stay I: 3.0 (1.4) days. C: 2.6 (1.2) days.</p> <p>Days of sick leave I: 5.3 (4.1) C: 6.0 (4.4)</p> <p>Time off work I: 8.0 (8.0) C: 10.1 (7.6)</p>	
Vons (2011)	<p><u>Type of study:</u> RCT.</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> The sponsor of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. CV, CB, BF, and DF had full access to all data in the study and final responsibility for the decision to</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> All adults examined in the emergency department and suspected to have an acute appendicitis were assessed for possible inclusion in the study. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients were excluded if one of the following criteria were present: age less than 18 years (no upper age limit); antibiotic treatment 5 days before; allergy to β-lactam antibiotics; known 	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Conservative treatment.</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Appendectomy.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 1 year.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u></p>	<p>Appendectomy rate I: 39/120 (32.5%) C: 119/119 (100%)</p>	<p><u>Author's conclusion:</u></p>

	<p>submit for publication. All other authors could request examination of any of the data elements.</p> <p>Funding French Ministry of Health, Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2002.</p> <p>We declare that we have no conflicts of interest.</p>	<p>intolerance to amoxicillin plus clavulanic acid (nausea, vomiting); receiving steroid or anticoagulant treatments; past history of inflammatory bowel disease; pregnancy or a positive pregnancy test; life expectancy less than 1 year; allergy to iodine or blood creatinine 200 µmol/L or more; or inability to understand information about the protocol or to sign the consent form.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: N = 120 Control: N = 119</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Ehlers (2016)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Emile (2022)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Di Saverio (2014)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Findlay (2016)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Fitzmaurice (2012)	Non-randomized study.
Fitzmaurice (2011)	Narrative review.
Harnoss (2017)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Herrod (2022)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Köhler (2021)	Narrative review.
Flum (2020)	Already included in SR of De Almeida Leite (2022).
Hansson (2009)	Non-randomized study.
Liu (2011)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Mason (2012)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Poprom (2019)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Rollins (2016)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Monzell (2022)	Non-randomized study.
O'Leary (2021)	Already included in SR of De Almeida Leite (2022).
Park (2017)	Wrong comparison.
Sakran (2017)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Sallinen (2016)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Schumm (2020)	Wrong comparison.
Sugiura (2020)	Wrong comparison.
Varadhan (2009)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Varadhan (2012)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Yang (2019)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Zagales (2022)	De Almeida Leite is a more recent published SR and includes the same studies.
Salminen (2015)	Already included in SR of De Almeida Leite (2022)
Salminen (2022)	Already included in SR of De Almeida Leite (2022)
Styrud (2006)	Already included in SR of De Almeida Leite (2022)
Talan (2017)	Already included in SR of De Almeida Leite (2022)
Talan (2022)	Wrong comparison.
Thompson (2022)	Wrong comparison.
Vons (2011)	Already included in SR of De Almeida Leite (2022)

Literature search strategy**Algemene informatie**

Cluster/richtlijn: GE-chirurgie; acute appendicitis	
Uitgangsvraag/modules: Welke behandeling heeft de voorkeur bij volwassen patiënten met een acute simpele appendicitis?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 22 augustus 2022
Periode: 2000 - heden	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
<p>Toelichting:</p> <p>Voor deze vraag is gezocht op de elementen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Appendicitis • Non-operatieve behandeling (bestaande uit conservatieve behandeling met (intraveneuze) antibiotica) • Appendectomie <p>Het sleutelartikel van Bom (Population preference for treatment of uncomplicated appendicitis) wordt niet gevonden met de search omdat het niet geïndexeerd is als RCT of SR. Qua zoektermen zou het wel uit de search komen.</p> <p>Te gebruiken voor richtlijnen tekst:</p> <p><u>Nederlands</u></p> <p>In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 22 augustus 2022 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCT over de behandelingsvoorkeur bij volwassenen met acute appendicitis. De literatuurzoekactie leverde 440 unieke treffers op.</p> <p><u>Engels</u></p> <p>On the 22nd of August, relevant search terms were used to search for systematic reviews and RCT about the preferred treatment for adults with acute appendicitis in the databases Embase.com and Ovid/Medline. The search resulted in 440 unique hits.</p>	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	169	166	191
RCT	199	223	249
Totaal	368	389	440

Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#17	#15 OR #16	368
#16	#12 AND #14 NOT #15 = RCT	199
#15	#12 AND #13 = SR	169
#14	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1947413
#13	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR	733409

	database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	
#12	#9 AND #10 AND #11 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2000-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1921
#11	'appendectomy'/exp/mj OR 'laparoscopy'/exp/mj OR appendectom*:ti,ab,kw OR 'surgery'/exp/mj OR 'surgery'/lnk OR surgical:ti,ab,kw OR surger*:ti,ab,kw OR operation*:ti,ab,kw OR operative:ti,ab,kw	5876084
#10	'conservative treatment'/exp/mj OR conservative:ti,ab,kw OR noninvasive:ti,ab,kw OR 'non invasive':ti,ab,kw OR nonsurg*:ti,ab,kw OR 'non surg*':ti,ab,kw OR nonoperati*:ti,ab,kw OR 'non operati*':ti,ab,kw OR 'drug therapy'/exp/mj OR 'intravenous drug administration'/exp/mj OR intravenous:ti,ab,kw OR ((drug NEAR/2 (treat* OR therap*)):ti,ab,kw) OR 'antiinfective agent'/exp/mj OR antibacterial*:ti,ab,kw OR ((anti NEAR/1 bacterial*):ti,ab,kw) OR antibiotic*:ti,ab,kw	4063348
#9	'appendicitis'/exp/mj OR appendicit*:ti,ab,kw	30103

Ovid/Medline

#	Searches	Results
11	9 or 10	389
10	(6 and 8) not 9 = RCT	223
9	6 and 7 = SR	166
8	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.	1538779
7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)):ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)):ab. or (metasyntes* or meta-syntes*).ti,ab,kf.	612522
6	limit 5 to ((english language or dutch) and yr="2000 -Current")	2074
5	4 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	3275
4	1 and 2 and 3	3481
3	exp appendectomy/ or exp Laparoscopy/ or appendectom*.ti,ab,kf. or exp Surgical Procedures, Operative/ or exp Specialties, Surgical/ or su.fs. or (surgical or surger* or operation* or operative).ti,ab,kf.	5237182
2	exp Conservative Treatment/ or conservative.ti,ab,kf. or noninvasive.ti,ab,kf. or 'non invasive'.ti,ab,kf. or nonsurg*.ti,ab,kf. or 'non surg*'.ti,ab,kf. or	3783876

	nonoperati*.ti,ab,kf. or 'non operati*'.ti,ab,kf. or exp Drug Therapy/ or exp Infusions, Intravenous/ or intravenous.ti,ab,kf. or (drug adj2 (treat* or therap*)).ti,ab,kf. or exp Administration, Intravenous/ or exp Anti-Infective Agents/ or antibacterial*.ti,ab,kf. or (anti adj1 bacterial*).ti,ab,kf. or antibiotic*.ti,ab,kf.	
1	exp Appendicitis/ or appendicit*.ti,ab,kf.	27045

Quality assessment

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Eriksson <i>et al.</i> ⁴	!	+	+	+	!	!
Styrud <i>et al.</i> ⁵	+	+	+	+	!	!
Vons <i>et al.</i> ¹⁰	+	+	+	+	+	+
Salminen <i>et al.</i> ¹¹	+	+	+	+	+	+
Ceresoli <i>et al.</i> ²¹	+	+	-	+	+	-
CODA <i>et al.</i> ²²	+	+	+	+	+	+
O'Leary <i>et al.</i> ²³	+	+	+	+	+	+

	Low risk	D1	Randomization process
	Some concerns	D2	Deviations from the intended interventions
	High risk	D3	Missing outcome data
		D4	Measurement of the outcome
		D5	Selection of the reported result

Startpagina richtlijn Galsteenlijden

Deze richtlijn valt onder het cluster gastro-enterologische chirurgie (GE-chirurgie)

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met galsteenlijden. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Galstenen zonder klachten in het algemeen en bij specifieke patiëntengroepen
- Galsteenlijden zonder complicaties: definitie, onderzoek en behandeling
- Galsteenlijden met complicaties: definitie, onderzoek en behandeling
 - Galstenen in de galwegen
 - Galblaasontsteking
 - Ontsteking van de galwegen
 - Alvleesklierontsteking
 - Overige aandoeningen
 - Galwegletsel als gevolg van een operatie
 - Per toeval ontdekte galblaaspoliepen en galblaastumoren
 - Galstenen die in de buikholte verloren gaan tijdens een operatie
 - Aanhoudende klachten na een galblaasverwijdering
 - Sludge (opgehoopt galmateriaal dat wordt gezien als een eerste stap naar galsteenvorming)
 - Galsteenlijden en zwangerschap

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met galsteenlijden.

Voor patiënten

Gal is een vloeistof die wordt gevormd door de lever en nodig is bij de vertering van vetten. De gal wordt tijdelijk opgeslagen in de galblaas, om vervolgens in de darmen terecht te komen. Wanneer het vochtgehalte afneemt, kan de galvloeistof indikken en kunnen er hardere stukken ontstaan. Deze stukken kunnen uiteindelijk verstenen en kleine of grotere galstenen vormen in de galblaas of de galwegen. Galstenen kunnen zeer lang in de galblaas aanwezig zijn zonder klachten te veroorzaken. Wanneer een galsteen klem komt te zitten in een galgang, kan dit een verstopping en veel pijn teweegbrengen. Deze heftige, krampende pijn wordt ook wel koliekpijn genoemd. Complicaties die kunnen ontstaan zijn onder andere een ontsteking van de galblaas, galwegen of de alvleesklier. In Westerse landen heeft tussen de 13 en 22 procent van de bevolking galstenen. In Nederland vinden jaarlijks 22000 operatieve galblaasverwijderingen plaats vanwege galstenen of een galblaasontsteking.

Meer informatie over galsteenlijden is te vinden op Thuisarts:

<http://thuisarts.nl/galstenen>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit chirurgen, maagdarmlever-artsen en radiologen. Vanaf 2021 werd de richtlijn modulair herzien door het cluster GE-chirurgie. Bij de 'Samenstelling van het cluster' kunt u lezen welke organisaties hebben deelgenomen aan het cluster. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door participatie van diverse patiëntenorganisaties in het cluster. Bij de 'verantwoording' kunt u lezen welke organisaties aan de modules hebben meegewerkt.

Modulair onderhoud

Vanaf 2021 wordt de richtlijn modulair herzien door het cluster GE-chirurgie. Onder de

‘samenstelling van het cluster’ (zie verantwoording) staat beschreven welke organisatie deelnemen aan het cluster. Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u [hier](#).

Onderhoudsplan

De richtlijnen in het cluster Letsel na ongeval worden modulair onderhouden. In de tabel wordt de actualiteit van de richtlijnmodules beschreven.

Tabel 1. Onderhoudsplan richtlijn Galsteenlijden

Richtlijn Galsteenlijden	Geautoriseerd in	Laatst beoordeeld in ³	Geplande herbeoordeling ⁴	Wijzigingen meest recente versie
1. Startpagina – Galsteenlijden	Volgt	01-04-2021	01-04-2025	Geüpdatet
2. Asymptomatische galstenen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	
2.1 Asymptomatische galstenen algemeen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
2.2 Galstenen onder specifieke condities	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	
2.2.1 Asymptomatische galstenen bij kinderen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
2.2.2 Asymptomatische galstenen & diabetes mellitus	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
2.2.3. Asymptomatische galstenen & gewichtsproblemen	Volgt	01-04-2021	01-04-2025	Geüpdatet en naam van de module aangepast in ‘Galsteenlijden bij gewichtsverlies’ in 1 ^e cyclus cluster GE-chirurgie.
2.2.4. (A)symptomatische galstenen & transplantaties	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
3. Ongecompliceerde symptomatische galstenen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
3.1 Diagnose ongecompliceerde galstenen	Volgt	01-04-2021	01-04-2025	Geüpdatet en naam van de module aangepast in ‘Diagnostiek bij cholecystolithiasis’ in 1 ^e cyclus cluster GE-chirurgie.
3.2 Behandeling ongecompliceerde galstenen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
4. Gecompliceerde symptomatische galstenen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	

³ Jaartal waarin de richtlijnmodule is meegenomen in de need-for-update.

⁴ Jaartal waarin de richtlijnmodule weer moet worden meegenomen in de need-for-update.

4.1 Diagnose gecompliceerde galstenen	Volgt	01-04-2021	01-04-2025	Geüpdatet en naam van de module aangepast in 'Diagnostiek bij choledocholithiasis' in 1 ^e cyclus cluster GE-chirurgie.
4.1.1. Klinisch beeld/lab onderzoek bij galstenen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	Geüpdatet en vervangen door module 'Diagnostiek bij choledocholithiasis' in 1e cyclus cluster GE-chirurgie.
4.1.2 Transabdominale echografie bij galstenen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	Geüpdatet en vervangen door module 'Diagnostiek bij choledocholithiasis' in 1e cyclus cluster GE-chirurgie.
4.1.3 Endoscopische echografie bij galstenen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	Geüpdatet en vervangen door module 'Diagnostiek bij choledocholithiasis' in 1e cyclus cluster GE-chirurgie.
4.1.4 MRC bij galstenen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	Geüpdatet en vervangen door module 'Diagnostiek bij choledocholithiasis' in 1e cyclus cluster GE-chirurgie.
4.1.5 ERC bij galstenen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	Geüpdatet en vervangen door module 'Diagnostiek bij choledocholithiasis' in 1e cyclus cluster GE-chirurgie.
4.1.6 Intra-operatief cholangiogram bij galstenen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	Geüpdatet en vervangen door module 'Diagnostiek bij choledocholithiasis' in 1e cyclus cluster GE-chirurgie.
4.1.7 CT bij galstenen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	Geüpdatet en vervangen door module 'Diagnostiek bij choledocholithiasis' in 1e cyclus cluster GE-chirurgie.
4.1.8 Diagnostisch proces bij galstenen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	Geüpdatet en vervangen door module 'Diagnostiek bij choledocholithiasis' in 1e cyclus cluster GE-chirurgie.

4.2 Behandeling gecompliceerde galstenen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
5. Acute cholecystitis galstenen	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
5.1 Diagnostiek acute calculeuze cholecystitis	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
5.2 Diagnostiek acute acalculuze cholecystitis	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
5.3 Behandeling acute (a)calculuze cholecystitis	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
5.3.1 Antibiotica bij galblaasontsteking	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
5.3.2 Cholecystectomie bij galblaasontsteking	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
5.3.3 Percutane drainage bij galblaasontsteking	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
6. Behandeling cholangitis	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
7. Acute biliare pancreatitis	Volgt	01-04-2021	01-04-2025	Geüpdatet en naam van module aangepast in 'Behandeling van acute biliare pancreatitis' in 1 ^e cyclus cluster GE-chirurgie.
8. Galwegstelsels	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
9. Galblaaspoliep & galblaascarcinoom	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
10. Intra-peritoneaal galsteenverlies	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
11. Persisterende klachten na cholecystectomie	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
12. Sludge galsteenlijden	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
13. Zwangerschap en cholecystolithiasis	15-02-2016	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.

Richtlijn Galsteenlijden

Module 2.2.3. Galsteenlijden bij gewichtsverlies

Uitgangsvraag

Hoe kan het risico op het ontstaan van asymptomatische en symptomatische cholelithiasis bij gewichtsreductie worden verminderd?

Inleiding

Gewichtsreductie is een bekende en belangrijke factor bij het ontwikkelen van galstenen. Onduidelijk is welke maatregelen tijdens een periode van geforceerd afvallen het risico op de vorming van galstenen en (nog belangrijker) het ontstaan van symptomatisch of gecompliceerd galsteenlijden kunnen verminderen. Met name na bariatrische chirurgie is de gewichtsreductie substantieel en daarmee ook het risico op het ontwikkelen van symptomatisch of gecompliceerd galsteenlijden verhoogd. Het gebruik van Ursodeoxycholzuur (UDCA) tijdens het afvallen werd voorgesteld. Ook het preventief verwijderen van de galblaas tegelijkertijd met de bariatrische operatie werd geopperd. Wellicht zijn aanpassingen in de voeding effectief.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the (un)beneficial effects of treatment with ursodeoxycholic acid in comparison with no ursodeoxycholic acid, preventive cholecystectomy in comparison with no preventive cholecystectomy, or dietary modification in comparison with no dietary modification in adult patients with weight reduction (including bariatric surgery)?

PICO 1

P: Adult patients with weight reduction (including bariatric surgery).

I: Ursodeoxycholic acid

C: No ursodeoxycholic acid

O: Gallstone formation (asymptomatic cholelithiasis), gallstone disease (symptomatic cholelithiasis).

PICO 2:

P: Adult patients with weight reduction (including bariatric surgery).

I: Preventive cholecystectomy.

C: No preventive cholecystectomy.

O: Gallstone formation (asymptomatic cholelithiasis), gallstone disease (symptomatic cholelithiasis).

PICO 3:

P: Adult patients with weight reduction (including bariatric surgery).

I: Dietary modification

C: No dietary modification

O: Gallstone formation (asymptomatic cholelithiasis), gallstone disease (symptomatic cholelithiasis).

Relevant outcome measures

The guideline development group considered symptomatic cholelithiasis as a critical outcome measure for decision making; the predefined outcome asymptomatic cholelithiasis was not considered an important outcome measure for decision making.

The guideline development group defined a relative risk (RR) for dichotomous outcomes of <0.80 and >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference, this applies to both predefined outcomes.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 29th of August. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 388 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials (RCTs) describing the effect of ursodeoxycholic acid (UDCA), diet, or preventive cholecystectomy in the prevention of cholecystolithiasis in adults who experienced weight reduction. Fifteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, thirteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included.

Results

Two systematic reviews, including fifteen relevant RCTs were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

The systematic review of **Mulliri (2022)** aimed to compare the incidence of gallstone formation, subsequent biliary disease, and the need for cholecystectomy in untreated patients and patients treated with UDCA following bariatric surgery. The databases MEDLINE, CENTRAL and Web of Science were searched for relevant articles, published until February 5th 2022. RCTs evaluating the impact of UDCA on gallstone formation after bariatric surgery were included. Studies with adult morbidly obese patients submitted to bariatric surgery and free of gallstones at randomization were included. Additional inclusion criteria were treatment with UDCA within two weeks postoperative and for a minimum of six months after surgery. In total, eleven RCTs were included in the analysis, which were all considered to be relevant for the purpose of this guideline (Sugerman, 1995; Wudel, 2002; Miller, 2003; Adams, 2016; Abouzeid, 2018; Nabil, 2019; Talha, 2020; Pizza, 2020; Sakran, 2020; Haal, 2021; Salman, 2022). The analysis included 3778 patients (2363 in the UDCA group and 1415 in the control group). Mean age of the patients was 33.1 years in the UDCA group versus 34.1 years in the control group and the mean BMI was 47.5 kg/m² in the UDCA group and 46.4 kg/m² in the control group. In these studies patients received either 500 milligram, 600 milligram or 900 milligram UDCA for six or twelve months after bariatric surgery. The study Sugerman (1995) used three different doses of UDCA (300, 600 and 1200 milligram per day). Patients in the control groups received either no intervention or a placebo after surgery. Outcomes included gallstone formation (asymptomatic cholecystolithiasis) at 24 months after surgery (reported in all included studies) and symptomatic gallstone disease (symptomatic cholelithiasis; reported in five out of the eleven included studies). Risk of Bias of the individual studies was considered high in eight of the included studies (assessed with the Cochrane collaboration risk of bias tool)

The systematic review of **Choi (2021)** aimed to evaluate the efficacy of the prophylactic use of UDCA for lowering gallstone formation and subsequent cholecystectomy in patients who had undergone gastric surgery compared with patients who had undergone a prophylactic cholecystectomy (PC) without any prophylaxis. The databases PUBMED, EMBASE and the Cochrane Library were searched for relevant articles, published until June 30th 2020. Comparative studies reporting the outcome of prophylactic UDCA or a PC in the prevention of gallstone formation following gastric surgery in humans were selected. Only studies including patients without a history of cholecystectomy and patients who did not have gallstones prior to surgery were included. In total, eleven RCTs and ten non-RCTs were included in the analysis of which four RCTs were considered relevant for the purpose of this review (Lee, 2020; Bencini, 2019; Williams, 1993; Worobetz, 1993). The other RCTs were excluded because they were already included in the review from Mulliri (2022). Mean age of the patients ranged from 33.5 years to 69 years. Information on BMI was not available. In the study of Bencini (2019), patients in the intervention group received PC after gastric surgery. In the other studies, patients received UDCA after surgery. The dosage of UDCA was either 300 mg or 600 mg. Two studies did not specify the dosages of UDCA. The interventions were compared to a control condition. None of the studies specifically described the control intervention. Outcomes included gallstone formation (asymptomatic cholecystolithiasis) and symptomatic biliary problems (symptomatic

cholelithiasis), the follow-up duration was not specified. Risk of bias of the individual studies was considered low in three of the included studies (assessed with the Cochrane collaboration risk of bias tool)

Results

1. Ursodeoxycholic acid (UDCA)

1.1 Symptomatic cholelithiasis

Five of the studies included in the review from Mulliri (2022) (Talha 2020; Miller 2003; Haal 2021; Pizza 2020; Sugeran 1995) and two studies included in the review from Choi (2021) (Lee 2020; Worobetz 1993) reported the effect of treatment with prophylactic UDCA on the development of symptomatic cholelithiasis in patients without gallstones at baseline. Only one study included in the review from Mulliri (2022) (Haal, 2021) reported the effect of treatment with prophylactic UDCA on developing symptomatic cholelithiasis in patients with asymptomatic cholecystolithiasis at baseline. The results were pooled in a meta-analysis. The pooled number of patients with symptomatic cholelithiasis in the UDCA group was 47/2219 (2.1%), compared to 90/1098 (8.3%) in the control group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 0.30 (95% CI: 0.21 to 0.43), favoring treatment with prophylactic UDCA (figure 2). This difference was considered clinically relevant.

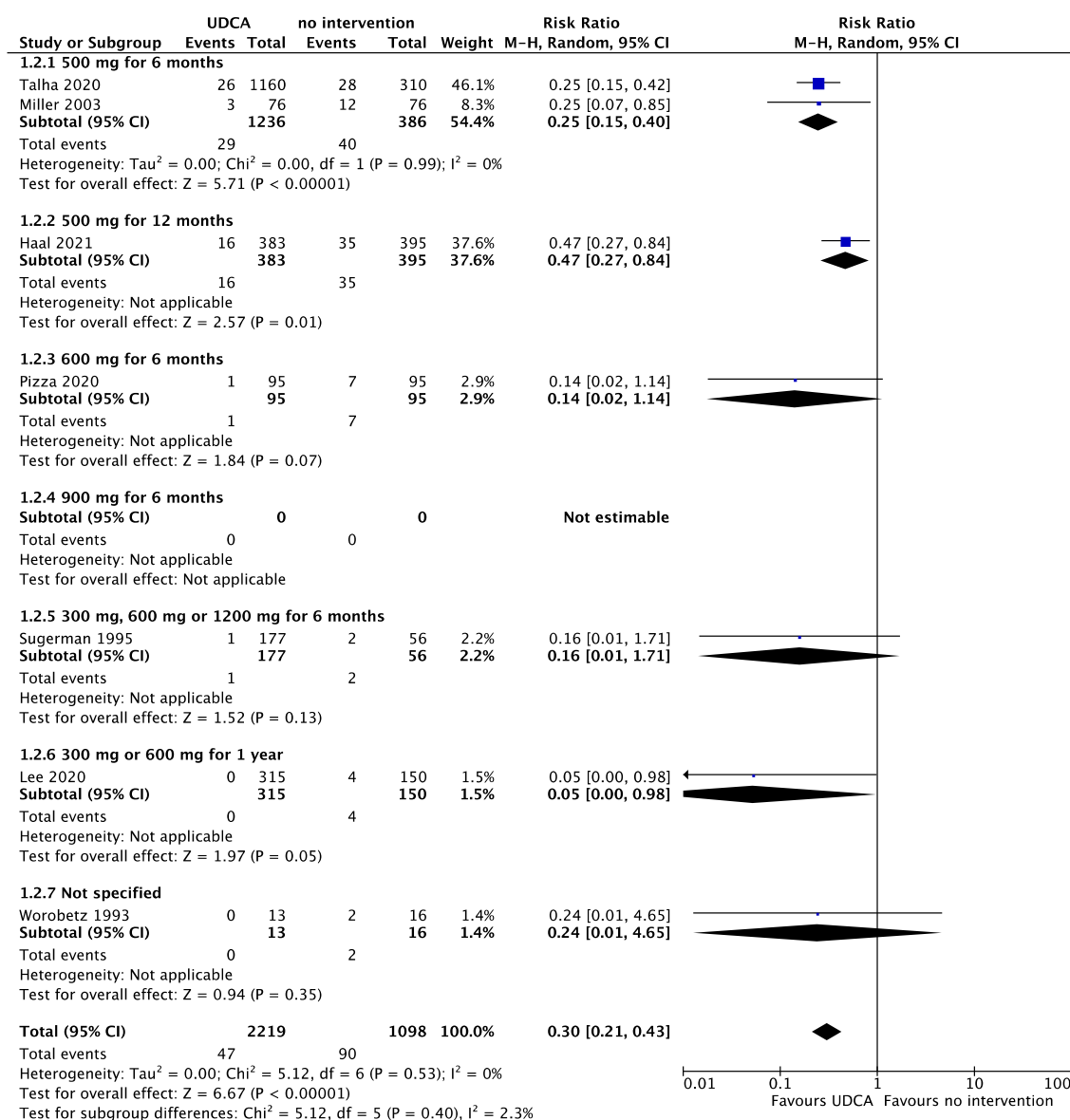


Figure 1. Forest plot showing the comparison between treatment with prophylactic UDCA and no intervention for the outcome symptomatic cholelithiasis. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²; statistical heterogeneity

1.2 Asymptomatic cholecystolithiasis

All eleven studies included in the review from Mulliri (2022) (Sugerman, 1995; Wudel, 2002; Miller, 2003; Adams, 2016; Abouzeid, 2018; Nabil, 2019; Talha, 2020; Pizza, 2020; Sakran, 2020; Haal, 2021; Salman, 2022) and three studies included in the review from Choi (2021) (Lee, 2020; William, 1993; Worobetz, 1993) reported the effect of treatment with prophylactic UDCA on asymptomatic cholecystolithiasis. The results were pooled in a meta-analysis. The pooled number of patients with asymptomatic cholecystolithiasis in the UDCA group was 187/2718 (6.9%), compared to 367/1615 (22.7%) in the control group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 0.32 (95% CI: 0.24 to 0.42), favoring treatment with prophylactic UDCA (figure 1). This difference was considered clinically relevant.

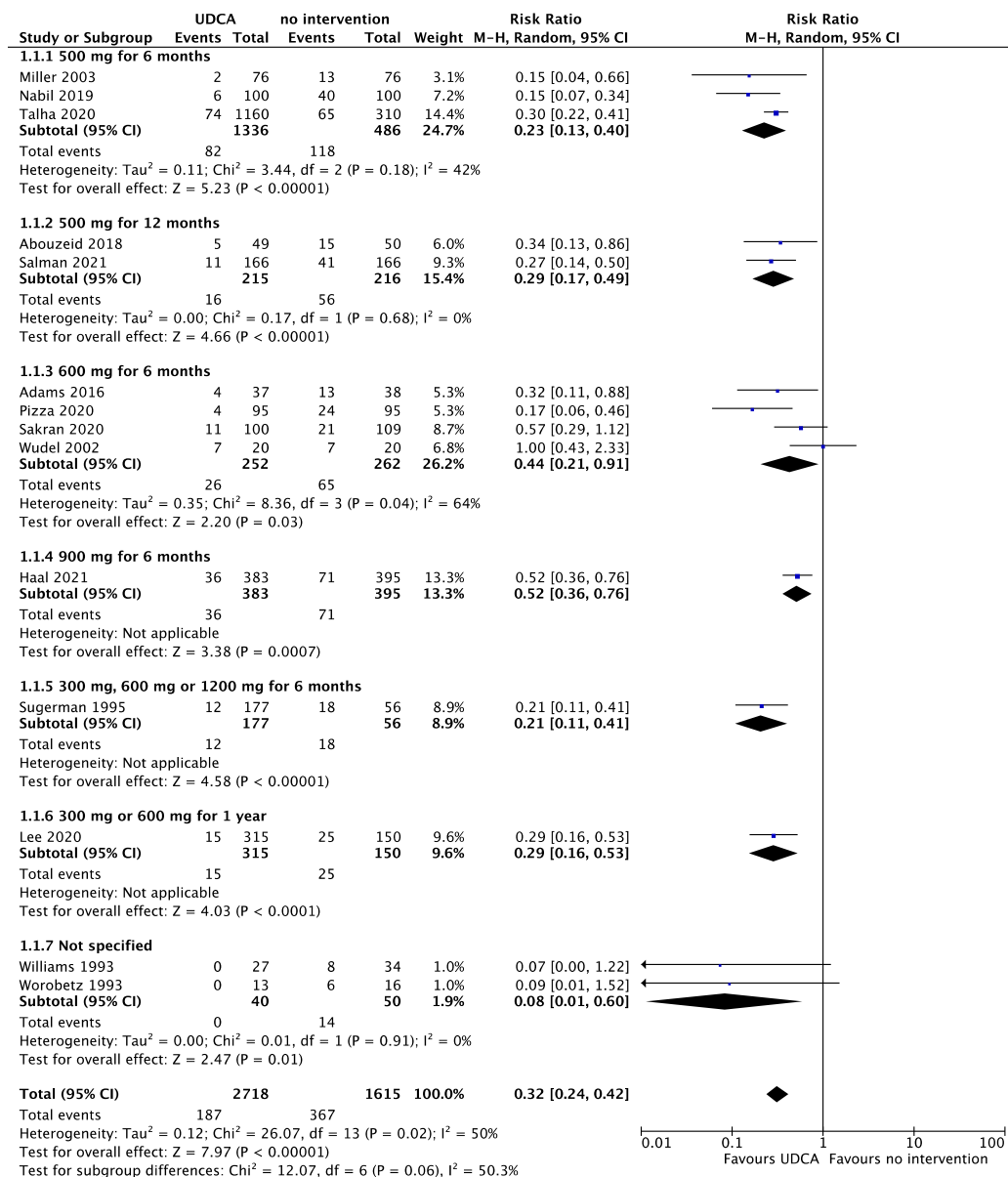


Figure 2. Forest plot showing the comparison between treatment with prophylactic UDCA and no intervention for the outcome Asymptomatic cholecystolithiasis. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²; statistical heterogeneity

2. Preventive cholecystectomy

2.1 Symptomatic cholelithiasis

One of the studies included in the systematic review from Choi (2021), reported the effect of preventive cholecystectomy on symptomatic cholelithiasis (Bencini 2019) in patients without gallstones at baseline. The number of patients developing symptomatic cholelithiasis was 0/65 (0%) in the patients undergoing preventive cholecystectomy, compared to 3/65 (4.6%) patients in the control group. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 0.14 (95% CI: 0.01 to 2.71). This difference was considered clinically relevant. **There were no randomized controlled studies reporting on the effect of preventive cholecystectomy on developing symptomatic cholelithiasis in patients with asymptomatic cholecystolithiasis at baseline.**

2.2 Asymptomatic cholecystolithiasis

One of the studies included in the systematic review from Choi (2021), reported the effect of preventive cholecystectomy on developing asymptomatic cholecystolithiasis (Bencini 2019). The number of patients with asymptomatic cholecystolithiasis was 0/65 (0%) in the patients undergoing preventive cholecystectomy, compared to 4/65 (6.2%) patients in the control group. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 0.11 (95% CI: 0.01 to 2.02). This difference was considered clinically relevant.

3. Dietary modification

3.1 Symptomatic cholelithiasis

None of the included studies reported information regarding the effect of dietary modification on symptomatic cholelithiasis in adult patients who underwent bariatric surgery.

3.2 Asymptomatic cholecystolithiasis

None of the included studies reported information regarding the effect of dietary modification on asymptomatic cholecystolithiasis in adult patients who underwent bariatric surgery.

Level of evidence of the literature

1. Ursodeoxycholic acid (UDCA)

1.1 Symptomatic cholecystolithiasis

The level of evidence regarding the outcome measure symptomatic cholelithiasis was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by one level because of study limitations including incomplete outcome data and missing data on the control intervention and follow-up duration (-1 risk of bias). The level of evidence was graded 'moderate'.

1.2 Asymptomatic cholecystolithiasis

The level of evidence regarding the outcome measure asymptomatic cholecystolithiasis was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by one level because of study limitations including lack of blinding and missing data on the control intervention and follow-up duration (-1 risk of bias). The level of evidence was graded 'moderate'.

2. Preventive cholecystectomy

2.1 Symptomatic cholelithiasis

The level of evidence regarding the outcome measure symptomatic cholelithiasis was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 3 levels because of study limitations including lack of blinding (-1 risk of bias) and the confidence

intervals crossing the lower and upper boundaries of clinical relevance (-2 imprecision). The level of evidence was graded 'very low'

2.2 Asymptomatic cholecystolithiasis

The level of evidence regarding the outcome measure asymptomatic cholecystolithiasis was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of study limitations including lack of blinding (-1 risk of bias) and the confidence intervals crossing the lower and upper boundaries of clinical relevance (-2 imprecision). The level of evidence was graded 'very low'

3. Dietary modification

3.1 Symptomatic cholelithiasis

Because of a lack of information in the included studies, it was not possible to grade the literature for symptomatic cholelithiasis for the comparison of dietary modification with a control group in adult patients who underwent bariatric surgery.

3.2 Asymptomatic cholecystolithiasis

Because of a lack of information in the included studies, it was not possible to grade the literature for asymptomatic cholecystolithiasis for the comparison of dietary modification with a control group in adult patients who underwent bariatric surgery.

Conclusions

1. Ursodeoxycholic acid (UDCA)

1.1 Symptomatic cholelithiasis

Moderate GRADE	<p>Treatment with prophylactic UDCA after bariatric surgery likely results in a reduction in symptomatic cholelithiasis when compared with no intervention, in adult patients without gallstones.</p> <p><i>Source: Talha 2020; Miller 2003; Haal 2021; Pizza 2020; Sugerman 1995 (from Mulliri, 2022), Lee 2020; Worobetz 1993 (from Choi, 2021).</i></p> <p>Treatment with prophylactic UDCA after bariatric surgery is unlikely to result in a reduction in symptomatic cholelithiasis when compared with no intervention, in adult patients with asymptomatic cholecystolithiasis.</p> <p><i>Source: Haal (2021) (from Mulliri, 2022)</i></p>
-----------------------	---

1.2 Asymptomatic cholecystolithiasis

Moderate GRADE	<p>Treatment with prophylactic UDCA after bariatric surgery likely results in a reduction in asymptomatic cholecystolithiasis when compared with no intervention, in adult patients without gallstones.</p> <p><i>Source: Sugerman 1995; Wudel 2002; Miller 2003; Adams 2016; Abouzeid 2018; Nabil 2019; Talha 2020; Pizza 2020; Sakran 2020; Haal 2021; Salman 2022 (from Mulliri, 2022), Lee 2020; William 1993; Worobetz 1993 (from Choi, 2021)</i></p>
-----------------------	--

2. preventive cholecystectomy

2.1 Symptomatic cholelithiasis

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of preventive cholecystectomy on symptomatic cholelithiasis when compared with no intervention in adult patients without gallstones who underwent bariatric surgery</p> <p><i>Source: Bencini 2019 (from Choi, 2021)</i></p> <p>No information was found regarding the effect of preventive cholecystectomy on symptomatic cholelithiasis when compared with a control group in adult patients with asymptomatic cholecystolithiasis who underwent bariatric surgery.</p>
-----------------------	--

2.2 Asymptomatic cholecystolithiasis

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of preventive cholecystectomy on asymptomatic cholecystolithiasis when compared with no intervention in adult patients who underwent bariatric surgery</p> <p><i>Source: Bencini 2019 (from Choi, 2021)</i></p>
-----------------------	--

3. Dietary modification

3.1 Symptomatic cholelithiasis

No GRADE	<p>No information was found regarding the effect of dietary modification on symptomatic cholelithiasis when compared with a control group in adult patients who underwent bariatric surgery.</p> <p>Sources: -</p>
-----------------	--

3.2 Asymptomatic cholecystolithiasis

No GRADE	<p>No information was found regarding the effect of dietary modification on asymptomatic cholecystolithiasis when compared with a control group in adult patients who underwent bariatric surgery.</p> <p>Sources: -</p>
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de rol van ursodeoxycholzuur (UDCA), preventieve cholecystectomie en dieetaanpassingen om het risico op asymptomatische cholecystolithiasis en symptomatische cholelithiasis bij patiënten met gewichtsreductie te verminderen. Ontwikkeling van symptomatische cholelithiasis en ontwikkeling van asymptomatische cholecystolithiasis werden als cruciale uitkomstmaten gedefinieerd. Er werden verder geen andere uitkomstmaten geprioriteerd.

Op basis van de literatuur lijkt er redelijk robuuste bewijskracht te zijn voor een positief effect van behandeling met profylactische ursodeoxycholzuur op het ontwikkelen van asymptomatische cholecystolithiasis en symptomatisch cholelithiasis. Echter, alleen bij patiënten die vooraf geen galstenen hadden. Er werd een fors klinisch relevant verschil gevonden voor beide uitkomstmaten in het voordeel van behandeling met profylactisch ursodeoxycholzuur op basis van elf trials (>4000 patiënten) met een smal betrouwbaarheidsinterval voor het ontwikkelen van asymptomatische cholecystolithiasis (RR 0.32; 95% BHI: 0.24 tot 0.42; elf RCTs; >4000 patiënten) en symptomatisch cholelithiasis (RR 0.30; 95% BHI 0.21 tot 0.43; vijf RCTs; >3000 patiënten), die ruimschoots binnen de grenzen van klinische relevantie viel. Echter, er kan niet met zekerheid worden uitgesloten dat er sprake is geweest van publicatiebias op basis van de funnelplot bij deze uitkomstmaat, waardoor het gevonden effect wellicht enigszins overschat kan zijn ten opzichte van het werkelijke effect. Voor het effect van behandeling met preventieve cholecystectomie werd slechts bewijs met een zeer lage bewijskracht gevonden voor zowel ontwikkeling van asymptomatische cholecystolithiasis als

ontwikkeling van symptomatisch cholelithiasis. Er is zodanig veel onzekerheid rondom het gevonden resultaat dat het effect zowel in het voordeel van behandeling met preventieve cholecystectomie als geen behandeling kan liggen. De oorzaak van de zeer lage bewijskracht is gelegen in het feit dat er maar één trial werd geïnccludeerd met minder dan 100 patiënten per studiearm, waarin preventieve cholecystectomie werd onderzocht. Door de zeer lage bewijskracht dienen de beschreven relatieve risico's voorzichtig geïnterpreteerd te worden en kunnen hier in principe geen harde conclusies worden getrokken over het effect van preventieve cholecystectomie ten opzichte van geen preventieve cholecystectomie.

Voor het effect van dieetaanpassingen op de geformuleerde uitkomstmaten werd geen bewijs gevonden.

In de praktijk zal van de meerderheid van de (asymptomatische) patiënten die een bariatrische operatie ondergaan vooraf niet bekend zijn of zij preoperatief galstenen hebben. Haal (2021) vond dat dit bij 189 van de 967 geïnccludeerde patiënten (20%) het geval was. Bij de andere zes geïnccludeerde RCT's in deze richtlijnmodule, die het effect van UDCA op het ontwikkelen van symptomatisch galsteenlijden onderzochten (Talha, 2020; Miller, 2003; Pizza, 2020; Sugerman, 1995; Lee, 2020; Worobetz, 1993), werden patiënten met asymptomatische cholecystolithiasis geëxcludeerd. Dit betekent dat de resultaten niet zonder meer in de praktijk kunnen worden toegepast, tenzij patiënten in de work-up voor bariatrische chirurgie een routine echografie van de galblaas zouden krijgen om asymptomatische galstenen uit te sluiten. Uitgaande van het percentage 20% asymptomatische cholecystolithiasis vóór bariatrische chirurgie (Haal, 2021) zou een aanpassing van de gangbare praktijk (geen routine preoperatieve echografie, geen routine postoperatieve UDCA therapie) betekenen dat vijf laparoscopische cholecystectomieën voor symptomatische cholelithiasis kunnen worden voorkomen door 100 patiënten een routine echografie te laten ondergaan in de bariatrische work-up en vervolgens 80 patiënten bij afwezigheid van asymptomatische cholecystolithiasis een routine UDCA therapie aan te bieden na de bariatrische operatie. De vaststelling van asymptomatische cholecystolithiasis bij twintig van deze 100 patiënten (waarvoor verder geen zorgen zijn vereist) kan onzekerheid en ongerustheid veroorzaken bij de patiënt. Er is geen bewijs gevonden voor het gebruik van UDCA ter voorkoming van choledocholithiasis bij patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan met een cholecystectomie in de voorgeschiedenis. Bij patiënten met bestaand symptomatisch galsteenlijden, die een bariatrische operatie ondergaan, kan tegelijkertijd een cholecystectomie worden uitgevoerd. Dit staat verder los van de aanbeveling in deze richtlijnmodule.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Niet elke patiënt zal bereid zijn ten minste een half jaar meermaals per dag extra medicijnen te nemen (UDCA) om de kans op het ontwikkelen van symptomatische cholelithiasis (en daarmee de indicatie voor een laparoscopische cholecystectomie) met 'slechts' ongeveer 6% te verminderen. Bovendien kan het gebruik van UDCA tot bijwerkingen leiden, hoewel doorgaans mild. Hoewel niet systematisch uitgezocht in deze module heeft een dosering van 900 milligram, op basis van expert opinion, de voorkeur. Voor de patiënt is de uitkomst van de langdurige UDCA behandeling onduidelijk. Het biedt geen garantie dat galsteenlijden helemaal niet zal ontstaan. Bovendien is er geen indicatie voor een controle echografie om de ontwikkeling van galstenen bij een asymptomatische patiënt uit te sluiten. Voor de asymptomatische patiënten waarbij preoperatief echografisch galstenen werden aangetoond kan deze bevinding leiden tot ongerustheid en onduidelijkheid. Deze patiënten moet worden uitgelegd dat enerzijds door deze bevinding geen UDCA behandeling aangewezen is, maar anderzijds dat er ook geen ander ingrijpen of surveillance nodig zijn. Indien

Kosten (middelenbeslag)

Het voorkomen van vijf laparoscopische cholecystectomieën voor symptomatische cholelithiasis door bij 100 patiënten in de bariatrische work-up een routine echografie uit te voeren en vervolgens bij 80 patiënten, bij afwezigheid van asymptomatische cholecystolithiasis, een routine UDCA therapie aan te bieden na de bariatrische operatie kan kosteneffectief zijn. De studie van Haal (2022) heeft deze kosteneffectiviteit kunnen aantonen in een separate publicatie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het aanbieden van UDCA na bariatrische chirurgie behelst een aanpassing aan de preoperatieve work-up. Er moet een gesprek gevoerd worden met de patiënt over voor- en nadelen van het uitvoeren van een echografie en van de UDCA behandeling zelf. Uiteindelijk zal de patiënt zelf een afweging moeten maken, op basis van een relatief geringe risicoreductie door een langdurige therapie. Dit vergt voldoende inzicht en begrip bij de patiënt en extra inspanning van de chirurg. De beslissing die de patiënt moet maken of hij/zij bereid is om een langdurige UDCA behandeling te ondergaan om een abstract risico op galsteenlijden te verminderen is complex. Niet elke patiënt zal voldoende inzicht hebben in wat risicoreductie inhoudt. Dit kan leiden tot gezondheidsongelijkheid. De evidentie is niet sterk genoeg om te pleiten voor een 'one treatment fits all' benadering.

Aanbeveling(en)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De huidige, gangbare work-up voor bariatrische chirurgie in Nederland omvat niet het routinematig aantonen of uitsluiten van galstenen, zoals door middel van een echografie van de galblaas. Voor het starten van UDCA na bariatrische chirurgie is echter een selectie van patiënten middels routine preoperatieve echografie wel zinvol. Profylactische UDCA therapie na bariatrische chirurgie zal de kans op het ontwikkelen van symptomatisch galsteenlijden immers niet verminderen bij patiënten met asymptomatische cholecystolithiasis. Het effect van UDCA op het ontstaan van symptomatische cholelithiasis bij patiënten met een galblaas waarbij preoperatief galstenen werden uitgesloten is daarentegen wel significant, en in de praktijk relevant. Symptomatische cholelithiasis vormt een indicatie voor laparoscopische cholecystectomy en is een risicofactor voor het ontwikkelen van gecompliceerd galsteenlijden, zoals choledocholithiasis. In het geval van choledocholithiasis bij status na gastric bypass chirurgie is een behandeling door middel van ERCP alleen laparoscopisch geassisteerd mogelijk. Dit maakt de aanbeveling met betrekking tot de behandeling met UDCA van asymptomatische patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan sterker voor patiënten met een gastric bypass, dan voor patiënten waarbij het duodenum vrij toegankelijk blijft voor ERCP, zoals bij sleeve gastrectomie of maagband. Het effect van UDCA op het ontstaan van asymptomatische cholecystolithiasis is significant, maar in de praktijk niet relevant. Asymptomatische cholecystolithiasis behoeft immers geen behandeling of surveillance.

Bespreek in de work-up voor bariatrische chirurgie, bij patiënten met een galblaas waarbij preoperatief galstenen werden uitgesloten, dat het postoperatief gebruik van ursodeoxycholzuur (UDCA) de kans op het ontwikkelen van symptomatische cholelithiasis kan verminderen.

Er is geen rol voor ursodeoxycholzuur (UDCA) bij patiënten na bariatrische chirurgie met aangetoonde asymptomatische cholecystolithiasis.

Kennislacunes

Achtergrond: het is onduidelijk of de combinatie van asymptomatische cholecystolithiasis plus afvallen een extra verhoogd risico vormt voor symptomatische cholelithiasis en of dit een indicatie is voor een preventieve cholecystectomy bij bariatrische chirurgie.

Voorstel onderzoeksvraag: Wat is het risico van de combinatie van asymptomatische cholecystolithiasis plus afvallen bij symptomatische cholelithiasis en is dit een indicatie voor een preventieve cholecystectomy bij bariatrische chirurgie?

Literatuur

Choi JH, Lee SH, Cho IR, Paik WH, Ryu JK, Kim YT. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstone and subsequent cholecystectomy following gastric surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 May;28(5):409-418. doi: 10.1002/jhbp.946. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33768730.

Haal S, Guman MSS, de Brauw LM, Schouten R, van Veen RN, Fockens P, Gerdes VEA, Voermans RP, Dijkgraaf MGW. Cost-effectiveness of ursodeoxycholic acid in preventing new-onset symptomatic gallstone disease after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Br J Surg.* 2022 Oct 14;109(11):1116-1123. doi: 10.1093/bjs/znac273. PMID: 35979609.

Mulliri A, Menahem B, Alves A, Dupont B. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones and subsequent cholecystectomy after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol.* 2022 Aug;57(8):529-539. doi: 10.1007/s00535-022-01886-4. Epub 2022 Jun 15. PMID: 35704084.

Bijlagen bij hoofdstuk

Indicatoren

Niet van toepassing.

Evidence tables

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Mulliri 2022	SR and meta-analysis of RCTs Study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	<u>Inclusion criteria SR:</u> - RCTs evaluating the impact of UDCA on gallstone formation after bariatric surgery - adult patients - morbidly obese patients submitted to bariatric surgery - patients free of gallstone at randomization - treatment with UDCA in the 2 weeks after surgery, for minimal 6 months - English articles <u>Exclusion criteria SR:</u> - articles studying the impact of UDCA on gallstone formation after surgeries other than bariatric surgery or after diet <u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N, intervention / control</u> A: i: 177 / c: 56; B: i: 20 / c: 20; C: i: 76 / c: 76; D: i: 37 / c: 38; E: i: 49 / c: 50; F: i: 100 / c: 100; G: i: 95 / c: 95; H: i: 100 / c: 109; I: i: 1160 / c: 310; J: i: 166 / c: 166; K: i: 383 / c: 395; <u>Mean age; intervention/control</u> A: i: 36.5 / c: 37.4; B: i: 38 / c: 38; ()	Describe intervention: UDCA (ursodeoxycholic acid) A: 300 mg, 600 mg or 1200 mg; 6 months B: 600 mg; 6 months C: 500 mg; 6 months D: 600 mg; 6 months E: 500 mg; 12 months F: 500 mg; 6 months G: 600 mg; 6 months H: 600 mg; 6 months I: 500 mg; 6 months J: 500 mg; 12 months K: 900 mg; 6 months	Describe control: A: placebo B: placebo C: placebo D: non-placebo controls E: non-placebo controls F: non-placebo controls G: non-placebo controls H: placebo I: placebo J: non-placebo controls K: placebo	<u>End-point of follow-up:</u> A: 6 months B: 12 months C: 12 months D: 12 months E: 12 months F: 12 months G: 17 months H: 6 months I: 12 months J: 12 months K: 24 months <u>Patients in analysis:</u> A: i: 177 (100%) / c: 56 (100%) B: i: 15 (75%) / c: 11 (55%) C: i: 64 (84.2%) / c: 44.3 (78.9%) D: i: 28 (75.7%) / c: 29 (76.3%) E: i: 44 (89.8%) / c: 45/50 (90%) F: i: 100 (100%) / c: 100 (100%) G: i: 95 (95%) / c: 95 (95%) H: i: 46 (46%) / c: 46 (42,2%)	<u>Outcome measure-1: proportion of patients developing gallstones</u> Effect measure: RR [95% CI]: A: 0.21 [0.11, 0.41] B: 1.00 [0.43, 2.33] C: 0.15 [0.04, 0.66] D: 0.32 [0.11, 0.88] E: 0.34 [0.13, 0.86] F: 0.15 [0.07, 0.34] G: 0.17 [0.06, 0.46] H: 0.57 [0.29, 1.12] I: 0.30 [0.22, 0.41] J: 0.27 [0.14, 0.50] K: 0.52 [0.36, 0.76] Pooled effect (random effects model): 0.33 [95% CI 0.24 to 0.45] favoring UDCA Heterogeneity (I ²): 58% (intention to treat analysis) <u>Outcome measure-2: proportion of patients developing symptomatic gallstone disease</u> A: 0.16 [0.01, 1.71] C: 0.25 [0.07, 0.85] G: 0.14 [0.02, 1.14] I: 0.25 [0.15, 0.42] K: 0.47 [0.27, 0.84]	The author's concluded that: "... the meta-analysis suggests that UDCA seems effective in decreasing the formation of gallstones and the occurrence of symptomatic GD" In the articles, ORs were calculated (likely to overestimate the effect) There was heterogeneity in the results for mean operative time. Overall RoB of individual studies according to authors (based on Cochrane RoB tool) A: high B: high C: high D: high E: high F: high G: high H: low I: unclear J: high K: low Surgery types in the studies: A: GBP B: RYGP C: AGB VBG D: SG E: SG F: SG

	<p><u>No information on setting was provided</u></p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> None</p> <p>For the individual studies not reported</p>	<p>C: i: 34.1 / c: 36.3; D: i: 43.7 / c: 46.0; E: i: 37.8 / c: 38.7; F: i: 30.4 / c: 31.7; G: i: 35.2 / i: 34.2; H: i: 41.2 / c: 43.1; I: i: 31.1 / c: 30.1; J: i: 39.3 / c: 34.7; K: n.a.</p> <p><u>Sex: n female (%) intervention / control</u> A: i: 141 (79.7%) / c: 44 (78.6%) B: n.a C: i: 52 (68.4%) / c: 51 (67.1%) D: i: 21 (56.8%) / c: 19 (50%) E: i: 27 (55.1%) / c: 26 (52%) F: i: 79 (79%) / c: 75 (75%) G: i: 62 (65.2%) / c: 59 (62.1%) H: i: 39 (39%) / c: 32 (29.3%) I: i: 716 (61.7%) / c: 171 (55.2%) J: i: 87 (52.4%) / c: 78 (47.0%) K: n.a</p> <p><u>BMI (kg/m2) intervention / control</u> A: i: 49 / c: 50.7 B: n.a. C: i: 43.7 / c: 44.3 D: i: 42.7 / c: 43.1 E: i: 47.3 / c: 46.7 F: i: 47.1 / c: 45.8 G: i: 44 / c: 43 H: i: 44.3 / c: 44.5 I: i: 48.6 / c: 49.3 J: i: 42.9 / c: 43.3 K: n.a.</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Probably yes</p>			<p>I: i: 1137 (98%) / c: 295 (95.1%) J: i: 130 (78.3%) / c: 128 (77.1%) K: i: 381 (99.5%) / c: 392 (99.2%)</p>	<p>Pooled effect (random effects model): 0.31 [95% CI 0.22 to 0.44] favoring UDCA Heterogeneity (I²): 0% (intention to treat analysis)</p>	<p>G: OAGB H: OAGB RYGB I: OAGB SG GCP J: SG K: RYGB SG OAGB: one anastomosis gastric bypass; SG: sleeve gastrectomy; GCP: great curvature plication; AGB: adjustable gastric banding; VGB: vertical banded gastroplasty; GBP: gastric bypass; RYGB: Roux-en-Y gastric bypass.</p>
Choi (2021) Study characterist	SR and meta-analysis of RCTs and non-RCTs	<p><u>Inclusion criteria SR:</u> - Comparison studies that reported the outcomes of prophylactic UDCA or a PC in the prevention of gallstone formation or SC following gastric surgery</p>	Describe intervention: A: Prophylactic cholecystectomy (PC)	Describe control: Not specified	<u>End-point of follow-up:</u> Not specified	<u>Outcome measure-1: proportion of patients developing gallstones</u>	The author's concluded that: "Prophylactic UDCA"

<p>ics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)</p>	<p>Total number of included studies: 11 RCT and 10 non-RCT; of which 4 RCTs were considered relevant</p> <p><i>Literature search up to June 30th 2020</i></p> <p>A: Bencini, 2019 B: Lee, 2020 C: Williams, 1993 D: Worobetz, 1993</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Country:</u> A: Italy B: Korea C: Canada D: Canada</p> <p><u>No information on setting was provided</u></p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> None</p> <p>For the individual studies not reported</p>	<p>- Studies in adults - Patients with no history of cholecystectomy who had no gallstones prior to surgery</p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, intervention / control</u> A: i: 65 / c: 65 B: i: 315 / c: 150 C: i: 27 / c: 34 D: i: 13 / c: 16</p> <p><u>Mean age, intervention / control</u> A: i: 67 / c: 69 B: i: 56 / c: 56 C: n.a. D: i: 33.5 / c: 33.9</p> <p><u>Sex: n Female, (%) intervention / control</u> A: i: 27 (41.5%) / c: 28 (43%) B: i: 106 (33.7%) / 48 (32%) C: n.a. D: n.a.</p> <p><u>BMI: not specified</u></p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Probably yes</p>	<p>B: UDCA 300 mg or 600 mg for 1 year C: UDCA, not specified D: UDCA not specified</p>		<p>Effect measure: RR [95% CI]: A: 0.11 [0.01, 2.02] B: 0.29 [0.16, 0.53] C: 0.07 [0.00, 1.22] D: 0.09 [0.01, 1.52]</p> <p><u>Outcome measure 2: proportion of patients with symptomatic biliary problems</u></p> <p>Effect measure: RR [95% CI] A: 0.14 [0.01, 2.71] B: 0.05 [0.00, 0.98] C: not available D: 0.24 [0.01, 4.65]</p>	<p><i>seems to be a reasonable preventive method for postsurgical gallstone formation to ensure clinical benefit while reducing the burden of subsequent cholecystectomy for the patient as compared to a PC"</i></p> <p>In the articles, ORs were calculated (likely to overestimate the effect)</p> <p>Indirect comparisons were made on the efficacy of PC and UDCA: The UDCA group showed a tendency to generate more gallstones (OR 3.74 [95% CI 0.88, 15.82]) and the need for SC (OR 2.19 [95% CI 0.47, 10.14]) although no statistical significance was observed</p> <p>Overall RoB of individual studies according to authors (based on Cochrane RoB tool) A: high B: low C: low D: low</p> <p>Surgery types in the studies: A: gastrectomy B: gastrectomy C: gastroplasty or gastric band D: gastroplasty or gastric band</p>
--	--	---	---	--	--	---

Quality assessment

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Mulliri 2022	Yes Reason: inclusion criteria were properly formulated	No Reason: Embase was not searched	Yes Reason: reasons for excluding studies at full text selection were reported with the references	Yes Reason: table with baseline characteristics is presented	Not applicable	Yes Reason: Cochrane risk of bias tool was used	Yes: Reason: there is some heterogeneity but potential sources of heterogeneity are highlighted (mean operative time)	Yes: Reason: mentioned that it is not assessed because at least ten studies should be included	No Reason: not reported for the individual studies (but Cochrane tool was used, most studies were 'free of other bias'.
Choi 2021	Yes Reason: research question and inclusion criteria are predefined	Yes Reason: search period and databases are described	No: Reason: excluded studies are not referenced	Yes: Reason: table with baseline characteristics is presented	Not applicable	Yes: Reason: Cochrane risk of bias tool was used	Unclear: Reason: there are some unspecified details (e.g. type of control, dosage of UDCA, follow-up duration)	Yes: Reason: funnel plot and eggert test are included.	No Reason: not reported for the individual studies (but Cochrane tool was used, most studies were 'free of other bias'.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Adams (2016)	RCT included in included systematic review of Choi (2021).
Fearon (2022)	Studies in this systematic review were included in the more recent systematic review of Choi (2021) and/or Mulliri (2022).
Haal (2021)	RCT included in included systematic review of Mulliri (2022).
Leyva-Alvizo (2020)	Wrong study design.
Magouliotis (2017)	Studies in this systematic review were included in the more recent systematic review of Choi (2021) and/or Mulliri (2022).
Stokes (2014)	Studies in this systematic review were included in the more recent systematic review of Choi (2021) and/or Mulliri (2022).
Nabil (2019)	RCT included in included systematic review of Choi (2021).
Pizza (2020)	RCT included in included systematic review of Choi (2021).
Warschkow (2013)	Systematic review includes observational studies only.
Ying (2022)	Systematic review includes observational studies only.
Sakran (2020)	RCT included in included systematic review of Choi (2021) and/or Mulliri (2022).
Salman (2022)	RCT included in included systematic review of Choi (2021) and/or Mulliri (2022).
Talha (2020)	RCT included in included systematic review of Choi (2021) and/or Mulliri (2022).

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: GE-chirurgie - galsteenlijden	
Uitgangsvraag/modules: Hoe kan het risico op het ontstaan van asymptomatische en symptomatische cholecystolithiasis bij gewichtsreductie worden verminderd?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 29 augustus
Periode: 2010 - heden	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
<p>Toelichting:</p> <p>Voor deze vraag is gezocht op de elementen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Galstenen - Gewicht en gewichtsreductie (dieet, ursodeoxycholzuur, barbarische chirurgie, obesitas) <p>De sleutelartikelen worden allemaal gevonden op basis van terminologie. De artikelen van Di Ciaula, Stokes en Haal (2020), worden niet gevonden op basis van studiedesign.</p>	
<p>Te gebruiken voor richtlijnen tekst:</p> <p><u>Nederlands</u></p> <p>In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 29 augustus 2022 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCT over het verminderen van het risico op cholecystolithiasis bij gewichtsreductie. De literatuurzoekactie leverde 388 unieke treffers op.</p> <p><u>Engels</u></p> <p>On the 29th of August 2022 relevant search terms were used to search for systematic reviews and RCT about what could minimize the risks for cholecystolithiasis during weight loss in the databases Embase.com and Ovid/Medline. The search resulted in 388 unique hits.</p>	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld

SRs	161	101	177
RCT	179	145	211
Totaal	340	246	388

Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#15	#13 OR #14	340
#14	#10 AND #12 NOT #13 = RCT	179
#13	#10 AND #11 = SR	161
#12	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*'):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1950230
#11	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	733409
#10	#8 AND #9 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2010-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2720
#9	'body weight gain'/exp/mj OR 'body weight loss'/exp/mj OR 'body weight management'/exp/mj OR ((weight NEAR/2 (los* OR cut* OR reduc*)):ti,ab,kw) OR 'bariatric surgery'/exp/mj OR (((metabolic OR bariatric) NEAR/2 (surg* OR opera*)):ti,ab,kw) OR 'gastric bypass surgery'/exp/mj OR 'gastric balloon'/exp/mj OR (((gastric OR stomach) NEAR/2 (bypass* OR balloon*)):ti,ab,kw) OR 'roux-en-y':ti,ab,kw OR 'sleeve gastrectomy':ti,ab,kw OR 'low calorie diet'/exp/mj OR 'diet therapy'/exp/mj OR 'diet'/exp/mj OR 'fasting'/exp/mj OR 'dietary intake'/exp/mj OR diet*:ti,ab,kw OR fasting*:ti,ab,kw OR 'obesity'/exp/mj OR obese*:ti,ab,kw OR obesit*:ti,ab,kw OR overweight*:ti,ab,kw OR 'over weight*':ti,ab,kw OR 'ursodeoxycholic acid'/exp OR 'ursodeoxycholic acid':ti,ab,kw	1726873
#8	'gallstone'/exp/mj OR 'cholelithiasis'/exp/mj OR gallstone*:ti,ab,kw OR 'bile stone*':ti,ab,kw OR 'gall* stone*':ti,ab,kw OR 'gall bladder stone*':ti,ab,kw OR cholelithiasis:ti,ab,kw OR cholecystolithiasis:ti,ab,kw OR cholecystitis:ti,ab,kw OR 'biliary pancreatitis':ti,ab,kw OR 'bile calculosis':ti,ab,kw OR 'bile lithiasis':ti,ab,kw OR 'bile lithogenesis':ti,ab,kw OR 'bile lithogenicity':ti,ab,kw OR 'biliary calculi':ti,ab,kw OR 'biliary calculosis':ti,ab,kw OR 'biliary calculous disease':ti,ab,kw OR 'biliary calculus':ti,ab,kw OR 'biliary lithiasis':ti,ab,kw OR 'biliary lithogenesis':ti,ab,kw OR 'biliary lithogenicity':ti,ab,kw OR 'biliary stone':ti,ab,kw OR 'biliary tract calculi':ti,ab,kw OR 'biliary tract calculosis':ti,ab,kw OR 'biliary tract calculous disease':ti,ab,kw OR 'biliary tract calculus':ti,ab,kw OR 'biliary tract lithiasis':ti,ab,kw OR 'biliary tract	111740

	stone':ti,ab,kw OR 'cholecystic lithiasis':ti,ab,kw OR 'cholecysto-lithiasis':ti,ab,kw OR 'cholecystolithiasis':ti,ab,kw OR 'cholelith':ti,ab,kw OR 'cholelithiasis':ti,ab,kw OR 'choleliths':ti,ab,kw OR 'cholethiasis':ti,ab,kw OR 'gall bladder calculi':ti,ab,kw OR 'gall bladder calculus':ti,ab,kw OR 'gall bladder concretions':ti,ab,kw OR 'gall bladder lithiasis':ti,ab,kw OR 'gallbladder calculi':ti,ab,kw OR 'gallbladder calculus':ti,ab,kw OR 'gallbladder concrements':ti,ab,kw OR 'gallbladder concretion':ti,ab,kw OR 'gallbladder lithiasis':ti,ab,kw OR 'cholecystectomy'/exp OR cholecystectom*':ti,ab,kw	
--	--	--

Ovid/Medline

#	Searches	Results
10	8 or 9	246
9	(5 and 7) not 8 = RCT	145
8	5 and 6 = SR	101
7	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.	1540926
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	614130
5	limit 4 to ((english language or dutch) and yr="2010 -Current")	2021
4	3 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	5915
3	1 and 2	6766
2	exp Body Weight Changes/ or exp Weight Reduction Programs/ or exp Diet Therapy/ or exp Obesity/ or exp Weight Loss/ or (weight adj2 (los* or cut* or reduc*).ti,ab,kf. or exp Bariatric Surgery/ or exp Gastric Bypass/ or exp Gastric Balloon/ or ((metabolic or bariatric) adj2 (surg* or opera*).ti,ab,kf. or ((gastric or stomach) adj2 (bypass* or balloon*).ti,ab,kf. or 'Roux-en-Y'.ti,ab,kf. or 'sleeve gastrectom*.ti,ab,kf. or exp Diet Therapy/ or exp diet/ or exp Fasting/ or diet*.ti,ab,kf. or fasting*.ti,ab,kf. or obese*.ti,ab,kf. or obesit*.ti,ab,kf. or overweight*.ti,ab,kf. or 'over weight*.ti,ab,kf. or exp Ursodeoxycholic Acid/ or 'ursodeoxycholic acid'.ti,ab,kf.	1272678
1	exp Gallstones/ or exp Cholelithiasis/ or exp Cholecystectomy/ or gallstone*.ti,ab,kf. or 'bile stone*.ti,ab,kf. or 'gall* stone*.ti,ab,kf. or 'gall bladder stone*.ti,ab,kf. or cholelithiasis.ti,ab,kf. or cholecystolithiasis.ti,ab,kf. or cholecystitis.ti,ab,kf. or 'biliary pancreatitis'.ti,ab,kf. or 'bile calculosis'.ti,ab,kf. or 'bile lithiasis'.ti,ab,kf. or 'bile lithogenesis'.ti,ab,kf. or 'bile lithogenicity'.ti,ab,kf. or 'biliary calculi'.ti,ab,kf. or 'biliary calculosis'.ti,ab,kf. or 'biliary calculous disease'.ti,ab,kf. or 'biliary calculus'.ti,ab,kf. or 'biliary lithiasis'.ti,ab,kf. or 'biliary lithogenesis'.ti,ab,kf. or 'biliary lithogenicity'.ti,ab,kf. or 'biliary stone'.ti,ab,kf. or 'biliary tract calculi'.ti,ab,kf. or 'biliary tract calculosis'.ti,ab,kf. or 'biliary tract calculous disease'.ti,ab,kf. or 'biliary tract calculus'.ti,ab,kf. or 'biliary tract lithiasis'.ti,ab,kf. or 'biliary tract stone'.ti,ab,kf. or 'cholecystic lithiasis'.ti,ab,kf. or 'cholecysto-lithiasis'.ti,ab,kf. or 'cholecystolithiasis'.ti,ab,kf. or 'cholelith'.ti,ab,kf.	80936

	<p>or 'cholelithiasis'.ti,ab,kf. or 'choleliths'.ti,ab,kf. or 'cholethiasis'.ti,ab,kf. or 'gall bladder calculi'.ti,ab,kf. or 'gall bladder calculus'.ti,ab,kf. or 'gall bladder concretions'.ti,ab,kf. or 'gall bladder lithiasis'.ti,ab,kf. or 'gallbladder calculi'.ti,ab,kf. or 'gallbladder calculus'.ti,ab,kf. or 'gallbladder concrements'.ti,ab,kf. or 'gallbladder concretion'.ti,ab,kf. or 'gallbladder lithiasis'.ti,ab,kf. or cholecystectom*.ti,ab,kf.</p>	
--	---	--

Richtlijn Galsteenlijden

Module 3.1. Diagnostiek bij cholecystolithiasis

Uitgangsvraag

Wat is de beste diagnostische modaliteit voor het aantonen/uitsluiten van cholecystolithiasis?

Inleiding

Cholecystolithiasis vormt een aanzienlijk en groeiend gezondheidsprobleem in een bevolking met een stijgend BMI. Jaarlijks registreren Nederlandse ziekenhuisregistraties ruim 30.000 patiënten met de diagnose cholecystolithiasis (Thunnissen 2023, Unalp-Arida, 2023). Tien tot twintig procent van de galstenen wordt symptomatisch en leidt tot buikklachten of gecompliceerd galsteenlijden. (Lammert F, 2016). Een laparoscopische cholecystectomie is de voorkeursbehandeling voor galsteenziekte en resulteert in ruim 26.000 operaties per jaar in Nederland. (Latenstein 2020) De indicatie voor een operatie bij gecompliceerd galsteenlijden (cholecystitis, choledocholithiasis, of biliare pancreatitis) is beter onderbouwd door de bestaande literatuur dan de indicatie voor een operatie bij patiënten met cholecystolithiasis en buikklachten. Optimale indicatiestelling voor chirurgie in deze groep patiënten begint met de juiste diagnostiek om galstenen aan te tonen en een verband te leggen met de gerapporteerde buikklachten. De literatuur is niet eenduidig over de positief voorspellende waarde van de verschillende buikklachten voor de aanwezigheid van galstenen (Thunnissen 2023, Ahmed 2000). Een transabdominale echo is in praktijk de eerste keuze bij patiënten met pijn in het bovenbuik en verdenking galstenen. Bij abdominale echografie verschijnen galstenen als echogene foci met een slagschaduw. Mobiliteit onderscheidt stenen van poliepen. De nauwkeurigheid voor het detecteren van galblaasstenen met een echo is hoog, het is een niet-invasief onderzoek en de kosten zijn laag (Shea, 1994; Cooperberg, 1980). Endoscopische echografie (EUS) heeft een hoge gevoeligheid voor de detectie van galstenen en sludge, maar dit betreft een invasief onderzoek. Een CT of MRCP zijn twee alternatieven voor beeldvormend onderzoek waarop (vaak bij toeval) galstenen worden vastgesteld. Tot slot wordt soms nog laboratorium onderzoek ingezet naar leverwaarden en tekenen van galstuwning om galstenen aan te tonen.

In deze module van de richtlijn wordt gekeken wat de beste modaliteit is voor het aantonen of uitsluiten van cholecystolithiasis. In de beschikbare literatuur wordt voor het vaststellen van de diagnostische eigenschappen van de verschillende modaliteiten veelal gebruik gemaakt van de aanwezigheid van stenen in de galblaas na cholecystectomie als gouden standaard.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the best diagnostic modality for the detection/exclusion of cholecystolithiasis?

PICO 1: Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography

P: Patients with suspected cholecystolithiasis.

I: Endoscopic ultrasound (EUS).

C: Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP).

R: Cholecystectomy specimen with gallstones.

O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).

Timing and setting: -

PICO 2: Endoscopic ultrasound versus transabdominal ultrasound

P: Patients with suspected cholecystolithiasis.

I: Endoscopic ultrasound (EUS).

C: Transabdominal ultrasound.

R: Cholecystectomy specimen with gallstones.

O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).

Timing and setting: -

PICO 3: Endoscopic ultrasound versus laboratory tests

P: Patients with suspected cholecystolithiasis.

I: Endoscopic ultrasound (EUS).

C: Laboratory tests.
R: Cholecystectomy specimen with gallstones.
O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).
Timing and setting: -

PICO 4: Endoscopic ultrasound versus computed tomography

P: Patients with suspected cholecystolithiasis.
I: Endoscopic ultrasound (EUS).
C: Computed tomography (CT).
R: Cholecystectomy specimen with gallstones.
O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).
Timing and setting: -

PICO 5: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus transabdominal ultrasound

P: Patients with suspected cholecystolithiasis.
I: Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP).
C: Transabdominal ultrasound
R: Cholecystectomy specimen with gallstones.
O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).
Timing and setting: -

PICO 6: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus laboratory tests

P: Patients with suspected cholecystolithiasis.
I: Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP).
C: Laboratory tests.
R: Cholecystectomy specimen with gallstones.
O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).
Timing and setting: -

PICO 7: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus computed tomography

P: Patients with suspected cholecystolithiasis.
I: Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP).
C: Computed tomography (CT).
R: Cholecystectomy specimen with gallstones.
O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).
Timing and setting: -

PICO 8: Transabdominal ultrasound versus laboratory tests

P: Patients with suspected cholecystolithiasis.
I: Transabdominal ultrasound.
C: Laboratory tests.
R: Cholecystectomy specimen with gallstones.
O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).
Timing and setting: -

PICO 9: Transabdominal ultrasound versus computed tomography

P: Patients with suspected cholecystolithiasis.
I: Transabdominal ultrasound.
C: Computed tomography (CT).
R: Cholecystectomy specimen with gallstones.
O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).
Timing and setting: -

PICO 10: Laboratory tests versus computed tomography

P: Patients with suspected cholecystolithiasis.
I: Laboratory tests.
C: Computed tomography (CT).

R: Cholecystectomy specimen with gallstones.

O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).

Timing and setting: -

Relevant outcome measures

The guideline development group considered diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive- and negative predictive value) as critical outcomes for decision making. A difference of 10% in diagnostic accuracy was considered as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 13th of April 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1137 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, RCTs and observational studies on ultrasound as a diagnostic modality for the detection/exclusion of cholelithiasis. Eight studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, six studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included.

Results

Two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

PICO 7: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus computed tomography

Systematic review(s)

-

Randomized controlled trial(s)

-

Observational studies

The retrospective study of **Saito (2021)** investigated the diagnostic accuracy magnetic resonance cholangiopancreatography with dual-layer spectral detector tomography in patients with a confirmed diagnosis of biliary stones including gallstones, common bile duct stones, or spontaneously passing common bile duct stones. In total, 102 patients were included in the study. Sixty-six patients were diagnosed with gallstones and were included for the purpose of this guideline. Patients with common bile duct stones and spontaneously passing common bile duct stones were excluded from our analysis. Operative- and endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings were used as the reference standard for the diagnosis of gallstones. Saito (2021) reported the diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive- and negative predictive value).

We searched the literature for all available diagnostic modalities for the detection/exclusion of cholelithiasis. However, no studies were identified regarding the following comparisons of diagnostic modalities for the detection/exclusion of cholelithiasis:

- PICO 1: Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography
- PICO 2: Endoscopic ultrasound versus transabdominal ultrasound
- PICO 3: Endoscopic ultrasound versus laboratory tests
- PICO 4: Endoscopic ultrasound versus computed tomography
- PICO 5: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus transabdominal ultrasound
- PICO 6: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus laboratory tests
- PICO 8: Transabdominal ultrasound versus laboratory tests
- PICO 9: Transabdominal ultrasound versus computed tomography
- PICO 10: Laboratory tests versus computed tomography

Results

PICO 7: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus computed tomography

1. *Diagnostic accuracy*

1.1. *Sensitivity*

Sensitivity of magnetic resonance cholangiopancreatography and computed tomography in relation to operative- and ERCP findings in patients with acute cholecystitis was reported in one study (Saito, 2021). The results are presented in table 1.

Table 1 – outcome sensitivity for CT versus MRCP

Author (year)	Prevalence	Sensitivity (95% CI) CT	Sensitivity (95% CI) MRCP	Clinically relevant difference?
Saito (2021)	100%	95.5% (95% CI 87.3 to 99.1)	98.5% (95% CI 91.8 to 100)	No

We did not find any studies comparing the following diagnostic modalities (see below). Therefore, we were unable to report results regarding the diagnostic accuracy of these diagnostic modalities for the detection/exclusion of cholecystolithiasis.

- PICO 1: Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography
- PICO 2: Endoscopic ultrasound versus transabdominal ultrasound
- PICO 3: Endoscopic ultrasound versus laboratory tests
- PICO 4: Endoscopic ultrasound versus computed tomography
- PICO 5: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus transabdominal ultrasound
- PICO 6: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus laboratory tests
- PICO 8: Transabdominal ultrasound versus laboratory tests
- PICO 9: Transabdominal ultrasound versus computed tomography
- PICO 10: Laboratory tests versus computed tomography

Level of evidence of the literature

PICO 7: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus computed tomography

1. *Diagnostic accuracy*

1.1. *Sensitivity*

The level of evidence regarding the outcome measure sensitivity started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of the risk of a lack of blinding of the outcome assessors (risk of bias, -1), the wide confidence interval crossing the upper threshold of clinical relevance, and the small number of cases (both imprecision, -2). The level of evidence was considered as *very low*.

We did not find any studies comparing the following diagnostic modalities (see below). Therefore, we were unable to determine the level of evidence regarding the diagnostic accuracy of these diagnostic modalities for the detection/exclusion of cholecystolithiasis.

- PICO 1: Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography
- PICO 2: Endoscopic ultrasound versus transabdominal ultrasound
- PICO 3: Endoscopic ultrasound versus laboratory tests
- PICO 4: Endoscopic ultrasound versus computed tomography
- PICO 5: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus transabdominal ultrasound
- PICO 6: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus laboratory tests
- PICO 8: Transabdominal ultrasound versus laboratory tests
- PICO 9: Transabdominal ultrasound versus computed tomography
- PICO 10: Laboratory tests versus computed tomography

Conclusions

PICO 7: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus computed tomography

1. Diagnostic accuracy

1.1. Sensitivity

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the diagnostic accuracy of MRCP in comparison with computed tomography in patients who are suspected of the presence of gallstones. <i>Source: Saito (2021).</i>
---------------------------	--

For the diagnostic accuracy of the following diagnostic modalities, no GRADE-conclusions could be drawn as no studies reporting information were found.

- PICO 1: Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography
- PICO 2: Endoscopic ultrasound versus transabdominal ultrasound
- PICO 3: Endoscopic ultrasound versus laboratory tests
- PICO 4: Endoscopic ultrasound versus computed tomography
- PICO 5: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus transabdominal ultrasound
- PICO 6: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus laboratory tests
- PICO 8: Transabdominal ultrasound versus laboratory tests
- PICO 9: Transabdominal ultrasound versus computed tomography
- PICO 10: Laboratory tests versus computed tomography

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de beste diagnostische modaliteit voor het aantonen/uitsluiten van cholecystolithiasis. Diagnostische accuratesse (sensitiviteit, specificiteit, positief- en negatief voorspellende waarde) werd als cruciale uitkomstmaat gedefinieerd. Alle beschikbare diagnostische modaliteiten met betrekking tot het diagnosticeren van cholecystolithiasis zijn opgenomen in de literatuursearch, waardoor de module is opgebouwd uit tien verschillende PICO's. Er werd echter alleen literatuur gevonden voor de vergelijking van een MRCP met een CT-scan. De bewijskracht voor de sensitiviteit van een MRCP in vergelijking met een CT-scan werd gegradeerd op een 'zeer laag GRADE'. Geen van de studies rapporteerde informatie over de specificiteit, positief voorspellende waarde of negatief voorspellende waarde.

Een recent verschenen studie van Thunnissen (2023), welke net buiten de uiterste searchdatum voor deze richtlijn viel, werd in een prospectieve cohortstudie gekeken in hoeverre echografie galstenen kan aantonen bij patiënten met een verdenking op het hebben van galstenen. De primaire uitkomstmaat was de bevestiging van galstenen middels echografie. Daarnaast werd in een tweede onderzoeksvraag gekeken welke voorspellers kunnen wijzen op de aanwezigheid van galstenen. In totaal werden 177 patiënten verwezen voor het ondergaan van een echo vanwege een klinische verdenking op galstenen. In 64/177 (36.2%) van de patiënten werd de aanwezigheid van galstenen middels echografie bevestigd. 'Sludge' werd gevonden in 4.7% van de patiënten en 2.8% van de patiënten bleek een verdikte galblaas te hebben. De studie van Thunnissen (2023) laat zien dat bij 64% van de patiënten met een klinische verdenking op galstenen er geen galstenen werden gevonden. Oftewel, bij twee derde van de patiënten die worden doorverwezen voor echografie vanwege een verdenking op galstenen, kan de diagnose van symptomatisch galsteenlijden niet worden bevestigd.

Uit bovenstaande PICO's en beschreven onderzoek blijkt dat er geen goede vergelijkende literatuur beschikbaar is om de vraag te beantwoorden: Wat is de beste diagnostische modaliteit voor het aantonen/uitsluiten van cholecystolithiasis? Daarom wordt in deze module de overweging per modaliteit gegeven.

Transabdominale echo

Echografie heeft een hoge sensitiviteit van circa 97% (95% betrouwbaarheidsinterval, 0,95 tot 0,99) en specificiteit van 95% (Shea, 1994; Cooperberg, 1980). De accuratesse neemt af bij een hoger BMI

van de patiënt. De beschikbaarheid van een echo is zeer goed, het is niet invasief en de kosten zijn laag.

MRCP

De sensitiviteit van een MRCP bedraagt 99% (Saito, 2021) en deze vermindert niet door bijvoorbeeld het BMI van de patiënt. De beschikbaarheid van een MRCP varieert per instelling. De kosten van een MRCP bedragen ongeveer €330,- maar ook dit is variabel. Een MRCP is ongeveer half zo duur als een EUS. Belangrijk voordeel van MRCP is dat dit een niet-invasieve modaliteit is, met vrijwel geen risico op complicaties. Een MRCP kan niet worden verricht bij patiënten met een ICD of ander intra-metaal object in het lichaam. Ook is er een kleine maar relevante groep patiënten, die vanwege claustrofobie veel weerstand voelt tegen het ondergaan van een MRI-scan, en om deze reden EUS de voorkeur zal geven. Daarnaast kan bij kolieken of veel pijn het relatief lang stil liggen met ademinstructies als belastend worden ervaren.

EUS

EUS heeft een sensitiviteit van 92,6–100% en specificiteit van 55,6–91% voor het aantonen van galstenen en deze is hoger dan een echo voor het aantonen van microlithiasis. De beschikbaarheid van een EUS varieert per instelling. Een potentieel voordeel van EUS boven MRCP, is de mogelijkheid om, naast stenen, ook sludge of microlithiasis op te sporen. Er is echter een grote variatie tussen endoscopisten in de definitie van sludge en microlithiasis (Quispel, 2021).

CT

De accuratesse van een CT voor het aantonen van cholecystolithiasis is ongeveer 89% en de sensitiviteit is circa 95% (Saito, 2021) en blijft daarmee achter bij een echo of MRCP. Een CT is een goed beschikbaar en de kosten zijn ongeveer €200,-.

Laboratorium onderzoek

Voor de diagnose cholecystolithiasis heeft laboratorium onderzoek geen discriminerende waarde. Alleen bij een verdenking op choledocholithiasis kan het beeld van leverstuwung duiden op choledocholithiasis.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten geldt dat naast een betrouwbare uitslag, ook een zo min mogelijk belastend onderzoek van waarde is. Er is geen goede vergelijkende literatuur over de patiëntvoorkeur t.a.v. transabdominale echo versus andere modaliteiten. Belangrijk voordeel van een echo is dat dit een niet-invasieve modaliteit is, zonder risico op complicaties. Een echo is toegankelijk en kan eventueel ook in de eerste lijn worden toegepast. Indien er een sterke verdenking bestaat op cholecystolithiasis maar er is op de echo geen aanwijzing voor de aanwezigheid van stenen of sludge dan verdient het de aanbeveling de patiënt goed te informeren over de mogelijkheid van een gepasseerde steen en ook de verschillende andere oorzaken van buikkachten. Te snel besluiten tot aanvullende diagnostiek (EUS, MRCP, Gastroscoopie) kan leiden tot opnieuw negatieve bevindingen, hogere (reis) kosten, en onjuiste verwachtingen van patiënten.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen goede kosteneffectiviteitsstudies bekend waarin het verschil in kosten tussen transabdominale echo, EUS en MRCP is onderzocht. Maar ook zonder onderzoek is duidelijk dat een echo vele malen goedkoper is dan de andere modaliteiten. Een uitvraag binnen een STZ-ziekenhuis liet zien dat een MRCP (ong. €330,-) ongeveer half zo duur was als een EUS (ong. €850,-), met dus hierbij genoemde voorbehouden nadrukkelijk genoemd. Of dit verschil uiteindelijk een maatschappelijk relevante impact heeft lijkt onwaarschijnlijk.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Naast de technische, financiële en persoonlijke factoren zijn er nog andere zaken die een rol spelen bij de keuze voor transabdominale echo of andere modaliteiten. In de eerste plaats is een transabdominale echo de best beschikbare modaliteit. Deze kan in ieder ziekenhuis op bijna alle momenten van de dag gemaakt worden. EUS is niet in alle Nederlandse ziekenhuizen beschikbaar.

Daarnaast is de beschikbaarheid van EUS en MRCP sterk wisselend buiten kantooruren in Nederland. Niet overal is een endo-echografist of MRI-laborant en radioloog beschikbaar buiten kantooruren. Er is een bezwaar aan de goede toegankelijkheid van een echo. Het toegenomen gebruik van een echo bij buikklachten heeft geleid tot snellere en betere diagnoses, maar mogelijk ook tot ondoelmatig gebruik. Het is voor de patiënt en behandeld arts namelijk lastig om de aanwezigheid van galstenen niet in verband te brengen met de buikklachten, die ook vele andere oorzaken kan hebben. Dit leidt vaker tot een verwijzing naar de chirurg, terwijl de indicatiestelling voor een galblaasoperatie ontbreekt. (Thunnissen 2023)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Samenvattend laat de analyse van de beschikbare literatuur zien dat een zowel een transabdominale echo als een EUS en MRCP een hoge diagnostische accuratesse hebben voor het vaststellen van cholecystolithiasis. Alle drie de modaliteiten kunnen ingezet worden voor deze vraagstelling. Een transabdominale echo heeft de voorkeur gezien de accuratesse, toegankelijkheid, het niet invasieve karakter van dit onderzoek en de lage kosten. Indien de transabdominale echo geen galstenen of sludge toont is het een overweging dit onderzoek te herhalen na enkele weken. Indien de transabdominale echo geen uitsluitsel geeft kunnen de twee alternatieven worden toegepast afhankelijk van de klinische context, comorbiditeit en beschikbare expertise.

Aanbeveling(en)

Verricht bij een patiënt met buikpijn en verdenking op cholecystolithiasis een transabdominale echo. Bij een negatieve echo en blijvende verdenking op galstenen kan de echo worden herhaald. Een MRCP of EUS kan worden overwogen bij twijfel over de diagnose van cholecystolithiasis en uitsluiten/aantonen van choledocholithiasis.

Kennislacunes

Geen.

Literatuur

- Cooperberg PL, Burhenne HJ. Real-time ultrasonography. Diagnostic technique of choice in calculous gallbladder disease. *N Engl J Med.* 1980 Jun 5;302(23):1277-9. doi: 10.1056/NEJM198006053022303. PMID: 7366693.
- Fagenholz PJ, Fuentes E, Kaafarani H, Cropano C, King D, de Moya M, Butler K, Velmahos G, Chang Y, Yeh DD. Computed Tomography Is More Sensitive than Ultrasound for the Diagnosis of Acute Cholecystitis. *Surg Infect (Larchmt).* 2015 Oct;16(5):509-12. doi: 10.1089/sur.2015.102. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26375322.
- Saito H, Iwagoi Y, Noda K, Atsugi S, Takaoka H, Kajihara H, Shono T, Nasu J, Obara H, Kakuma T, Tada S, Morishita S, Matsushita I, Katahira K. Dual-layer spectral detector computed tomography versus magnetic resonance cholangiopancreatography for biliary stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jan;33(1):32-39. doi: 10.1097/MEG.0000000000001832. PMID: 32639415.
- Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinosian BP, Cabana MD, Tsai WW, Horangic N, Malet PF, Schwartz JS, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med.* 1994 Nov 28;154(22):2573-81. PMID: 7979854.
- Thunnissen FM, Comes DJ, Geenen RWF, Riviere D, Latenstein CSS, Lantinga MA, Schers HJ, van Laarhoven CJHM, Drenth JPH, Atsma F, de Reuver PR. Patients with Clinically Suspected Gallstone Disease: A More Selective Ultrasound May Improve Treatment Related Outcomes. *J Clin Med.* 2023 Jun 20;12(12):4162. doi: 10.3390/jcm12124162. PMID: 37373855; PMCID: PMC10299283.
- Quispel R, Schutz HM, Hallensleben ND, Bhalla A, Timmer R, van Hooft JE, Venneman NG, Erler NS, Veldt BJ, van Driel LMJW, Bruno MJ. Do endosonographers agree on the presence of bile duct sludge and the subsequent need for intervention? *Endosc Int Open.* 2021 Jun;9(6):E911-E917. doi: 10.1055/a-1452-8919. Epub 2021 May 27. PMID: 34079877; PMCID: PMC8159618.

Indicatoren

Niet van toepassing.

Evidence tables

Diagnostic accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Saito (2021)	<p><u>Type of study:</u> Retrospective study.</p> <p><u>Setting and country:</u> Hospital, Japan.</p> <p><u>Funding</u> No information.</p> <p><u>Conflicts of interest:</u> There are no conflicts of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - confirmed biliary stones including gallstones and CBD stones treated by surgery or endoscopic retrograde cholangiopancrea- tography (ERCP) or of spontaneously passing CBD stones confirmed by follow-up over 6 months</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> -</p> <p><u>N=66</u></p> <p><u>Prevalence:</u> Overall prevalence of 100%</p> <p><u>Mean age ± SD:</u> No information.</p> <p><u>Sex: % M / % F</u> No information.</p>	<p><u>Index test:</u> Dual-layer spectral detector computed tomography.</p> <p><u>Comparator test:</u> MRCP</p>	<p><u>Describe reference test:</u> Operative findings, endoscopic retrograde cholangiopancreatography or follow-up over 6 months.</p>	<p><u>Time between the index test and reference test:</u> No information.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> <u>N (%)</u> None.</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Not applicable.</p>	<p><u>Sensitivity (95% CI)</u> DLCT: 95.5% (95% CI 87.3 to 99.1) MRCP: 98.5% (95% CI 91.8 to 100)</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> The diagnostic ability of biliary stones in DLCT appears comparable to that of MRCP in overall cases. However, detecting noncalcified stones less than 9 mm in size is limited in DLCT.</p>

Quality assessment

Diagnostic accuracy studies

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Saito (2021)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable.</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No.</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: SOME CONCERNS</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Ahmed (2011)	No comparison between ultrasound and histopathological analysis with laparoscopic cholecystectomy as reference standard.
Berger (2000)	No comparison between ultrasound and histopathological analysis with laparoscopic cholecystectomy as reference standard.
Berger (2004)	No comparison between ultrasound and histopathological analysis with laparoscopic cholecystectomy as reference standard and wrong study design (case serie)
Fagenholz (2015)	Wrong patient population.
Rome (1988)	No comparison between ultrasound and histopathological analysis with laparoscopic cholecystectomy as reference standard and wrong study design (consensus-based guideline)
Shea (1994)	No comparison between ultrasound and histopathological analysis with laparoscopic cholecystectomy as reference standard.

Literature search strategy

Algemene informatie

Richtlijn: Cluster GE chirurgie – galsteenlijden	
Uitgangsvraag: UV4 Wat is de beste diagnostische modaliteit voor het aantonen/uitsluiten van cholecystolithiasis?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum:13-4-2023
Periode: 2014-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht met de volgende concepten: (Cholecystolithiasis OR cholelithiasis) AND echography AND sensitiviteit en specificiteit Het sleutelartikel wordt niet gevonden vanwege het studiedesign	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 13-4-2023 met relevante zoektermen gezocht vanaf 2014 naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over echografie als de beste modaliteit voor het aantonen/uitsluiten van cholecystolithiasis. De literatuurzoekactie leverde 1137 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	107	23	111
RCTs	272	33	283
Observationele studies	687	169	743
Overig			
Totaal			1137

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#16	#3 AND #14 sleutelartikel wel gevonden in de basisset zonder studiedesign	1
#15	#6 AND #14 sleutelartikel niet gevonden	0
#14	'the correlation between ultrasonography and histology in the search for gallstones' AND ahmed	1
#13	#6 AND (#9 OR #10) NOT #11 NOT #12 OBS	687
#12	#6 AND #8 NOT #11 Clinical trials, RCTs	272
#11	#6 AND #7 SR	107
#10	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*':ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*':ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicient*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	13986342
#9	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	7582166
#8	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3764385

#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	916835
#6	#4 AND #5	1356
#5	'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw OR 'area under the curve'/exp	9802437
#4	#3 AND [1-10-2014]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	5562
#3	#1 AND #2	24223
#2	'echography'/exp OR 'endoscopic ultrasonography'/de OR 'biliary tract radiography'/exp OR 'computer assisted tomography'/exp OR 'laboratory test'/exp OR ((lab* NEAR/2 (test* OR procedure* OR process* OR examin*)):ti,ab,kw) OR 'cat scan':ti,ab,kw OR ((compute* NEAR/3 tomograph*):ti,ab,kw) OR ct:ti,ab,kw OR 'transabdominal ultrasound'/de OR 'echoendoscopy':ti,ab,kw OR 'endoscopic echography':ti,ab,kw OR 'endoscopic ultrasound':ti,ab,kw OR endosonograph*:ti,ab,kw OR 'bile duct radiograph*':ti,ab,kw OR 'cholangiocystograph*':ti,ab,kw OR 'cholangiogra*':ti,ab,kw OR 'cholecystography'/exp OR 'cholecystogra*':ti,ab,kw OR 'gallbladder roentgenology':ti,ab,kw OR 'gallbladder visualization':ti,ab,kw OR mrcp:ti,ab,kw OR ultraso*:ti,ab,kw	2998547
#1	'cholelithiasis'/mj OR 'biliary microlithiasis'/de OR 'calcium stone (cholelithiasis)'/de OR 'cholesterol stone'/de OR 'gallstone'/de OR 'gallstone formation'/de OR 'mirizzi syndrome'/de OR (((bile OR biliar* OR 'gall bladder' OR gallbladder) NEAR/3 (calcul* OR lithias* OR lithogen* OR stone*)):ti,ab,kw) OR cholecystolithias*:ti,ab,kw OR choledith* OR gallstone*:ti,ab,kw	70512

Ovid/Medline

#	Searches	Results
13	(6 and (9 or 10)) not 11 not 12 OBS	169
12	(6 and 8) not 11 Clinical trials, RCT	33
11	6 and 7 SR	23

10	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5399771
9	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4412235
8	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2575991
7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	661270
6	limit 5 to yr="2014 -Current"	338
5	4 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/ not humans/))	1762
4	1 and 2 and 3	1813
3	exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab,kf. or (ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab,kf. or (validity or reliability).ti,ab,kf. or reproducibility.ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab,kf. or Diagnosis, Differential/ or Validation Study/ or exp ROC Curve/ or ROC.ti,ab,kf. or 'area under the curve'.ti,ab,kf. or AUC.ti,ab,kf. or (ppv or npv).ti,ab,kf. or 'predictive value*.ti,ab,kf.	6385880

2	exp Ultrasonography/ or exp Ultrasonics/ or exp Endosonography/ or ultraso*.ti,ab,kf. or sonograph*.ti,ab,kf. or echograph*.ti,ab,kf. or endoecho*.ti,ab,kf.	740293
1	exp Cholecystolithiasis/ or exp Cholelithiasis/ or exp Gallstones/ or cholecystolithiasis.ti,ab,kf. or 'cholecystic lithiasis'.ti,ab,kf. or 'cholecystolithiasis'.ti,ab,kf. or cholelith.ti,ab,kf. or cholethiasis.ti,ab,kf. or gallstone*.ti,ab,kf. or 'gall stone*'.ti,ab,kf.	44046

Richtlijn Galsteenlijden

Module 4.1: Diagnostiek bij choledocholithiasis

Uitgangsvraag

Wat is de beste diagnostische modaliteit voor het aantonen/uitsluiten van choledocholithiasis?

Inleiding

Galsteenlijden komt zeer vaak voor, en de prevalentie neemt de komende jaren alleen maar toe (Unalp-Arida, 2023). Bij 15-20% van de patiënten met galsteenlijden is er sprake van choledocholithiasis. Van oudsher werd bij verdenking op choledocholithiasis een endoscopische retrograde cholangiopancreatografie (ERCP) verricht. Gezien de morbiditeit en mortaliteit die gepaard gaat met ERCP, is dit onderzoek als diagnostische modaliteit verlaten en dient alleen nog therapeutisch te worden ingezet. Om de kans op de aanwezigheid van choledocholithiasis in te schatten, adviseren Europese en Amerikaanse richtlijnen om gebruik te maken van een risico-stratificatie op basis van kliniek- en laboratorium bevindingen en bevindingen bij beeldvorming (Buxbaum, 2019; Manes, 2019). Bij patiënten met een laag risico op choledocholithiasis wordt direct een cholecystectomie geadviseerd, bij patiënten met een hoog risico een ERCP en bij patiënten met een gemiddeld verhoogd risico verdere diagnostiek middels endo-echografie (EUS) of MRI-scan (MRCP). Belangrijk en vermeldenswaardig is, dat in de groep met een hoog risico o.b.v. de richtlijnen, er bij 20-25% van de patiënten geen choledocholithiasis aangetoond wordt (Saito, 2022; Sperna Weiland, 2022, Tunruttanakul, 2019). Derhalve zal in de toekomst ook in de groep met een hoge verdenking, maar geen bewezen choledocholithiasis, vermoedelijk vaker dan in het verleden worden gekozen voor aanvullende diagnostiek. De toenemende prevalentie van galsteenlijden, en de groeiende behoefte om bevestiging van choledocholithiasis te hebben alvorens over te gaan tot ERCP, maakt dat het vaststellen van de meest bruikbare diagnostische modaliteit hiervoor zeer relevant is. Hoewel de meest gebruikte initiële radiologische technieken (transabdominale echografie, CT-scan) een hoge specificiteit hebben bij gevonden choledocholithiasis, hebben beide modaliteiten een onvoldoende hoge sensitiviteit. Daarom adviseren richtlijnen in geval van twijfel gebruik te maken van EUS of MRCP. In deze module van de richtlijn wordt gekeken wat de beste modaliteit is voor het aantonen of uitsluiten van choledocholithiasis. In de beschikbare literatuur wordt voor het vaststellen van de diagnostische eigenschappen van de verschillende modaliteiten veelal gebruik gemaakt van directe cholangiografie middels ERCP of intra-operatief cholangiogram als gouden standaard.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the best diagnostic modality for the detection/exclusion of choledocholithiasis?

PICO 1: Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography

P: Patients with suspected choledocholithiasis.

I: Endoscopic ultrasound (EUS).

C: Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP).

R: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).

Timing and setting: -

PICO 2: Endoscopic ultrasound versus transabdominal ultrasound

P: Patients with suspected choledocholithiasis.

I: Endoscopic ultrasound (EUS).

C: Transabdominal ultrasound.

R: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).

Timing and setting: -

PICO 3: Endoscopic ultrasound versus laboratory tests

P: Patients with suspected choledocholithiasis.

I: Endoscopic ultrasound (EUS).

C: Laboratory tests.
R: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).
O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).
Timing and setting: -

PICO 4: Endoscopic ultrasound versus computed tomography

P: Patients with suspected choledocholithiasis.
I: Endoscopic ultrasound (EUS).
C: Computed tomography (CT).
R: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).
O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).
Timing and setting: -

PICO 5: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus transabdominal ultrasound

P: Patients with suspected choledocholithiasis.
I: Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP).
C: Transabdominal ultrasound
R: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).
O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).
Timing and setting: -

PICO 6: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus laboratory tests

P: Patients with suspected choledocholithiasis.
I: Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP).
C: Laboratory tests.
R: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).
O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).
Timing and setting: -

PICO 7: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus computed tomography

P: Patients with suspected choledocholithiasis.
I: Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP).
C: Computed tomography (CT).
R: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).
O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).
Timing and setting: -

PICO 8: Transabdominal ultrasound versus laboratory tests

P: Patients with suspected choledocholithiasis.
I: Transabdominal ultrasound.
C: Laboratory tests.
R: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).
O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).
Timing and setting: -

PICO 9: Transabdominal ultrasound versus computed tomography

P: Patients with suspected choledocholithiasis.
I: Transabdominal ultrasound.
C: Computed tomography (CT).
R: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).
O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).
Timing and setting: -

PICO 10: Laboratory tests versus computed tomography

P: Patients with suspected choledocholithiasis.
I: Laboratory tests.
C: Computed tomography (CT).

R: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

O: Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).

Timing and setting: -

Relevant outcome measures

The guideline development group considered diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive- and negative predictive value) as critical outcomes for decision making. A difference of 10% in diagnostic accuracy was considered as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 4th of April 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 545 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, randomized controlled trials (RCTs) and observational studies on magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), computed tomography (CT), endoscopic ultrasound (EUS), and laboratory tests as a diagnostic modality of choledocholithiasis. Eight studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, four studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature. One systematic (Cochrane) review (Giljaca, 2015), in which two prospective observational studies were included that met the inclusion criteria of this guideline (De Ledinghen, 1999; Fernandez-Esparrach, 2007). The other two included studies were recent published RCTs (Jagtap, 2022; Suzuki, 2021). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

PICO 1: Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography

Systematic review(s)

The systematic (Cochrane) review of **Giljaca (2015)** investigated the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound (EUS) and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) for the diagnosis of common bile duct stones (CBDS). Giljaca (2015) searched the electronic databases of MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index Expanded, BIOSIS, and Clinicaltrials.gov until September 2012. Studies providing cross-sectional information comparing one or more index tests against a reference standard in patients at risk of suspected of having common bile duct stones. In total, Giljaca (2015) included eighteen studies in their quantitative synthesis. Of these, only two studies compared both index tests of EUS and MRCP in comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography (De Ledinghen, 1999; Fernandez-Esparrach, 2007) and were included in this guideline. The other sixteen studies only compared EUS to ERCP or MRCP to ERCP and were therefore excluded.

The observational, prospective study of **De Ledinghen (1999)** investigated the diagnostic accuracy of EUS and MRCP in the diagnosis of common bile duct stones. The gold standard was attempted endoscopic or surgical extraction of stones in all patients. In total, 43 participants with suspicion of the presence of common bile duct stones were included.

The observational, prospective study of **Fernandez-Asparrach (2007)** compared the diagnostic value of EUS and MRCP in the diagnosis of choledocholithiasis in patients with nondilated biliary tree. Endoscopic or surgical extraction of stones in patients with positive EUS and clinical follow-up of minimum six months in patients with negative EUS. In total, 135 participants with suspicion of the presence of common bile duct stones were included.

Assessment of methodological quality of the included studies was performed with the 'quality assessment of diagnostic accuracy studies assessment tool (QUADAS-2)'. The reported outcome in Giljaca (2015) was the diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, true positives, false positives, false negatives, and true negatives).

Randomized controlled trials

The randomized controlled trial of **Jagtap (2022)** investigated the sensitivity and specificity of EUS and MRCP for diagnosing choledocholithiasis in intermediate likelihood group of choledocholithiasis as per ESGE risk stratification criteria. In total, 224 participants were included and randomly allocated to undergo either EUS or MRCP. Patients assigned to the EUS-group (n=112) underwent diagnostic EUS under conscious sedation, which was performed by expert endosonographers. Patients assigned to the MRCP-group (n=112) underwent MRCP with 3.0T MRI scanner. If choledocholithiasis was detected in EUS or MRCP, patients underwent ERCP on the same day. These patients were not followed further. If choledocholithiasis was not detected in EUS or MRCP, further management was decided on clinical assessment of physician and patients were followed up for six months. Jagtap (2022) reported the diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, true positives, false positives, false negatives, true negatives, positive predictive value, and negative predictive value).

The randomized controlled trial of **Suzuki (2021)** compared the diagnostic accuracy of EUS and MRCP for cases of missed CBDS on CT. In total, 50 patients suspected of having CBDS were included and randomly allocated to either EUS or MRCP. Upon the initial examination, those having CBDS, or sludge formation underwent ERCP, while those who were CBDS-negative underwent a second examination with either EUS or MRCP, which was distinct from the initial diagnostic procedure. In the EUS-group (n=26), EUS procedures were performed by one of two experienced endosonographers who have performed more than 300 EUSs each. MRCP procedure for patients in the MRCP-group (n=19) was performed with either a 1.5Tesla magnet or a 3.0-Tesla magnet. Suzuki (2021) reported the diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value).

Observational studies

The retrospective, observational study of **Makmum (2017)** investigated the sensitivity and specificity of EUS and MRCP against ERCP in diagnosing choledocholithiasis. In total, data of 62 patients suspected of having choledocholithiasis who underwent ERCP from June 2013 to August 2014 were included and divided in two groups. The first group (n=31) underwent EUS, while the second group (n=31) underwent MRCP. After EUS or MRCP were performed, the patients underwent ERCP. EUS was performed using a radial scope with a frequency of 6-7.5 MHz. MRCP was performed using a 1.5T magnetic resonance imaging system. ERCP was performed with a standard duodenoscope and a 1:1 diluted contrast medium. Makmum (2017) reported the diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, true positives, true negatives, false positives, and false negatives). The golden standard for the diagnosis of choledocholithiasis was ERCP. All procedures were performed by experienced doctors.

We searched the literature for all available diagnostic modalities for the detection/exclusion of choledocholithiasis. However, no studies were identified regarding the following comparisons of diagnostic modalities for the detection/exclusion of choledocholithiasis:

- PICO 2: Endoscopic ultrasound versus transabdominal ultrasound
- PICO 3: Endoscopic ultrasound versus laboratory tests
- PICO 4: Endoscopic ultrasound versus computed tomography
- PICO 5: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus transabdominal ultrasound
- PICO 6: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus laboratory tests
- PICO 7: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus computed tomography
- PICO 8: Transabdominal ultrasound versus laboratory tests
- PICO 9: Transabdominal ultrasound versus computed tomography
- PICO 10: Laboratory tests versus computed tomography

Results

PICO 1: Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography

2. Diagnostic accuracy

2.1. Sensitivity

Sensitivity of EUS and MRCP in relation to the golden standard ERCP was reported in two observational studies derived from the systematic review of Giljaca (2015) (De Ledingen, 1999;

Fernandez-Asparrach, 2007), in two additional randomized controlled trials (Jagtap, 2022; Suzuki, 2021), and in one additional observational, retrospective study (Makmum, 2017). The results could not be pooled due to heterogeneity in study designs and were therefore reported separately.

Table 1 – outcome sensitivity

Author (year)	Prevalence	Sensitivity (95% CI) EUS	Sensitivity (95% CI) MRCP	Clinically relevant difference?
De Ledinghen (1999)	46.5%	100% (95% CI 69 to 100)	100% (95% CI 69 to 100)	No
Fernandez-Asparrach (2007)	90.4%	95% (95% CI 77 to 100)	89% (95% CI 78 to 95)	No
Jagtap (2022)	49.6%	95.65% (95% CI 85.16 to 99.47)	92.31% (95% CI 82.95 to 97.46)	No
Makmum (2017)	72.6%	96% (95% CI not reported)	81% (95% CI not reported)	Yes
Suzuki (2021)	48.0%	100% (95% CI not reported)	33.3% (95% CI not reported)	Yes

2.2. Specificity

Specificity of EUS and MRCP in relation to the gold standard ERCP was reported in two observational studies derived from the systematic review of Giljaca (2015) (De Ledinghen, 1999; Fernandez-Asparrach, 2007), in two additional randomized controlled trials (Jagtap, 2022; Suzuki, 2021), and in one additional observational, retrospective study (Makmum, 2017). The results could not be pooled due to heterogeneity in study designs and were therefore reported separately.

Table 2 – outcome specificity

Author (year)	Prevalence	Specificity (95% CI) EUS	Specificity (95% CI) MRCP	Clinically relevant difference?
De Ledinghen (1999)	46.5%	95% (95% CI 77 to 100)	73% (95% CI 50 to 89)	Yes
Fernandez-Asparrach (2007)	90.4%	85% (95% CI 75 to 92)	97% (95% CI 91 to 100)	Yes
Jagtap (2022)	49.6%	98.48% (95% CI 91.84 to 99.96)	95.74% (95% CI 88.53 to 99.15)	No
Makmum (2017)	72.6%	57% (95% CI not reported)	40% (95% CI not reported)	Yes
Suzuki (2021)	48.0%	88.2% (95% CI not reported)	84.6% (95% CI not reported)	No

2.3. Positive predictive value (PPV)

The PPV of EUS and MRCP in relation to the golden standard ERCP was reported in two observational studies derived from the systematic review of Giljaca (2015) (De Ledinghen, 1999; Fernandez-Asparrach, 2007), in two additional randomized controlled trials (Jagtap, 2022; Suzuki, 2021), and in one additional observational, retrospective study (Makmum, 2017). The results could not be pooled due to heterogeneity in study designs and were therefore reported separately.

Table 3 – outcome positive predictive value

Author (year)	Prevalence	PPV (95% CI) EUS	PPV (95% CI) MRCP	Clinically relevant difference?
De Ledinghen (1999)	46.5%	90.9% (95% CI not reported)	62.5% (95% CI not reported)	Yes

Fernandez-Asparrach (2007)	90.4%	98.3% (95% CI not reported)	90.0% (95% CI not reported)	No
Jagtap (2022)	49.6%	97.78% (95% CI 86.27 to 99.68)	96.77% (95% CI 88.53 to 99.15)	No
Makmum (2017)	72.6%	88% (95% CI not reported)	74% (95% CI not reported)	Yes
Suzuki (2021)	48.0%	81.8% (95% CI not reported)	50.0% (95% CI not reported)	Yes

2.4. Negative predictive value (NPV)

The NPV of EUS and MRCP in relation to the golden standard ERCP was reported in two observational studies derived from the systematic review of Giljaca (2015) (De Ledinghen, 1999; Fernandez-Asparrach, 2007), in two additional randomized controlled trials (Jagtap, 2022; Suzuki, 2021), and in one additional observational, retrospective study (Makmum, 2017). The results could not be pooled due to heterogeneity in study designs and were therefore reported separately.

Table 4 – outcome negative predictive value

Author (year)	Prevalence	NPV (95% CI) EUS	NPV (95% CI) MRCP	Clinically relevant difference?
De Ledinghen (1999)	46.5%	100% (95% CI not reported)	100% (95% CI not reported)	No
Fernandez-Asparrach (2007)	90.4%	96.9% (95% CI not reported)	91.1% (95% CI not reported)	No
Jagtap (2022)	49.6%	97.01% (95% CI 89.34 to 99.21)	90.00% (95% CI 79.46 to 95.44)	No
Makmum (2017)	72.6%	80% (95% CI not reported)	50% (95% CI not reported)	Yes
Suzuki (2021)	48.0%	100% (95% CI not reported)	73.3% (95% CI not reported)	Yes

We did not find any studies comparing the following diagnostic modalities (see below). Therefore, we were unable to report results regarding the diagnostic accuracy of these diagnostic modalities for the detection/exclusion of choledocholithiasis.

- PICO 2: Endoscopic ultrasound versus transabdominal ultrasound
- PICO 3: Endoscopic ultrasound versus laboratory tests
- PICO 4: Endoscopic ultrasound versus computed tomography
- PICO 5: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus transabdominal ultrasound
- PICO 6: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus laboratory tests
- PICO 7: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus computed tomography
- PICO 8: Transabdominal ultrasound versus laboratory tests
- PICO 9: Transabdominal ultrasound versus computed tomography
- PICO 10: Laboratory tests versus computed tomography

Level of evidence of the literature

PICO 1: Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography

2. Diagnostic accuracy

1.2. Sensitivity

The level of evidence regarding the outcome measure sensitivity started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of the risk of selection bias (risk of bias, -1) and the wide confidence intervals crossing the threshold of clinical relevance (imprecision, -1). The level of evidence was considered as *low*.

1.3. Specificity

The level of evidence regarding the outcome measure specificity started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of the risk of selection bias (risk of bias, -1), the wide confidence intervals crossing the threshold of clinical relevance (imprecision, -1), and heterogeneity in the study results (inconsistency, -1). The level of evidence was considered as *very low*.

1.4. Positive predictive value (PPV)

Due to a lack of statistical information (i.e., the absence of a 95% confidence interval) in the included study, it was not possible to determine the level of evidence for the positive predictive value of EUS in comparison with MRCP in patients with suspected choledocholithiasis.

1.5. Negative predictive value (NPV)

Due to a lack of statistical information (i.e., the absence of a 95% confidence interval) in the included study, it was not possible to determine the level of evidence for the negative predictive value of EUS in comparison with MRCP in patients with suspected choledocholithiasis.

We did not find any studies comparing the following diagnostic modalities (see below). Therefore, we were unable to determine the level of evidence regarding the diagnostic accuracy of these diagnostic modalities for the detection/exclusion of choledocholithiasis.

- PICO 2: Endoscopic ultrasound versus transabdominal ultrasound
- PICO 3: Endoscopic ultrasound versus laboratory tests
- PICO 4: Endoscopic ultrasound versus computed tomography
- PICO 5: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus transabdominal ultrasound
- PICO 6: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus laboratory tests
- PICO 7: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus computed tomography
- PICO 8: Transabdominal ultrasound versus laboratory tests
- PICO 9: Transabdominal ultrasound versus computed tomography
- PICO 10: Laboratory tests versus computed tomography

Conclusions

PICO 1: Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography

2. Diagnostic accuracy

1.2. Sensitivity

Low GRADE	Endoscopic ultrasound may result in little to no difference in sensitivity when compared with magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected choledocholithiasis. <i>Source: Giljaca (2015) - De Ledinghen (1999); Fernandez-Asparrach (2007). Jagtap (2022); Makmum (2017); Suzuki (2021).</i>
------------------	--

1.3. Specificity

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about a potential increase in specificity of endoscopic ultrasound compared to magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected choledocholithiasis. <i>Source: Giljaca (2015) - De Ledinghen (1999); Fernandez-Asparrach (2007). Jagtap (2022); Makmum (2017); Suzuki (2021).</i>
-----------------------	--

1.4. Positive predictive value (PPV)

No GRADE	Due to a lack of statistical information, it was not possible to draw a conclusion with regards to the positive predictive value for EUS in comparison with MRCP in patients with suspected choledocholithiasis. <i>Source: Giljaca (2015) - De Ledinghen (1999); Fernandez-Asparrach (2007). Jagtap (2022); Makmum (2017); Suzuki (2021).</i>
-----------------	---

1.5. Negative predictive value (NPV)

No GRADE	<p>Due to a lack of statistical information, it was not possible to draw a conclusion with regards to the negative predictive value for EUS in comparison with MRCP in patients with suspected choledocholithiasis.</p> <p>Source: Giljaca (2015) - De Ledinghen (1999); Fernandez-Asparrach (2007). Jagtap (2022); Makmum (2017); Suzuki (2021).</p>
-----------------	---

For the diagnostic accuracy of the following diagnostic modalities, no GRADE-conclusions could be drawn as no studies reporting information regarding these modalities were found.

- PICO 2: Endoscopic ultrasound versus transabdominal ultrasound
- PICO 3: Endoscopic ultrasound versus laboratory tests
- PICO 4: Endoscopic ultrasound versus computed tomography
- PICO 5: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus transabdominal ultrasound
- PICO 6: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus laboratory tests
- PICO 7: Magnetic resonance cholangiopancreatography versus computed tomography
- PICO 8: Transabdominal ultrasound versus laboratory tests
- PICO 9: Transabdominal ultrasound versus computed tomography
- PICO 10: Laboratory tests versus computed tomography

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de beste diagnostische modaliteit voor het aantonen/uitsluiten van choledocholithiasis. Diagnostische accuratesse (sensitiviteit, specificiteit, positief- en negatief voorspellende waarde) werd als cruciale uitkomstmaat gedefinieerd. Alle beschikbare diagnostische modaliteiten met betrekking tot het diagnosticeren van choledocholithiasis zijn opgenomen in de literatuursearch, waardoor de module is opgebouwd uit tien verschillende PICO's. Er werd echter alleen literatuur gevonden voor de vergelijking van endoscopische echografie (EUS) met MRCP. De bewijskracht voor de sensitiviteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde werd gegradeerd op *laag*. De bewijskracht werd afgewaardeerd voor de brede betrouwbaarheidsintervallen in de resultaten en vanwege de mogelijke aanwezigheid op selectiebias in de studies. De bewijskracht voor de specificiteit kwam uit op *zeer laag*, omdat naast bovengenoemde redenen er sprake was van heterogeniteit in de studieresultaten.

Er werden vijf studies geïnccludeerd waarin endoscopische echografie werd vergeleken met MRCP. Eén systematische (Cochrane) review (Giljaca, 2015), waarin twee studies aan de PICO voldeden, twee gerandomiseerde onderzoeken (Jagtap, 2022; Suzuki (2021) en één observationele retrospectieve studie (Makmum, 2017). Vanwege heterogeniteit in de studie designs was het niet mogelijk de resultaten te poolen in een meta-analyse. De resultaten zijn daarom los van elkaar beschreven.

Twee studies vonden een klinisch relevant verschil in sensitiviteit tussen endoscopische echografie en MRCP. Makmum (2017) vond een sensitiviteit van 96% voor EUS en 81% voor MRCP, terwijl Suzuki (2021) een sensitiviteit van 100% voor EUS en 33.3% voor MRCP rapporteerde. Beide studies rapporteerden geen 95% betrouwbaarheidsinterval, waardoor de spreiding in de resultaten onduidelijk is. Daarnaast was er sprake van een prevalentie van minder dan 50% in beide studies. Twee studies uit de systematische (Cochrane) review van Giljaca (2015) rapporteerden een klinisch relevant verschil in tussen EUS en MRCP. De Ledinghen (1999) rapporteerde een specificiteit van 95% voor EUS en 73% voor MRCP met brede betrouwbaarheidsintervallen in het voordeel van EUS. Fernandez-Asparrach (2007) rapporteerde ook een klinisch relevant verschil in specificiteit, maar in tegenstelling tot de resultaten in De Ledinghen (1999) wezen de resultaten in tegenovergestelde richting. De specificiteit van EUS in Fernandez-Asparrach (2007) kwam uit op 85% versus 97% voor MRCP. De prevalentie in de studie van Fernandez-Asparrach (2007) was echter stukken hoger dan in de studie van De Ledinghen (1999) (90.4% versus 46.5%). De studie van Makmum (2017) en Suzuki (2021) vonden ook een klinisch relevant verschil in specificiteit, positief voorspellende waarde en

negatief voorspellende waarde in het voordeel van EUS, maar rapporteerde hier geen betrouwbaarheidsinterval bij.

Er is één retrospectieve studie die een opbrengst van EUS na een negatieve MRCP in dit scenario beschrijft, en een choledochussteen vindt bij 14% van de patiënten (Wee, 2020). Hoe deze getallen zijn in een prospectieve setting, of met MRCP na negatieve EUS, is onbekend.

Belangrijk punt bij de interpretatie van de beschikbare literatuur, is de variabiliteit in de uitvoering van zowel de MRCP als de EUS. Er is een groot verschil in generatie MRI en de diagnostische kwaliteit van de beelden. Dat maakt dat studieresultaten met scanners die qua kwaliteit niet meer goed te vergelijken zijn met de scanners die nu in Nederland gebruikt worden lastig te extrapoleren zijn naar de huidige situatie. Een potentieel voordeel van EUS boven MRCP, is de mogelijkheid om, naast stenen, ook sludge of microlithiasis op te sporen. Ook dit is echter een lastig punt. Met name omdat bekend is dat er een hele grote variatie is tussen endoscopisten in de definitie van sludge en microlithiasis en in het vervolgens te voeren beleid (Quispel, 2021). Ondanks dat er zeker een theoretisch voordeel is, is het onduidelijk of dit in de praktijk ook daadwerkelijk tot verschillende uitkomsten leidt.

Voor beide modaliteiten geldt dat het belangrijk is dat er niet te veel tijd zit tussen een positieve MRCP of EUS en de aansluitende ERCP. Hoe langer wordt gewacht, hoe groter de kans dat uiteindelijk alsnog een negatieve (diagnostische) ERCP wordt gedaan, terwijl dit juist liever voorkomen wordt. Idealiter is het interval tussen diagnose choledocholithiasis en ERCP niet langer dan twee dagen (Sperna Weiland, 2023). Tenslotte verdient de definitie van 'gouden standaard' enige nuancering. In de literatuur wordt directe cholangiografie met ERCP of intra-operatief cholangiogram of visualiseren van een steen tijdens ERCP met steenextractie veelal als gouden standaard gebruikt. Hoewel dit vermoedelijk terecht is, kent ook deze gouden standaard zeker beperkingen: een steen kan gemist worden bij cholangiogram of ballonextractie en luchtbellens kunnen zowel bij ERCP als intra-operatief cholangiogram de valse impressie van stenen geven. Aangezien deze beperking geldt voor zowel de vergelijking met EUS als met MRCP, heeft dit gegeven, hoewel relevant, geen impact op de uitkomst van de verrichte analyse.

In veel gevallen komt het voor dat de verdenking op choledocholithiasis ontstaat n.a.v. gestoorde leverenzymen. Bij verdenking op choledocholithiasis kan laboratoriumonderzoek helpen deze verdenking te ondersteunen. Leverenzymstijging is qua sensitiviteit en specificiteit onvoldoende om een diagnose choledocholithiasis te stellen, en dient altijd te worden gevolgd door nadere beeldvormende diagnostiek. Zowel een cholestatisch, als meer hepatocellulair patroon met soms hoge transaminasen kan worden gevonden (Mohamed, 2023). Over de meerwaarde van vervolgen van biochemie in de tijd is de literatuur niet eenduidig (Lei, 2022; Yu, 2019).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten geldt dat naast een betrouwbare uitslag, ook een zo min mogelijk belastend onderzoek van waarde is. Er is geen goede vergelijkende literatuur over de patiëntvoorkeur t.a.v. MRCP of EUS. Belangrijk voordeel van MRCP is dat dit een niet-invasieve modaliteit is, met vrijwel geen risico op complicaties. Wel is er een kleine maar relevante groep patiënten, die vanwege claustrofobie veel weerstand voelt tegen het ondergaan van een MRI-scan, en om deze reden EUS de voorkeur zal geven. Daarnaast kan bij kolieken of veel pijn het relatief lang stil liggen met ademinstructies als belastend worden ervaren. De uiteindelijke keuze voor MRCP of EUS dient in overleg met de patiënt en/of zijn/haar verzorgers worden afgestemd.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen goede kosteneffectiviteitsstudies bekend waarin het verschil in kosten tussen MRCP en EUS is onderzocht. De grote verschillen in financieringsstructuur maken een internationale, maar zelfs een landelijke vergelijking complex. De daadwerkelijke kosten staan onder meer onder invloed van directe kosten van de procedure, maar ook indirecte kosten van personeel, medisch specialist, gebouw, ondersteunende afdeling of het type sedatie. Een uitvraag binnen een STZ-ziekenhuis liet zien dat een MRCP ongeveer half zo duur was als een EUS, met dus hierbij genoemde voorbehouden nadrukkelijk genoemd. Of dit verschil uiteindelijk een maatschappelijk relevante impact heeft lijkt onwaarschijnlijk.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Naast de technische, financiële en persoonlijke factoren zijn er nog andere zaken die een rol spelen bij de keuze voor EUS of MRCP. In de eerste plaats beschikbaarheid. EUS is niet in alle Nederlandse ziekenhuizen beschikbaar. Daarnaast is de beschikbaarheid van EUS en MRCP sterk wisselend buiten kantooruren in Nederland. Niet overal is een endo-echograaf of MRI-laborant en abdominaal radioloog beschikbaar buiten kantooruren.

In de tweede plaats is de algehele conditie en comorbiditeit van de patiënt van belang. Er zijn een aantal factoren die het uitvoeren van een MRI kunnen bemoeilijken, bijvoorbeeld de aanwezigheid van een pacemaker, de compatibiliteit van een MRI, aanwezigheid van cardiopulmonale comorbiditeit die het geven van sedatie bemoeilijkt of wanneer er sprake is van veranderde anatomie (bijvoorbeeld na een gastric bypass, die endoscopie bemoeilijkt) Deze factoren dragen in belangrijke mate bij in de keuze voor MRCP of EUS.

In de derde plaats de klinische context. Bij alleen een verdenking choledocholithiasis is er vaak enige tijd om op middellange termijn EUS of MRCP te doen. Indien er een verdenking is op of sprake is van cholangitis of cholecystitis is het wenselijk om snel te achterhalen of er ook sprake is van choledocholithiasis is, gezien de noodzaak tot behandeling op korte of zeer korte termijn. Bij een mogelijk cholangitis heeft een EUS het belangrijke voordeel dat in dezelfde sedatieprocedure zowel de EUS als ERCP plaats kunnen vinden. Hoewel dit een potentieel groot voordeel is, kleven er wel enkele bezwaren aan dit scenario. Zo zijn niet alle MDL-artsen die ERCP doen vaardig in het verrichten van EUS. Ook voor een efficiënte planning van het scoping-programma kan de onzekerheid over het wel of niet noodzakelijk zijn van een ERCP na de EUS een drempel zijn voor deze strategie.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

Samenvattend laat de analyse van de beschikbare literatuur zien dat zowel EUS als MRCP een hoge diagnostische accuratesse hebben voor het vaststellen van choledocholithiasis. Beide modaliteiten kunnen ingezet worden voor deze vraagstelling. Welke van de twee de voorkeur heeft, zal afhangen van verschillende bijkomende factoren als klinische context, comorbiditeit en beschikbare expertise. Wat de meerwaarde is van de ene modaliteit als het andere negatief is, maar er klinische verdenking op choledocholithiasis blijft bestaan, is onzeker.

Aanbeveling(en)

Verricht een ERCP bij patiënten met persisterende symptomen van choledocholithiasis EN een bewezen choledochussteen op beeldvorming.

Verricht een EUS of MRCP bij verdenking op choledocholithiasis na een niet-conclusieve echografie of CT. Kies voor EUS dan wel MRCP afhankelijk van lokale beschikbaarheid, expertise, klinische context en/of comorbiditeit van de patiënt.

Kennislacunes

1. Kosteneffectiviteit

Achtergrond: De financiële impact van EUS in vergelijking met MRCP is niet bekend.

Voorstel onderzoeksvraag: Wat is de kosteneffectiviteit van EUS in vergelijking met MRCP bij patiënten met een verdenking op choledocholithiasis?

2. Universele 'EUS-first' strategie

Achtergrond: Het is onvoldoende onderzocht wat de meerwaarde is van een 'EUS-first' strategie bij een voorgenomen ERCP bij een verdenking op galstenen.

Voorstel onderzoeksvraag: Wat is de meerwaarde van een 'EUS-first' strategie bij een voorgenomen ERCP bij patiënten met een verdenking op choledocholithiasis?

3. Patiënttevredenheid na MRCP of EUS

Achtergrond: Het is onbekend welke diagnostische modaliteit in een hogere mate van patiënttevredenheid resulteert.

Voorstel onderzoeksvraag: Wat is de mate van patiënttevredenheid van EUS in vergelijking met MRCP bij patiënten met een verdenking op choledocholithiasis?

Literatuur

- ASGE Standards of Practice Committee; Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, Fishman DS, Qumseya BJ, Cortessis VK, Schilperoort H, Kysh L, Matsuoka L, Yachimski P, Agrawal D, Gurudu SR, Jamil LH, Jue TL, Khashab MA, Law JK, Lee JK, Naveed M, Sawhney MS, Thosani N, Yang J, Wani SB. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2019 Jun;89(6):1075-1105.e15. doi: 10.1016/j.gie.2018.10.001. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30979521; PMCID: PMC8594622.
- de Lédinghen V, Lecesne R, Raymond JM, Gense V, Amouretti M, Drouillard J, Couzigou P, Silvain C. Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc.* 1999 Jan;49(1):26-31. doi: 10.1016/s0016-5107(99)70441-4. PMID: 9869719.
- Fernández-Esparrach G, Ginès A, Sánchez M, Pagés M, Pellisé M, Fernández-Cruz L, López-Boado MA, Quintó L, Navarro S, Sendino O, Cárdenas A, Ayuso C, Bordas JM, Llach J, Castells A. Comparison of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreatobiliary diseases: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2007 Aug;102(8):1632-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01333.x. Epub 2007 May 23. PMID: 17521400.
- Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, Davidson BR. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 26;2015(2):CD011549. doi: 10.1002/14651858.CD011549. PMID: 25719224; PMCID: PMC6464848.
- Jagtap N, Kumar JK, Chavan R, Basha J, Tandan M, Lakhtakia S, Kalapala R, Nabi Z, Gupta R, Ramchandani M, Talukdar R, Reddy M, Yarlagadda R, Singh J, Memon SF, Venkat Rao G, Reddy DN. EUS versus MRCP to perform ERCP in patients with intermediate likelihood of choledocholithiasis: a randomised controlled trial. *Gut.* 2022 Feb 10;gutjnl-2021-325080. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325080. Epub ahead of print. PMID: 35144973.
- Lei Y, Lethebe BC, Wishart E, Bazerbachi F, Elmunzer BJ, Thosani N, Buxbaum JL, Chen YI, Bass S, Cole MJ, Turbide C, Brenner DR, Heitman SJ, Mohamed R, Forbes N. Test Performance Characteristics of Dynamic Liver Enzyme Trends in the Prediction of Choledocholithiasis. *J Clin Med.* 2022 Aug 5;11(15):4575. doi: 10.3390/jcm11154575. PMID: 35956191; PMCID: PMC9369577.
- Makmun D, Fauzi A, Shatri H. Sensitivity and Specificity of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography versus Endoscopic Ultrasonography against Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Diagnosing Choledocholithiasis: The Indonesian Experience. *Clin Endosc.* 2017 Sep;50(5):486-490. doi: 10.5946/ce.2016.159. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28241408; PMCID: PMC5642074.
- Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, Barthet M, Domagk D, Dumonceau JM, Gigot JF, Hritz I, Karamanolis G, Laghi A, Mariani A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Swahn F, Ter Steege RWF, Tringali A, Vezakis A, Williams EJ, van Hooft JE. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2019 May;51(5):472-491. doi: 10.1055/a-0862-0346. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30943551.
- Mohamed MFH, Elfert K, Wadhavkar N, Marino D, Farrakhan K, Beran A, Abdallah MA, Abdalla A, Farrell R. Choledocholithiasis Can Present with Marked Transaminases Elevation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2023 Aug;68(8):3428-3435. doi: 10.1007/s10620-023-07981-7. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37269372.
- Saito H, Iwasaki H, Itoshima H, Kadono Y, Shono T, Kamikawa K, Urata A, Nasu J, Uehara M, Matsushita I, Kakuma T, Tada S. Low Detection Rates of Bile Duct Stones During Endoscopic Treatment for Highly Suspected Bile Duct Stones with No Imaging Evidence of Stones. *Dig Dis Sci.* 2023 May;68(5):2061-2068. doi: 10.1007/s10620-022-07773-5. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36450977.
- Sperna Weiland CJ, Verschoor EC, Poen AC, Smeets XJMN, Venneman NG, Bhalla A, Witteman BJM, Timmerhuis HC, Umans DS, van Hooft JE, Bruno MJ, Fockens P, Verdonk RC, Drenth JPH, van Geenen EJM; Dutch Pancreatitis Study Group. Suspected common bile duct stones: reduction of unnecessary ERCP by pre-procedural imaging and timing of ERCP. *Surg Endosc.* 2023 Feb;37(2):1194-1202. doi: 10.1007/s00464-022-09615-x. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36163565; PMCID: PMC9944135.

- Suzuki M, Sekino Y, Hosono K, Yamamoto K, Kawana K, Nagase H, Kubota K, Nakajima A. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of computed tomography-negative common bile duct stone: Prospective randomized controlled trial. *Dig Endosc.* 2022 Jul;34(5):1052-1059. doi: 10.1111/den.14193. Epub 2021 Dec 12. PMID: 34784076.
- Tunruttanakul S, Chareonsil B, Verasmith K, Patumanond J, Mingmalairak C. Evaluation of the American Society of Gastrointestinal Endoscopy 2019 and the European Society of Gastrointestinal Endoscopy guidelines' performances for choledocholithiasis prediction in clinically suspected patients: A retrospective cohort study. *JGH Open.* 2022 May 25;6(6):434-440. doi: 10.1002/jgh3.12773. PMID: 35774349; PMCID: PMC9218518.
- Unalp-Arida A, Ruhl CE. Increasing gallstone disease prevalence and associations with gallbladder and biliary tract mortality in the US. *Hepatology.* 2023 Jun 1;77(6):1882-1895. doi: 10.1097/HEP.000000000000264. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36631004.
- Wee D, Izard S, Grimaldi G, Raphael KL, Lee TP, Trindade AJ. EUS assessment for intermediate risk of choledocholithiasis after a negative magnetic resonance cholangiopancreatography. *Endosc Ultrasound.* 2020 Sep-Oct;9(5):337-344. doi: 10.4103/eus.eus_57_20. PMID: 33106466; PMCID: PMC7811724.
- Quispel R, Schutz HM, Hallensleben ND, Bhalla A, Timmer R, van Hoof JE, Venneman NG, Erler NS, Veldt BJ, van Driel LMJW, Bruno MJ. Do endosonographers agree on the presence of bile duct sludge and the subsequent need for intervention? *Endosc Int Open.* 2021 Jun;9(6):E911-E917. doi: 10.1055/a-1452-8919. Epub 2021 May 27. PMID: 34079877; PMCID: PMC8159618.
- Yu CY, Roth N, Jani N, Cho J, Van Dam J, Selby R, Buxbaum J. Dynamic liver test patterns do not predict bile duct stones. *Surg Endosc.* 2019 Oct;33(10):3300-3313. doi: 10.1007/s00464-018-06620-x. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30911921.

Evidence tables

Systematic reviews

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Giljaca (2015)	<p><i>Literature search up to September 2012</i></p> <p>A: De Ledinghen (1999) B: Fernandez-Esparrach (2007)</p> <p><u>Study design:</u> A: Prospective observational study. B: Observational study.</p> <p><u>Source of funding</u> Internal sources</p> <ul style="list-style-type: none"> University College London, UK. <p>External sources</p> <ul style="list-style-type: none"> University of Rijeka-Medical Faculty, Croatia. TransMedRi project, EU FP7 REGPOT-2010-5 programme (grant agreement No. 256686) National Institute of Health Research, UK. <p><u>Conflicts of interest:</u> Vanja Giljaca: none. Kurinchi S Gurusamy: none. David Higgle: none.</p>	<p><u>Inclusion criteria SR:</u> Types of studies</p> <p>We included studies providing cross-sectional information comparing one or more of the index tests against a reference standard in the appropriate patient population (see Participants). We included studies irrespective of language or publication status, or whether data were collected prospectively or retrospectively. We planned to include comparative studies in which EUS and MRCP were performed in the same study population, either by giving all patients both index tests or by randomly allocating patients to receive MRCP or EUS.</p> <p>Participants</p> <p>Patients at risk or suspected of having common bile duct stones with or without prior diagnosis of cholelithiasis; with or without symptoms and complications of common bile duct stones or with or without prior treatment for common</p>	<p><u>Describe index and comparator tests* and cut-off point(s):</u></p> <p>Index A: Endoscopic ultrasound. Criteria for positive diagnosis: a hyperechoic structure within the common bile duct sometimes associated with an acoustic shadow</p> <p>Index A: Magnetic resonance cholangiopancreatography. Criteria for positive diagnosis: a round, oval, or multifaceted area of signal void (hypointensity) was present within the lumen of the hyperintense bile duct.</p> <p>Index B: Endoscopic ultrasound. Criteria for positive diagnosis: visualisation of one or more hyperechoic images inside the common bile duct with or without acoustic shadow.</p> <p>Index B: Magnetic resonance cholangiopancreatography. Criteria for positive diagnosis: a round, oval, or multifaceted area of signal void (hypointensity) was present inside the lumen of the hyperintense bile duct.</p>	<p><u>Describe reference test and cut-off point(s):</u></p> <p>A: attempted endoscopic or surgical extraction of stones in all patients Technical specifications: not applicable. Criteria for positive diagnosis: presence or absence of stones during endoscopic or surgical clearance</p> <p>B: Endoscopic or surgical extraction of stones in patients with positive EUS and clinical follow-up of minimum 6 months in patients with negative EUS. Criteria for positive diagnosis: endoscopic or surgical extraction of stones in patients with positive EUS and clinical follow-up of minimum 6 months in patients with negative EUS</p> <p>Prevalence (%) A: B:</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available? N (%)</u> A: Number of patients who were excluded from the analysis: 11 (25.6%)</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> A: Not reported. B: Minimum 6 months.</p>	<p>True positive, N A: EUS: N = 10/32 MRCP: N = 10/32</p> <p>B: EUS: N = 59/135 MRCP: N = 54/135</p> <p>False positive, N A: EUS: N = 1/32 MRCP: N = 6/32</p> <p>B: EUS: N = 11/135 MRCP: N = 2/135</p> <p>False negative, N A: EUS: N = 0/32 MRCP: N = 0 /32</p> <p>B: EUS: N = 2/135 MRCP: N = 7/135</p> <p>True negative, N A: EUS: N = 21/32 MRCP: N = 16/32</p>	<p><u>Author's conclusion:</u></p> <p>Implications for practice</p> <p>Both EUS and MRCP have high diagnostic accuracy for detection of common bile duct stones. People with positive EUS or MRCP should undergo endoscopic or surgical extraction of common bile duct stones, and those with negative EUS or MRCP do not need further invasive tests. However, further investigations will be indicated if symptoms persist. The two tests are similar in terms of diagnostic accuracy; the choice of which test to use will be informed by availability and contra-indications to each test. However, it should be noted that the results are based on studies that are of poor methodological quality and so the results should be interpreted with caution.</p> <p>Implications for research</p> <p>Further studies of high methodological quality are necessary. Future research</p>

	<p>Goran Poropat: none. Davor Stimac is a co-author in one of included studies (Miletic 2006). Davor Stimac is not affiliated with Shimadzu, Siemens, or Olympus. Brian R Davidson: none. Yemisi Takwoingi: none.</p>	<p>bile duct stones; and before or after cholecystectomy.</p> <p>Index tests Endoscopic ultrasound (EUS) and magnetic resonance retrograde cholangiopancreatography (MRCP).</p> <p>Target conditions Common bile duct stones.</p> <p>Reference standards We accepted the following reference standards.</p> <ul style="list-style-type: none"> For test positives, we accepted confirmation of a common bile duct stone by extraction of the stone (irrespective of whether this was done by surgical or endoscopic methods). For test negatives, we acknowledged that there was no way of being absolutely sure that there were no common bile duct stones. However, we accepted negative results by surgical or endoscopic negative exploration of the common bile duct, or symptom-free follow-up for at least six months as the reference standard. Surgical or endoscopic exploration is adequate but it is not commonly used in patients with negative index tests 		<p>B: Number of patients who were excluded from the analysis: 24 (15.1%)</p>		<p>B: EUS: N = 63/135 MRCP: N = 72/135</p> <p>Sensitivity (95% CI) A: EUS: 1.00 (95% CI 0.69 to 1.00) MRCP: 1.00 (95% CI 0.69 to 1.00)</p> <p>B: EUS: 0.97 (95% CI 0.89 to 1.00) MRCP: 0.89 (95% CI 0.78 to 0.95)</p> <p>Specificity (95% CI) A: EUS: 0.95 (95% CI 0.77 to 1.00) MRCP: 0.73 (95% CI 0.50 to 0.89)</p> <p>B: EUS: 0.85 (95% CI 0.75 to 0.92) MRCP: 0.97 (95% CI 0.91 to 1.00)</p>	<p>should be conducted in a prospective manner as close as possible to the clinical setting in which EUS and MRCP would be used. Such research should use appropriate reference standards and should not use ERCP or IOC as the reference standards because neither of these tests are 100% accurate (Gurusamy 2015a). We acknowledge that differential verification cannot always be avoided if endoscopic sphincterotomy and extraction of stones are used as the reference standard because of the complications associated with this procedure (Gurusamy 2011). Surgical exploration of the common bile duct is a major surgical procedure and cannot be undertaken lightly. Based on these considerations, persons with a positive test are likely to undergo endoscopic sphincterotomy and extraction of stones or surgical exploration of the common bile duct while those with a negative test are likely to be followed up. Such persons should be followed up for at least six months to ensure that they do not develop the symptoms of common bile duct stones. Future studies should avoid any inappropriate exclusions to ensure that true diagnostic accuracy can be determined. Long-term follow-up of patients with negative</p>
--	---	---	--	---	--	---	---

		<p>because of its invasive nature. Therefore, we accepted follow-up as a less adequate reference test. Negative exploration of the common bile duct is likely to be a better reference standard than follow-up for at least six months since most stones already present in the common bile duct are likely to be identified and extracted in this fashion. Six months is an arbitrary choice but we anticipated that most common bile duct stones will manifest during this period.</p> <p><u>Exclusion criteria SR:</u> Diagnostic case-control studies if there were at least four cross-sectional or comparative studies.</p> <p><i>Two studies included</i></p> <p><u>N, mean age</u> A: N = 43 B: N = 159</p> <p><u>Sex:</u> A: 61 years B: 68 years</p>					<p>tests will help in understanding the implications of false negative results and will aid clinical decision making.</p> <p>Both EUS and MRCP involve additional costs. Whether these additional costs are offset by avoiding unnecessary invasive testing in a state-funded healthcare system has to be investigated in formal cost-effectiveness analysis.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

Diagnostic accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Jagtap (2022)	<p><u>Type of study</u>⁵: RCT.</p> <p><u>Setting and country</u>: the Asian Institute of Gastroenterology, India, between November 2019 and May 2020.</p> <p><u>Funding</u> The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.</p> <p><u>Conflicts of interest</u>: None declared.</p>	<p><u>Inclusion criteria</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients with dilated CBD on ultrasound (US) of the abdomen and/or altered LFTs. - Patients with acute cholangitis, US showing CBD stone. <p><u>Exclusion criteria</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients with contraindication for MRCP (claustrophobia, the presence of pacemaker or metallic prosthesis) - Predicted inability to perform complete pancreatobiliary examination with EUS (gastroenteroanastomosis or stenosis), suspected pancreatobiliary malignancy - Biliary strictures - History of significant alcohol intake 	<p><u>Index test</u>: Endoscopic ultrasound.</p> <p><u>Comparator test</u>⁶: Magnetic resonance cholangiopancreatography.</p>	<p><u>Describe reference test</u>⁷: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography.</p>	<p><u>Time between the index test and reference test</u>: 48 hours.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> N (%) None.</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Not applicable.</p>	<p>True positive, N EUS: N = 44/112 MRCP: N = 60/112</p> <p>False positive, N EUS: N = 1/112 MRCP: N = 2/112</p> <p>False negative, N EUS: N = 2/112 MRCP: N = 5/112</p> <p>True negative, N EUS: N = 65/112 MRCP: N = 45/112</p> <p>Sensitivity (95% CI) EUS: 95.65 (95% CI 85.16 to 99.47) MRCP: 92.31 (95% CI 82.95 to 97.46)</p> <p>Specificity (95% CI) EUS: 98.48 (95% CI 91.84 to 99.96) MRCP: 95.74 (95% CI 85.46 to 99.48)</p> <p>PPV (95% CI) EUS: 97.78 (95% CI 86.27 to 99.68)</p>	<p><u>Author's conclusion</u>: To conclude, the sensitivity and specificity of both EUS and MRCP are comparable for detecting choledocholithiasis in the intermediate risk group of choledocholithiasis and the choice of a test should be based on local expertise, availability of resources and patient preference.</p>

⁵ In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer et al., 1999)

⁶ Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.

⁷ De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>- Previous biliary surgery or biliary sphincterotomy.</p> <p><u>N=224</u></p> <p><u>Prevalence:</u> Overall prevalence of choledocholithiasis was 49.6%</p> <p><u>Mean age ± SD:</u> 46.77 (14.57) years.</p> <p><u>Sex: % M / % F</u> 49.1% male and 50.9% female.</p>				<p>MRCP: 96.77 (95% CI 88.53 to 99.15)</p> <p><u>NPV (95% CI)</u> EUS: 97.01 (95% CI 89.34 to 99.21) MRCP: 90.00 (95% CI 79.46 to 95.44)</p> <p><u>Diagnostic accuracy (95% CI)</u> EUS: 97.32 (95% CI 92.37 to 99.44) MRCP: 93.75 (95% CI 87.55 to 97.45)</p>	
Suzuki (2022)	<p><u>Type of study</u>⁸: RCT.</p> <p><u>Setting and country:</u> Yokohama Rosai Hospital in Japan</p> <p><u>Funding</u> None.</p> <p><u>Conflicts of interest:</u></p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - 20–89 years of age. - Met the diagnostic criteria for suspected or definite acute cholangitis of “mild” or “moderate” severity according to TG18 despite negative CT results for CBDS. - Provided written informed consent.</p>	<p><u>Describe index test:</u> Endoscopic ultrasound</p> <p><u>Comparator test</u>⁹: MRCP.</p>	<p><u>Describe reference test</u>¹⁰: ERCP.</p>	<p><u>Time between the index test and reference test:</u> 24 hours.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> <u>N (%)</u> Two patients in the EUS group and three in the MRCP group were either lost to</p>	<p><u>Sensitivity % (n/N)</u> EUS: 100% (9/9) MRCP: 33.3 (2/6)</p> <p><u>Specificity % (n/N)</u> EUS: 88.2% (15/17) MRCP: 84.6% (11/13)</p> <p><u>PPV % (n/N)</u> EUS: 81.8% (9/11) MRCP: 50.0% (2/4)</p>	

⁸ In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer et al., 1999)

⁹ Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.

¹⁰ De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de “comparison test/index 2”.

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	None declared.	<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients who have an allergic reaction to metals. - Patients who have iron hypersensitivity. - Patients who have an altered or postsurgical upper gastrointestinal anatomy. - Patients who have gastrointestinal hemorrhage. - Pregnant or lactating women. - Patients with severe acute cholangitis as per the TG18 guideline. - Patients otherwise deemed unfit by the investigators based on their clinical judgment. <p><u>N=50</u></p> <p>Prevalence:</p> <p><u>Median age ± IQR:</u> EUS: 72.5 (36 to 78) MRCP: 76 (39 to 89)</p> <p><u>Sex: % M / % F</u> 14/50 females.</p>			<p>follow-up or discontinued intervention.</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> No.</p>	<p><u>NPV % (n/N)</u> EUS: 100% (15/15) MRCP: 73.3% (11/15)</p> <p><u>Diagnostic accuracy (n/N)</u> EUS: 92.3% (24/26) MRCP: 68.4% (13/19)</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Maknum (2017)	<p><u>Type of study¹¹:</u> Retrospective observational study.</p> <p><u>Setting and country:</u> hospital from June 2013 to August 2014 Faculty of Medicine Universitas Indonesia.</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> The authors have no financial conflicts of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - Patients aged 18–65 years who were diagnosed with choledocholithiasis on the basis of clinical symptoms and radio- logical findings and who underwent either EUS or MRCP followed by ERCP were included in this study.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - Patients who refused to take part in this study and patients with contraindications for ERCP, such as hemodynamic instability, were excluded.</p> <p><u>N=62</u></p> <p><u>Prevalence:</u></p> <p><u>Mean age ± SD:</u> EUS: 52.9 (13.31) years. MRCP: 47.26 (11.04) years.</p>	<p><u>Describe index test:</u> Endoscopic ultrasound.</p> <p><u>Comparator test¹²:</u> MRCP.</p>	<p><u>Describe reference test¹³:</u> ERCP.</p>	<p><u>Time between the index test and reference test:</u> Not reported.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> <u>N (%)</u> None.</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Not applicable.</p>	<p><u>True positive, N</u> EUS: N = 23/31 MRCP: N = 17/31</p> <p><u>False positive, N</u> EUS: N = 3/31 MRCP: N = 6/31</p> <p><u>False negative, N</u> EUS: N = 1/31 MRCP: N = 4/31</p> <p><u>True negative, N</u> EUS: N = 4/31 MRCP: N = 4/31</p> <p><u>Sensitivity</u> EUS: 96% MRCP: 81%</p> <p><u>Specificity (95% CI)</u> EUS: 57% MRCP: 40%</p> <p><u>PPV (95% CI)</u> EUS: 88% MRCP: 74%</p>	

¹¹ In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer et al., 1999)

¹² Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.

¹³ De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<u>Sex: % M / % F</u> Men/female ratio 3:2.				<u>NPV (95% CI)</u> EUS: 80% MRCP: 50% <u>Diagnostic accuracy (95% CI)</u> EUS: 88% MRCP: 73.4%	

Quality assessment

Systematic review

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Assessment of scientific quality of included studies? ⁵	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁶	Potential risk of publication bias taken into account? ⁷	Potential conflicts of interest reported? ⁸
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Giljaca (2015)	Yes.	Yes.	Yes.	Yes.	Yes.	Yes.	Yes.	Yes.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Diagnostic accuracy studies

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Jagtap (2022)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable.</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Suzuki (2022)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable.</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u></p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
				Yes	
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Maknum (2017)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes/No/Unclear</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
De Ledinghen (1999)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear.</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes/No/Unclear</p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable.</p>	<p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> No</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: SOME CONCERNS</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: SOME CONCERNS</p>	
Fernandez-Esparrach (2007)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable.</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> No</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> No</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: SOME CONCERNS</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Afalpurkar (2022)	Includes the same studies as the included Cochrane review of Giljaca (2015).
Meeralem (2017)	Includes the same studies as the included Cochrane review of Giljaca (2015).
De Castro (2016)	Includes the same studies as the included Cochrane review of Giljaca (2015).
Gurusamy (2015)	None of the included studies met the PICO of this guideline.

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Cluster GE chirurgie - galsteenlijden	
Uitgangsvraag: Wat is de beste diagnostische modaliteit voor het aantonen/uitsluiten van choledocholithiasis?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 4-4-2023
Periode: oktober 2014-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht met de volgende concepten: Choledocholithiasis EN (MRC, CT, endoscopic or transabdominal ultrasound, EUS, endosonography OR lab tests) EN diagnostische accuratesse Het sleutelartikel van Chandran wordt niet gevonden omdat het over ECRP gaat. De overige sleutelartikelen worden wel gevonden	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 4-4-2023 met relevante zoektermen gezocht vanaf oktober 2014 naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over MRC, CT, ultrasound en labtests als diagnostische modaliteit van choledocholithiasis. De literatuurzoekactie leverde 545 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	53	24	62
RCTs	107	46	127
Observationele studies	287	167	356
Overig			
Totaal			545

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#50	#48 AND #49 Artikel Chandran niet gevonden	3
#49	#41 OR #42 OR #43	447
#48	#44 OR #45 OR #46 OR #47 sleutelartikelen	4

#47	'comparing diagnostic accuracy of current practice guidelines in predicting choledocholithiasis: outcomes from a large healthcare system comprising both academic and community settings':ti	1
#46	'preoperative predictors of choledocholithiasis in patients presenting with acute calculous cholecystitis':ti	1
#45	'asge guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis':ti	1
#44	'eus versus mrcp to perform ercp in patients with intermediate likelihood of choledocholithiasis: a randomised controlled trial':ti	1
#43	#36 AND (#39 OR #40) NOT #41 NOT #42 OBS	287
#42	#36 AND #38 NOT #41 RCT	107
#41	#36 AND #37 SR	53
#40	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	13960831
#39	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	7566533
#38	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3757477

#37	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	914006
#36	#34 AND #35	621
#35	'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw	9703278
#34	#33 AND [1-10-2014]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2071
#33	#31 AND #32	7050
#32	'magnetic resonance cholangiopancreatography'/exp OR (('magnetic resonance' OR mr) NEAR/3 (cholangiopancreatograph* OR 'cholangio pancreatograph*')):ti,ab,kw) OR mrc:ti,ab,kw OR mrcp:ti,ab,kw OR 'ultrasound'/exp/mj OR 'endoscopic ultrasonography'/exp OR 'transabdominal ultrasound'/exp OR 'transabdominal ultrasonography'/exp OR 'transabdominal echography'/exp OR 'transabdominal sonography'/exp OR 'ultrasound scanner'/exp OR 'echography'/exp OR ultraso*:ti,ab,kw OR sonograph*:ti,ab,kw OR echograph*:ti,ab,kw OR endoecho*:ti,ab,kw OR 'computer assisted tomography'/exp OR 'cat scan*':ti,ab,kw OR ((compute* NEAR/3 tomograph*):ti,ab,kw) OR ct:ti,ab,kw OR 'laboratory test'/exp OR 'lab procedure':ti,ab,kw OR 'lab test*':ti,ab,kw OR 'laboratory examination':ti,ab,kw OR 'laboratory proc*':ti,ab,kw OR 'laboratory test*':ti,ab,kw	2949880
#31	'common bile duct stone'/exp OR 'bile duct stone'/exp OR 'bile duct stone':ti,ab,kw OR 'biliary duct calculus':ti,ab,kw OR 'hepatolith':ti,ab,kw OR 'hepatolithiasis':ti,ab,kw OR 'liver stone':ti,ab,kw OR 'residual choledochal stone':ti,ab,kw OR (((choledoch* OR 'common bil* duct') NEAR/3 (calcul* OR stone*)):ti,ab,kw) OR choledocholit*:ti,ab,kw	21176

Ovid/Medline

#	Searches	Results
19	16 or 17 or 18	237
18	(11 and (15 or 16)) not 16 not 17 OBS	167
17	(11 and 13) not 16 RCT	46

16	11 and 12 SR	24
15	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)	5395343
14	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4407390
13	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2573787
12	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	660105
11	10 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	384
10	limit 9 to yr="2015 -Current"	395
9	1 and 7 and 8	1498
8	exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or	7776533

	retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Study/	
7	2 or 3 or 4 or 5 or 6	2243201
6	exp Cholangiography/ or ((peroperative or intraoperative) adj2 cholangiograph*).ti,ab,kf.	30041
5	exp Tomography, X-Ray Computed/ or computed tomograph*.ti,ab,kf. or ct.ti,ab,kf. or cts.ti,ab,kf. or cat scan*.ti,ab,kf. or computer assisted tomograph*.ti,ab,kf. or computerized tomograph*.ti,ab,kf. or computerised tomograph*.ti,ab,kf. or computed x ray tomograph*.ti,ab,kf. or computed xray tomograph*.ti,ab,kf.	834187
4	exp Ultrasonography/ or exp Ultrasonics/ or exp Endosonography/ or ultraso*.ti,ab,kf. or sonograph*.ti,ab,kf. or echograph*.ti,ab,kf. or endoecho*.ti,ab,kf.	739691
3	exp magnetic resonance imaging/ or ("magnetic resonance" and (image or images or imaging)).ti,ab,kf. or mri.ti,ab,kf. or mris.ti,ab,kf. or nmr.ti,ab,kf. or mra.ti,ab,kf. or mras.ti,ab,kf. or zeugmatograph*.ti,ab,kf. or "mr tomography".ti,ab,kf. or "mr tomographies".ti,ab,kf. or "mr tomographic".ti,ab,kf. or "proton spin".ti,ab,kf. or ((magneti* or "chemical shift") and imaging).ti,ab,kf. or fmri.ti,ab,kf. or fmris.ti,ab,kf.	935216
2	exp Cholangiopancreatography, Magnetic Resonance/ or (('magnetic resonance' or MR) adj3 (cholangiopancreatograph* or 'cholangio pancreatography*')).ti,ab,kf. or MRC.ti,ab,kf. or MRCP.ti,ab,kf.	14283
1	exp Choledocholithiasis/ or choledocholithiasis.ti,ab,kf. or ((choledochal or choledochus or 'common bil* duct' or 'common duct') adj3 (calcul* or stone*)).ti,ab,kf.	9104

Richtlijn Galsteenlijden

Module 7. Behandeling van acute biliare pancreatitis

Uitgangsvraag

Dienen alle patiënten met acute biliare pancreatitis een ERC met papillotomie te ondergaan in de vroege fase?

Inleiding

Het verrichten van een ERCP met papillotomie vroeg in het beloop bij een acute biliare pancreatitis is al decennia lang onderwerp van discussie. Vroeg in het beloop is gedefinieerd als binnen 72 uur na opname of ontstaan klachten. De vraag is of de risico's van de ERCP zelf en tevens het risico op secundaire infectie danwel verergeren van de pancreatitis opwegen tegen de potentiële voordelen van het vroeg verwijderen van de obstructieve steen. Er was veel praktijkvariatie. De keuze hing meestal af van de voorkeur van de behandelend arts in combinatie met de logistieke uitdaging van een vroege ERCP.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the (un)beneficial effects of early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography compared to early conservative treatment in patients with acute biliary pancreatitis?

P: Patients with acute biliary pancreatitis.

I: Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography (early ERCP).

C: Early conservative treatment with or without selective use of ERC with papillotomy strategy.

O: Mortality, pancreatic necrosis, organ failure, bacteraemia, cholangitis, length of intensive care admission, length of hospital stay, post-procedural bleeding, perforation, readmissions for gallstone-related events, sepsis, and (acute) cholecystitis.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered mortality, pancreatic necrosis, and organ failure as critical outcomes for decision making; and bacteraemia, cholangitis, length of intensive care admission, length of hospital stay, post-procedural bleeding, perforation, readmissions for gallstone-related events, sepsis, and (acute) cholecystitis as important outcomes for decision making.

The working group defined a threshold of 10% for continuous outcomes and a relative risk (RR) for dichotomous outcomes of <0.80 and >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 5th of September 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 323 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and RCT about the effects of ERCP for patients with acute biliary pancreatitis. Five studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, three studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included.

Results

Two studies were included in the analysis of the literature (one systematic Cochrane review and one randomized controlled trial). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

The systematic Cochrane review of **Tse (2012)** aimed to assess the clinical effectiveness of ERCP in acute gallstone pancreatitis. Tse (2012) searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials

(CENTRAL), Medline (1966 to January 2012), Embase (1980 to January 2012), and LILACS (1982 to January 2012). The eligibility criteria for inclusion of patients in this systematic review were: (I) patients aged at least eighteen years presenting to the hospital with acute pancreatitis suspected to be biliary in origin on the basis of a combination of clinical features, biochemical tests, and imaging; (II) patients with symptoms consistent with acute pancreatitis (upper abdominal pain); (III) patients with elevation of serum amylase and/or lipase levels; (IV) patients with findings of gallstones on imaging studies and/or elevation of abdominal liver function tests; (V) no other causes of pancreatitis. In total, two trials from the systematic review of Tse (2012), involving 340 participants were included for the purpose of this guideline (Fölsch, 1997; Oria, 2007). In Fölsch (1997), routine ERCP was performed within 72 hours after onset of symptoms, while in Oria, (2007) ERCP was performed within 72 hours after admission. All other studies were excluded since these studies included patients with cholangitis in their analyses. Patients with cholangitis were not eligible for inclusion in this guideline. Cholangitis is beyond the scope of this guideline because this is a different patient category with already proven indication for bile duct drainage. The risk of bias was assessed based on the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The included outcomes in Tse (2012) were mortality, pancreatic necrosis, organ failure, cholangitis, post-procedural bleeding, perforation, sepsis, and (acute) cholecystitis. The individual study characteristics of the included studies are described in the evidence table of this guideline.

The randomized controlled trial of **Schepers (2020)** investigated whether urgent ERCP with sphincterotomy is superior to conservative treatment in patients with predicted severe acute gallstone pancreatitis. Schepers (2020) included adult patients presenting to the emergency department with acute gallstone pancreatitis. Acute pancreatitis was defined as the presence of at least two of the following criteria: upper abdominal pain; serum amylase or lipase concentration more than three times the upper serum limit of normal or features of acute pancreatitis on imaging. In total, 232 patients were randomly assigned to one of the treatment groups. Patients in the intervention group (N=118) underwent urgent ERCP with sphincterotomy. Routine ERCP was performed within 72 hours after onset of symptoms. Patients in the control group (N=114) underwent conservative treatment. The length of follow-up was six months. None of the patients were lost to follow-up. The reported outcomes in the study of Schepers (2020) were mortality, new-onset persistent organ failure, pancreatic necrosis, cholangitis, length of intensive care admission, length of hospital stay, and readmissions for gallstone-related events.

Results

Mortality (critical)

Mortality was reported in two trials, retrieved from the systematic review of Tse (2012) (Fölsch, 1997; Oria, 2007) and in one additional trial (Schepers, 2020). The results were pooled in a meta-analysis. The pooled number of mortalities in the early ERCP group was 25/294 (8.5%), compared to 18/276 (6.5%) in the conservative treatment group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 1.28 (95% CI 0.65 to 2.51), in favor of the conservative treatment group (figure 1). This was considered as a clinically relevant difference.

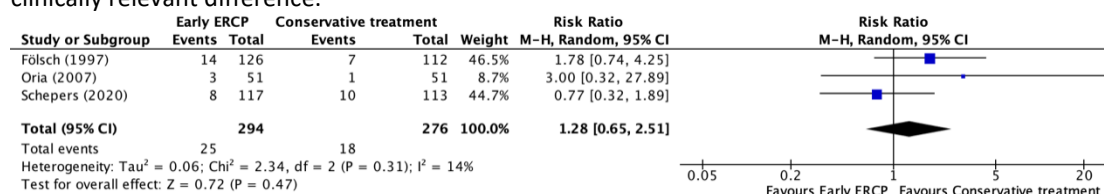


Figure 1. Forest plot showing the comparison between early ERCP and conservative treatment for mortality in patients without cholangitis. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity

Pancreatic necrosis (critical)

Pancreatic necrosis was reported in two trials, retrieved from the systematic review of Tse (2012) (Fölsch, 1997; Oria, 2007) and in one additional trial (Schepers, 2020). The results were pooled in a meta-analysis. The pooled number of patients with pancreatic necrosis in the early ERCP treatment group was 22/294 (7.5%), compared to 21/276 (7.6%) in the conservative treatment group. This

resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 0.98 (95% CI 0.56 to 1.73), in favor of the early ERCP group (figure 2). This was not considered as a clinically relevant difference.

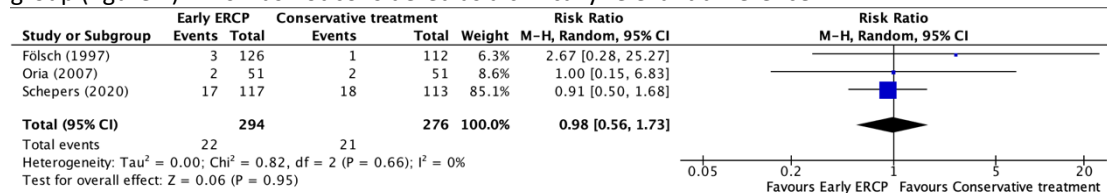


Figure 2. Forest plot showing the comparison between early ERCP and conservative treatment for pancreatic necrosis in patients without cholangitis. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity

Organ failure (critical)

Organ failure was reported in two trials, retrieved from the systematic review of Tse (2012) (Fölsch, 1997; Oria, 2007) and in one additional trial (Schepers, 2020). Fölsch (1997) and Oria (2007) reported renal failure. Schepers (2020) reported new-onset organ failure which was defined as organ failure that was not present at randomization. The results were pooled in a meta-analysis. The pooled number of organ failures in the early ERCP group was 33/294 (11.2%), compared to 21/276 (7.6%) in the conservative treatment group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 1.43 (95% CI 0.86 to 2.37), in favor of the conservative treatment group (figure 3). This was considered as a clinically relevant difference.

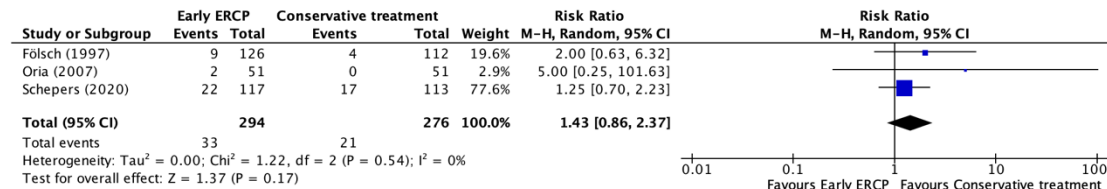


Figure 3. Forest plot showing the comparison between early ERCP and conservative treatment for organ failure in patients without cholangitis. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity

Bacteraemia (important)

Bacteraemia was reported in one trial (Schepers, 2020). The number of patients with bacteraemia in the early ERCP treatment group was 17/117 (14.5%), compared to 25/113 (22.1%) in the conservative treatment group. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 0.66 (95% CI 0.28 to 1.80), in favor of the early ERCP treatment group. This was considered as a clinically relevant difference.

Cholangitis (important)

Cholangitis in patients without cholangitis at randomization was reported in one trial, retrieved from the systematic review of Tse (2012) (Fölsch, 1997) and in one additional trial (Schepers, 2020). The results were pooled in a meta-analysis. The pooled number of patients with cholangitis in the early ERCP treatment group was 19/243 (7.8%), compared to 24/225 (10.7%) in the conservative treatment group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 0.51 (95% CI 0.08 to 3.33), in favor of the early ERCP group (figure 4). This was considered as a clinically relevant difference.

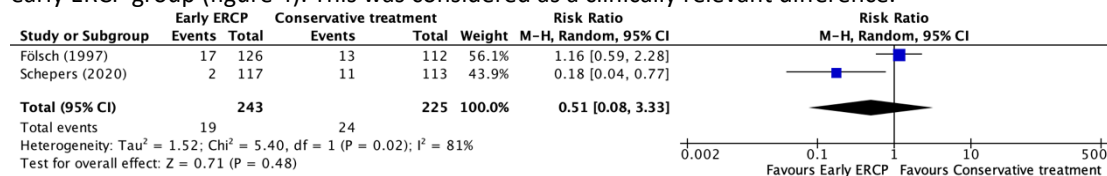


Figure 4. Forest plot showing the comparison between early ERCP and conservative treatment for cholangitis in patients without cholangitis at randomization. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity

Length of intensive care admission (important)

Length of intensive care admission was reported in one trial (Schepers, 2020). Severity of pancreatitis was predicted according to the modified Glasgow criteria within 48 hours of admission (predicted mild if 0 to 2 criteria and severe if 3 to 8 criteria).

The median (IQR) length of intensive care admission in the early ERCP treatment group was 6.0 (4.0 to 17.0) days, compared to 8.0 (4.0 to 35.0) days in the conservative treatment group.

Length of hospital stay (important)

Length of hospital stay was reported in one trial (Schepers, 2020). Severity of pancreatitis was predicted according to the modified Glasgow criteria within 48 hours of admission (predicted mild if 0 to 2 criteria and severe if 3 to 8 criteria).

The median (IQR) length of hospital stay in the trial of Schepers (2020) in the early ERCP treatment group was 13.0 (9.0 to 24.0) days, compared to 14.0 (10.0 to 26.0) days in the conservative treatment group.

Post-procedural bleeding (important)

Post-procedural bleeding was reported in one trial, retrieved from the systematic review of Tse (2012) (Fölsch, 1997). The number of patients with post-procedural bleeding in the early ERCP group was 2/126 (1.6%), compared to 0/112 (0%). This resulted in a relative risk ratio (RR) of 4.52 (95% CI 0.21 to 95.12), in favor of the conservative treatment group. This was considered as a clinically relevant difference.

Perforation (important)

Perforations were reported in one trial, retrieved from the systematic review of Tse (2012) (Fölsch, 1997). None of the patients in both the early ERCP group and the conservative treatment group experienced perforations (0%). This was not considered as a clinically relevant difference.

Readmissions for gallstone-related complications (important)

Readmissions for gallstone-related complications were reported in one trial (Schepers, 2020). The number of readmissions for gallstone-related complications in the early ERCP group was 14/117 (12.0%), compared to 24/113 (21.2%) in the conservative treatment group. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 0.37 (95% CI 0.06 to 2.30), in favor of the early ERCP treatment group. This was considered as a clinically relevant difference.

Sepsis (important)

Sepsis was reported in one trial, retrieved from the systematic review of Tse (2012) (Fölsch, 1997). The number of patients with sepsis in the early ERCP group was 13/126 (10.3%), compared to 16/112 (14.3%) in the conservative treatment group. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 0.72 (95% CI 0.36 to 1.43), in favor of the early ERCP group. This was considered as a clinically relevant difference.

(acute) cholecystitis (important)

(Acute) cholecystitis was reported in one trial, retrieved from the systematic review of Tse (2012) (Fölsch, 1997). The number of patients with (acute) cholecystitis in the early ERCP group was 13/126 (10.3%), compared to 20/112 (17.9%) in the conservative treatment group. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 0.58 (95% CI 0.30 to 1.11), in favor of the early ERCP group. This was considered as a clinically relevant difference.

Level of evidence of the literature

Mortality (critical)

The level of evidence regarding the outcome mortality was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of the lack of the small number of events, and the wide confidence interval crossing the lower and upper boundaries of clinical relevance (imprecision, -3). The level of evidence was considered as *very low*.

Pancreatic necrosis (critical)

The level of evidence regarding the outcome pancreatic necrosis was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of the lack of information regarding allocation concealment and blinding (risk of bias, -1), the

small number of events, and the wide confidence interval crossing the lower and upper boundaries of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as *very low*.

Organ failure (critical)

The level of evidence regarding the outcome organ failure was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of the lack of information regarding allocation concealment and blinding (risk of bias, -1), the small number of events, the wide confidence interval crossing the upper boundary of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as *very low*.

Bacteraemia (important)

The level of evidence regarding the outcome bacteraemia was derived from a randomized controlled trial and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of the lack of information regarding blinding (risk of bias, -1), the small number of events, and the wide confidence interval crossing the lower and upper boundaries of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as *very low*.

Cholangitis (important)

The level of evidence regarding the outcome cholangitis was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of the lack of information regarding allocation concealment and blinding (risk of bias, -1), the small number of events, and the wide confidence interval crossing the lower and upper boundaries of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as *very low*.

Length of intensive care admission (important)

Because of a lack of useful statistical information in the included studies, it was not possible to grade the literature for the length of intensive care admission for the comparison of early ERCP with conservative treatment in patients with acute biliary pancreatitis.

Length of hospital stay (important)

Because of a lack of useful statistical information in the included studies, it was not possible to grade the literature for the length of hospital stay for the comparison of early ERCP with conservative treatment in patients with acute biliary pancreatitis.

Post-procedural bleeding (important)

The level of evidence regarding the outcome post-procedural bleeding was derived from a randomized controlled trial and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of the lack of information regarding blinding (risk of bias, -1), the small number of events, and the wide confidence interval crossing the lower and upper boundaries of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as *very low*.

Perforation (important)

The level of evidence regarding the outcome perforation was derived from a randomized controlled trial and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of the lack of information regarding blinding (risk of bias, -1), the small number of events, and the wide confidence interval crossing the lower and upper boundaries of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as *very low*.

Readmissions for gallstone-related complications (important)

The level of evidence regarding the outcome readmissions for gallstone-related complications was derived from a randomized controlled trial and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of the lack of information regarding blinding (risk of bias, -1), the small number of events, and the wide confidence interval crossing the lower and upper boundaries of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as *very low*.

Sepsis (important)

The level of evidence regarding the outcome sepsis was derived from a randomized controlled trial and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of the lack of information regarding allocation concealment and blinding (risk of bias, -1), the small number of events, and the wide confidence interval crossing the lower and upper boundaries of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as *very low*.

(acute) cholecystitis (important)

The level of evidence regarding the outcome (acute) cholecystitis was derived from a randomized controlled trial and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of the lack of information regarding allocation concealment and blinding (risk of bias, -1), the small number of events, and the wide confidence interval crossing the lower boundary of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as *very low*.

Conclusions

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of early ERCP on all critical outcomes (mortality, pancreatic necrosis, organ failure) and important outcomes (bacteraemia, cholangitis, post-procedural bleeding, perforation, readmissions for gallstone-related complications, sepsis, (acute) cholecystitis) when compared with conservative treatment in patients with acute biliary pancreatitis.</p> <p><i>Sources: Tse (2012) (Fölsch, 1997; Oria, 2007); Schepers (2020).</i></p>
-----------------------	---

Length of intensive care admission (important)

No GRADE	<p>Due to a lack of useful statistical information in the included literature, it was not possible to draw a GRADE-conclusion with regards to length of intensive care admission for the comparison of early ERCP with conservative treatment in patients with acute biliary pancreatitis.</p> <p><i>Sources: Schepers (2020).</i></p>
-----------------	--

Length of hospital stay (important)

No GRADE	<p>Due to a lack of useful statistical information in the included literature, it was not possible to draw a GRADE-conclusion with regards to length of hospital stay for the comparison of early ERCP with conservative treatment in patients with acute biliary pancreatitis.</p> <p><i>Sources: Schepers (2020).</i></p>
-----------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek uitgevoerd naar het effect van vroege ERCP op biliare pancreatitis in vergelijking met conservatieve behandeling. Mortaliteit, necrose van de pancreas, en orgaanuitval werden gedefinieerd als cruciale uitkomstmaten voor beslisvorming. Bacteriëmie, cholangitis, duur van opname op de intensive care, opnameduur in het ziekenhuis, post-procedurele bloeding, perforatie en heropname vanwege galsteen-gerelateerde complicaties werden als belangrijke uitkomstmaten gedefinieerd. Studies waarin patiënten met cholangitis werden beschreven werden geëxcludeerd uit de literatuuranalyse, omdat dit een patiëntencategorie betreft die buiten deze richtlijn valt. Voor deze patiënten is reeds bewezen dat er een indicatie is voor een galwegdrainage (Manes, 2019).

Er zijn twee studies uit de literatuursearch naar voren gekomen en geïncludeerd in de literatuuranalyse van de module. Eén systematische review en één gerandomiseerde trial. Alle vooraf opgestelde uitkomstmaten werden in één van de geïncludeerde trials gerapporteerd. Er werden klinisch relevante verschillen gevonden voor de cruciale uitkomstmaten mortaliteit (RR 1.28) en orgaanuitval (RR 1.43) in het voordeel van de conservatieve behandeling. Echter, door de zeer lage

bewijskracht is het onduidelijk of dit gevonden verschil het werkelijke verschil juist weerspiegelt. Daarnaast zijn de betrouwbaarheidsintervallen dusdanig breed dat het daadwerkelijke effect niet bestaat of zelfs in het voordeel van de vroege ERCP wijst. Het resultaat moet daarom zeer voorzichtig worden geïnterpreteerd, waardoor er geen harde conclusies kunnen worden getrokken over het grotere effect van een conservatieve behandeling ten opzichte van een vroege ERCP bij patiënten met acute pancreatitis zonder cholangitis. Er werd geen verschil gevonden tussen beide behandelingen voor de cruciale uitkomstmaat necrose van de pancreas, waarbij de bewijskracht eveneens als 'zeer laag' werd geclassificeerd. Er werden wel klinisch relevante verschillen gevonden tussen vroege ERCP in vergelijking met conservatieve behandeling voor de belangrijke uitkomstmaten bacteriëmie (RR 0.66), cholangitis (RR 0.51), post-procedurele bloedingen (RR 4.52), heropnames voor galsteen-gerelateerde complicaties (RR 0.37), sepsis (RR 0.72) en (acute) cholecystitis (RR 0.57). Ook hier werd de bewijskracht van de literatuur, net zoals bij de cruciale uitkomstmaten, als zeer laag geclassificeerd. De reden voor de zeer lage bewijskracht is met name gelegen in het gebrek aan blinding in de geïncludeerde studies en het kleine aantal patiënten per uitkomstmaat. Voor de uitkomstmaten duur van de opname op de intensive care en duur van ziekenhuisopname werden geen klinisch relevante verschillen gevonden, met name doordat voor deze uitkomstmaten er een mediaan met en interkwartielafstand werd gerapporteerd, waardoor de resultaten niet geclassificeerd konden worden.

Er dient tevens rekening gehouden te worden met de onderzochte patiëntenpopulatie in de geïncludeerde studies. De RCTs van Fölsch (1997) en Oria (2007) includeerden zowel patiënten met milde- als ernstig acute pancreatitis. Geen van deze studies rapporteerden de resultaten per subgroep waardoor er sprake kan zijn van over- of onderschatting van het effect. Hierdoor kan op basis van de literatuur, naast het feit dat de bewijskracht al als zeer laag is geclassificeerd, geen uitspraak worden gedaan over welke subgroep wellicht meer baat heeft bij een vroege ERCP of juist meer baat heeft bij een conservatieve behandeling. Dit is een kennislacune.

Er bestaat een subgroep van patiënten met een persisterende galsteen in de d. choledochus die mogelijk wel zou kunnen profiteren van een vroege ERCP. Dit mogelijke profijt wordt deels ondersteund door de APEC-2 trial (Hallensleben, 2023; submitted), waarbij een extra studiearm werd toegevoegd aan de APEC trial met patiënten die een ERCP ondergingen, indien er middels endo-echografie werd bevestigd dat er sprake was van aanwezigheid van een persisterende galsteen in de d. choledochus. Deze niet-gerandomiseerde studie vond, in lijn met de resultaten uit de literatuuranalyse van deze richtlijnmodule, ook geen verschil in mortaliteit, orgaan falen, en ontstaan van necrose van de pancreas. Wel was er sprake van een reductie van het aantal biliaire complicaties (RR 0.34; 95% CI 0.15-0.8). In de subgroep met een persisterende galsteen valt een ERCP derhalve te overwegen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het belangrijkste doel van interventie bij een acute biliaire pancreatitis is verbetering op de kritieke en belangrijke uitkomstmaten, in andere woorden verlaging van mortaliteit en morbiditeit. Nadelen zijn echter dat het een invasief onderzoek is, waarbij er risico's op procedurele complicaties en secundaire infectie in geval van een necrotiserende pancreatitis bestaan. Als zorgverlener is het van belang patiënt hier goed over voor te lichten waarbij duidelijk gemaakt moet worden dat o.b.v. huidige literatuur er geen verbetering op eerdere genoemde eindpunten te verwachten is bij patiënten zonder cholangitis en dat derhalve een conservatieve behandeling wordt aanbevolen. Hierbij dient rekening gehouden te worden met de voorkeuren en het niveau en taalbegrip van de patiënt.

Kosten (middelenbeslag)

Vanwege de zeer lage bewijskracht uit de geïncludeerde literatuur in deze richtlijnmodule is het niet mogelijk om met zekerheid te zeggen of een ERCP leidt tot betere resultaten dan een conservatieve behandeling. Omdat een conservatieve behandeling de voorkeur heeft op zowel klinische uitkomstmaten als duur van de opname, wordt een ERCP bij acute biliaire pancreatitis o.b.v. de huidige literatuur niet aanbevolen. Vanuit kostenperspectief, zowel directe/medische kosten als indirecte/maatschappelijke kosten zijn er volgens de werkgroep geen sterke argumenten die het aanbevelen van een ERCP boven een conservatieve behandeling ondersteunen. De kosteneffectiviteitsanalyse van Schepers (2020) toonde een gemiddeld verschil van €32,- in de

maatschappelijke zorgkosten per patiënt aan in het voordeel van de conservatieve behandeling (€24.627,- in voor ERCP versus €24.595,- voor de conservatieve behandeling). Het is niet bekend of dit anders is in de groep met een mild voorspelde pancreatitis, die werden geëxcludeerd in de studie van Schepers (2020), gezien hier geen studies naar zijn verricht. Echter, omdat in het algemeen de directe kosten van een conservatieve behandeling lager zijn dan een invasieve behandeling kan worden verondersteld dat een conservatieve behandeling ook vanuit kostenperspectief in deze subgroep de voorkeur heeft.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Gezien de huidige bewijslast lijkt een conservatieve benadering geïndiceerd. Dit is relatief makkelijker implementeerbaar dan het implementeren van een chirurgische interventie. Bovendien is, vanwege de deelname van een groot aantal ziekenhuizen in Nederland aan de APEC-trial, de meerwaarde van een conservatieve behandeling al in een groot deel van de Nederlandse ziekenhuizen bekend en vermoedelijk voor een groot deel reeds geïmplementeerd.

Aanbeveling(en)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is geen overtuigend bewijs dat een vroege routinematige ERC met papillotomie bij een acute biliaire pancreatitis het ziektebeloop positief beïnvloedt. Ondanks de zeer lage bewijslast, is er derhalve geen reden om patiënten met een acute biliaire pancreatitis bloot te stellen aan een invasieve interventie en aanverwante risico's en kosten. Echter, in een subgroep van patiënten met een bewezen persisterende steen in de d. choledochus valt, ondanks de zeer lage bewijslast, een ERC te overwegen. Niet om het beloop van de pancreatitis positief te beïnvloeden, maar recidief biliaire complicaties te voorkomen.

Voer geen routinematig (binnen 24 uur) ERCP met papillotomie uit bij patiënten met een acute biliaire pancreatitis.

Verricht alleen in geval van gelijktijdige cholangitis een vroege ERCP met papillotomie.

Overweeg een ERCP met papillotomie bij een of meerdere persisterende steen in de d. choledochus ter preventie van recidief biliaire complicaties.

Kennislacunes

Achtergrond: Het is onvoldoende onderzocht of ERCP een meerwaarde heeft bij patiënten met een persisterende galsteen.

Voorstel onderzoeksvraag: Wat is de waarde van een ERCP bij patiënten met een persisterende galsteen?

Literatuur

Fölsch UR, Nitsche R, Lütke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med.* 1997 Jan 23;336(4):237-42. doi: 10.1056/NEJM199701233360401. PMID: 8995085.

Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, Barthet M, Domagk D, Dumonceau JM, Gigot JF, Hritz I, Karamanolis G, Laghi A, Mariani A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Swahn F, Ter Steege RWF, Tringali A, Vezakis A, Williams EJ, van Hooft JE. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2019 May;51(5):472-491. doi: 10.1055/a-0862-0346. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30943551.

Oría A, Cimmino D, Ocampo C, Silva W, Kohan G, Zandalazini H, Szlagowski C, Chiappetta L. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2007 Jan;245(1):10-7. doi: 10.1097/01.sla.0000232539.88254.80. PMID: 17197959; PMCID: PMC1867927.

Schepers NJ, Hallensleben ND, Besselink MG, Anten MGF, Bollen TL, da Costa DW, van Delft F, van Dijk SM, van Dullemen HM, Dijkgraaf MGW, van Eijck CHJ, Erkelens GW, Erler NS, Fockens P,

van Geenen EJM, van Grinsven J, Hollemans RA, van Hooft JE, van der Hulst RWM, Jansen JM, Kubben FJGM, Kuiken SD, Laheij RJF, Quispel R, de Ridder RJJ, Rijk MCM, Römken TEH, Ruigrok CHM, Schoon EJ, Schwartz MP, Smeets XJNM, Spanier BWM, Tan ACITL, Thijs WJ, Timmer R, Venneman NG, Verdonk RC, Vleggaar FP, van de Vrie W, Witteman BJ, van Santvoort HC, Bakker OJ, Bruno MJ; Dutch Pancreatitis Study Group. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Jul 18;396(10245):167-176. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30539-0. PMID: 32682482.

Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD009779. doi: 10.1002/14651858.CD009779.pub2. PMID: 22592743.

Bijlagen bij hoofdstuk X

Indicatoren

Geen.

Evidence tables

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size
Tse (2012)	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p><i>Literature search up to January 2012.</i></p> <p>A: Fan (1993) B: Fölsch (1997) C: Neoptolemos (1998) D: Oria (2007) E: Zhou (2002)</p> <p><u>Study design:</u> A: RCT B: RCT C: RCT D: RCT E: RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: China, single-center. B: Germany, multi-center. C: UK, single-center.</p>	<p><u>Inclusion criteria SR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RCTs comparing early routine ERCP versus early conservative management with or without delayed or selective use of ERCP strategies in patients with suspected acute gallstone pancreatitis; At least one of the following reported outcomes: mortality and/or local and/or systematic complications of pancreatitis. <p><u>Exclusion criteria SR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Trials that employed non-random methods of allocation such as judgment of the clinician or preference of the participant; Results of a laboratory test or series of test; Availability of the intervention as the allocation was not truly random. <p><i>5 studies included</i></p>	<p><u>Describe intervention:</u></p> <p>A: Emergency ERCP within 24 hours after admission followed by endoscopic papillotomy with a cutting needle for ampullary stones or a papillotome for CBD stones.</p> <p>B: Early ERCP within 72 hours after the onset of symptoms with or without ES to remove CBD stones. ERCP was performed within 3 weeks after randomization. After 3 weeks, ERCP could be performed in any patient, in indicated.</p> <p>C: Urgent ERCP with or without ES within 72 hours of admission. ES was undertaken only if CBD stones were identified at</p>	<p><u>Describe control:</u></p> <p>A: Initial conservative treatment and selective ERCP with or without endoscopic papillotomy irrespective of the interval since admission.</p> <p>B: Conservative treatment (fluid restriction, intravenous alimentation with glucose and lipids if indicated in a patient with a prolonged course of disease, insulin therapy if hyperglycemia, assisted ventilation if indicated, nasogastric suction in the case of gastric paresis and ileus, and antibiotic if temperature >39 degrees celcius).</p> <p>C: Conservative management (fluid</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>Not reported in any of the studies.</p>	<p><u>Mortality</u></p> <p>A (Fan, 1993) I: 5/97 (5.2%) C: 9/98 (9.2%)</p> <p>B (Fölsch, 1997) I: 14/126 (11.1%) C: 7/112 (6.3%)</p> <p>C (Neoptolemos, 1988) I: 1/59 (1.7%) C: 5/62 (8.1%)</p> <p><u>Local complications</u></p> <p><u>Post-procedural bleeding</u></p> <p>A (Fan, 1993) I: 1/97 (1.0%) C: 0/98 (0%)</p> <p>B (Fölsch, 1997) I: 2/126 (1.6%) C: 0/112 (0%)</p> <p>C (Neoptolemos, 1988)</p>

<p>D: Argentina, single-center. E: China, single-center.</p> <p><u>Source of funding</u> Internal sources • McMaster University, Canada. External sources • NHS National Institute for Health Research, UK.</p> <p><u>Conflicts of interest:</u> None.</p>	<p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N</u> A: N = 127 B: N = 238 C: N = 121 D: N = 103 E: N = 45</p> <p><u>mean age</u> A: Not reported. B: Not reported. C: Not reported. D: Not reported. E: Not reported.</p> <p><u>Sex:</u> A: Not reported. B: Not reported. C: Not reported. D: Not reported. E: Not reported.</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes.</p>	<p>the time of ERCP. ERCP was done by one highly skilled endoscopist.</p> <p>D: ERCP and ES for bile duct stones within 72 hours of admission. ES was performed if one or more main bile duct stones were found. In case of incomplete stone removal, a biliary stent was inserted and endoscopy was repeated 24 hours later. ES was also indicated for insufficient biliary drainage due to ampullary edema in the absence of main bile duct stones. Procedure was performed by a single experienced endoscopist</p> <p>E: ERCP. In addition to conservative management, ERCP was performed within 24 hours after admission. If there were stones in the CBD with stenosis of the inferior extremity or ampulla, ES was performed to extract the stones by basket. If no stone was identified or</p>	<p>resuscitation, antibiotics, supplemental oxygen as required). ERCP ± ES were offered to all patients after 5 days, if it was indicated.</p> <p>D: Early conservative management. Initial treatment comprised of supportive measures, including intravenous fluids, analgesia, oxygen administration, and nasogastric intubation if necessary, and antibiotics. 2 patients in the conservative group received ERCP due to acute cholangitis or rapidly progressive jaundice</p> <p>E: Non-ERCP with conservative management (fasting, correct water-electrolyte disturbance, antibiotics, octreotide, antispasmodics, and traditional Chinese medicine) If pancreatic infection or necrosis, or pyogenic cholangitis occurred, laparotomy was performed</p>	<p>I: 0/59 (%) C: 0/62 (%)</p> <p><u>Perforation of duodenal wall</u> <i>B (Fölsch, 1997)</i> I: 0/126 (0%) C: 0/112 (0%)</p> <p><i>C (Neoptolemos, 1988)</i> I: 0/59 (%) C: 0/62 (%)</p> <p><u>Pancreatic abscess</u> <i>A (Fan, 1993)</i> I: 0/97 (0%) C: 3/98 (3.1%)</p> <p><i>B (Fölsch, 1997)</i> I: 3/126 (2.4%) C: 1/112 (0.9%)</p> <p><u>Phlegmon</u> <i>A (Fan, 1993)</i> I: 10/97 (10.3%) C: 8/98 (8.2%)</p> <p><u>Pseudocyst</u> <i>A (Fan, 1993)</i> I: 1/97 (1.0%) C: 0/98 (0%)</p> <p><i>B (Fölsch, 1997)</i> I: 5/126 (4.0%)</p>
--	--	---	---	---

			multiple stones were large, ENBD was carried out			<p>C: 9/112 (8.0%)</p> <p><i>C (Neoptolemos, 1988)</i> I: 6/59 (10.2%) C: 12/62 (19.4%)</p> <p><i>D (Oria, 2007)</i> I: 1/51 (2.0%) C: 1/51 (2.0%)</p> <p><u>Outcome measure: Systemic complications</u></p> <p><u>Respiratory failure</u> <i>A (Fan, 1993)</i> I: 6/97 (6.2%) C: 5/98 (5.1%)</p> <p><i>B (Fölsch, 1997)</i> I: 15/126 (11.9%) C: 5/112 (4.5%)</p> <p><i>C (Neoptolemos, 1988)</i> I: 2/59 (3.4%) C: 9/62 (14.5%)</p> <p><i>D (Oria, 2007)</i> I: 7/51 (13.7%) C: 9/51 (17.6%)</p> <p><u>Renal failure</u> <i>A (Fan, 1993)</i> I: 4/97 (4.1%)</p>
--	--	--	--	--	--	--

C: 6/98 (6.1%)

B (Fölsch, 1997)

I: 9/126 (7.1%)

C: 4/112 (3.6%)

C (Neoptolemos, 1988)

I: 0/59 (0%)

C: 2/62 (3.2%)

D (Oria, 2007)

I: 2/51 (3.9%)

C: 0/51 (0%)

Cardiogenic shock

A (Fan, 1993)

I: 5/97 (5.2%)

C: 8/98 (8.2%)

B (Fölsch, 1997)

I: 6/126 (4.8%)

C: 4/112 (3.6%)

Bleeding gastric erosions

A (Fan, 1993)

I: 1/97 (1.0%)

C: 3/98 (3.1%)

Disseminated intravascular coagulation

A (Fan, 1993)

I: 1/97 (1.0%)

C: 3/98 (3.1%)

						<p><i>B (Fölsch, 1997)</i> I: 4/126 (3.2%) C: 2/112 (1.8%)</p> <p><i>C (Neoptolemos, 1988)</i> I: 1/59 (1.7%) C: 1/62 1.6%</p> <p><i>D (Oria, 2007)</i> I: 2/51 (3.9%) C: 1/51 (2.0%)</p> <p><u>Outcome measure: Biliary sepsis</u></p> <p><u>(acute) cholangitis</u> <i>A (Fan, 1993)</i> I: 0/97 (0%) C: 12/98 (12.2%)</p> <p><i>B (Fölsch, 1997)</i> I: 17/126 (13.5%) C: 13/112 (11.6%)</p> <p><u>(acute) cholecystitis</u> <i>A (Fan, 1993)</i> I: 0/97 (0%) C: 1/98 (1.0%)</p> <p><i>B (Fölsch, 1997)</i> I: 13/126 (10.3%) C: 20/112 (17.9%)</p> <p><u>Outcome measure: Other complications</u></p>
--	--	--	--	--	--	--

Myocardial infarction

A (Fan, 1993)

I: 0/97 (0%)

C: 2/98 (2.0%)

C (Neoptolemos, 1988)

I: 1/59 (1.7%)

C: 5/62 (8.1%)

D (Oria, 2007)

I: 1/51 (2.0%)

C: 0/51 (0%)

Pleural effusion

A (Fan, 1993)

I: 5/97 (5.2%)

C: 1/98 (1.0%)

C (Neoptolemos, 1988)

I: 0/59 (0%)

C: 4/62 (6.5%)

Bronchopneumonia

A (Fan, 1993)

I: 5/97 (5.2%)

C: 9/98 (9.2%)

Jaundice

B (Fölsch, 1997)

I: 1/126 (0.8%)

C: 12/112 (10.7%)

						<p><u>Diabetes</u> <i>B (Fölsch, 1997)</i> I: 12/126 (9.5%) C: 12/112 (10.7%)</p> <p><u>Thrombosis</u> <i>B (Fölsch, 1997)</i> I: 1/126 (0.8%) C: 1/112 (0.9%)</p> <p><i>C (Neoptolemos, 1988)</i> I: 0/59 (0%) C: 1/62 (1.6%)</p> <p><u>Sepsis</u> <i>B (Fölsch, 1997)</i> I: 13/126 (10.3%) C: 16/112 (14.3%)</p> <p><u>Cerebrovascular accident</u> <i>C (Neoptolemos, 1988)</i> I: 1/59 (1.7%) C: 0/62 (0%)</p> <p><u>Outcome measure: length of hospital stay</u></p> <p><i>C (Neoptolemos, 1988) (mild)</i> I: median (IQR) = 9.0 (4 to 27) days C: median (IQR) = 11.0 (4 to 27) days</p> <p><i>C (Neoptolemos, 1988) (severe)</i> I: median (IQR) = 9.5 (6 to 36) days</p>
--	--	--	--	--	--	--

C: median (IQR) = 17.0 (4 to 74) days

--	--	--	--	--	--	--	--

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Schepers (2020)	<p><u>Type of study:</u> Multicenter, parallel-group, assessor-masked, randomised controlled trial.</p> <p><u>Setting and country:</u> 26 hospitals in the Netherlands.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with a predicted severe disease course on the basis of an Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score of eight or more; Imrie score of three or more; Serum C-reactive protein concentration 	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Urgent ERCP with biliary sphincterotomy needed to be done within 24 h after presentation at the emergency department and within 72 h after symptom onset. Biliary sphincterotomy was done irrespective of</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> In the conservative treatment group, patients were managed according to a supportive treatment regimen. On-demand ERCP with biliary sphincterotomy was done when a patient developed cholangitis.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 6 months.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p>	<p><u>Mortality</u> I: 8/117 (6.8%) C: 10/113 (8.8%)</p> <p><u>Cholangitis</u> I: 2/117 (1.7%) C: 11/113 (9.7%)</p> <p><u>Bacteraemia</u> I: 17/117 (14.5%) C: 25/113 (22.1%)</p> <p><u>Pneumonia</u> I: 9/117 (7.7%)</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> In conclusion, urgent ERCP with sphincterotomy did not reduce the composite endpoint of major complications or mortality in patients with predicted severe gallstone pancreatitis,</p>

<p><u>Funding and conflicts of interest:</u> The Netherlands Organization for Health Research and Development, Fonds NutsOhra, and the Dutch Patient Organization for Pancreatic Diseases.</p> <p>All other authors declare no competing interests.</p>	<p>higher than 150 mg/L within 24 hours of admission.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cholangitis; • Pancreatitis due to other causes; • A previous sphincterotomy; • Needle knife precut; • History of chronic pancreatitis. <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: N = 117 Control: N = 113</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age ± SD:</i> I: 69 (13) years C: 71 (12) years</p> <p><i>Sex:</i> I: 66/117 (56%) M C: 60/113 (53%) M</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes.</p>	<p>whether common bile duct stones were confirmed. ERCP was performed by, or under the direct supervision of, an experienced endoscopist (defined as >400 ERCPs in his or her lifetime and >50 ERCPs annually on average in the previous 3 years). If the common bile duct could not be cannulated, even after precut sphincterotomy, urgent ERCP was abandoned and the patient was treated conservatively.</p>		<p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p>	<p>C: 3/113 (2.7%)</p> <p>Pancreatic necrosis I: 17/117 (14.5%) C: 18/113 (15.9%)</p>	<p>compared with conservative treatment. These findings support a conservative strategy with an ERCP indicated only in patients with cholangitis or persistent cholestasis. With this conservative strategy, about two-thirds of patients did not need to undergo ERCP.</p>
---	--	---	--	--	--	---

Quality assessment

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH

Fölsch (1997)	Probably yes. Reason: "Patients who met the criteria for inclusion were randomly assigned to receive early treatment with ERCP (invasive-treatment group) or noninvasive treatment (conservative-treatment group)."	No information. Reason: -	Definitely no. Reason: "The trial was stopped according to the protocol after the second planned interim unblinded analysis by an independent board of reviewers from the departments of medical statistics and internal medicine of the University of Göttingen."	Probably yes. Reason: not specifically described.	Probably yes. Reason: All predefined outcomes were reported.	Probably yes. Reason: "Variables for center effects were included in all statistical analyses to eliminate any potential bias due to the differences in numbers of patients and outcomes among the centers."	Some concerns.
Oria (2007)	Definitely yes. Reason: "Patients were randomized to receive either EEI within 72 hours after admission or ECM."	Probably yes. Reason: "Patients were randomized using sealed envelopes. The envelopes were randomized in blocks of 50 and opened by a surgeon not otherwise engaged in the study. Randomization was done once CT examination and laboratory studies were performed and	No information. Reason: -	Probably yes. Reason: not specifically described.	Probably yes. Reason: All predefined outcomes were reported.	No information. Reason: -	Some concerns.

		the severity of the attack was predicted.”					
Schepers (2020)	Definitely yes. Reason: “Patients were randomly assigned (1:1) by the central study coordinators to urgent ERCP with biliary sphincterotomy or conservative treatment with a web-based randomisation module with randomly varying block sizes.”	Probably yes. Reason: “All CT scans were reassessed by one experienced radiologist (TLB) masked to treatment allocation.”	Assessors only. Reason: “In this multicentre, parallel-group, assessor-masked, randomised controlled superiority trial.”	Probably yes. Reason: not specifically described.	Probably yes. Reason: All predefined outcomes were reported.	Probably yes. Reason: “Consequently, we might have included patients with cholangitis and gallstone pancreatitis. Nevertheless, such bias, if present, would be in favour of the urgent ERCP group because of the clear therapeutic effect of ERCP in patients with cholangitis. Because we did not find any difference between groups, the effect of ERCP is not overestimated by this potential bias.”	Some concerns.

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Burstow (2015)	Studies in this systematic review already included in Cochrane review of Tse (2021)
De Coutinho (2018)	Studies in this systematic review already included in Cochrane review of Tse (2021)
Shrestha (2022)	Studies in this systematic review already included in Cochrane review of Tse (2021)

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: GE-chirurgie, galsteenlijden	
Uitgangsvraag/modules: Dienen alle patiënten met acute biliare pancreatitis een ERC met papillotomie te ondergaan in de vroege fase?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 5 september 2022
Periode: 2010-2022	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
<p>Toelichting:</p> <p>Voor deze vraag is gezocht op de elementen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute biliare pancreatitis • ERCP <p>→ De APEC-trial wordt gevonden met de zoekopdracht. → APEC II is nog niet gepubliceerd als full paper. → De review van Petrov is van voor 2010, maar zou wel gevonden worden qua terminologie.</p>	
<p>Te gebruiken voor richtlijnen tekst:</p> <p><u>Nederlands</u></p> <p>In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 5 september 2022 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCT over de (on)gunstig effecten van (vroege) ERCP bij patiënten met acute biliare pancreatitis. De literatuurzoekactie leverde 323 unieke treffers op.</p> <p><u>Engels</u></p> <p>On the 5th of September, relevant search terms were used to search for systematic reviews and RCT about the effects of ERCP for patients with acute biliary pancreatitis in the databases Embase.com and Ovid/Medline. The search resulted in 323 unique hits.</p>	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	141	90	162
RCT	132	114	161
Totaal	273	204	323

Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#11	#9 OR #10	273
#10	#6 AND #8 NOT #9	132
#9	#6 AND #7	141

#8	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1952765
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	733409
#6	#4 AND #5 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2010-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1792
#5	'endoscopic retrograde cholangiopancreatography'/exp OR 'endoscopic retrograde cholangiopancreatography':ti,ab,kw OR 'endoscopic retrograde cholangiography':ti,ab,kw OR 'retrograde endoscopic cholangiopancreatography':ti,ab,kw OR 'retrograde endoscopic cholangiography':ti,ab,kw OR ercp:ti,ab,kw	50170
#4	'acute pancreatitis'/exp/mj OR ('gallstone'/exp AND 'pancreatitis'/exp) OR (((gallstone* OR biliary) NEAR/3 pancreatitis):ti,ab,kw) OR ((acute NEAR/3 (gallstone* OR pancreatitis OR biliary)):ti,ab,kw)	50761

Ovid/Medline

#	Searches	Results
10	8 or 9	204
9	(5 and 7) not 8	114
8	5 and 6	90
7	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.	1542846
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)):ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)):ab. or (metasyntes* or meta-syntes*).ti,ab,kf.	615739
5	limit 4 to ((english language or dutch) and yr="2010 -Current")	1178
4	3 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	2955

3	1 and 2	3113
2	exp Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde/ or 'endoscopic retrograde cholangiopancreatography'.ti,ab,kf. or 'endoscopic retrograde cholangiography'.ti,ab,kf. or 'retrograde endoscopic cholangiopancreatography'.ti,ab,kf. or 'retrograde endoscopic cholangiography'.ti,ab,kf. or ERCP.ti,ab,kf.	25231
1	(exp Pancreatitis/ and (Gallstones/ or acute.ti,ab,kf.)) or ((gallstone* or biliary) adj3 pancreatitis).ti,ab,kf. or (acute adj3 (gallstone* or pancreatitis or biliary)).ti,ab,kf.	34189

Kennislacunes

Richtlijn Acute appendicitis

Module 3 'Behandeling van simpele appendicitis bij volwassenen'

Achtergrond: het is onduidelijk welke patiënten het meest gebaat zijn bij een conservatieve therapie, bijvoorbeeld door het kunnen identificeren van patiënten met daadwerkelijk ongecompliceerde appendicitis.

Voorstel onderzoeksvraag: Bij welk type patiënt is gebaat bij een conservatieve behandeling bij een ongecompliceerde appendicitis?

Richtlijn Galsteenlijden

Module 2.2.3 'Galsteenlijden bij gewichtsverlies'

Achtergrond: het is onduidelijk of de combinatie van asymptomatische cholecystolithiasis plus afvallen een extra verhoogd risico vormt voor symptomatische cholelithiasis en of dit een indicatie is voor een preventieve cholecystectomy bij bariatrische chirurgie.

Voorstel onderzoeksvraag: Wat is het risico van de combinatie van asymptomatische cholecystolithiasis plus afvallen bij symptomatische cholelithiasis en is dit een indicatie voor een preventieve cholecystectomy bij bariatrische chirurgie?

Richtlijn Galsteenlijden

Module 4.1 'Diagnostiek bij choledocholithiasis'

1. Kosteneffectiviteit

Achtergrond: De financiële impact van EUS in vergelijking met MRCP is niet bekend.

Voorstel onderzoeksvraag: Wat is de kosteneffectiviteit van EUS in vergelijking met MRCP bij patiënten met een verdenking op choledocholithiasis?

2. Universele 'EUS-first' strategie

Achtergrond: Het is onvoldoende onderzocht wat de meerwaarde is van een 'EUS-first' strategie bij een voorgenomen ERCP bij een verdenking op galstenen.

Voorstel onderzoeksvraag: Wat is de meerwaarde van een 'EUS-first' strategie bij een voorgenomen ERCP bij patiënten met een verdenking op choledocholithiasis?

3. Patiënttevredenheid na MRCP of EUS

Achtergrond: Het is onbekend welke diagnostische modaliteit in een hogere mate van patiënttevredenheid resulteert.

Voorstel onderzoeksvraag: Wat is de mate van patiënttevredenheid van EUS in vergelijking met MRCP bij patiënten met een verdenking op choledocholithiasis?

Richtlijn Galsteenlijden

Module 7 'Behandeling van acute biliaire pancreatitis'

Achtergrond: Het is onvoldoende onderzocht of ERCP een meerwaarde heeft bij patiënten met een persisterende galsteen.

Voorstel onderzoeksvraag: Wat is de waarde van een ERCP bij patiënten met een persisterende galsteen?