



Richtlijnen  
**database**

---

**Galsteenlijden**

# Inhoudsopgave

<b>Galsteenlijden</b>	1
<b>Inhoudsopgave</b>	2
<b>Galsteenlijden</b>	7
<b>Asymptomatische galstenen (cholecystolithiasis)</b>	11
<b>Asymptomatische galstenen (cholecystolithiasis) algemeen</b>	14
Uitgangsvraag	14
Aanbeveling	14
Conclusies	14
Samenvatting literatuur	14
Referenties	14
Evidence tabellen	15
Overwegingen	15
<b>Asymptomatische galstenen (cholecystolithiasis) in relatie tot specifieke condities</b>	17
<b>Asymptomatische cholecystolithiasis en kinderen / adolescenten</b>	37
Uitgangsvraag	37
Aanbeveling	37
Conclusies	37
Samenvatting literatuur	37
Referenties	37
Evidence tabellen	38
Overwegingen	38
<b>Asymptomatische galstenen (cholecystolithiasis) en diabetes mellitus</b>	39
Uitgangsvraag	39
Aanbeveling	39
Conclusies	39
Samenvatting literatuur	39
Referenties	39
Evidence tabellen	39
Overwegingen	40
<b>Asymptomatische galstenen (cholecystolithiasis) en obesitas / gewichtsreductie</b>	41
Uitgangsvraag	41
Aanbeveling	41
Conclusies	41
Samenvatting literatuur	41
Referenties	42
Evidence tabellen	42
Overwegingen	44
<b>Asymptomatische en symptomatische glastenen (cholecystolithiasis) en transplantatiepatiënten</b>	45
Uitgangsvraag	45
Aanbeveling	45
Conclusies	45
Samenvatting literatuur	46
Referenties	46
Evidence tabellen	47
Overwegingen	47
<b>Ongecompliceerde symptomatische galstenen (cholecystolithiasis)</b>	48
<b>Diagnose ongecompliceerde symptomatische galstenen (cholecystolithiasis)</b>	68
Uitgangsvraag	68
Aanbeveling	68
Conclusies	68

Samenvatting literatuur	68
Referenties	68
Evidence tabellen	69
Overwegingen	69
<b>Behandeling ongecompliceerde symptomatische galstenen (cholecystolithiasis)</b>	71
Uitgangsvraag	71
Aanbeveling	71
Conclusies	71
Samenvatting literatuur	73
Referenties	73
Evidence tabellen	74
Overwegingen	75
<b>Gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)</b>	76
<b>Diagnose symptomatische galstenen (choledocholithiasis) gecompliceerd</b>	96
<b>Klinisch beeld en laboratoriumonderzoek als diagnostiek voor gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)</b>	116
Uitgangsvraag	116
Aanbeveling	116
Conclusies	116
Samenvatting literatuur	117
Referenties	117
Evidence tabellen	118
Overwegingen	119
<b>Transabdominale echografie als diagnostiek voor gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)</b>	121
Uitgangsvraag	121
Aanbeveling	121
Conclusies	121
Samenvatting literatuur	121
Referenties	121
Evidence tabellen	122
Overwegingen	122
<b>Endoscopische echografie als diagnostiek voor gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)</b>	123
Uitgangsvraag	123
Aanbeveling	123
Conclusies	123
Samenvatting literatuur	123
Referenties	123
Evidence tabellen	124
Overwegingen	124
<b>MRC als diagnostiek voor gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)</b>	125
Uitgangsvraag	125
Aanbeveling	125
Conclusies	125
Samenvatting literatuur	125
Referenties	125
Evidence tabellen	126
Overwegingen	126
<b>ERC als diagnostiek voor gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)</b>	127
Uitgangsvraag	127
Aanbeveling	127
Conclusies	127
Samenvatting literatuur	127

Referenties	127
Evidence tabellen	128
Overwegingen	128
<b>Intra-operatief cholangiogram als diagnostiek voor gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)</b>	130
Uitgangsvraag	130
Aanbeveling	130
Conclusies	130
Samenvatting literatuur	130
Referenties	130
Evidence tabellen	131
Overwegingen	131
<b>CT als diagnostiek voor gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)</b>	132
Uitgangsvraag	132
Aanbeveling	132
Conclusies	132
Samenvatting literatuur	132
Evidence tabellen	132
Overwegingen	133
<b>Samenvatting van het diagnostisch proces bij de verdenking op symptomatische choledocholithiasis</b>	134
Uitgangsvraag	134
Aanbeveling	134
Inleiding	134
Overwegingen	134
<b>Behandeling symptomatische galstenen (choledocholithiasis) gecompliceerd</b>	135
Uitgangsvraag	135
Aanbeveling	135
Conclusies	135
Samenvatting literatuur	137
Referenties	137
Evidence tabellen	138
Overwegingen	139
<b>Acute cholecystitis galstenen</b>	141
<b>Radiologische diagnostiek van acute calculeuze cholecystitis</b>	145
Uitgangsvraag	145
Aanbeveling	145
Conclusies	145
Samenvatting literatuur	145
Referenties	145
Evidence tabellen	146
Overwegingen	146
<b>Radiologische diagnostiek van acute acalculeuze cholecystitis</b>	147
Uitgangsvraag	147
Aanbeveling	147
Conclusies	147
Samenvatting literatuur	147
Referenties	147
Evidence tabellen	148
Overwegingen	148
<b>Behandeling van acute (calculeuze/acalculeuze) cholecystitis</b>	150
<b>Antibiotica bij behandeling van acute (calculeuze/acalculeuze) cholecystitis</b>	171
Uitgangsvraag	171
Aanbeveling	171

Conclusies	171
Samenvatting literatuur	171
Referenties	171
Evidence tabellen	171
Overwegingen	171
<b>Cholecystectomie bij behandeling van acute (calculeuze/acalculeuze) cholecystitis</b>	172
Uitgangsvraag	172
Aanbeveling	172
Conclusies	172
Samenvatting literatuur	172
Referenties	173
Evidence tabellen	173
Overwegingen	174
<b>Percutane galblaasdrainage bij behandeling van acute (calculeuze/acalculeuze) cholecystitis</b>	176
Uitgangsvraag	176
Aanbeveling	176
Conclusies	176
Samenvatting literatuur	177
Referenties	177
Evidence tabellen	178
Overwegingen	179
<b>Behandeling cholangitis</b>	181
Uitgangsvraag	181
Aanbeveling	181
Inleiding	181
Conclusies	182
Samenvatting literatuur	183
Referenties	183
Evidence tabellen	184
Overwegingen	184
<b>Acute biliaire pancreatitis</b>	186
Uitgangsvraag	186
Aanbeveling	186
Inleiding	186
Conclusies	186
Samenvatting literatuur	187
Referenties	188
Evidence tabellen	189
Overwegingen	190
<b>Galwegletsels</b>	191
Uitgangsvraag	191
Aanbeveling	191
Conclusies	192
Samenvatting literatuur	194
Referenties	194
Evidence tabellen	197
Overwegingen	201
<b>De galblaasoliep, het onverwachte galblaascarcinoom en routine PA onderzoek</b>	205
Uitgangsvraag	205
Aanbeveling	205
Inleiding	205
Conclusies	205

Samenvatting literatuur	206
Referenties	206
Evidence tabellen	209
Overwegingen	211
<b>Intraperitoneaal galsteenverlies</b>	212
Uitgangsvraag	212
Aanbeveling	212
Conclusies	212
Referenties	212
Evidence tabellen	212
Overwegingen	213
<b>Persistende klachten na cholecystectomie</b>	214
Uitgangsvraag	214
Aanbeveling	214
Samenvatting literatuur	214
Referenties	214
Evidence tabellen	214
Overwegingen	214
<b>Sludge galsteenlijden</b>	215
Uitgangsvraag	215
Aanbeveling	215
Conclusies	215
Samenvatting literatuur	215
Referenties	216
Evidence tabellen	216
Overwegingen	217
<b>Zwangerschap en cholecystolithiasis</b>	218
Uitgangsvraag	218
Aanbeveling	218
Conclusies	218
Samenvatting literatuur	218
Referenties	218
Evidence tabellen	219
Overwegingen	220

## Galsteenlijden

### 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.

## Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 15-02-2016

Laatst geautoriseerd : 15-02-2016

De NVvH is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

## Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Geautoriseerd door:

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

## Algemene gegevens

De eerste herziening van de richtlijn: onderzoek en behandeling van galstenen is ontwikkeld onder auspiciën van de commissie kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, in samenwerking met de Orde van Medisch Specialisten.

## Doel en doelgroep

### Doel

De richtlijn beoogt een rationale in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste vorhanden bewijs in de literatuur.

### Doelgroep

Chirurgen, maag-darm leverartsen en radiologen.

## Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2014 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met galstenen te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemanageerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende een jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Drs E de Boer
- Dr D Boerma
- Dr KJ van Erpecum
- Dr Ir JJ Hermans
- Drs MP Lamberts
- Dr EAJ Rauws
- Dr JMJ Schreinemakers
- Prof Dr CJHM van Laarhoven MSc, voorzitter

## Belangenverklaringen

### Belangenverklaringen

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling" is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met evt. belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernamen actie
D. Boerma	Chirurg	geen	geen	Geen actie
J. Schreinemakers	Chirurg	geen	geen	Geen actie
E. de Boer	Radiooloog	geen	geen	Geen actie
Dr. E.A.J. Rauws	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
J.J. Hermans	Radiooloog	geen	geen	Geen actie
M.P. Lamberts	Arts in opleiding tot MDL-arts	geen	geen	Geen actie
Dr. K.J. van Erpecum	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
CJHM van Laarhoven	Afdelingshoofd heelkunde	Lid raad van toezicht MC Haaglanden	Lid Europese richtlijn onderzoek en behandeling van galstenen, Secure trial galstenen (ZonMW)	Geen actie

## Methode ontwikkeling

Evidence based

## Werkwijze

De richtlijn beoogt een rationale in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste voorhanden bewijs in de literatuur. Hiertoe zijn strikte 'Evidence Based Medicine' technieken gebruikt zoals terug te lezen in de "ter verantwoording" (Appendix A). Gebruik werd gemaakt van korte klinische vraagstellingen met antwoorden gebaseerd op literatuur die gerangschikt is op 'level of evidence'. Hieraan werden aanbevelingen verbonden die eveneens ingedeeld zijn naar niveau. Van alle gebruikte literatuur werden, geordend naar hoofdstuk en vraagstelling, in bewijsklasse tabellen de studie karakteristieken en belangrijkste uitkomstmaten gepresenteerd als naslag. De richtlijn werd getoetst en becommentarieerd door een landelijk panel van experts.

De commissie heeft gezamenlijk een aantal vragen over galsteenlijden geformuleerd. Aan de hand van deze vragen zijn zoekstrategieën opgesteld, gebruikmakend van vrije tekst woorden met synoniemen en MeSH-terminen. Er werd gezocht in Pubmed. De zoekvragen in Pubmed werden elke maand automatisch herhaald zodat nieuwe artikelen tot en met oktober 2014 zijn gebruikt. Als de zoekvraag meer dan duizend titels opleverde, werd de vraag versmald. De selectie op titelniveau werd verricht door 1 persoon. De geselecteerde titels werden vanuit de verschillende databases getransporteerd naar Endnote. Na verwijdering van dubbele titels bleef een database van 1560 artikelen over. Van deze artikelen zijn de abstracts beoordeeld door dezelfde persoon. Selectie werd bepaald door de kwaliteit van de aanwezige literatuur (level of evidence). Bij twijfel werd het betreffende artikel geselecteerd. Vervolgens werden de geselecteerde artikelen per onderwerp beoordeeld op level of evidence in groepen van 3 commissieleden. Bij de geselecteerde artikelen werden de referenties nagekeken.

## Zoekverantwoording

### Cholelithiasis en criteria

(("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "gallstone"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ((("diagnosis" [Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "symptoms"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "symptoms"[All Fields] OR complaints[All Fields]) AND ((("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields] OR "criteria"[All Fields]) OR definition[All Fields] OR ("consensus"[MeSH Terms] OR "consensus"[All Fields])))

### Asymptomatische galstenen

(("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND (asymptomatic[All Fields] OR silent[All Fields])

## Asymptomatische galstenen (cholecystolithiasis)

Dit deel van de richtlijn bestaat uit verschillende modules.

### Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 15-02-2016

Laatst geautoriseerd : 15-02-2016

De NVvH is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

### Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Geautoriseerd door:

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

### Algemene gegevens

De eerste herziening van de richtlijn: onderzoek en behandeling van galstenen is ontwikkeld onder auspiciën van de commissie kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, in samenwerking met de Orde van Medisch Specialisten.

### Doel en doelgroep

#### Doel

De richtlijn beoogt een rationale in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste vorhanden bewijs in de literatuur.

#### Doelgroep

Chirurgen, maag-darm leverartsen en radiologen.

### Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2014 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met galstenen te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemanageerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende een jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.  
De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Drs E de Boer
- Dr D Boerma
- Dr KJ van Erpecum
- Dr Ir JJ Hermans
- Drs MP Lamberts
- Dr EAJ Rauws
- Dr JMJ Schreinemakers
- Prof Dr CJHM van Laarhoven MSc, voorzitter

## Belangenverklaringen

### Belangenverklaringen

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstengeling" is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met evt. belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
D. Boerma	Chirurg	geen	geen	Geen actie
J. Schreinemakers	Chirurg	geen	geen	Geen actie
E. de Boer	Radioloog	geen	geen	Geen actie
Dr. E.A.J. Rauws	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
J.J. Hermans	Radioloog	geen	geen	Geen actie
M.P. Lamberts	Arts in opleiding tot MDL-arts	geen	geen	Geen actie
Dr. K.J. van Erpecum	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
CJHM van Laarhoven	Afdelingshoofd heelkunde	Lid raad van toezicht MC Haaglanden	Lid Europese richtlijn onderzoek en behandeling van galstenen, Secure trial galstenen (ZonMW)	Geen actie

## Methode ontwikkeling

Evidence based

## Werkwijze

De richtlijn beoogt een rationele in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste voorhanden bewijs in de literatuur. Hiertoe zijn strikte 'Evidence Based Medicine' technieken gebruikt zoals terug te lezen in de "ter verantwoording" (Appendix A). Gebruik

werd gemaakt van korte klinische vraagstellingen met antwoorden gebaseerd op literatuur die gerangschikt is op 'level of evidence'. Hieraan werden aanbevelingen verbonden die eveneens ingedeeld zijn naar niveau. Van alle gebruikte literatuur werden, geordend naar hoofdstuk en vraagstelling, in bewijsklasse tabellen de studie karakteristieken en belangrijkste uitkomstmatten gepresenteerd als naslag. De richtlijn werd getoetst en becommentarieerd door een landelijk panel van experts.

De commissie heeft gezamenlijk een aantal vragen over galsteenlijden geformuleerd. Aan de hand van deze vragen zijn zoekstrategieën opgesteld, gebruikmakend van vrije tekst woorden met synoniemen en MeSH-terminen. Er werd gezocht in Pubmed. De zoekvragen in Pubmed werden elke maand automatisch herhaald zodat nieuwe artikelen tot en met oktober 2014 zijn gebruikt. Als de zoekvraag meer dan duizend titels opleverde, werd de vraag versmald. De selectie op titelniveau werd verricht door 1 persoon. De geselecteerde titels werden vanuit de verschillende databases getransporteerd naar Endnote. Na verwijdering van dubbele titels bleef een database van 1560 artikelen over. Van deze artikelen zijn de abstracts beoordeeld door dezelfde persoon. Selectie werd bepaald door de kwaliteit van de aanwezige literatuur (level of evidence). Bij twijfel werd het betreffende artikel geselecteerd. Vervolgens werden de geselecteerde artikelen per onderwerp beoordeeld op level of evidence in groepen van 3 commissieleden. Bij de geselecteerde artikelen werden de referenties nagekeken.

## Zoekverantwoording

### Cholelithiasis en criteria

(("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "gallstone"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ((("diagnosis" [Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "symptoms"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "symptoms"[All Fields]) OR complaints[All Fields]) AND ((("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields] OR "criteria"[All Fields]) OR definition[All Fields] OR ("consensus"[MeSH Terms] OR "consensus"[All Fields])))

### Asymptomatische galstenen

((("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis" [All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND (asymptomatic[All Fields] OR silent[All Fields]))

## Asymptomatische galstenen (cholecystolithiasis) algemeen

### Uitgangsvraag

1. Wat is de prevalentie / incidentie van asymptomatische cholecystolithiasis?
2. Welk deel van de patiënten met asymptomatische cholecystolithiasis wordt uiteindelijk symptomatisch?

### Aanbeveling

Niveau C	Behandeling van patiënten met asymptomatische cholecystolithiasis wordt niet zinvol geacht.
----------	---

### Conclusies

Niveau 2b	De prevalentie van asymptomatische cholecystolithiasis (bij mensen van 20 tot 69 jaar) is 13%. De man : vrouw ratio is 1 : 2. De prevalentie stijgt met de leeftijd en is bij vrouwen ouder dan 70 jaar 22% (Haldestam 2004, Heaton 1991).
Niveau 3	De cumulatieve 10 jaar incidentie van asymptomatische cholecystolithiasis is 6,7%. Bij mannen is de cumulatieve 10 jaar incidentie 6,6% en bij vrouwen 8,1% (30-79 jaar) (Festi 2008).

Niveau 3	Van de asymptomatische patiënten met aangetoonde cholecystolithiasis wordt 22% in gemiddeld 9 jaar uiteindelijk symptomatisch (Festi 2010). Bij vrouwen (20-69 jaar) met aangetoonde cholecystolithiasis wordt 39% symptomatisch in de eerste 10 jaren na ontdekking (Angelico 1997).
Niveau 3	De cumulatieve kans op ontwikkeling van klachten, onafhankelijk van geslacht, varieert van 10% (SD 3%) in de eerste 5 jaar na ontdekking van cholecystolithiasis tot 18% (SD 4%) na 20 jaar (Gracie 1982).

### Samenvatting literatuur

Sinds de introductie van de echografie, die een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft voor de detectie van cholecystolithiasis, is het aantal patiënten met asymptomatische cholecystolithiasis, bij toeval ontdekt, gestegen.

### Referenties

(Angelico 1997) Angelico F, DelBen M, Barbato A, Conti R, Urbinati G, Capocaccia L et al. Ten-year incidence and natural history of gallstone disease in a rural population of women in Central Italy. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997;29(3):249-54.

(Festi 2008) Festi D, Dormi A, Capodicasa S, Staniscia T, Attili AF, Loria P et al. Incidence of gallstone disease in Italy: Results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). World J Gastroenterol. 2008;14(34):5282-9.

(Festi 2010) Festi D, Reggiani ML, Attili AF, Loria P, Pazzi P, Scaioli E et al. Natural history of gallstone disease: expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. J Gastroenterol Hepatol 2010;25(4):719-24.

(Gracie 1982) Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. N Engl J Med 1982;307(13):798-800.

(Haldestam 2004) Haldestam I, Enell EL, Kullman E, Borch K. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. Br J Surg 2004;91(6):734-8.

(Heaton 1991) Heaton KW, Braddon FE, Mountford RA, Hughes AO, Emmett PM. Symptomatic and silent gall stones in the community. Gut 1991;32(3):316-20.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Angelico, 1997	3	Case serie, prospectief	Vrouwen 30-69 N=426, gerand., Italiaanse populatie	Screening op asymptomatiche galstenen, echo, enquete, lab	Nvt	Nvt	Prevalantie: 17%. Incidentie: 1% (30 jaar), 11,9% (69 jaar; 61% blijft asymptomaticch	Follow-up 10 jaar
Festi, 2008	3	Case series, Prospectief,	N=9611 (4134F, 30-79 jaar) Italiaanse populatie, Multi-center 9517 in analyse	Afwezigheid van galstenen bij screening met echo	Nvt	Nvt	Cumulatieve incidentie van 0.67%/jaar (0.66% bij mannen, 0.81% bij vrouwen).	10 jaar follow-up
Festi, 2010	3	Case series,	N=11 229 Italiaanse populatie 856 geïncludeerd, 793 voltooide followup	Asymptomatische cholecystolithiasis	Nvt	Nvt	856 (7,1%) ptn galstenen  Daarvan zijn er 580 (73,1%) ptn asymptomatich à 453 (78,1%) asympt, 61 (10,5%) mild, 66 (11,4%) ernstig  94 (11,8%) ptn milde symptomen à 55 (58,5%) asympt, 16 (17%) mild, 23 (24,5%) ernstig,  119 (15,1%) ptn ernstige symptomen à 62 (52,1%) asympt, 20 (16,8%) mild, 37 (31,1%) ernstig	Follow-up 8,7 jaar gemiddeld  Cholecystectomie kort na diagnose galstenen (ook bij asympt pt) Verstoort interpretatie.
Gracie 1982	3	Case serie, prospectief	Periodieke gezondheid controle. Niet gerand. N=123	Asymptomatische cholecystolithiasis	Nvt	Nvt	Cum kans op symptomen 10% na 5, na 15 jaar 18%	Cave: 30% cholecystectomy op onduidelijke indicatie
Haldestam, 2004	2b	Case serie, prospectief	N=739 Zweedse populatie, gerand., 35-85 jaar	Asymptomatische cholecystolithiasis (echo, enquete)	Nvt	Nvt	Na 5 jaar 7.6% symptomen	Follow-up gem. 7 jaren (3-146 maanden)
Heaton 1990	2b	Case serie, prospectief	Britse populatie (N=1896), ouder dan 25 jaar, gestratificeerd en gerandomiseerd	Screening op galstenen (echo)	Nvt	Nvt	Prevalentie 13.3%; man/vrouw=1/2, bij 70 jarigen 16%	

## Overwegingen

Er zijn voor deze module geen overwegingen opgesteld.

## Asymptomatische galstenen (cholecystolithiasis) in relatie tot specifieke condities

Deze module is opgedeeld in submodules.

### Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 15-02-2016

Laatst geautoriseerd : 15-02-2016

De NVvH is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

### Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Geautoriseerd door:

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

### Algemene gegevens

De eerste herziening van de richtlijn: onderzoek en behandeling van galstenen is ontwikkeld onder auspiciën van de commissie kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, in samenwerking met de Orde van Medisch Specialisten.

### Doel en doelgroep

#### Doel

De richtlijn beoogt een rationale in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste vorhanden bewijs in de literatuur.

#### Doelgroep

Chirurgen, maag-darm leverartsen en radiologen.

### Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2014 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met galstenen te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemanageerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende een jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.  
De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Drs E de Boer
- Dr D Boerma
- Dr KJ van Erpecum
- Dr Ir JJ Hermans
- Drs MP Lamberts
- Dr EAJ Rauws
- Dr JMJ Schreinemakers
- Prof Dr CJHM van Laarhoven MSc, voorzitter

## Belangenverklaringen

### Belangenverklaringen

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstengeling" is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met evt. belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
D. Boerma	Chirurg	geen	geen	Geen actie
J. Schreinemakers	Chirurg	geen	geen	Geen actie
E. de Boer	Radioloog	geen	geen	Geen actie
Dr. E.A.J. Rauws	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
J.J. Hermans	Radioloog	geen	geen	Geen actie
M.P. Lamberts	Arts in opleiding tot MDL-arts	geen	geen	Geen actie
Dr. K.J. van Erpecum	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
CJHM van Laarhoven	Afdelingshoofd heelkunde	Lid raad van toezicht MC Haaglanden	Lid Europese richtlijn onderzoek en behandeling van galstenen, Secure trial galstenen (ZonMW)	Geen actie

## Methode ontwikkeling

Evidence based

## Werkwijze

De richtlijn beoogt een rationele in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste voorhanden bewijs in de literatuur. Hiertoe zijn strikte 'Evidence Based Medicine' technieken gebruikt zoals terug te lezen in de "ter verantwoording" (Appendix A). Gebruik

werd gemaakt van korte klinische vraagstellingen met antwoorden gebaseerd op literatuur die gerangschikt is op 'level of evidence'. Hieraan werden aanbevelingen verbonden die eveneens ingedeeld zijn naar niveau. Van alle gebruikte literatuur werden, geordend naar hoofdstuk en vraagstelling, in bewijsklasse tabellen de studie karakteristieken en belangrijkste uitkomstmatten gepresenteerd als naslag. De richtlijn werd getoetst en becommentarieerd door een landelijk panel van experts.

De commissie heeft gezamenlijk een aantal vragen over galsteenlijden geformuleerd. Aan de hand van deze vragen zijn zoekstrategieën opgesteld, gebruikmakend van vrije tekst woorden met synoniemen en MeSH-terminen. Er werd gezocht in Pubmed. De zoekvragen in Pubmed werden elke maand automatisch herhaald zodat nieuwe artikelen tot en met oktober 2014 zijn gebruikt. Als de zoekvraag meer dan duizend titels opleverde, werd de vraag versmald. De selectie op titelniveau werd verricht door 1 persoon. De geselecteerde titels werden vanuit de verschillende databases getransporteerd naar Endnote. Na verwijdering van dubbele titels bleef een database van 1560 artikelen over. Van deze artikelen zijn de abstracts beoordeeld door dezelfde persoon. Selectie werd bepaald door de kwaliteit van de aanwezige literatuur (level of evidence). Bij twijfel werd het betreffende artikel geselecteerd. Vervolgens werden de geselecteerde artikelen per onderwerp beoordeeld op level of evidence in groepen van 3 commissieleden. Bij de geselecteerde artikelen werden de referenties nagekken.

## Zoekverantwoording

### Asymptomatische galstenen

((("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND (asymptomatic[All Fields] OR silent[All Fields]))

### Recurrence

(((((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) OR biliary[All Fields]) AND ((("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields] OR "stone"[All Fields]) OR ("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields]))) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields]) AND ("cholecystectomy"[MeSH Terms] OR "cholecystectomy"[All Fields])) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR (random[Title/Abstract] OR random/aleatory[Title/Abstract] OR random/aligned[Title/Abstract] OR random/and[Title/Abstract] OR random/arm[Title/Abstract] OR random/basal[Title/Abstract] OR random/blind[Title/Abstract] OR random/block[Title/Abstract] OR random/blocked[Title/Abstract] OR random/cdp[Title/Abstract] OR random/clustered[Title/Abstract] OR random/combinatorial[Title/Abstract] OR random/double[Title/Abstract] OR random/ethanol[Title/Abstract] OR random/extended[Title/Abstract] OR random/fixed[Title/Abstract] OR random/half[Title/Abstract] OR random/irrelevant[Title/Abstract] OR random/linkage[Title/Abstract] OR

random/matched[Title/Abstract] OR random/mixed[Title/Abstract] OR random/nonrandom[Title/Abstract]  
OR random/orthogonal[Title/Abstract] OR random/random[Title/Abstract] OR  
random/representative[Title/Abstract] OR random/systematic[Title/Abstract] OR  
random/turns[Title/Abstract] OR random'[Title/Abstract] OR random1[Title/Abstract] OR  
random1y[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomaly[Title/Abstract] OR  
randomamplified[Title/Abstract] OR randoman[Title/Abstract] OR randomand[Title/Abstract] OR  
randomate[Title/Abstract] OR randombalance[Title/Abstract] OR randombred[Title/Abstract] OR  
randombreds[Title/Abstract] OR randomcoil[Title/Abstract] OR randomdigit[Title/Abstract] OR  
randomdot[Title/Abstract] OR randome[Title/Abstract] OR randomed[Title/Abstract] OR  
randomeffects[Title/Abstract] OR randomely[Title/Abstract] OR randomer[Title/Abstract] OR  
randomezed[Title/Abstract] OR randomforest[Title/Abstract] OR randomfrog[Title/Abstract] OR  
randomi[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomic[Title/Abstract] OR  
randomically[Title/Abstract] OR randomicaly[Title/Abstract] OR randomiced[Title/Abstract] OR  
randomicity[Title/Abstract] OR randomied[Title/Abstract] OR randomifzed[Title/Abstract] OR  
randomil[Title/Abstract] OR randomily[Title/Abstract] OR randomin[Title/Abstract] OR  
randomined[Title/Abstract] OR randomingly[Title/Abstract] OR randominization[Title/Abstract] OR  
randominized[Title/Abstract] OR randomirrespective[Title/Abstract] OR randomis[Title/Abstract] OR  
randomisation[Title/Abstract] OR randomisation'[Title/Abstract] OR randomisations[Title/Abstract] OR  
randomisationsecondary[Title/Abstract] OR randomisd[Title/Abstract] OR randomise[Title/Abstract] OR  
randomised[Title/Abstract] OR randomised/controlled[Title/Abstract] OR  
randomised/crossover[Title/Abstract] OR randomised/eligible[Title/Abstract] OR  
randomised/observational[Title/Abstract] OR randomised'[Title/Abstract] OR  
randomisedrandomised[Title/Abstract] OR randomisee[Title/Abstract] OR randomisees[Title/Abstract] OR  
randomisely[Title/Abstract] OR randomises[Title/Abstract] OR randomisiert[Title/Abstract] OR  
randomisierte[Title/Abstract] OR randomisierung[Title/Abstract] OR randomising[Title/Abstract] OR  
randomisly[Title/Abstract] OR randomiz[Title/Abstract] OR randomizable[Title/Abstract] OR  
randomizadely[Title/Abstract] OR randomizado[Title/Abstract] OR randomizaion[Title/Abstract] OR  
randomization[Title/Abstract] OR randomization/allocation[Title/Abstract] OR  
randomization/baseline[Title/Abstract] OR randomization/blinding[Title/Abstract] OR  
randomization/diversification[Title/Abstract] OR randomization/matching[Title/Abstract] OR  
randomization/nonspecificity[Title/Abstract] OR randomization/permuation[Title/Abstract] OR  
randomization/registration[Title/Abstract] OR randomization/selection[Title/Abstract] OR  
randomization/stabilization[Title/Abstract] OR randomization/start[Title/Abstract] OR  
randomization'[Title/Abstract] OR randomizationin[Title/Abstract] OR randomizations[Title/Abstract] OR  
randomizationstudies[Title/Abstract] OR randomizd[Title/Abstract] OR randomize[Title/Abstract] OR  
randomized[Title/Abstract] OR randomized/15[Title/Abstract] OR randomized/455[Title/Abstract] OR  
randomized/58[Title/Abstract] OR randomized/blind[Title/Abstract] OR  
randomized/blinded[Title/Abstract] OR randomized/controlled[Title/Abstract] OR  
randomized/counterbalanced[Title/Abstract] OR randomized/nonrandomized[Title/Abstract] OR

randomized/organized[Title/Abstract] OR randomized/prospective[Title/Abstract] OR  
randomized/quasirandomized[Title/Abstract] OR randomized/randomized[Title/Abstract] OR  
randomized/registry[Title/Abstract] OR randomized/screened[Title/Abstract] OR  
randomized/stratified[Title/Abstract] OR randomized'[Title/Abstract] OR randomized150[Title/Abstract]  
OR randomizedcrossover[Title/Abstract] OR randomizedduring[Title/Abstract] OR  
randomizedly[Title/Abstract] OR randomizedphase[Title/Abstract] OR randomizedto[Title/Abstract] OR  
randomizedtrial[Title/Abstract] OR randomizely[Title/Abstract] OR randomizer[Title/Abstract] OR  
randomizer'[Title/Abstract] OR randomizes[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR  
randomizing[Title/Abstract] OR randomizing'[Title/Abstract] OR randomizingly[Title/Abstract] OR  
randomizzati[Title/Abstract] OR randomjungle[Title/Abstract] OR randoml[Title/Abstract] OR  
randomlike[Title/Abstract] OR randomlly[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR  
randomly/linearly[Title/Abstract] OR randomly'[Title/Abstract] OR randomlyassigned[Title/Abstract] OR  
randomlyselected[Title/Abstract] OR randomlyuniformly[Title/Abstract] OR randommess[Title/Abstract]  
OR randommethacrylic[Title/Abstract] OR randommized[Title/Abstract] OR  
randommobility[Title/Abstract] OR randomnes[Title/Abstract] OR randomness[Title/Abstract] OR  
randomness'[Title/Abstract] OR randomnesses[Title/Abstract] OR randomnicity[Title/Abstract] OR  
randomized[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomomized[Title/Abstract] OR  
randompf[Title/Abstract] OR randompod[Title/Abstract] OR randompower[Title/Abstract] OR  
randoms[Title/Abstract] OR randoms'[Title/Abstract] OR randomsample[Title/Abstract] OR  
randomsed[Title/Abstract] OR randomsource[Title/Abstract] OR randomwalk[Title/Abstract] OR  
randomwalker[Title/Abstract] OR randomwalksat[Title/Abstract] OR randomy[Title/Abstract] OR  
randomyl[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomzed[Title/Abstract] OR  
randomzied[Title/Abstract] OR randomzing[Title/Abstract]) OR "random allocation"[MeSH Terms] OR  
"therapeutic use "[Subheading])

## Cholelithiasis en comorbiditeit

((gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "cholelithiasis"[MeSH Terms] OR  
"cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR  
("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("choledocholithiasis"[MeSH  
Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ((child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields]) OR  
("anemia, sickle cell"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "sickle"[All Fields] AND "cell"[All Fields])  
OR "sickle cell anemia"[All Fields] OR ("sickle"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "disease"[All Fields])  
OR "sickle cell disease"[All Fields]) OR ("sickle cell anaemia"[All Fields] OR "anemia, sickle cell"[MeSH  
Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "sickle"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "sickle cell anemia"[All  
Fields] OR ("sickle"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "anemia"[All Fields])) OR (sclerosing[All Fields]  
AND ("cholangitis"[MeSH Terms] OR "cholangitis"[All Fields])) OR ("obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"  
[All Fields]) OR (bariatri[All Fields] OR bariatriac[All Fields] OR bariatric[All Fields] OR bariatric/gi[All Fields]  
OR bariatric/metabolic[All Fields] OR bariatric'[All Fields] OR bariatric'[All Fields] OR bariatrica[All Fields]  
OR bariatrically[All Fields] OR bariatricas[All Fields] OR bariatriccenter[All Fields] OR bariatrician[All Fields])

OR bariatricians[All Fields] OR bariatricka[All Fields] OR bariatricke[All Fields] OR bariatricko[All Fields] OR bariatrickou[All Fields] OR bariatrico[All Fields] OR bariatricrehab[All Fields] OR biatrics[All Fields] OR biatrics/economics[All Fields] OR biatrics/ethics[All Fields] OR biatrics/instrumentation[All Fields] OR biatrics/methods[All Fields] OR biatrics/nursing[All Fields] OR biatrics/psychology[All Fields] OR biatrics/standards[All Fields] OR biatrics/trends[All Fields] OR biatricsurgery[All Fields] OR bariatrie[All Fields] OR bariatrique[All Fields] OR bariatrisch[All Fields] OR bariatrische[All Fields] OR bariatrischem[All Fields] OR bariatrischen[All Fields] OR bariatrischer[All Fields] OR bariatrisk[All Fields] OR barietry[All Fields] OR barietrycznej[All Fields] OR barietrycznych[All Fields]) OR ("diabetes mellitus "[MeSH Terms] OR ("diabetes "[All Fields] AND "mellitus "[All Fields]) OR "diabetes mellitus "[All Fields] OR "diabetes "[All Fields] OR "diabetes insipidus "[MeSH Terms] OR ("diabetes "[All Fields] AND "insipidus "[All Fields]) OR "diabetes insipidus "[All Fields] OR ("thoracic surgical procedures "[MeSH Terms] OR ("thoracic "[All Fields] AND "surgical "[All Fields] AND "procedures "[All Fields]) OR "thoracic surgical procedures "[All Fields] OR ("thoracic "[All Fields] AND "surgery "[All Fields]) OR "thoracic surgery "[All Fields] OR "thoracic surgery "[MeSH Terms] OR ("thoracic "[All Fields] AND "surgery "[All Fields]) OR "thoracic surgery "[All Fields] OR ("cardiac "[All Fields] AND "surgery "[All Fields]) OR "cardiac surgery "[All Fields] OR "cardiac surgical procedures "[MeSH Terms] OR ("cardiac "[All Fields] AND "surgical "[All Fields] AND "procedures "[All Fields]) OR "cardiac surgical procedures "[All Fields] OR ("cardiac "[All Fields] AND "surgery "[All Fields])))) AND "humans "[MeSH Terms]

### **Cholelithiasis en criteria**

((("gallstones "[MeSH Terms] OR "gallstones "[All Fields] OR "gallstone "[All Fields]) OR ("cholelithiasis "[MeSH Terms] OR "cholelithiasis "[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis "[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis "[All Fields]) OR ("choledocholithiasis "[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis "[All Fields])) AND ((("diagnosis "[Subheading] OR "diagnosis "[All Fields] OR "symptoms "[All Fields] OR "diagnosis "[MeSH Terms] OR "symptoms "[All Fields]) OR complaints[All Fields]) AND ((("standards "[Subheading] OR "standards "[All Fields] OR "criteria "[All Fields]) OR definition[All Fields] OR ("consensus "[MeSH Terms] OR "consensus "[All Fields])))

### **Choledocholithiasis en cholangiografie**

(((("common bile duct "[MeSH Terms] OR ("common "[All Fields] AND "bile "[All Fields] AND "duct "[All Fields]) OR "common bile duct "[All Fields]) OR biliary[All Fields]) AND ((("calculi "[MeSH Terms] OR "calculi "[All Fields] OR "stone "[All Fields]) OR ("calculi "[MeSH Terms] OR "calculi "[All Fields]))) OR ("choledocholithiasis "[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis "[All Fields])) AND (intra-operative[All Fields] OR intraoperative[All Fields] OR operative[All Fields]) AND ("cholangiography "[MeSH Terms] OR "cholangiography "[All Fields]) AND ((sensitiv[Title/Abstract] OR sensitiva[Title/Abstract] OR sensitivation[Title/Abstract] OR sensitivdty[Title/Abstract] OR sensitive[Title/Abstract] OR sensitive/bbl[Title/Abstract] OR sensitive/r123[Title/Abstract] OR sensitive/80[Title/Abstract] OR sensitive/82[Title/Abstract] OR sensitive/accurate[Title/Abstract] OR sensitive/affordable[Title/Abstract]

OR sensitive/allergic[Title/Abstract] OR sensitive/alpha[Title/Abstract] OR sensitive/atypical[Title/Abstract]  
OR sensitive/avirulent[Title/Abstract] OR sensitive/aware[Title/Abstract] OR  
sensitive/bafilomycin[Title/Abstract] OR sensitive/bbl[Title/Abstract] OR sensitive/ca[Title/Abstract] OR  
sensitive/cei[Title/Abstract] OR sensitive/competent[Title/Abstract] OR  
sensitive/conformational[Title/Abstract] OR sensitive/critical[Title/Abstract] OR  
sensitive/dependent[Title/Abstract] OR sensitive/drug[Title/Abstract] OR sensitive/efficient[Title/Abstract]  
OR sensitive/estrogen[Title/Abstract] OR sensitive/feca[Title/Abstract] OR  
sensitive/foscarnet[Title/Abstract] OR sensitive/galanin[Title/Abstract] OR sensitive/gus[Title/Abstract] OR  
sensitive/hypersensitive/allergic[Title/Abstract] OR sensitive/ifenprodil[Title/Abstract] OR  
sensitive/insensitive[Title/Abstract] OR sensitive/intermediate[Title/Abstract] OR  
sensitive/intolerant[Title/Abstract] OR sensitive/isolated[Title/Abstract] OR sensitive/jr[Title/Abstract] OR  
sensitive/killer[Title/Abstract] OR sensitive/less[Title/Abstract] OR sensitive/magnesium[Title/Abstract] OR  
sensitive/mannose[Title/Abstract] OR sensitive/mcwi[Title/Abstract] OR sensitive/mdr[Title/Abstract] OR  
sensitive/more[Title/Abstract] OR sensitive/motor[Title/Abstract] OR sensitive/naive[Title/Abstract] OR  
sensitive/neutral[Title/Abstract] OR sensitive/normoglycemic[Title/Abstract] OR  
sensitive/organic[Title/Abstract] OR sensitive/perceptive[Title/Abstract] OR sensitive/ph[Title/Abstract]  
OR sensitive/phospholipase[Title/Abstract] OR sensitive/platinum[Title/Abstract] OR  
sensitive/r123[Title/Abstract] OR sensitive/rapp[Title/Abstract] OR sensitive/reactive[Title/Abstract] OR  
sensitive/recording[Title/Abstract] OR sensitive/reference[Title/Abstract] OR  
sensitive/reliable[Title/Abstract] OR sensitive/resistance[Title/Abstract] OR  
sensitive/resistant[Title/Abstract] OR sensitive/responsive[Title/Abstract] OR  
sensitive/robust[Title/Abstract] OR sensitive/s[Title/Abstract] OR sensitive/selective[Title/Abstract] OR  
sensitive/sensitive[Title/Abstract] OR sensitive/simple[Title/Abstract] OR sensitive/specific[Title/Abstract]  
OR sensitive/stable[Title/Abstract] OR sensitive/sterol[Title/Abstract] OR  
sensitive/supportive[Title/Abstract] OR sensitive/tan[Title/Abstract] OR sensitive/tartar[Title/Abstract] OR  
sensitive/temperature[Title/Abstract] OR sensitive/tolerant[Title/Abstract] OR  
sensitive/total[Title/Abstract] OR sensitive/untreated[Title/Abstract] OR sensitive/voltage[Title/Abstract]  
OR sensitive'[Title/Abstract] OR sensitive'/'atypical[Title/Abstract] OR sensitive"[Title/Abstract] OR  
sensitive's[Title/Abstract] OR sensitive1[Title/Abstract] OR sensitive2[Title/Abstract] OR  
sensitive2/weak[Title/Abstract] OR sensitive23[Title/Abstract] OR sensitive3[Title/Abstract] OR  
sensitive3a[Title/Abstract] OR sensitive4[Title/Abstract] OR sensitive5[Title/Abstract] OR  
sensitive51[Title/Abstract] OR sensitive52[Title/Abstract] OR sensitive81[Title/Abstract] OR  
sensitivebiochemical[Title/Abstract] OR sensitivebut[Title/Abstract] OR sensitived[Title/Abstract] OR  
sensitivehsd[Title/Abstract] OR sensitively[Title/Abstract] OR sensitively/effectively[Title/Abstract] OR  
sensitivem[Title/Abstract] OR sensitivemutants[Title/Abstract] OR sensitivemutations[Title/Abstract] OR  
sensitivend[Title/Abstract] OR sensitiveness[Title/Abstract] OR sensitiveness/resistance[Title/Abstract] OR  
sensitiver[Title/Abstract] OR sensitives[Title/Abstract] OR sensitives'[Title/Abstract] OR  
sensitivesensorial[Title/Abstract] OR sensitivelow[Title/Abstract] OR sensitivetest[Title/Abstract] OR  
sensitiveto[Title/Abstract] OR sensitivetooolsforevaluating[Title/Abstract] OR sensitivety[Title/Abstract] OR

sensitivie[Title/Abstract] OR sensitivies[Title/Abstract] OR sensitiviity[Title/Abstract] OR  
sensitivily[Title/Abstract] OR sensitiviness[Title/Abstract] OR sensitiving[Title/Abstract] OR  
sensitivit[Title/Abstract] OR sensitivita[Title/Abstract] OR sensitivitat[Title/Abstract] OR  
sensitivite[Title/Abstract] OR sensitivites[Title/Abstract] OR sensitivities[Title/Abstract] OR  
sensitivities/allergies[Title/Abstract] OR sensitivities/idiopathic[Title/Abstract] OR  
sensitivities/insensitivities[Title/Abstract] OR sensitivities/predictive[Title/Abstract] OR  
sensitivities/sex[Title/Abstract] OR sensitivities/specificities[Title/Abstract] OR  
sensitivities/specificities/accuracies[Title/Abstract] OR sensitivities/specificities/predictive[Title/Abstract]  
OR sensitivities'[Title/Abstract] OR sensitivitiness[Title/Abstract] OR sensitivitites[Title/Abstract] OR  
sensitivities[Title/Abstract] OR sensitivitity[Title/Abstract] OR sensitivitive[Title/Abstract] OR  
sensitivitives[Title/Abstract] OR sensitivitiy[Title/Abstract] OR sensitivitty[Title/Abstract] OR  
sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity/1[Title/Abstract] OR  
sensitivity/100[Title/Abstract] OR sensitivity/26[Title/Abstract] OR sensitivity/58[Title/Abstract] OR  
sensitivity/67[Title/Abstract] OR sensitivity/68[Title/Abstract] OR sensitivity/76[Title/Abstract] OR  
sensitivity/85[Title/Abstract] OR sensitivity/90[Title/Abstract] OR sensitivity/92[Title/Abstract] OR  
sensitivity/93[Title/Abstract] OR sensitivity/94[Title/Abstract] OR sensitivity/97[Title/Abstract] OR  
sensitivity/acceptability[Title/Abstract] OR sensitivity/accuracy[Title/Abstract] OR  
sensitivity/accuracy/precision[Title/Abstract] OR sensitivity/action[Title/Abstract] OR  
sensitivity/affection[Title/Abstract] OR sensitivity/affinity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/allergy[Title/Abstract] OR sensitivity/apoptosis[Title/Abstract] OR  
sensitivity/attachment[Title/Abstract] OR sensitivity/awareness[Title/Abstract] OR  
sensitivity/behavioral[Title/Abstract] OR sensitivity/biosynthesis[Title/Abstract] OR  
sensitivity/blockade[Title/Abstract] OR sensitivity/capacity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/cell[Title/Abstract] OR sensitivity/centre[Title/Abstract] OR sensitivity/certainty[Title/Abstract]  
OR sensitivity/change[Title/Abstract] OR sensitivity/child[Title/Abstract] OR  
sensitivity/chromatin[Title/Abstract] OR sensitivity/chronic[Title/Abstract] OR  
sensitivity/compassion[Title/Abstract] OR sensitivity/competence[Title/Abstract] OR  
sensitivity/competency[Title/Abstract] OR sensitivity/cooperativity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/delayed[Title/Abstract] OR sensitivity/density[Title/Abstract] OR  
sensitivity/detectability[Title/Abstract] OR sensitivity/diagnosticity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/dr[Title/Abstract] OR sensitivity/drive[Title/Abstract] OR sensitivity/duration[Title/Abstract] OR  
sensitivity/dynamic[Title/Abstract] OR sensitivity/ec50[Title/Abstract] OR sensitivity/effect[Title/Abstract]  
OR sensitivity/elasticity[Title/Abstract] OR sensitivity/emotionality[Title/Abstract] OR  
sensitivity/error[Title/Abstract] OR sensitivity/expression[Title/Abstract] OR  
sensitivity/feasibility[Title/Abstract] OR sensitivity/film[Title/Abstract] OR  
sensitivity/fluorescence[Title/Abstract] OR sensitivity/food[Title/Abstract] OR  
sensitivity/generation[Title/Abstract] OR sensitivity/glucose[Title/Abstract] OR sensitivity/h[Title/Abstract]  
OR sensitivity/high[Title/Abstract] OR sensitivity/hostility[Title/Abstract] OR  
sensitivity/hypersensitive[Title/Abstract] OR sensitivity/idiopathic[Title/Abstract] OR

sensitivity/input[Title/Abstract] OR sensitivity/insensitivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/insulin[Title/Abstract] OR sensitivity/intolerance[Title/Abstract] OR sensitivity/ip[Title/Abstract]  
OR sensitivity/irlen[Title/Abstract] OR sensitivity/irritation[Title/Abstract] OR  
sensitivity/isolation[Title/Abstract] OR sensitivity/line[Title/Abstract] OR  
sensitivity/linewidth[Title/Abstract] OR sensitivity/long[Title/Abstract] OR sensitivity/low[Title/Abstract]  
OR sensitivity/mean[Title/Abstract] OR sensitivity/negative[Title/Abstract] OR  
sensitivity/neurology[Title/Abstract] OR sensitivity/noise[Title/Abstract] OR  
sensitivity/normalcy[Title/Abstract] OR sensitivity/npv[Title/Abstract] OR sensitivity/pain[Title/Abstract]  
OR sensitivity/partial[Title/Abstract] OR sensitivity/patient[Title/Abstract] OR  
sensitivity/patterns[Title/Abstract] OR sensitivity/positive[Title/Abstract] OR sensitivity/ppv[Title/Abstract]  
OR sensitivity/ppv/npv/accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity/precision[Title/Abstract] OR  
sensitivity/predictive[Title/Abstract] OR sensitivity/preference[Title/Abstract] OR  
sensitivity/production[Title/Abstract] OR sensitivity/prognosis[Title/Abstract] OR  
sensitivity/quality[Title/Abstract] OR sensitivity/reactivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/recall[Title/Abstract] OR sensitivity/refractivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/refractoriness[Title/Abstract] OR sensitivity/reliability[Title/Abstract] OR  
sensitivity/reproducibility[Title/Abstract] OR sensitivity/resilience[Title/Abstract] OR  
sensitivity/resistance[Title/Abstract] OR sensitivity/resistancy[Title/Abstract] OR  
sensitivity/resolution[Title/Abstract] OR sensitivity/respect[Title/Abstract] OR  
sensitivity/response[Title/Abstract] OR sensitivity/responses[Title/Abstract] OR  
sensitivity/responsiveness[Title/Abstract] OR sensitivity/responsivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/robustness[Title/Abstract] OR sensitivity/sampling[Title/Abstract] OR  
sensitivity/scenario[Title/Abstract] OR sensitivity/secretion[Title/Abstract] OR  
sensitivity/selectivity[Title/Abstract] OR sensitivity/sensibility[Title/Abstract] OR  
sensitivity/serum[Title/Abstract] OR sensitivity/social[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificities[Title/Abstract] OR sensitivity specificity[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity/accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity specificity/and[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity/area[Title/Abstract] OR sensitivity specificity/auc[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity/negative[Title/Abstract] OR sensitivity specificity/overall[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity/positive[Title/Abstract] OR sensitivity specificity/ppv[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity/ppv/npv[Title/Abstract] OR sensitivity stability[Title/Abstract] OR  
sensitivity states[Title/Abstract] OR sensitivity subgroups[Title/Abstract] OR  
sensitivity susceptibility[Title/Abstract] OR sensitivity tanning[Title/Abstract] OR  
sensitivity time[Title/Abstract] OR sensitivity tolerance[Title/Abstract] OR  
sensitivity toxicity[Title/Abstract] OR sensitivity type[Title/Abstract] OR  
sensitivity uncertainty[Title/Abstract] OR sensitivity unit[Title/Abstract] OR  
sensitivity variance[Title/Abstract] OR sensitivity 'Title/Abstract] OR sensitivity comt[Title/Abstract] OR  
sensitivity 's[Title/Abstract] OR sensitivity1[Title/Abstract] OR sensitivity28[Title/Abstract] OR  
sensitivity5[Title/Abstract] OR sensitivity and[Title/Abstract] OR sensitivity calization and[Title/Abstract] OR

sensitivityfunction[Title/Abstract] OR sensitivityhits[Title/Abstract] OR  
sensitivityinconclusive[Title/Abstract] OR sensitivityincreased[Title/Abstract] OR  
sensitivitykij[Title/Abstract] OR sensitivityno[Title/Abstract] OR sensitivityof[Title/Abstract] OR  
sensitivityspecificitypositive[Title/Abstract] OR sensitivitytesting[Title/Abstract] OR  
sensitivityto[Title/Abstract] OR sensitivityvery[Title/Abstract] OR sensitivityxstress[Title/Abstract] OR  
sensitivive[Title/Abstract] OR sensitiviy[Title/Abstract] OR sensitivization[Title/Abstract] OR  
sensitized[Title/Abstract] OR sensitivo[Title/Abstract] OR sensitivomotor[Title/Abstract] OR  
sensitivry[Title/Abstract] OR sensitvties[Title/Abstract] OR sensitvity[Title/Abstract] OR  
sensitvty[Title/Abstract] OR sensitivum[Title/Abstract] OR sensitivus[Title/Abstract] OR  
sensitivy[Title/Abstract] OR sensitivyt[Title/Abstract]) OR "sensitivity and specificity "[MeSH Terms] OR  
(diagnos[Title/Abstract] OR diagnos's[Title/Abstract] OR diagnos1[Title/Abstract] OR  
diagnos1/spss[Title/Abstract] OR diagnosa[Title/Abstract] OR diagnosability[Title/Abstract] OR  
diagnosable[Title/Abstract] OR diagnosable'[Title/Abstract] OR diagnosably[Title/Abstract] OR  
diagnoscitur[Title/Abstract] OR diagnoscope[Title/Abstract] OR diagnoscopy[Title/Abstract] OR  
diagnose[Title/Abstract] OR diagnose/1[Title/Abstract] OR diagnose/assess[Title/Abstract] OR  
diagnose/classify[Title/Abstract] OR diagnose/counsel[Title/Abstract] OR diagnose/exclude[Title/Abstract]  
OR diagnose/localize[Title/Abstract] OR diagnose/predict[Title/Abstract] OR  
diagnose/treat[Title/Abstract] OR diagnose'[Title/Abstract] OR diagnose's[Title/Abstract] OR  
diagnose10[Title/Abstract] OR diagnosea[Title/Abstract] OR diagnoseable[Title/Abstract] OR  
diagnosed[Title/Abstract] OR diagnosed/controlled[Title/Abstract] OR diagnosed/culture[Title/Abstract]  
OR diagnosed/identified[Title/Abstract] OR diagnosed/managed[Title/Abstract] OR  
diagnosed/pretreated[Title/Abstract] OR diagnosed/receiving[Title/Abstract] OR  
diagnosed/recommended[Title/Abstract] OR diagnosed/refractory[Title/Abstract] OR  
diagnosed/registered[Title/Abstract] OR diagnosed/relapsed[Title/Abstract] OR  
diagnosed/reported[Title/Abstract] OR diagnosed/suggested[Title/Abstract] OR  
diagnosed/suspected[Title/Abstract] OR diagnosed/treated[Title/Abstract] OR  
diagnosed/uncontrolled[Title/Abstract] OR diagnosed/undiagnosed[Title/Abstract] OR  
diagnosed/untreated[Title/Abstract] OR diagnosed/year[Title/Abstract] OR diagnosed'[Title/Abstract] OR  
diagnosedbefore[Title/Abstract] OR diagnoseddd[Title/Abstract] OR diagnosedfrom[Title/Abstract] OR  
diagnosedwith[Title/Abstract] OR diagnosefinder[Title/Abstract] OR diagnosefor[Title/Abstract] OR  
diagnoseis[Title/Abstract] OR diagnoseit[Title/Abstract] OR diagnoseit[Title/Abstract] OR  
diagnosen[Title/Abstract] OR diagnosthesaurus[Title/Abstract] OR diagnoseof[Title/Abstract] OR  
diagnosepreoperatively[Title/Abstract] OR diagnoser[Title/Abstract] OR diagnosers[Title/Abstract] OR  
diagnoses[Title/Abstract] OR diagnoses/1[Title/Abstract] OR diagnoses/1,000[Title/Abstract] OR  
diagnoses/all[Title/Abstract] OR diagnoses/antenatally[Title/Abstract] OR  
diagnoses/avoided[Title/Abstract] OR diagnoses/biopsy[Title/Abstract] OR diagnoses/cat[Title/Abstract]  
OR diagnoses/characteristics[Title/Abstract] OR diagnoses/client[Title/Abstract] OR  
diagnoses/complications[Title/Abstract] OR diagnoses/conditions[Title/Abstract] OR  
diagnoses/cytologic[Title/Abstract] OR diagnoses/diagnosis[Title/Abstract] OR

diagnoses/dog[Title/Abstract] OR diagnoses/events[Title/Abstract] OR  
diagnoses/indications[Title/Abstract] OR diagnoses/labels[Title/Abstract] OR  
diagnoses/management[Title/Abstract] OR diagnoses/needs[Title/Abstract] OR  
diagnoses/number[Title/Abstract] OR diagnoses/outcomes[Title/Abstract] OR  
diagnoses/pathogenetic[Title/Abstract] OR diagnoses/patient[Title/Abstract] OR  
diagnoses/prescriptions[Title/Abstract] OR diagnoses/problems[Title/Abstract] OR  
diagnoses/procedures[Title/Abstract] OR diagnoses/subject[Title/Abstract] OR  
diagnoses/subtype[Title/Abstract] OR diagnoses/symptoms[Title/Abstract] OR  
diagnoses/therapeutics[Title/Abstract] OR diagnoses/treatment[Title/Abstract] OR  
diagnoses/year[Title/Abstract] OR diagnoses/yr[Title/Abstract] OR diagnoses'[Title/Abstract] OR  
diagnosesby[Title/Abstract] OR diagnosese[Title/Abstract] OR diagnosess[Title/Abstract] OR  
diagnosessystem[Title/Abstract] OR diagnosi[Title/Abstract] OR diagnosia[Title/Abstract] OR  
diagnosible[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosica[Title/Abstract] OR  
diagnostics[Title/Abstract] OR diagnosid[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR  
diagnosies[Title/Abstract] OR diagnosilic[Title/Abstract] OR diagnosin[Title/Abstract] OR  
diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosing/assessing[Title/Abstract] OR  
diagnosing/correcting[Title/Abstract] OR diagnosing/excluding[Title/Abstract] OR  
diagnosing/managing[Title/Abstract] OR diagnosing/monitoring[Title/Abstract] OR  
diagnosing/ruling[Title/Abstract] OR diagnosing/staging[Title/Abstract] OR  
diagnosing/treating[Title/Abstract] OR diagnosing'[Title/Abstract] OR diagnosingdelay[Title/Abstract] OR  
diagnosingpediatric[Title/Abstract] OR diagnosings[Title/Abstract] OR diagnosingsmall[Title/Abstract] OR  
diagnosingvcd[Title/Abstract] OR diagnosipothalumus[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR  
diagnosis/1[Title/Abstract] OR diagnosis/48[Title/Abstract] OR diagnosis/a[Title/Abstract] OR  
diagnosis/acr[Title/Abstract] OR diagnosis/aggression[Title/Abstract] OR  
diagnosis/antibiotic[Title/Abstract] OR diagnosis/application[Title/Abstract] OR  
diagnosis/ascertainment[Title/Abstract] OR diagnosis/assessment[Title/Abstract] OR  
diagnosis/assessment/monitoring[Title/Abstract] OR diagnosis/asthma[Title/Abstract] OR  
diagnosis/before[Title/Abstract] OR diagnosis/care[Title/Abstract] OR diagnosis/case[Title/Abstract] OR  
diagnosis/cause[Title/Abstract] OR diagnosis/classification[Title/Abstract] OR  
diagnosis/clinical[Title/Abstract] OR diagnosis/complaint[Title/Abstract] OR  
diagnosis/complex[Title/Abstract] OR diagnosis/condition[Title/Abstract] OR  
diagnosis/confirmation[Title/Abstract] OR diagnosis/consultation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/context[Title/Abstract] OR diagnosis/control[Title/Abstract] OR  
diagnosis/control/complications[Title/Abstract] OR diagnosis/counselling[Title/Abstract] OR  
diagnosis/cpt[Title/Abstract] OR diagnosis/cytologic[Title/Abstract] OR diagnosis/decision[Title/Abstract]  
OR diagnosis/definition[Title/Abstract] OR diagnosis/delict[Title/Abstract] OR  
diagnosis/detection[Title/Abstract] OR diagnosis/determination[Title/Abstract] OR  
diagnosis/development[Title/Abstract] OR diagnosis/development/research[Title/Abstract] OR  
diagnosis/diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosis/differential[Title/Abstract] OR

diagnosis/dimension[Title/Abstract] OR diagnosis/direct[Title/Abstract] OR  
diagnosis/disease[Title/Abstract] OR diagnosis/early[Title/Abstract] OR diagnosis/effective[Title/Abstract]  
OR diagnosis/emergency[Title/Abstract] OR diagnosis/end[Title/Abstract] OR  
diagnosis/entry[Title/Abstract] OR diagnosis/epidemiology/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/es[Title/Abstract] OR diagnosis/evaluation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/evaluation/prescription[Title/Abstract] OR diagnosis/event[Title/Abstract] OR  
diagnosis/exclude[Title/Abstract] OR diagnosis/exclusion[Title/Abstract] OR  
diagnosis/exploration[Title/Abstract] OR diagnosis/exposure[Title/Abstract] OR  
diagnosis/follow[Title/Abstract] OR diagnosis/functional[Title/Abstract] OR  
diagnosis/genetics[Title/Abstract] OR diagnosis/genetics/psychology[Title/Abstract] OR  
diagnosis/grade[Title/Abstract] OR diagnosis/grading[Title/Abstract] OR diagnosis/he/she[Title/Abstract]  
OR diagnosis/health[Title/Abstract] OR diagnosis/holistic[Title/Abstract] OR  
diagnosis/hospice[Title/Abstract] OR diagnosis/hospitalization[Title/Abstract] OR  
diagnosis/human[Title/Abstract] OR diagnosis/hypothesized[Title/Abstract] OR  
diagnosis/imaging[Title/Abstract] OR diagnosis/immunotherapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/inappropriate[Title/Abstract] OR diagnosis/index[Title/Abstract] OR  
diagnosis/indication[Title/Abstract] OR diagnosis/initial[Title/Abstract] OR  
diagnosis/initiation[Title/Abstract] OR diagnosis/insignificant[Title/Abstract] OR  
diagnosis/interpretation[Title/Abstract] OR diagnosis/intervention[Title/Abstract] OR  
diagnosis/intervention/outcome[Title/Abstract] OR diagnosis/interview[Title/Abstract] OR  
diagnosis/introduction[Title/Abstract] OR diagnosis/investigation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/investigations[Title/Abstract] OR diagnosis/laboratory[Title/Abstract] OR  
diagnosis/length[Title/Abstract] OR diagnosis/ltx[Title/Abstract] OR  
diagnosis/management[Title/Abstract] OR diagnosis/matching[Title/Abstract] OR  
diagnosis/medical[Title/Abstract] OR diagnosis/medication[Title/Abstract] OR  
diagnosis/metastasis[Title/Abstract] OR diagnosis/misdiagnosis[Title/Abstract] OR  
diagnosis/missed[Title/Abstract] OR diagnosis/molecular[Title/Abstract] OR  
diagnosis/monitoring[Title/Abstract] OR diagnosis/month[Title/Abstract] OR  
diagnosis/needs[Title/Abstract] OR diagnosis/normal[Title/Abstract] OR diagnosis/nuclear[Title/Abstract]  
OR diagnosis/number[Title/Abstract] OR diagnosis/nursing[Title/Abstract] OR  
diagnosis/operation[Title/Abstract] OR diagnosis/oral[Title/Abstract] OR  
diagnosis/orientation[Title/Abstract] OR diagnosis/outcome[Title/Abstract] OR  
diagnosis/patient[Title/Abstract] OR diagnosis/physical[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prediction[Title/Abstract] OR diagnosis/pregnancy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/preimplantation[Title/Abstract] OR diagnosis/prevention[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prevention/management[Title/Abstract] OR diagnosis/problem[Title/Abstract] OR  
diagnosis/procedural[Title/Abstract] OR diagnosis/procedure[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prognosis[Title/Abstract] OR diagnosis/prognosis/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prognostic[Title/Abstract] OR diagnosis/prognostics[Title/Abstract] OR

diagnosis/pseudodiagnosis[Title/Abstract] OR diagnosis/recognition[Title/Abstract] OR  
diagnosis/recorded[Title/Abstract] OR diagnosis/recruitment[Title/Abstract] OR  
diagnosis/reference[Title/Abstract] OR diagnosis/referent[Title/Abstract] OR  
diagnosis/referral[Title/Abstract] OR diagnosis/relapse[Title/Abstract] OR  
diagnosis/remediation[Title/Abstract] OR diagnosis/removal[Title/Abstract] OR  
diagnosis/reporting[Title/Abstract] OR diagnosis/research[Title/Abstract] OR  
diagnosis/resection[Title/Abstract] OR diagnosis/root[Title/Abstract] OR  
diagnosis/screening[Title/Abstract] OR diagnosis/selection[Title/Abstract] OR  
diagnosis/significant[Title/Abstract] OR diagnosis/stage[Title/Abstract] OR  
diagnosis/staging[Title/Abstract] OR diagnosis/study[Title/Abstract] OR  
diagnosis/surgeon's[Title/Abstract] OR diagnosis/surgery[Title/Abstract] OR  
diagnosis/surgical[Title/Abstract] OR diagnosis/surveillance[Title/Abstract] OR  
diagnosis/suspected[Title/Abstract] OR diagnosis/suspicion[Title/Abstract] OR  
diagnosis/symptom[Title/Abstract] OR diagnosis/symptoms[Title/Abstract] OR  
diagnosis/task[Title/Abstract] OR diagnosis/taxonomy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapeutics[Title/Abstract] OR diagnosis/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapy/prevention[Title/Abstract] OR diagnosis/therapy/referral[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapy/resistance[Title/Abstract] OR diagnosis/thrombolytic[Title/Abstract] OR  
diagnosis/total[Title/Abstract] OR diagnosis/transplantation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/treatment[Title/Abstract] OR diagnosis/treatment/education[Title/Abstract] OR  
diagnosis/triage[Title/Abstract] OR diagnosis/ugct[Title/Abstract] OR  
diagnosis/understanding[Title/Abstract] OR diagnosis/upper[Title/Abstract] OR  
diagnosis/urography[Title/Abstract] OR diagnosis/year[Title/Abstract] OR diagnosis'[Title/Abstract] OR  
diagnosis"[Title/Abstract] OR diagnosis's[Title/Abstract] OR diagnosis1[Title/Abstract] OR  
diagnosis6[Title/Abstract] OR diagnosisa[Title/Abstract] OR diagnosisan[Title/Abstract] OR  
diagnosisand[Title/Abstract] OR diagnosisbut[Title/Abstract] OR diagnosiscare[Title/Abstract] OR  
diagnosisdirectness[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR  
diagnosisf[Title/Abstract] OR diagnosisi[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR  
diagnosisjoint[Title/Abstract] OR diagnosisng[Title/Abstract] OR diagnosiso[Title/Abstract] OR  
diagnosisof[Title/Abstract] OR diagnosispostoperative[Title/Abstract] OR diagnosisrelated[Title/Abstract]  
OR diagnosisss[Title/Abstract] OR diagnosisssf[Title/Abstract] OR diagnosissspecific[Title/Abstract] OR  
diagnosisthe[Title/Abstract] OR diagnosisistic[Title/Abstract] OR diagnosissto[Title/Abstract] OR  
diagnosisuntypical[Title/Abstract] OR diagnosiswasn't[Title/Abstract] OR  
diagnosisxdrugxtime[Title/Abstract] OR diagnosisxgenotype[Title/Abstract] OR  
diagnosisxsessionxmec[Title/Abstract] OR diagnosisxtime[Title/Abstract] OR diagnosit[Title/Abstract] OR  
diagnositc[Title/Abstract] OR diagnositcs[Title/Abstract] OR diagnosticic[Title/Abstract] OR  
diagnosticicity[Title/Abstract] OR diagnostics[Title/Abstract] OR diagnositika[Title/Abstract] OR  
diagnositsc[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoskin[Title/Abstract] OR  
diagnosoft[Title/Abstract] OR diagnosogenic[Title/Abstract] OR diagnosos[Title/Abstract] OR

diagnoss[Title/Abstract] OR diagnossi[Title/Abstract] OR diagnossing[Title/Abstract] OR  
diagnossis[Title/Abstract] OR diagnost[Title/Abstract] OR diagnostant[Title/Abstract] OR  
diagnostc[Title/Abstract] OR diagnostci[Title/Abstract] OR diagnostec[Title/Abstract] OR  
diagnosed[Title/Abstract] OR diagnostek[Title/Abstract] OR diagnostest[Title/Abstract] OR  
diagnosti[Title/Abstract] OR diagnosti1c[Title/Abstract] OR diagnostial[Title/Abstract] OR  
diagnostians[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnostic/33[Title/Abstract] OR  
diagnostic/ablation[Title/Abstract] OR diagnostic/adequate[Title/Abstract] OR  
diagnostic/analytical[Title/Abstract] OR diagnostic/antigenic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/assessment[Title/Abstract] OR diagnostic/average[Title/Abstract] OR  
diagnostic/benign[Title/Abstract] OR diagnostic/biochemical[Title/Abstract] OR  
diagnostic/biological[Title/Abstract] OR diagnostic/biomedical[Title/Abstract] OR  
diagnostic/cardiac[Title/Abstract] OR diagnostic/certifying[Title/Abstract] OR  
diagnostic/characterization[Title/Abstract] OR diagnostic/classification[Title/Abstract] OR  
diagnostic/clinical[Title/Abstract] OR diagnostic/clinical/therapeutic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/coding[Title/Abstract] OR diagnostic/complete[Title/Abstract] OR  
diagnostic/counseling[Title/Abstract] OR diagnostic/cpap[Title/Abstract] OR  
diagnostic/decision[Title/Abstract] OR diagnostic/demographic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/developmental[Title/Abstract] OR diagnostic/diagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/disease[Title/Abstract] OR diagnostic/early[Title/Abstract] OR  
diagnostic/etiology[Title/Abstract] OR diagnostic/evaluative[Title/Abstract] OR  
diagnostic/first[Title/Abstract] OR diagnostic/follow[Title/Abstract] OR  
diagnostic/formulation[Title/Abstract] OR diagnostic/genetic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/genetics[Title/Abstract] OR diagnostic/gps[Title/Abstract] OR  
diagnostic/imaging[Title/Abstract] OR diagnostic/inclusion[Title/Abstract] OR  
diagnostic/interpersonal/intrapsychic[Title/Abstract] OR diagnostic/interpretive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/intervention[Title/Abstract] OR diagnostic/interventional[Title/Abstract] OR  
diagnostic/interventions[Title/Abstract] OR diagnostic/invasive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/investigative[Title/Abstract] OR diagnostic/laboratory[Title/Abstract] OR  
diagnostic/management[Title/Abstract] OR diagnostic/measurement[Title/Abstract] OR  
diagnostic/monitoring[Title/Abstract] OR diagnostic/negative[Title/Abstract] OR  
diagnostic/new[Title/Abstract] OR diagnostic/nondiagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/nosological[Title/Abstract] OR diagnostic/operating[Title/Abstract] OR diagnostic/ OR  
Title/Abstract OR diagnostic/pathogenic[Title/Abstract] OR diagnostic/pathologic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/patient[Title/Abstract] OR diagnostic/paucicellular[Title/Abstract] OR  
diagnostic/perfect[Title/Abstract] OR diagnostic/planning[Title/Abstract] OR  
diagnostic/practical[Title/Abstract] OR diagnostic/prediagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/predictive[Title/Abstract] OR diagnostic/prescriptive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/preventive[Title/Abstract] OR diagnostic/procedural[Title/Abstract] OR  
diagnostic/prognostic[Title/Abstract] OR diagnostic/prognostic/therapeutic[Title/Abstract] OR

diagnostic/pronostic[Title/Abstract] OR diagnostic/psychiatric[Title/Abstract] OR  
diagnostic/real[Title/Abstract] OR diagnostic/reference[Title/Abstract] OR  
diagnostic/rehabilitation[Title/Abstract] OR diagnostic/relapse[Title/Abstract] OR  
diagnostic/relapsed[Title/Abstract] OR diagnostic/remedial[Title/Abstract] OR  
diagnostic/screening[Title/Abstract] OR diagnostic/sensititre[Title/Abstract] OR  
diagnostic/site[Title/Abstract] OR diagnostic/sociodemographic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/staging[Title/Abstract] OR diagnostic/structure[Title/Abstract] OR  
diagnostic/suggestive[Title/Abstract] OR diagnostic/superior[Title/Abstract] OR  
diagnostic/surgical[Title/Abstract] OR diagnostic/surveillance[Title/Abstract] OR  
diagnostic/symptomatic[Title/Abstract] OR diagnostic/syndromic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/therapeutic[Title/Abstract] OR diagnostic/therapeutic/prognostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/therapeutical[Title/Abstract] OR diagnostic/transplant[Title/Abstract] OR  
diagnostic/treatment[Title/Abstract] OR diagnostic'[Title/Abstract] OR diagnostic's[Title/Abstract] OR  
diagnostica[Title/Abstract] OR diagnosticable[Title/Abstract] OR diagnosticado[Title/Abstract] OR  
diagnosticados[Title/Abstract] OR diagnostical[Title/Abstract] OR  
diagnostical/therapeutical[Title/Abstract] OR diagnostical's[Title/Abstract] OR  
diagnostically[Title/Abstract] OR diagnostically/prognostically[Title/Abstract] OR  
diagnostically/therapeutically[Title/Abstract] OR diagnostics[Title/Abstract] OR  
diagnosticand[Title/Abstract] OR diagnosticand/ OR Title/Abstract OR diagnosticans[Title/Abstract] OR  
diagnosticar[Title/Abstract] OR diagnosticas[Title/Abstract] OR diagnosticastago[Title/Abstract] OR  
diagnosticat[Title/Abstract] OR diagnosticate[Title/Abstract] OR diagnosticated[Title/Abstract] OR  
diagnosticating[Title/Abstract] OR diagnostication[Title/Abstract] OR diagnosticcc[Title/Abstract] OR  
diagnosticdilemma[Title/Abstract] OR diagnostice[Title/Abstract] OR diagnosticed[Title/Abstract] OR  
diagnostics[Title/Abstract] OR diagnosticexperiment[Title/Abstract] OR diagnosticheskaia[Title/Abstract]  
OR diagnosticheskiye[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnostician[Title/Abstract] OR  
diagnostician's[Title/Abstract] OR diagnosticians[Title/Abstract] OR diagnosticians'[Title/Abstract] OR  
diagnosticicing[Title/Abstract] OR diagnosticis[Title/Abstract] OR diagnosticised[Title/Abstract] OR  
diagnosticities[Title/Abstract] OR diagnosticity[Title/Abstract] OR diagnosticity's[Title/Abstract] OR  
diagnosticizable[Title/Abstract] OR diagnosticized[Title/Abstract] OR diagnostick[Title/Abstract] OR  
diagnostickeho[Title/Abstract] OR diagnosticly[Title/Abstract] OR diagnosticmethods[Title/Abstract] OR  
diagnosticmorphology[Title/Abstract] OR diagnostico[Title/Abstract] OR  
diagnosticoinstrumental[Title/Abstract] OR diagnosticos[Title/Abstract] OR  
diagnosticosurgical[Title/Abstract] OR diagnosticotherapeutic[Title/Abstract] OR  
diagnosticpathology[Title/Abstract] OR diagnosticphenomenon[Title/Abstract] OR  
diagnosticprocedure[Title/Abstract] OR diagnostics[Title/Abstract] OR  
diagnostics/bionanotechnology[Title/Abstract] OR diagnostics/boehringer[Title/Abstract] OR  
diagnostics/centocor[Title/Abstract] OR diagnostics/detection[Title/Abstract] OR  
diagnostics/differential[Title/Abstract] OR diagnostics/elderly[Title/Abstract] OR  
diagnostics/genotyping[Title/Abstract] OR diagnostics/hitachi[Title/Abstract] OR

diagnostics/imaging[Title/Abstract] OR diagnostics/intervet[Title/Abstract] OR  
diagnostics/monitoring[Title/Abstract] OR diagnostics/murex[Title/Abstract] OR  
diagnostics/prognostics[Title/Abstract] OR diagnostics/protein[Title/Abstract] OR  
diagnostics/screening[Title/Abstract] OR diagnostics/therapeutics[Title/Abstract] OR  
diagnostics/treatment[Title/Abstract] OR diagnostics/vaccines[Title/Abstract] OR  
diagnostics'[Title/Abstract] OR diagnostics's[Title/Abstract] OR diagnostictests[Title/Abstract] OR  
diagnosticum[Title/Abstract] OR diagnosticum's[Title/Abstract] OR diagnosticums[Title/Abstract] OR  
diagnosticus[Title/Abstract] OR diagnosticwork[Title/Abstract] OR diagnostie[Title/Abstract] OR  
diagnostiek[Title/Abstract] OR diagnosties[Title/Abstract] OR diagnostification[Title/Abstract] OR  
diagnostified[Title/Abstract] OR diagnostig[Title/Abstract] OR diagnostiga[Title/Abstract] OR  
diagnostik[Title/Abstract] OR diagnostika[Title/Abstract] OR diagnostika'[Title/Abstract] OR  
diagnostikgeratehersteller[Title/Abstract] OR diagnostiki[Title/Abstract] OR  
diagnostikinstrument[Title/Abstract] OR diagnostikum[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR  
diagnostiqiagnosis[Title/Abstract] OR diagnostique[Title/Abstract] OR diagnostiquee[Title/Abstract] OR  
diagnostiques[Title/Abstract] OR diagnostis[Title/Abstract] OR diagnostisch[Title/Abstract] OR  
diagnostische[Title/Abstract] OR diagnostischen[Title/Abstract] OR diagnostischer[Title/Abstract] OR  
diagnostisches[Title/Abstract] OR diagnostised[Title/Abstract] OR diagnostisis[Title/Abstract] OR  
diagnostisized[Title/Abstract] OR diagnostiv[Title/Abstract] OR diagnosticive[Title/Abstract] OR  
diagnostix[Title/Abstract] OR diagnostized[Title/Abstract] OR diagnototube[Title/Abstract] OR  
diagnosticks[Title/Abstract] OR diagnostrix[Title/Abstract] OR diagnosttc[Title/Abstract] OR  
diagnosttrade[Title/Abstract] OR diagnostyce[Title/Abstract] OR diagnostyki[Title/Abstract] OR  
diagnosus[Title/Abstract] OR diagnosy[Title/Abstract] OR diagnosys[Title/Abstract] OR  
diagnoszed[Title/Abstract]) OR "diagnosis"[MeSH Terms:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp]  
OR diagnostic equipment/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/economics[MeSH:noexp]  
OR diagnostic equipment/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/history[MeSH:noexp] OR  
diagnostic equipment/microbiology[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/standards[MeSH:noexp] OR  
diagnostic equipment/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/utilization[MeSH:noexp] OR  
diagnostic equipment/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/history[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/instrumentation[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/methods[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/mortality[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/nursing[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/psychology[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/contraindications[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/education[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/history[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/instrumentation[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/methods[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/mortality[MeSH:noexp] OR diagnostic

imaging/nursing[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/psychology[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/utilization[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp] OR diagnostic services/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic services/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic services/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic services/history[MeSH:noexp] OR diagnostic services/manpower[MeSH:noexp] OR diagnostic services/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic services/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic services/utilization[MeSH:noexp]) OR "diagnosis, differential"[MeSH Terms:noexp] OR "diagnosis" [Subheading:noexp]) AND "humans"[MeSH Terms]

### **Choledocholithiasis therapie choledochotomie**

(((((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) OR biliary[All Fields]) AND ((("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields] OR "stone"[All Fields]) OR ("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields]))) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ((("laparoscopy"[MeSH Terms] OR "laparoscopy"[All Fields] OR "laparoscopic"[All Fields]) AND (((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) AND exploration[All Fields]) OR choledochotomy[All Fields])) AND ((("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR (random[Title/Abstract] OR random/aleatory[Title/Abstract] OR random/aligned[Title/Abstract] OR random/and[Title/Abstract] OR random/arm[Title/Abstract] OR random/basal[Title/Abstract] OR random/blind[Title/Abstract] OR random/block[Title/Abstract] OR random/blocked[Title/Abstract] OR random/cdp[Title/Abstract] OR random/clustered[Title/Abstract] OR random/combinatorial[Title/Abstract] OR random/double[Title/Abstract] OR random/ethanol[Title/Abstract] OR random/extended[Title/Abstract] OR random/fixed[Title/Abstract] OR random/half[Title/Abstract] OR random/irrelevant[Title/Abstract] OR random/linkage[Title/Abstract] OR random/matched[Title/Abstract] OR random/mixed[Title/Abstract] OR random/nonrandom[Title/Abstract] OR random/orthogonal[Title/Abstract] OR random/random[Title/Abstract] OR random/representative[Title/Abstract] OR random/systematic[Title/Abstract] OR random/turns[Title/Abstract] OR random'[Title/Abstract] OR random1[Title/Abstract] OR random1y[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomaly[Title/Abstract] OR randomamplified[Title/Abstract] OR randoman[Title/Abstract] OR randomand[Title/Abstract] OR randomate[Title/Abstract] OR randombalance[Title/Abstract] OR randombred[Title/Abstract] OR randombreds[Title/Abstract] OR randomcoil[Title/Abstract] OR randomdigit[Title/Abstract] OR randomdot[Title/Abstract] OR randome[Title/Abstract] OR randomed[Title/Abstract] OR randomeffects[Title/Abstract] OR randomely[Title/Abstract] OR randomer[Title/Abstract] OR randomezed[Title/Abstract] OR randomforest[Title/Abstract] OR

randomfrog[Title/Abstract] OR randomi[Title/Abstract] OR randomiazed[Title/Abstract] OR  
randomic[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomicaly[Title/Abstract] OR  
randomiced[Title/Abstract] OR randomicity[Title/Abstract] OR randomied[Title/Abstract] OR  
randomifzed[Title/Abstract] OR randomil[Title/Abstract] OR randomily[Title/Abstract] OR  
randomin[Title/Abstract] OR randomined[Title/Abstract] OR randomingly[Title/Abstract] OR  
randominization[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomirrespective[Title/Abstract] OR  
randomis[Title/Abstract] OR randomisation[Title/Abstract] OR randomisation'[Title/Abstract] OR  
randomisations[Title/Abstract] OR randomisationsecondary[Title/Abstract] OR randomisd[Title/Abstract]  
OR randomise[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomised/controlled[Title/Abstract]  
OR randomised/crossover[Title/Abstract] OR randomised/eligible[Title/Abstract] OR  
randomised/observational[Title/Abstract] OR randomised'[Title/Abstract] OR  
randomisedrandomised[Title/Abstract] OR randomisee[Title/Abstract] OR randomisees[Title/Abstract] OR  
randomisely[Title/Abstract] OR randomises[Title/Abstract] OR randomisiert[Title/Abstract] OR  
randomisierte[Title/Abstract] OR randomisierung[Title/Abstract] OR randomising[Title/Abstract] OR  
randomisly[Title/Abstract] OR randomiz[Title/Abstract] OR randomizable[Title/Abstract] OR  
randomizadely[Title/Abstract] OR randomizado[Title/Abstract] OR randomizaion[Title/Abstract] OR  
randomization[Title/Abstract] OR randomization/allocation[Title/Abstract] OR  
randomization/baseline[Title/Abstract] OR randomization/blinding[Title/Abstract] OR  
randomization/diversification[Title/Abstract] OR randomization/matching[Title/Abstract] OR  
randomization/nonspecificity[Title/Abstract] OR randomization/permuation[Title/Abstract] OR  
randomization/registration[Title/Abstract] OR randomization/selection[Title/Abstract] OR  
randomization/stabilization[Title/Abstract] OR randomization/start[Title/Abstract] OR  
randomization'[Title/Abstract] OR randomizationin[Title/Abstract] OR randomizations[Title/Abstract] OR  
randomizationstudies[Title/Abstract] OR randomizd[Title/Abstract] OR randomize[Title/Abstract] OR  
randomized[Title/Abstract] OR randomized/15[Title/Abstract] OR randomized/455[Title/Abstract] OR  
randomized/58[Title/Abstract] OR randomized/blind[Title/Abstract] OR  
randomized/blinded[Title/Abstract] OR randomized/controlled[Title/Abstract] OR  
randomized/counterbalanced[Title/Abstract] OR randomized/nonrandomized[Title/Abstract] OR  
randomized/organized[Title/Abstract] OR randomized/prospective[Title/Abstract] OR  
randomized/quasirandomized[Title/Abstract] OR randomized/randomized[Title/Abstract] OR  
randomized/registry[Title/Abstract] OR randomized/screened[Title/Abstract] OR  
randomized/stratified[Title/Abstract] OR randomized'[Title/Abstract] OR randomized150[Title/Abstract]  
OR randomizedcrossover[Title/Abstract] OR randomizedduring[Title/Abstract] OR  
randomizedly[Title/Abstract] OR randomizedphase[Title/Abstract] OR randomizedto[Title/Abstract] OR  
randomizedtrial[Title/Abstract] OR randomizely[Title/Abstract] OR randomizer[Title/Abstract] OR  
randomizer'[Title/Abstract] OR randomizes[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR  
randomizing[Title/Abstract] OR randomizing'[Title/Abstract] OR randomizingly[Title/Abstract] OR  
randomizzati[Title/Abstract] OR randomjungle[Title/Abstract] OR randoml[Title/Abstract] OR  
randomlike[Title/Abstract] OR randomll[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR

randomly/linearly[Title/Abstract] OR randomly'[Title/Abstract] OR randomlyassigned[Title/Abstract] OR randomlyselected[Title/Abstract] OR randomlyuniformly[Title/Abstract] OR randommess[Title/Abstract] OR randommethacrylic[Title/Abstract] OR randommized[Title/Abstract] OR randommobility[Title/Abstract] OR randomnes[Title/Abstract] OR randomness[Title/Abstract] OR randomness'[Title/Abstract] OR randomnesses[Title/Abstract] OR randomnicity[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomomized[Title/Abstract] OR randompf[Title/Abstract] OR randompod[Title/Abstract] OR randompower[Title/Abstract] OR randoms[Title/Abstract] OR randoms'[Title/Abstract] OR randomsample[Title/Abstract] OR randomsed[Title/Abstract] OR randomsource[Title/Abstract] OR randomwalk[Title/Abstract] OR randomwalker[Title/Abstract] OR randomwalksat[Title/Abstract] OR randomy[Title/Abstract] OR randomyl[Title/Abstract] OR randomyly[Title/Abstract] OR randomzed[Title/Abstract] OR randomzied[Title/Abstract] OR randomzing[Title/Abstract]) OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[Subheading])

## **Cholelithiasis en ESWL**

((("lithotripsy"[MeSH Terms] OR "lithotripsy"[All Fields] OR eswl[All Fields]) AND ((gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "gallstone"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields]) OR ((common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) AND stones[All Fields]))) AND ((therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

## **Afwachten na eerste aanval**

((first[All Fields] OR primary[All Fields]) AND (attack[All Fields] OR episode[All Fields] OR ("menstruation"[MeSH Terms] OR "menstruation"[All Fields] OR "period"[All Fields]))) AND ((gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "gallstone"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) AND ("cholecystectomy"[MeSH Terms] OR "cholecystectomy"[All Fields]) AND ((observation"[MeSH Terms] OR "observation"[All Fields]) OR conservative[All Fields]))

## **Medicatie cholelithiasis**

((("bile acids and salts"[MeSH Terms] OR ("bile"[All Fields] AND "acids"[All Fields] AND "salts"[All Fields]) OR "bile acids and salts"[All Fields] OR ("bile"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "bile acid"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("Behav Anal Today"[Journal] OR "bat"[All Fields]) OR ("ursodeoxycholic acid"[MeSH

Terms] OR ("ursodeoxycholic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "ursodeoxycholic acid"[All Fields])) AND ((("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "gallstone"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields]) OR ((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields] AND stones[All Fields]))) AND ((("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

## Asymptomatische cholecystolithiasis en kinderen / adolescenten

### Uitgangsvraag

Verschilt de diagnostiek en behandeling van asymptomatische cholecystolithiasis bij kinderen / adolescenten ten opzichte van volwassenen?

### Aanbeveling

Niveau D	Asymptomatische cholecystolithiasis behoeft ook bij kinderen en adolescenten geen profylactische cholecystectomie.
----------	--

### Conclusies

Niveau 4	Voor kinderen / adolescenten met eenmaal vastgestelde asymptomatische cholecystolithiasis is er geen gerandomiseerd of observationeel onderzoek dat de diagnostiek en behandeling onderzocht heeft.
----------	---

### Samenvatting literatuur

Asymptomatische cholecystolithiasis komt ook voor bij kinderen en adolescenten. De volgende vier groepen patiënten met verhoogde incidentie worden onderscheiden: hemolytische ziekte (sikkcelziekte, hereditaire sferocytose), parenterale voeding, zwangerschap, syndroom van Down (Reif 1991, Robertson 1988, Sandler 1999, Tamary 2003, Toscano 2001). Obesitas speelt als risicofactor voor cholecystolithiasis een steeds grotere rol bij kinderen / adolescenten (Fradin 2014).

### Referenties

(Bronsky 2009) Bronsky J, Jirsa M, Nevoral J, Hrebicek. Role of common canalicular transporter gene variations in aetiology of idiopathic gallstones in childhood. Folio Biol (Praha) 2010;56(1):9-13.

(Reif 1991) Reif S, Sloven DG, Lebenthal E. Gallstones in children. Characterization by age, etiology, and outcome. Am J Dis Child. 1991;145(1):105-8.

(Robertson 1988) Robertson JF, Carachi R, Sweet EM, Raine PA. Cholelithiasis in childhood: a follow-up study. J Pediatr Surg. 1988;23(3):246-9.

(Sandler 1999) Sandler A, Winkel G, Kimura K, Soper R. The role of prophylactic cholecystectomy during splenectomy in children with hereditary spherocytosis. J Pediatr Surg. 1999;34(7):1077-8.

(Fradin 2014) Fradin K, Racine A, Belamarich PF. Obesity and symptomatic cholelithiasis in childhood: Epidemiologic and case-control evidence for a strong relation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58(1):102-6

(Tamary 2003) Tamary H, Aviner S, Freud E, Miskin H, Krasnov T, Schwarz M et al. High incidence of early cholelithiasis detected by ultrasonography in children and young adults with hereditary spherocytosis. J Pediatr Hematol Oncol. 2003;25(12):952-4.

(Toscano 2001) Toscano E, Trivellini V, Andria G. Cholelithiasis in Downs syndrome. Arch Dis Child 2001;85(3):242-3.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Bronsky, 2009	3	Case-control	Kaukasische Tjechische kinderen N = 35 en N = 150 controles	Idiopathische galstenen en een positieve familiegeschiedenis	Genetisch onderzoek naar allel varianten geassocieerd met cholelithiasis bij volwassenen	Nvt	Geen verschil in variaties tussen cases en controles	
Fradin, 2014	3	Retrospective case-control	Kinderen met cholelithiasis (N =365)	Kinderen 4-20 jaar met cholelithiasis. Controles appendicitis gematcht voor leeftijd, geslacht, ethniciteit en ras	Obesitas en cholelithiasis	Nvt	Obesitas en ziekenhuisopname voor cholelithiasis nam toe. Voor elke 1% toename in obesitas, het aantal opnames nam toe met 0,65/100.000 kinderen. OR voor cholelithiasis bij obesitas is 5,8 tov controles.	
Reif, 1991	3	Case serie, retrospectief	USA N=51, kinderen 12.2 +/- 6.2 jaar	Asymptomatisch galsteenlijden (echo), 4 groepen: hemolytische ziekten, parenterale voeding, zwangerschap, idiopathisch	Nvt	Nvt	Kinderen met galstenen: ander klinisch beeld dan volwassenen (minder cholecystitis en choledocholithiasis); ratio man/vrouw = 1/1	
Roberston, 1988	3	Case serie, retrospectief	Schotland N=15, kinderen, 5 hereditaire sferocytose, 10 idiopathisch	Asymptomatisch galsteenlijden (echo)	9x cholecystostomie, 4x cholecys-tectomie, 1x choledochotomie, 1x conservatief	Nvt	14x asymp, 1 rec sympt	Fu 4.1 jaar (4 maanden-12 jaar); onduidelijke indicatie tot operatie
Sandler, 1999	3	Case serie, retrospectief	Populatie USA (N=23), met her. sferocytose +milttextirpatie< 18 jaar	Allen zonder cholelithiasis, vlg echo en/of palpatie tijdens milttextirpatie	Nvt	Nvt	Allen bleven zonder symptomen, cholecystectomy profylactisch niet zinvol	74% Complete follow-up, geen ECHO postoperatief verricht
Tamary, 2003	3	Case serie, retrospectief	Populatie Israel (N=44), 1-22 jaar; her. sferocytose	Allen zonder cholelithiasis, jaarlijks echo	Nvt	Nvt	41% krijgt galstenen, symptoomloos, veelal vanaf vierde jaar	Kleine groep Langdurige follow-up
Toscano, 2001	3	Case-control, niet gerand	Populatie Italië (N=139) kinderen 1 mnd tot 19 jaar met Downsyndroom, N=577 als controle	Cholecystolithiasis of niet vlg echo	Nvt	Nvt	Prevalentie galstenen bij Down syndroom 4,7% vs 0,2% controlegroep, allen asymptomatic	Leeftijd beide groepen identiek

## Overwegingen

Aanvullend genetisch onderzoek bij kinderen met galsteenlijden is niet zinvol (Bronzsky 2009).

## Asymptomatische galstenen (cholecystolithiasis) en diabetes mellitus

### Uitgangsvraag

Is een ander beleid noodzakelijk ten aanzien van de behandeling van cholecystolithiasis bij patiënten met DM ten opzichte van patiënten zonder DM?

### Aanbeveling

Niveau D	Hoewel er een hogere prevalentie is van cholecystolithiasis bij DM patiënten is er geen reden voor een ander beleid.
----------	--

### Conclusies

Niveau 4	Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur dat bij DM patiënten een ander beleid ten aanzien van de behandeling van cholecystolithiasis noodzakelijk is ten opzichte van patiënten zonder DM.
----------	---

### Samenvatting literatuur

Asymptomatische cholecystolithiasis bij gezonde volwassenen dient onderscheiden te worden van asymptomatische cholecystolithiasis bij volwassenen met een specifieke aandoening zoals diabetes mellitus (DM) wegens de hogere prevalentie van cholecystolithiasis onder DM patiënten (Pagliarulo 2004).

### Referenties

(Mendez-Sanchez 2005) Mendez-Sanchez N, Bahena-Aponte J, Chavez-Tapia NC, Motola-Kuba D, Sanchez-Lara K, Ponciano-Radriguez G et al. Strong association between gallstones and cardiovascular disease. Am J Gastroenterol. 2005;100(4):827-30.

(Pagliarulo 2004) Pagliarulo M, Fornari F, Fraquelli M, Zoli M, Giangregorio F, Grigolon A et al. Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. Dig Liver Dis. 2004;36(2):130-4.

### Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Mendez-Sanchez, 2005	2b	Case-control studie, prospectief	Mexico City, Opeenvolgend Medische check up betaald door bedrijf N=119 cases, n=354 controls	Privé ziekenhuis care, middel en hoog inkomen patiënten	Echo	Nvt	Metabool syndroom correlatie: galstenen, coronair vaatlijden, DM en obesitas	CVL (OR 2.84, 95% CI 1.22-6.07), DM (OR 2.25, 95% CI 1.08-4.69) en obesitas (OR 3.65, 95% CI 1.95-6.71) onafhankelijke factoren voor galstenen in multivariate analyse
Pagliarulo, 2004	2b	Case-control studie, prospectief	Italië, opeenvolgend, N=1337 DM patiënten (cases+) N=29684 algemene bevolking (controles)	Tertiaire ziekenhuizen, 'algemene bevolking'	Echo	Nvt	Prevalentie galstenen DM I/II (332/1337) 24.8% Algemene bevolking (4083/29684) 13.8%	Multivariate analyse: hoge leeftijd, BMI, en familair voorkomen zijn onafhankelijke risicofactoren voor galstenen in DM ptn.

## Overwegingen

Er lijkt geen oorzakelijk verband te zijn tussen diabetes mellitus en cholecystolithiasis, maar beide ziektebeelden zijn het gevolg van een veranderd Westers leef- en eetpatroon waarbij ook coronair vaatlijden en obesitas vaker voorkomen (het metabool syndroom) (Mendez-Sanchez 2005). Men moet bedacht zijn op 'atypische symptomatische cholecystolithiasis' waarbij de klachten veelal kunnen berusten op diabetische gastroparese / functionele dyspepsie. Het percentage patiënten dat klachtvrij is na cholecystectomie bij DM patiënten kan bij onjuiste selectie daarmee lager liggen.

## Asymptomatische galstenen (cholecystolithiasis) en obesitas / gewichtsreductie

### Uitgangsvraag

1. Leidt gewichtsreductie tot een verhoogde kans op cholecystolithiasis?
2. Is de eventuele verhoogde kans op galsteenvorming afhankelijk van het type bariatrische chirurgie?
3. Is (profylactische) cholecystectomie noodzakelijk bij obesitas en voorgenomen gewichtsreductie middels bariatrische chirurgie?

### Aanbeveling

Niveau A	Ter voorkoming van asymptomatische cholecystolithiasis dient gewichtsreductie de 1,5 kg / week niet te overschrijden. Overwogen moet worden om minimaal 7 gram vet in de voeding per dag op te nemen of ter profylaxe 300-1200 mg ursodeoxycholzuur / 24 uur te gebruiken.
Niveau C	De richtlijn voor de behandeling van asymptomatische cholecystolithiasis kan onverkort worden toegepast bij de obesitas patiënt.

### Conclusies

Niveau 2a	Elke vorm van gewichtsreductie van meer dan 1,5 kg / week bij patiënten zwaarder dan 100 kg en / of een inname van <7-10 gram vet / 24 uur leidt tot een sterk verhoogde kans (incidentie tot 3% per week) op galsteenvorming (Mijnhout 2004, Miller 2003, Weinsier 1995).
-----------	--

Niveau 3	Bariatrische chirurgie door middel van een maagband leidt niet tot een verhoogde kans op galsteenvorming door een langzamere en geringere mate van gewichtsverlies; Er is geen significant verschil in symptomatisch galsteenlijden tussen patiënten behandeld middels laparoscopische Roux-en-Y maagbypass en laparoscopische sleeve gastrectomie; de kans op galsteenvorming na een Roux-en-Y maagbypass en na een sleeve gastrectomie lijkt verhoogd (O'Brien 2003, Li 2009, Moon 2014, Tsirlin 2014, Villegas 2004).
----------	--

Niveau 2a	Een profylactische cholecystectomie bij patiënten met asymptomatische cholecystolithiasis die bariatrische chirurgie ondergaan is niet noodzakelijk (Östlund 2012, Warschkow 2013).
-----------	---

### Samenvatting literatuur

Het aantal obese patiënten neemt met name in de Westerse landen toe. Naast dieetmaatregelen en medicatie biedt bariatrische chirurgie als ultimum refugium bij een geselecteerde groep patiënten de

mogelijkheid tot gewichtsreductie. In de literatuur verschijnen thans in toenemende mate gegevens over de verhoogde kans op cholecystolithiasis bij gewichtsreductie.

## Referenties

(Li 2009) Li VK, Pulido N, Martinez-Suarez P, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal RJ. Symptomatic gallstones after sleeve gastrectomy. *Surg Endosc* 2009;23(11):2488-92.

(Mijnhout 2004) Mijnhout GS, Smulders YM, Craanen ME. [Gallstones following considerable weight loss and recommendations for their prevention]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004;148(4):174-7.

(Miller 2003) Miller K, Hell E, Lang B, Lengauer E. Gallstone formation prophylaxis after gastric restrictive procedures for weight loss: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2003;238(5):697-702.

(Moon 2014) Moon RC, Teixeira AF, Ducoin C, Varnadore S, Jawad MA. Comparison of cholecystectomy cases after Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, and gastric banding. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10(1):64-8.

(OBrien 2003) OBrien PE, Dixon JB. A rational approach to cholelithiasis in bariatric surgery: its application to the laparoscopically placed adjustable gastric band. *Arch Surg* 2003;138(8):908-12.

(Östlund 2012) Östlund MP, Wenger U, Mattson F, Ebrahim F, Botha A, Lagergren J. Population-based study of the need for cholecystectomy after obesity surgery. *Br J Surg*. 2012;99(6):864-9.

(Stokes 2014) Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Heptol*. 2014(7): S1542-3565(13)01837-5

(Tsirline 2014) Tsirline VB, Keilani ZM, El Djouzi S, Phillips RC, Kuwada TS et al. How frequently and when do patient undergo cholecystectomy after bariatric surgery? *Surg Obes Relat Dis* 2014;10(2):13-21.

(Villegas 2004) Villegas L, Schneider B, Provost D, Chang C, Scott D, Sims T et al. Is routine cholecystectomy required during laparoscopic gastric bypass? *Obes Surg* 2004;14(2):206-11.

(Warschkow 2013) Warschkow R, Tarantino I, Ukegjini K, Beutner U, Güller U, Schmied BM et al. Concomitant cholecystectomy during laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in obese patients is not justified: a meta-analysis. *Obes Surg* 2013;23(3):397-407.

(Weinsier 1995) Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med* 1995;98(2):115-7.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Li, 2009	3	Case-control, retrospectief	Ptn die een laparoscopische Roux-en-Y gastric bypass of sleeve gastrectomie ondergingen	N=496 uit 670 ptn bypass N=52 uit 79 ptn sleeve	Echografie, MRI, CT	Nvt	Bypass groep hoger BMI dan de sleeve groep. Geen significante verschillen tussen groepen in symptomatische galstenen (8.7% vs. 3.8%; p=0.296) of gecompliceerde galstenen (1.8% vs 1.9%; p=0.956).	Retrospectief; Echo bij obese ptn kan fout negatieve resultaten geven, verschil in follow-up duur.
Mijnhout, 2004	2a	Syst review	N=1206 obese patiënten	Gew reductie door diëet of operatie, 1-2.3 kg/week, echografisch vervolgd op galstenen	Placebo	Ursocholzuur, 300-1200 mg/dag	Placebogroep: cholelithiasis 22-64%; ursocholgroep; cholelithiasis 0-13%	Onduidelijkheid tlv systematisch onderzoek
Miller, 2003	2b	RCT	N = 152 obese patiënten	Maagband bij BMI > 40, 18 jaar	2 dd 250 mg ursochol	Placebo	Na 12 mnd sign minder galsteenvorming met ursochol (p= 0.0018)	- Randomisatie niet beschreven - 2 verschillende operatietechnieken gebruikte voor de maagband
Moon, 2014	3	Retrospectief cohort	N=937 ptn die bariatrische chirurgie ondergingen	N=598 lap. Roux-en-Y gastric bypass, n=197 lap. sleeve gastrectomie, n=142 lap. adjustable gastric banding	Nvt	Nvt	Symptomatic gallstones resp: 5.7%; 6.1%; 0.0%. Geen verschil tussen roux-en-y en sleeve. Wel tussen roux-en-y en banding, en sleeve en banding	Mogelijk minder galstenen na gastric banding door minder en langzamer gewichtsverlies. Preop BMI was lager in banding groep. Mean follow-up tussen 11.6 en 18.0 maanden.
O'Brien, 2003	3	Case serie, opeenvolgend	Populatie Australië, obese patiënten (N=1000)	Allen lap. maagband-operatie, echo pre- en postoperatief bij symptomen	Nvt	Nvt	Incidentie galstenen preop: 19%, waarvoor cholecystectomie; postop: 6.8%	Follow-up 12-96 maanden
Östlund, 2012	2b	Populatie cohort	Zweedse nationale database 1987-2008 N=13443 ptn ondergingen bariatrische chirurgie	Bij ptn bij wie een cholecystectomie is verricht bij ptn met bariatrische chirurgie vergeleken met normale populatie, antirefluxchirurgie ptn en appendectomie ptn	Nvt	Nvt	Gestandaardiseerde incidentie ratio van cholecystectomy in de bariatrisch chirurgische groep (SIR) was 5.5 (95% CI 5.1-5.8). De SIR cholecystectomy bij gecompliceerd galsteenlijden 5.2 95% CI 4.7-5.7). Cholecystectomy bij antireflux chirurgie 2.4 (95% CI 2.2-2.6) en appendectomie 1.7 (95% CI 1.6-1.7)	Detectie bias kan het verschil verklaren.
Stokes, 2014	1a	Syst review met meta-analyse	N=13 trials over niet-chirurgische interventies om galsteenvorming te voorkomen met 1836 ptn	18 jaar en ouder, zonder galstenen op baseline	Ursochol en/of dieet	Placebo	Ursochol verminderde risico met 0.33 (95%CI 0.18-0.60, NNT 9). Bij diëten is effect groter 0.17 (0.11-0.25), dan in trials met bariatrische chirurgie 0.42 (0.21-0.83). Ook diëet met hoog vetgehalte verminderde risico op galstenen 0.09 (0.01-0.61)	Meta-analyse met low risk of bias
Tsirlin, 2014	3	Retrospectief cohort	N=1398 bariatrische chirurgie patienten	Ptn ondergingen Roux-en-y (n=879), gastric banding (n=349), sleeve (n=170)	Nvt	Nvt	Significant vaker cholecystectomy na roux-en-y dan na sleeve of banding	Mediane follow-up 49 maanden

Villegas, 2004	3	Case serie	Populatie USA, obese patiënten (N=1000)	Allen lap. maagband-operatie, echo pre- en postoperatief bij symptomen	Nvt	Nvt	70% bleef steenvrij, 8% kreeg sludge, 22% galstenen	Korte follow-up 20% uitval bij follow-up
Warschkow, 2013	2a	Syst review met meta-analyse van cohort studies	Pubmed. N=13 studies, 6048 obese ptn met LRYGB zonder cholecystectomie	Ptn met LRYGB waarbij de galblaas in situ is gelaten tijdens de bariatrische chirurgie	LRYGB zonder lap. chol.	Nvt	6,8% (95%CI 5,0-8,7) ptn ondergingen uiteindelijk een lap. chol. 5,3% wegens koliek	Studie opzet verschillend, verschillende follow-up
Weinsier, 1995	2a	Systematic review van case serie met homogeniteit	USA obese patiënten=388	Gewichtsreductie op basis van diëet, tijdsduur diëet, 5 reductie per tijdseenheid en cholelithiasis ontwikkeling (echo)	Nvt	Nvt	Gewichtsreductie > 1,5 kg/week bij obese patiënten>100 kg exponentiële stijging galstenen incidentie tot 3%/week	

## Overwegingen

Ter voorkoming van steenvorming tijdens de fase van sterke gewichtsreductie is 300-1200 (mediaan 750) mg ursodeoxycholzuur geïndiceerd (Stokes 2014).

## Asymptomatische en symptomatische glastenen (cholecystolithiasis) en transplantatiepatiënten

### Uitgangsvraag

1. Moeten transplantatiepatiënten met asymptomatische cholecystolithiasis een cholecystectomie ondergaan voorafgaand aan de transplantatie?
2. Dienen transplantatiepatiënten met (a)symptomatische cholecystolithiasis een cholecystectomie te ondergaan en wat is het optimale tijdstip na transplantatie?

### Aanbeveling

Niveau C	Profylactische cholecystectomie bij patienten met asymptomatische cholecystolithiasis vlak voor hart- / longtransplantatie wordt gecontraïndiceerd geacht.
Niveau C	Bij symptomatische cholecystolithiasis na hart- / longtransplantatie verdient het de voorkeur minimaal 5 maanden te wachten met het verrichten van een cholecystectomie dan wel een conservatief beleid aan te houden.
Niveau C	De behandeling van (a)symptomatische cholecystolithiasis bij solide (niet hart- / long-) transplantatie is vergelijkbaar met die van de normale populatie.

### Conclusies

Niveau 2b	Er zijn onvoldoende aanknopingspunten om een profylactische cholecystectomie voor asymptomatische cholecystolithiasis te verrichten voorafgaand aan een transplantatie (Kao 2003).
-----------	--

<b>Asymptomatische cholecystolithiasis</b>	
Niveau 2b	De mortaliteit van een cholecystectomie na transplantatie bij patiënten met een pancreas- of niertransplantatie is vergelijkbaar met die van de normale populatie (Kao 2003, Sarkio 2007).
Niveau 2b	De mortaliteit van een cholecystectomie bij hart- / longtransplantatie vlak voor de transplantatie is aanzienlijk hoger dan electief na de transplantatie (Kao 2003).
<b>Symptomatische cholecystolithiasis</b>	
Niveau 3	Conservatieve behandeling van symptomatische cholecystolithiasis is na hart- / longtransplantatie veilig (Englesbe 2005). Echter, harttransplantatiepatiënten hebben een hogere mortaliteit en morbiditeit na met name acute cholecystectomie bij gecompliceerde symptomatische cholecystolithiasis (Kilic 2013).
Niveau 3	De mortaliteit van een cholecystectomie direct na hart- / longtransplantatie is sterk verhoogd. Vijf maanden na transplantatie is deze duidelijk lager (Gupta 2000, Kilic 2013, Lord 1998, Richardson 2003).

## Samenvatting literatuur

Uit de literatuur is duidelijk dat de prevalentie van asymptomatische cholecystolithiasis bij transplantatiepatiënten pretransplantatie niet anders is dan bij de normale populatie, maar dat met name bij hart/long-, nier- en pancreas-transplantatiepatiënten in de eerste 2 jaar na hun transplantatie de incidentie stijgt, met bovendien een hogere kans op complicaties (Kao 2003).

## Referenties

- (Englesbe 2005) Englesbe MJ, Dubay DA, Wu AH, Pelletier SJ, Punch JD, Franz MG. Gallbladder disease in cardiac transplant patients: a survey study. Arch Surg 2005;140(4):399-403.
- (Gupta 2000) Gupta D, Sakorafas GH, McGregor CG, Harmsen WS, Farnell MB. Management of biliary tract disease in heart and lung transplant patients. Surgery 2000;128(4):641-9.
- (Kao 2003) Kao LS, Kuhr CS, Flum DR. Should cholecystectomy be performed for asymptomatic cholelithiasis in transplant patients? J Am Coll Surg. 2003;197(2):302-12.
- (Kilic 2013) Kilic A, Sheer A, Shah AS, Russell SD, Gourin CG, Lidor AO. Outcomes of cholecystectomy in US heart transplant recipients. Ann Surg 2013;258:312-317.
- (Lord 1998) Lord RV, Ho S, Coleman MJ, Spratt PM. Cholecystectomy in cardiothoracic organ transplant recipients. Arch Surg 1998;133(1):73-9.
- (Richardson 2003) Richardson WS, Surowiec WJ, Carter KM, Howell TP, Mehra MR, Bowen JC. Gallstone disease in heart transplant recipients. Ann Surg 2003;237(2):273-6.

(Sarkio 2007) Sarkio S, Salmela K, Kyllönen L, Rosliakova M, Honkanen E, Halme L. Complications of gallstone disease in kidney transplantation patients. Nephrol Dial Transplant 2007;22:886-890.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Englesbe, 2005	3	Case serie, opeenvolgend retrospectief	Populatie USA (N=43) Harttransplantatie patiënten	Cholelithiasis na harttransplantatie, via echo	Nvt	Nvt	Conservatieve behandeling symptomatisch cholecystolithiasis posttranspl is veilig; kans op acute cholecystitis 4.2% bij follow up van 3.7 (+/1.3) jaar	N=168 harttransplantatie-Patiënten, waarvan om onduidelijke redenen, 35% geëvalueerd voor cholelithiasis
Gupta, 2000	3	Case serie van cohort, retrospectief	N=178 hart/longtranspl patiënten	N=141; Echo pretranspl: bij stenen Groep 1: pretranspl cholecystectomie, Groep 2: posttranspl cholecystectomie Groep 3: normale echo pre + cholecystectomie posttranspl ivm stenen, Groep 4: geen echo pretranspl, cholecystectomie posttranspl bij stenen	Nvt	Nvt	Mort na hart/longtranspl van cholecystectomy is hoog; (29%) direct na transplantatie; voor transplantatie cholecystectomy is aan te bevelen bij cholelithiasis	Onduidelijke criteria tot exclusie studie (n=45)
Kao, 2003	2b	Niet syst review	Transplantatie patiënten: hart/long, nier en pancreas	(a)symptomatische cholecystolithiasis vlg echo	Nvt	Nvt	Hogere mort pre hart/long-transpl dan post electieve cholecystectomy (8%). Acute post hart/long-transpl hogere mort. (37%) Pancreas/nier geen verschil met normale populatie.	Onduidelijke zoekcriteria; onduidelijk of alle publicaties zijn geïncludeerd
Kilic, 2013	3	Case serie, retrospectief	Populatie USA, n=1687 hart transplantatie patiënten	Harttransplantatie patiënten, ≥18 jaar die cholecystectomy ondergingen	Nvt	Nvt	N=1218 had acute cholecystitis, mortaliteit 37 (2.2%), 17.1% en 6.5% morbiditeit in open en lap chol	Grote n
Lord, 1998	3	Case serie, retrospectief	Populatie Australië (n=645), hart/long-transplantatieptn	Postcardiothoracale transplantatie, status en echo op symptomatische cholelithiasis	Nvt	Nvt	Prevalentie sympt cholecystolithiasis: 5.7% mort 5 maanden na trans cholecystectomy laag	Follow-up med 33 maanden
Richardson, 2003	3	Case serie, retrospectief	Populatie USA (n=509) hart/longtransplantatiepatiënten	Postcardiothoracale transplantatie, status en echo op cholelithiasis	Nvt	Nvt	Mortaliteit cholecystectomy direct na transpl hoog tot 70%	Onduidelijkheid t.a.v. exclusie echo pre- en posttransplantatie
Sarkio, 2007	3	Case serie, retrospectief	Populatie Finland, single centre, n=1608 transplantatie patiënten	Niertransplantatie patiënten	Nvt	Nvt	Pretransplantatie cholecystectomy in 71 (4%) pt. Posttranspl. 30 pt met cholelithiasis en 4 zonder ontwikkelde complicaties. 9% van pt ontwikkelde galstenen posttranspl. Pretrans 6,3% galstenen, 10,3% posttransplant	Mediane follow-up 7 jaar

## Overwegingen

Er zijn voor deze submodule geen overwegingen opgesteld.

## Ongecompliceerde symptomatische galstenen (cholecystolithiasis)

Symptomatische cholecystolithiasis wordt traditioneel gekenmerkt door een biliaire koliek. De definitie van een biliaire koliek wordt bepaald aan de hand van de criteria zoals deze in Rome (1988) in consensus werden geformuleerd: (continue) pijn, veelal gelokaliseerd midden of rechtsboven in de buik, tenminste 30 minuten aanhoudend.

Dit deel van de richtlijn bestaat uit verschillende modules.

### Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 15-02-2016

Laatst geautoriseerd : 15-02-2016

De NVvH is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

### Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Geautoriseerd door:

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

### Algemene gegevens

De eerste herziening van de richtlijn: onderzoek en behandeling van galstenen is ontwikkeld onder auspiciën van de commissie kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, in samenwerking met de Orde van Medisch Specialisten.

### Doel en doelgroep

#### Doel

De richtlijn beoogt een rationale in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste vorhanden bewijs in de literatuur.

#### Doelgroep

Chirurgen, maag-darm leverartsen en radiologen.

## Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2014 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met galstenen te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemanageerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende een jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Drs E de Boer
- Dr D Boerma
- Dr KJ van Erpecum
- Dr Ir JJ Hermans
- Drs MP Lamberts
- Dr EAJ Rauws
- Dr JMJ Schreinemakers
- Prof Dr CJHM van Laarhoven MSc, voorzitter

## Belangenverklaringen

### Belangenverklaringen

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstengeling" is gevuld. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirekte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met evt. belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
D. Boerma	Chirurg	geen	geen	Geen actie
J. Schreinemakers	Chirurg	geen	geen	Geen actie
E. de Boer	Radioloog	geen	geen	Geen actie
Dr. E.A.J. Rauws	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
J.J. Hermans	Radioloog	geen	geen	Geen actie
M.P. Lamberts	Arts in opleiding tot MDL-arts	geen	geen	Geen actie
Dr. K.J. van Erpecum	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
CJHM van Laarhoven	Afdelingshoofd heelkunde	Lid raad van toezicht MC Haaglanden	Lid Europese richtlijn onderzoek en behandeling van galstenen, Secure trial galstenen (ZonMW)	Geen actie

## Methode ontwikkeling

Evidence based

## Werkwijze

De richtlijn beoogt een rationele in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste vorhanden bewijs in de literatuur. Hiertoe zijn strikte 'Evidence Based Medicine' technieken gebruikt zoals terug te lezen in de "ter verantwoording" (Appendix A). Gebruik werd gemaakt van korte klinische vraagstellingen met antwoorden gebaseerd op literatuur die gerangschikt is op 'level of evidence'. Hieraan werden aanbevelingen verbonden die eveneens ingedeeld zijn naar niveau. Van alle gebruikte literatuur werden, geordend naar hoofdstuk en vraagstelling, in bewijsklasse tabellen de studie karakteristieken en belangrijkste uitkomstmatten gepresenteerd als naslag. De richtlijn werd getoetst en becommentarieerd door een landelijk panel van experts.

De commissie heeft gezamenlijk een aantal vragen over galsteenlijden geformuleerd. Aan de hand van deze vragen zijn zoekstrategieën opgesteld, gebruikmakend van vrije tekst woorden met synoniemen en MeSH-terminen. Er werd gezocht in Pubmed. De zoekvragen in Pubmed werden elke maand automatisch herhaald zodat nieuwe artikelen tot en met oktober 2014 zijn gebruikt. Als de zoekvraag meer dan duizend titels opleverde, werd de vraag versmald. De selectie op titelniveau werd verricht door 1 persoon. De geselecteerde titels werden vanuit de verschillende databases getransporteerd naar Endnote. Na verwijdering van dubbele titels bleef een database van 1560 artikelen over. Van deze artikelen zijn de abstracts beoordeeld door dezelfde persoon. Selectie werd bepaald door de kwaliteit van de aanwezige literatuur (level of evidence). Bij twijfel werd het betreffende artikel geselecteerd. Vervolgens werden de geselecteerde artikelen per onderwerp beoordeeld op level of evidence in groepen van 3 commissieleden. Bij de geselecteerde artikelen werden de referenties nagekken.

## Zoekverantwoording

### Recurrence

((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields] OR biliary[All Fields]) AND ((calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields] OR "stone"[All Fields]) OR ("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields]))) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields]) AND ("cholecystectomy"[MeSH Terms] OR "cholecystectomy"[All Fields])) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR (random[Title/Abstract] OR random/aleatory[Title/Abstract] OR random/aligned[Title/Abstract] OR random/and[Title/Abstract] OR random/arm[Title/Abstract] OR random/basal[Title/Abstract] OR random/blind[Title/Abstract] OR random/block[Title/Abstract] OR random/blocked[Title/Abstract] OR random/cdp[Title/Abstract] OR random/clustered[Title/Abstract] OR random/combinatorial[Title/Abstract] OR random/double[Title/Abstract] OR random/ethanol[Title/Abstract] OR random/extended[Title/Abstract] OR random/fixed[Title/Abstract] OR random/half[Title/Abstract] OR random/irrelevant[Title/Abstract] OR random/linkage[Title/Abstract] OR random/matched[Title/Abstract] OR random/mixed[Title/Abstract] OR random/nonrandom[Title/Abstract])

OR random/orthogonal[Title/Abstract] OR random/random[Title/Abstract] OR  
random/representative[Title/Abstract] OR random/systematic[Title/Abstract] OR  
random/turns[Title/Abstract] OR random'[Title/Abstract] OR random1[Title/Abstract] OR  
random1y[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomaly[Title/Abstract] OR  
randomamplified[Title/Abstract] OR randoman[Title/Abstract] OR randomand[Title/Abstract] OR  
randomate[Title/Abstract] OR randombalance[Title/Abstract] OR randombred[Title/Abstract] OR  
randombreds[Title/Abstract] OR randomcoil[Title/Abstract] OR randomdigit[Title/Abstract] OR  
randomdot[Title/Abstract] OR randome[Title/Abstract] OR randomed[Title/Abstract] OR  
randomeffects[Title/Abstract] OR randomely[Title/Abstract] OR randomer[Title/Abstract] OR  
randomezed[Title/Abstract] OR randomforest[Title/Abstract] OR randomfrog[Title/Abstract] OR  
randomi[Title/Abstract] OR randomiazed[Title/Abstract] OR randomic[Title/Abstract] OR  
randomically[Title/Abstract] OR randomicaly[Title/Abstract] OR randomiced[Title/Abstract] OR  
randomicity[Title/Abstract] OR randomied[Title/Abstract] OR randomifzed[Title/Abstract] OR  
randomil[Title/Abstract] OR randomily[Title/Abstract] OR randomin[Title/Abstract] OR  
randomined[Title/Abstract] OR randomingly[Title/Abstract] OR randominization[Title/Abstract] OR  
randomized[Title/Abstract] OR randomirrespective[Title/Abstract] OR randomis[Title/Abstract] OR  
randomisation[Title/Abstract] OR randomisation'[Title/Abstract] OR randomisations[Title/Abstract] OR  
randomisationsecondary[Title/Abstract] OR randomisd[Title/Abstract] OR randomise[Title/Abstract] OR  
randomised[Title/Abstract] OR randomised/controlled[Title/Abstract] OR  
randomised/crossover[Title/Abstract] OR randomised/eligible[Title/Abstract] OR  
randomised/observational[Title/Abstract] OR randomised'[Title/Abstract] OR  
randomisedrandomised[Title/Abstract] OR randomisee[Title/Abstract] OR randomisees[Title/Abstract] OR  
randomisely[Title/Abstract] OR randomises[Title/Abstract] OR randomisiert[Title/Abstract] OR  
randomisierte[Title/Abstract] OR randomisierung[Title/Abstract] OR randomising[Title/Abstract] OR  
randomisly[Title/Abstract] OR randomiz[Title/Abstract] OR randomizable[Title/Abstract] OR  
randomizadely[Title/Abstract] OR randomizado[Title/Abstract] OR randomizaion[Title/Abstract] OR  
randomization[Title/Abstract] OR randomization/allocation[Title/Abstract] OR  
randomization/baseline[Title/Abstract] OR randomization/blinding[Title/Abstract] OR  
randomization/diversification[Title/Abstract] OR randomization/matching[Title/Abstract] OR  
randomization/nonspecificity[Title/Abstract] OR randomization/permutation[Title/Abstract] OR  
randomization/registration[Title/Abstract] OR randomization/selection[Title/Abstract] OR  
randomization/stabilization[Title/Abstract] OR randomization/start[Title/Abstract] OR  
randomization'[Title/Abstract] OR randomizationin[Title/Abstract] OR randomizations[Title/Abstract] OR  
randomizationstudies[Title/Abstract] OR randomizd[Title/Abstract] OR randomize[Title/Abstract] OR  
randomized[Title/Abstract] OR randomized/15[Title/Abstract] OR randomized/455[Title/Abstract] OR  
randomized/58[Title/Abstract] OR randomized/blind[Title/Abstract] OR  
randomized/blinded[Title/Abstract] OR randomized/controlled[Title/Abstract] OR  
randomized/counterbalanced[Title/Abstract] OR randomized/nonrandomized[Title/Abstract] OR  
randomized/organized[Title/Abstract] OR randomized/prospective[Title/Abstract] OR

randomized/quasirandomized[Title/Abstract] OR randomized/randomized[Title/Abstract] OR randomized/registry[Title/Abstract] OR randomized/screened[Title/Abstract] OR randomized/stratified[Title/Abstract] OR randomized'[Title/Abstract] OR randomized150[Title/Abstract] OR randomizedcrossover[Title/Abstract] OR randomizedduring[Title/Abstract] OR randomizedly[Title/Abstract] OR randomizedphase[Title/Abstract] OR randomizedto[Title/Abstract] OR randomizedtrial[Title/Abstract] OR randomizely[Title/Abstract] OR randomizer[Title/Abstract] OR randomizer'[Title/Abstract] OR randomizes[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomizing[Title/Abstract] OR randomizing'[Title/Abstract] OR randomizingly[Title/Abstract] OR randomizzati[Title/Abstract] OR randomjungle[Title/Abstract] OR randoml[Title/Abstract] OR randomlike[Title/Abstract] OR randomll[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomly/linearly[Title/Abstract] OR randomly'[Title/Abstract] OR randomlyassigned[Title/Abstract] OR randomlyselected[Title/Abstract] OR randomlyuniformly[Title/Abstract] OR randommess[Title/Abstract] OR randommethacrylic[Title/Abstract] OR randommized[Title/Abstract] OR randommobility[Title/Abstract] OR randomnes[Title/Abstract] OR randomness[Title/Abstract] OR randomness'[Title/Abstract] OR randomnesses[Title/Abstract] OR randomnicity[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomnly[Title/Abstract] OR randomomized[Title/Abstract] OR randompf[Title/Abstract] OR randompod[Title/Abstract] OR randompower[Title/Abstract] OR randoms[Title/Abstract] OR randoms'[Title/Abstract] OR randomsample[Title/Abstract] OR randomsed[Title/Abstract] OR randomsource[Title/Abstract] OR randomwalk[Title/Abstract] OR randomwalker[Title/Abstract] OR randomwalksat[Title/Abstract] OR randomy[Title/Abstract] OR randomyl[Title/Abstract] OR randomlyly[Title/Abstract] OR randomzed[Title/Abstract] OR randomzied[Title/Abstract] OR randomzing[Title/Abstract]) OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[Subheading])

## Cholelithiasis en comorbiditeit

((("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ((("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields]) OR ("anemia, sickle cell"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "sickle"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "sickle cell anemia"[All Fields] OR ("sickle"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "sickle cell disease"[All Fields]) OR ("sickle cell anaemia"[All Fields] OR "anemia, sickle cell"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "sickle"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "sickle cell anemia"[All Fields] OR ("sickle"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "anemia"[All Fields])) OR (sclerosing[All Fields] AND ("cholangitis"[MeSH Terms] OR "cholangitis"[All Fields])) OR ("obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields]) OR (bariatri[All Fields] OR bariatriac[All Fields] OR bariatric[All Fields] OR bariatric/gi[All Fields] OR bariatric/metabolic[All Fields] OR bariatric'[All Fields] OR bariatric'[All Fields] OR bariatrica[All Fields] OR bariatrically[All Fields] OR bariatricas[All Fields] OR bariatriccenter[All Fields] OR bariatrician[All Fields] OR bariatricians[All Fields] OR bariatricka[All Fields] OR bariatricke[All Fields] OR bariatricko[All Fields] OR

barierrickou[All Fields] OR bariatrico[All Fields] OR bariatricrehab[All Fields] OR biatrics[All Fields] OR biatrics/economics[All Fields] OR biatrics/ethics[All Fields] OR biatrics/instrumentation[All Fields] OR biatrics/methods[All Fields] OR biatrics/nursing[All Fields] OR biatrics/psychology[All Fields] OR biatrics/standards[All Fields] OR biatrics/trends[All Fields] OR biatricsurgery[All Fields] OR bariatrie[All Fields] OR bariatrique[All Fields] OR bariatrisch[All Fields] OR bariatrische[All Fields] OR bariatrischem[All Fields] OR bariatrischen[All Fields] OR bariatrischer[All Fields] OR bariatrisk[All Fields] OR barietry[All Fields] OR bariatrycznej[All Fields] OR bariatrycznych[All Fields]) OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields]) OR ("thoracic surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "thoracic surgical procedures"[All Fields] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "thoracic surgery"[All Fields] OR "thoracic surgery"[MeSH Terms] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgery"[All Fields])) OR ("thoracic surgery"[MeSH Terms] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "thoracic surgery"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "cardiac surgery"[All Fields] OR "cardiac surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "cardiac surgical procedures"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]))) AND "humans"[MeSH Terms]

### **Cholelithiasis en criteria**

((("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "gallstone"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ((("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "symptoms"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "symptoms"[All Fields]) OR complaints[All Fields]) AND ((("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields] OR "criteria"[All Fields]) OR definition[All Fields] OR ("consensus"[MeSH Terms] OR "consensus"[All Fields])))

### **Choledocholithiasis en cholangiografie**

((((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields] OR biliary[All Fields]) AND ((("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields] OR "stone"[All Fields]) OR ("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields]))) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND (intra-operative[All Fields] OR intraoperative[All Fields] OR operative[All Fields]) AND ("cholangiography"[MeSH Terms] OR "cholangiography"[All Fields])) AND ((sensitiv[Title/Abstract] OR sensitiva[Title/Abstract] OR sensitivation[Title/Abstract] OR sensitivdty[Title/Abstract] OR sensitive[Title/Abstract] OR sensitive/'bbl[Title/Abstract] OR sensitive/'r123[Title/Abstract] OR sensitive/80[Title/Abstract] OR sensitive/82[Title/Abstract] OR sensitive/accurate[Title/Abstract] OR sensitive/affordable[Title/Abstract] OR sensitive/allergic[Title/Abstract] OR sensitive/alpha[Title/Abstract] OR sensitive/atypical[Title/Abstract]

OR sensitive/avirulent[Title/Abstract] OR sensitive/aware[Title/Abstract] OR  
sensitive/bafilomycin[Title/Abstract] OR sensitive/bbl[Title/Abstract] OR sensitive/ca[Title/Abstract] OR  
sensitive/cei[Title/Abstract] OR sensitive/competent[Title/Abstract] OR  
sensitive/conformational[Title/Abstract] OR sensitive/critical[Title/Abstract] OR  
sensitive/dependent[Title/Abstract] OR sensitive/drug[Title/Abstract] OR sensitive/efficient[Title/Abstract]  
OR sensitive/estrogen[Title/Abstract] OR sensitive/feca[Title/Abstract] OR  
sensitive/foscarnet[Title/Abstract] OR sensitive/galanin[Title/Abstract] OR sensitive/gus[Title/Abstract] OR  
sensitive/hypersensitive/allergic[Title/Abstract] OR sensitive/ifenprodil[Title/Abstract] OR  
sensitive/insensitive[Title/Abstract] OR sensitive/intermediate[Title/Abstract] OR  
sensitive/intolerant[Title/Abstract] OR sensitive/isolated[Title/Abstract] OR sensitive/jr[Title/Abstract] OR  
sensitive/killer[Title/Abstract] OR sensitive/less[Title/Abstract] OR sensitive/magnesium[Title/Abstract] OR  
sensitive/mannose[Title/Abstract] OR sensitive/mcw[Title/Abstract] OR sensitive/mdr[Title/Abstract] OR  
sensitive/more[Title/Abstract] OR sensitive/motor[Title/Abstract] OR sensitive/naive[Title/Abstract] OR  
sensitive/neutral[Title/Abstract] OR sensitive/normoglycemic[Title/Abstract] OR  
sensitive/organic[Title/Abstract] OR sensitive/perceptive[Title/Abstract] OR sensitive/ph[Title/Abstract]  
OR sensitive/phospholipase[Title/Abstract] OR sensitive/platinum[Title/Abstract] OR  
sensitive/r123[Title/Abstract] OR sensitive/rapp[Title/Abstract] OR sensitive/reactive[Title/Abstract] OR  
sensitive/recording[Title/Abstract] OR sensitive/reference[Title/Abstract] OR  
sensitive/reliable[Title/Abstract] OR sensitive/resistance[Title/Abstract] OR  
sensitive/resistant[Title/Abstract] OR sensitive/responsive[Title/Abstract] OR  
sensitive/robust[Title/Abstract] OR sensitive/s[Title/Abstract] OR sensitive/selective[Title/Abstract] OR  
sensitive/sensitive[Title/Abstract] OR sensitive/simple[Title/Abstract] OR sensitive/specific[Title/Abstract]  
OR sensitive/stable[Title/Abstract] OR sensitive/sterol[Title/Abstract] OR  
sensitive/supportive[Title/Abstract] OR sensitive/tan[Title/Abstract] OR sensitive/tartar[Title/Abstract] OR  
sensitive/temperature[Title/Abstract] OR sensitive/tolerant[Title/Abstract] OR  
sensitive/total[Title/Abstract] OR sensitive/untreated[Title/Abstract] OR sensitive/voltage[Title/Abstract]  
OR sensitive'[Title/Abstract] OR sensitive'/'atypical[Title/Abstract] OR sensitive"[Title/Abstract] OR  
sensitive's[Title/Abstract] OR sensitive1[Title/Abstract] OR sensitive2[Title/Abstract] OR  
sensitive2/weak[Title/Abstract] OR sensitive23[Title/Abstract] OR sensitive3[Title/Abstract] OR  
sensitive3a[Title/Abstract] OR sensitive4[Title/Abstract] OR sensitive5[Title/Abstract] OR  
sensitive51[Title/Abstract] OR sensitive52[Title/Abstract] OR sensitive81[Title/Abstract] OR  
sensitivebiochemical[Title/Abstract] OR sensitivebut[Title/Abstract] OR sensitived[Title/Abstract] OR  
sensitivehsd[Title/Abstract] OR sensitively[Title/Abstract] OR sensitively/effectively[Title/Abstract] OR  
sensitivem[Title/Abstract] OR sensitivemutants[Title/Abstract] OR sensitivemutations[Title/Abstract] OR  
sensitivend[Title/Abstract] OR sensitiveness[Title/Abstract] OR sensitiveness/resistance[Title/Abstract] OR  
sensitiver[Title/Abstract] OR sensitives[Title/Abstract] OR sensitives'[Title/Abstract] OR  
sensitivesensorial[Title/Abstract] OR sensitivelow[Title/Abstract] OR sensitivetest[Title/Abstract] OR  
sensitiveto[Title/Abstract] OR sensitivetooolsforevaluating[Title/Abstract] OR sensitivety[Title/Abstract] OR  
sensitivie[Title/Abstract] OR sensitivies[Title/Abstract] OR sensitiviity[Title/Abstract] OR

sensitivily[Title/Abstract] OR sensitiviness[Title/Abstract] OR sensitiving[Title/Abstract] OR sensitivit[Title/Abstract] OR sensitivita[Title/Abstract] OR sensitivitat[Title/Abstract] OR sensitivite[Title/Abstract] OR sensitivites[Title/Abstract] OR sensitivities[Title/Abstract] OR sensitivities/allergies[Title/Abstract] OR sensitivities/idiopathic[Title/Abstract] OR sensitivities/insensitivities[Title/Abstract] OR sensitivities/predictive[Title/Abstract] OR sensitivities/sex[Title/Abstract] OR sensitivities/specificities[Title/Abstract] OR sensitivities/specificities/accuracies[Title/Abstract] OR sensitivities/specificities/predictive[Title/Abstract] OR sensitivities'[Title/Abstract] OR sensitivitiness[Title/Abstract] OR sensitivitites[Title/Abstract] OR sensitivitities[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivitive[Title/Abstract] OR sensitivities[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivitty[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity[1>Title/Abstract] OR sensitivity/100[Title/Abstract] OR sensitivity/26[Title/Abstract] OR sensitivity/58[Title/Abstract] OR sensitivity/67[Title/Abstract] OR sensitivity/68[Title/Abstract] OR sensitivity/76[Title/Abstract] OR sensitivity/85[Title/Abstract] OR sensitivity/90[Title/Abstract] OR sensitivity/92[Title/Abstract] OR sensitivity/93[Title/Abstract] OR sensitivity/94[Title/Abstract] OR sensitivity/97[Title/Abstract] OR sensitivity/acceptability[Title/Abstract] OR sensitivity/accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity/accuracy/precision[Title/Abstract] OR sensitivity/action[Title/Abstract] OR sensitivity/affection[Title/Abstract] OR sensitivity/affinity[Title/Abstract] OR sensitivity/allergy[Title/Abstract] OR sensitivity/apoptosis[Title/Abstract] OR sensitivity/attachment[Title/Abstract] OR sensitivity/awareness[Title/Abstract] OR sensitivity/behavioral[Title/Abstract] OR sensitivity/biosynthesis[Title/Abstract] OR sensitivity/blockade[Title/Abstract] OR sensitivity/capacity[Title/Abstract] OR sensitivity/cell[Title/Abstract] OR sensitivity/centre[Title/Abstract] OR sensitivity/certainty[Title/Abstract] OR sensitivity/change[Title/Abstract] OR sensitivity/child[Title/Abstract] OR sensitivity/chromatin[Title/Abstract] OR sensitivity/chronic[Title/Abstract] OR sensitivity/compassion[Title/Abstract] OR sensitivity/competence[Title/Abstract] OR sensitivity/competency[Title/Abstract] OR sensitivity/cooperativity[Title/Abstract] OR sensitivity/delayed[Title/Abstract] OR sensitivity/density[Title/Abstract] OR sensitivity/detectability[Title/Abstract] OR sensitivity/diagnosticity[Title/Abstract] OR sensitivity/dr[Title/Abstract] OR sensitivity/drive[Title/Abstract] OR sensitivity/duration[Title/Abstract] OR sensitivity/dynamic[Title/Abstract] OR sensitivity/ec50[Title/Abstract] OR sensitivity/effect[Title/Abstract] OR sensitivity/elasticity[Title/Abstract] OR sensitivity/emotionality[Title/Abstract] OR sensitivity/error[Title/Abstract] OR sensitivity/expression[Title/Abstract] OR sensitivity/feasibility[Title/Abstract] OR sensitivity/film[Title/Abstract] OR sensitivity/fluorescence[Title/Abstract] OR sensitivity/food[Title/Abstract] OR sensitivity/generation[Title/Abstract] OR sensitivity/glucose[Title/Abstract] OR sensitivity/h[Title/Abstract] OR sensitivity/high[Title/Abstract] OR sensitivity/hostility[Title/Abstract] OR sensitivity/hypersensitive[Title/Abstract] OR sensitivity/idiopathic[Title/Abstract] OR sensitivity/input[Title/Abstract] OR sensitivity/insensitivity[Title/Abstract] OR

sensitivity/insulin[Title/Abstract] OR sensitivity/intolerance[Title/Abstract] OR sensitivity/ip[Title/Abstract]  
OR sensitivity/irlen[Title/Abstract] OR sensitivity/irritation[Title/Abstract] OR  
sensitivity/isolation[Title/Abstract] OR sensitivity/line[Title/Abstract] OR  
sensitivity/linewidth[Title/Abstract] OR sensitivity/long[Title/Abstract] OR sensitivity/low[Title/Abstract]  
OR sensitivity/mean[Title/Abstract] OR sensitivity/negative[Title/Abstract] OR  
sensitivity/neurology[Title/Abstract] OR sensitivity/noise[Title/Abstract] OR  
sensitivity/normalcy[Title/Abstract] OR sensitivity/npv[Title/Abstract] OR sensitivity/pain[Title/Abstract]  
OR sensitivity/partial[Title/Abstract] OR sensitivity/patient[Title/Abstract] OR  
sensitivity/patterns[Title/Abstract] OR sensitivity/positive[Title/Abstract] OR sensitivity/ppv[Title/Abstract]  
OR sensitivity/ppv/npv/accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity/precision[Title/Abstract] OR  
sensitivity/predictive[Title/Abstract] OR sensitivity/preference[Title/Abstract] OR  
sensitivity/production[Title/Abstract] OR sensitivity/prognosis[Title/Abstract] OR  
sensitivity/quality[Title/Abstract] OR sensitivity/reactivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/recall[Title/Abstract] OR sensitivity/refractivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/refractoriness[Title/Abstract] OR sensitivity/reliability[Title/Abstract] OR  
sensitivity/reproducibility[Title/Abstract] OR sensitivity/resilience[Title/Abstract] OR  
sensitivity/resistance[Title/Abstract] OR sensitivity/resistancy[Title/Abstract] OR  
sensitivity/resolution[Title/Abstract] OR sensitivity/respect[Title/Abstract] OR  
sensitivity/response[Title/Abstract] OR sensitivity/responses[Title/Abstract] OR  
sensitivity/responsiveness[Title/Abstract] OR sensitivity/responsivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/robustness[Title/Abstract] OR sensitivity/sampling[Title/Abstract] OR  
sensitivity/scenario[Title/Abstract] OR sensitivity/secretion[Title/Abstract] OR  
sensitivity/selectivity[Title/Abstract] OR sensitivity/sensibility[Title/Abstract] OR  
sensitivity/serum[Title/Abstract] OR sensitivity/social[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificities[Title/Abstract] OR sensitivity/specificity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificity/accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity/specificity/and[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificity/area[Title/Abstract] OR sensitivity/specificity/auc[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificity/negative[Title/Abstract] OR sensitivity/specificity/overall[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificity/positive[Title/Abstract] OR sensitivity/specificity/ppv[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificity/ppv/npv[Title/Abstract] OR sensitivity/stability[Title/Abstract] OR  
sensitivity/states[Title/Abstract] OR sensitivity/subgroups[Title/Abstract] OR  
sensitivity/susceptibility[Title/Abstract] OR sensitivity/tanning[Title/Abstract] OR  
sensitivity/time[Title/Abstract] OR sensitivity/tolerance[Title/Abstract] OR  
sensitivity/toxicity[Title/Abstract] OR sensitivity/type[Title/Abstract] OR  
sensitivity/uncertainty[Title/Abstract] OR sensitivity/unit[Title/Abstract] OR  
sensitivity/variance[Title/Abstract] OR sensitivity'[Title/Abstract] OR sensitivity'comt[Title/Abstract] OR  
sensitivity's[Title/Abstract] OR sensitivity1[Title/Abstract] OR sensitivity28[Title/Abstract] OR  
sensitivity5[Title/Abstract] OR sensitivityand[Title/Abstract] OR sensitivitycalizationand[Title/Abstract] OR  
sensitivityfunction[Title/Abstract] OR sensitivityhits[Title/Abstract] OR

sensitivityinconclusive[Title/Abstract] OR sensitivityincreased[Title/Abstract] OR  
sensitivitykij[Title/Abstract] OR sensitivityno[Title/Abstract] OR sensitivityoff[Title/Abstract] OR  
sensitivityspecificitypositive[Title/Abstract] OR sensitivitytesting[Title/Abstract] OR  
sensitivityto[Title/Abstract] OR sensitivityvery[Title/Abstract] OR sensitivityxstress[Title/Abstract] OR  
sensitivive[Title/Abstract] OR sensitiviy[Title/Abstract] OR sensitivization[Title/Abstract] OR  
sensitized[Title/Abstract] OR sensitivo[Title/Abstract] OR sensitivomotor[Title/Abstract] OR  
sensitivry[Title/Abstract] OR sensitivties[Title/Abstract] OR sensitivtity[Title/Abstract] OR  
sensitivty[Title/Abstract] OR sensitivum[Title/Abstract] OR sensitivus[Title/Abstract] OR  
sensitivy[Title/Abstract] OR sensitivyt[Title/Abstract] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR  
(diagnos[Title/Abstract] OR diagnos's[Title/Abstract] OR diagnos1[Title/Abstract] OR  
diagnos1/spss[Title/Abstract] OR diagnosa[Title/Abstract] OR diagnosability[Title/Abstract] OR  
diagnosable[Title/Abstract] OR diagnosable'[Title/Abstract] OR diagnosably[Title/Abstract] OR  
diagnoscitur[Title/Abstract] OR diagnoscope[Title/Abstract] OR diagnoscopy[Title/Abstract] OR  
diagnose[Title/Abstract] OR diagnose/1[Title/Abstract] OR diagnose/assess[Title/Abstract] OR  
diagnose/classify[Title/Abstract] OR diagnose/counsel[Title/Abstract] OR diagnose/exclude[Title/Abstract]  
OR diagnose/localize[Title/Abstract] OR diagnose/predict[Title/Abstract] OR  
diagnose/treat[Title/Abstract] OR diagnose'[Title/Abstract] OR diagnose's[Title/Abstract] OR  
diagnose10[Title/Abstract] OR diagnosea[Title/Abstract] OR diagnoseable[Title/Abstract] OR  
diagnosed[Title/Abstract] OR diagnosed/controlled[Title/Abstract] OR diagnosed/culture[Title/Abstract]  
OR diagnosed/identified[Title/Abstract] OR diagnosed/managed[Title/Abstract] OR  
diagnosed/pretreated[Title/Abstract] OR diagnosed/receiving[Title/Abstract] OR  
diagnosed/recommended[Title/Abstract] OR diagnosed/refractory[Title/Abstract] OR  
diagnosed/registered[Title/Abstract] OR diagnosed/relapsed[Title/Abstract] OR  
diagnosed/reported[Title/Abstract] OR diagnosed/suggested[Title/Abstract] OR  
diagnosed/suspected[Title/Abstract] OR diagnosed/treated[Title/Abstract] OR  
diagnosed/uncontrolled[Title/Abstract] OR diagnosed/undiagnosed[Title/Abstract] OR  
diagnosed/untreated[Title/Abstract] OR diagnosed/year[Title/Abstract] OR diagnosed'[Title/Abstract] OR  
diagnosedbefore[Title/Abstract] OR diagnosedd[Title/Abstract] OR diagnosedfrom[Title/Abstract] OR  
diagnosedwith[Title/Abstract] OR diagnosefinder[Title/Abstract] OR diagnosefor[Title/Abstract] OR  
diagnoseis[Title/Abstract] OR diagnoseit[Title/Abstract] OR diagnoseit[Title/Abstract] OR  
diagnosen[Title/Abstract] OR diagnosthesaurus[Title/Abstract] OR diagnoseof[Title/Abstract] OR  
diagnosepreoperatively[Title/Abstract] OR diagnoser[Title/Abstract] OR diagnosers[Title/Abstract] OR  
diagnoses[Title/Abstract] OR diagnoses/1[Title/Abstract] OR diagnoses/1,000[Title/Abstract] OR  
diagnoses/all[Title/Abstract] OR diagnoses/antenatally[Title/Abstract] OR  
diagnoses/avoided[Title/Abstract] OR diagnoses/biopsy[Title/Abstract] OR diagnoses/cat[Title/Abstract]  
OR diagnoses/characteristics[Title/Abstract] OR diagnoses/client[Title/Abstract] OR  
diagnoses/complications[Title/Abstract] OR diagnoses/conditions[Title/Abstract] OR  
diagnoses/cytologic[Title/Abstract] OR diagnoses/diagnosis[Title/Abstract] OR  
diagnoses/dog[Title/Abstract] OR diagnoses/events[Title/Abstract] OR

diagnoses/indications[Title/Abstract] OR diagnoses/labels[Title/Abstract] OR  
diagnoses/management[Title/Abstract] OR diagnoses/needs[Title/Abstract] OR  
diagnoses/number[Title/Abstract] OR diagnoses/outcomes[Title/Abstract] OR  
diagnoses/pathogenetic[Title/Abstract] OR diagnoses/patient[Title/Abstract] OR  
diagnoses/prescriptions[Title/Abstract] OR diagnoses/problems[Title/Abstract] OR  
diagnoses/procedures[Title/Abstract] OR diagnoses/subject[Title/Abstract] OR  
diagnoses/subtype[Title/Abstract] OR diagnoses/symptoms[Title/Abstract] OR  
diagnoses/therapeutics[Title/Abstract] OR diagnoses/treatment[Title/Abstract] OR  
diagnoses/year[Title/Abstract] OR diagnoses/yr[Title/Abstract] OR diagnoses'[Title/Abstract] OR  
diagnosesby[Title/Abstract] OR diagnosese[Title/Abstract] OR diagnosess[Title/Abstract] OR  
diagnosesystem[Title/Abstract] OR diagnosi[Title/Abstract] OR diagnosisa[Title/Abstract] OR  
diagnosible[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosica[Title/Abstract] OR  
diagnostics[Title/Abstract] OR diagnosid[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR  
diagnosies[Title/Abstract] OR diagnostilic[Title/Abstract] OR diagnosin[Title/Abstract] OR  
diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosing/assessing[Title/Abstract] OR  
diagnosing/correcting[Title/Abstract] OR diagnosing/excluding[Title/Abstract] OR  
diagnosing/managing[Title/Abstract] OR diagnosing/monitoring[Title/Abstract] OR  
diagnosing/ruling[Title/Abstract] OR diagnosing/staging[Title/Abstract] OR  
diagnosing/treating[Title/Abstract] OR diagnosing'[Title/Abstract] OR diagnosingdelay[Title/Abstract] OR  
diagnosingpediatric[Title/Abstract] OR diagnosings[Title/Abstract] OR diagnosingsmall[Title/Abstract] OR  
diagnosingvcd[Title/Abstract] OR diagnosipothalamus[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR  
diagnosis/1[Title/Abstract] OR diagnosis/48[Title/Abstract] OR diagnosis/a[Title/Abstract] OR  
diagnosis/acr[Title/Abstract] OR diagnosis/aggression[Title/Abstract] OR  
diagnosis/antibiotic[Title/Abstract] OR diagnosis/application[Title/Abstract] OR  
diagnosis/ascertainment[Title/Abstract] OR diagnosis/assessment[Title/Abstract] OR  
diagnosis/assessment/monitoring[Title/Abstract] OR diagnosis/asthma[Title/Abstract] OR  
diagnosis/before[Title/Abstract] OR diagnosis/care[Title/Abstract] OR diagnosis/case[Title/Abstract] OR  
diagnosis/cause[Title/Abstract] OR diagnosis/classification[Title/Abstract] OR  
diagnosis/clinical[Title/Abstract] OR diagnosis/complaint[Title/Abstract] OR  
diagnosis/complex[Title/Abstract] OR diagnosis/condition[Title/Abstract] OR  
diagnosis/confirmation[Title/Abstract] OR diagnosis/consultation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/context[Title/Abstract] OR diagnosis/control[Title/Abstract] OR  
diagnosis/control/complications[Title/Abstract] OR diagnosis/counselling[Title/Abstract] OR  
diagnosis/cpt[Title/Abstract] OR diagnosis/cytologic[Title/Abstract] OR diagnosis/decision[Title/Abstract]  
OR diagnosis/definition[Title/Abstract] OR diagnosis/delict[Title/Abstract] OR  
diagnosis/detection[Title/Abstract] OR diagnosis/determination[Title/Abstract] OR  
diagnosis/development[Title/Abstract] OR diagnosis/development/research[Title/Abstract] OR  
diagnosis/diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosis/differential[Title/Abstract] OR  
diagnosis/dimension[Title/Abstract] OR diagnosis/direct[Title/Abstract] OR

diagnosis/disease[Title/Abstract] OR diagnosis/early[Title/Abstract] OR diagnosis/effective[Title/Abstract]  
OR diagnosis/emergency[Title/Abstract] OR diagnosis/end[Title/Abstract] OR  
diagnosis/entry[Title/Abstract] OR diagnosis/epidemiology/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/es[Title/Abstract] OR diagnosis/evaluation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/evaluation/prescription[Title/Abstract] OR diagnosis/event[Title/Abstract] OR  
diagnosis/exclude[Title/Abstract] OR diagnosis/exclusion[Title/Abstract] OR  
diagnosis/exploration[Title/Abstract] OR diagnosis/exposure[Title/Abstract] OR  
diagnosis/follow[Title/Abstract] OR diagnosis/functional[Title/Abstract] OR  
diagnosis/genetics[Title/Abstract] OR diagnosis/genetics/psychology[Title/Abstract] OR  
diagnosis/grade[Title/Abstract] OR diagnosis/grading[Title/Abstract] OR diagnosis/he/she[Title/Abstract]  
OR diagnosis/health[Title/Abstract] OR diagnosis/holistic[Title/Abstract] OR  
diagnosis/hospice[Title/Abstract] OR diagnosis/hospitalization[Title/Abstract] OR  
diagnosis/human[Title/Abstract] OR diagnosis/hypothesized[Title/Abstract] OR  
diagnosis/imaging[Title/Abstract] OR diagnosis/immunotherapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/inappropriate[Title/Abstract] OR diagnosis/index[Title/Abstract] OR  
diagnosis/indication[Title/Abstract] OR diagnosis/initial[Title/Abstract] OR  
diagnosis/initiation[Title/Abstract] OR diagnosis/insignificant[Title/Abstract] OR  
diagnosis/interpretation[Title/Abstract] OR diagnosis/intervention[Title/Abstract] OR  
diagnosis/intervention/outcome[Title/Abstract] OR diagnosis/interview[Title/Abstract] OR  
diagnosis/introduction[Title/Abstract] OR diagnosis/investigation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/investigations[Title/Abstract] OR diagnosis/laboratory[Title/Abstract] OR  
diagnosis/length[Title/Abstract] OR diagnosis/ltx[Title/Abstract] OR  
diagnosis/management[Title/Abstract] OR diagnosis/matching[Title/Abstract] OR  
diagnosis/medical[Title/Abstract] OR diagnosis/medication[Title/Abstract] OR  
diagnosis/metastasis[Title/Abstract] OR diagnosis/misdiagnosis[Title/Abstract] OR  
diagnosis/missed[Title/Abstract] OR diagnosis/molecular[Title/Abstract] OR  
diagnosis/monitoring[Title/Abstract] OR diagnosis/month[Title/Abstract] OR  
diagnosis/needs[Title/Abstract] OR diagnosis/normal[Title/Abstract] OR diagnosis/nuclear[Title/Abstract]  
OR diagnosis/number[Title/Abstract] OR diagnosis/nursing[Title/Abstract] OR  
diagnosis/operation[Title/Abstract] OR diagnosis/oral[Title/Abstract] OR  
diagnosis/orientation[Title/Abstract] OR diagnosis/outcome[Title/Abstract] OR  
diagnosis/patient[Title/Abstract] OR diagnosis/physical[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prediction[Title/Abstract] OR diagnosis/pregnancy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/preimplantation[Title/Abstract] OR diagnosis/prevention[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prevention/management[Title/Abstract] OR diagnosis/problem[Title/Abstract] OR  
diagnosis/procedural[Title/Abstract] OR diagnosis/procedure[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prognosis[Title/Abstract] OR diagnosis/prognosis/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prognostic[Title/Abstract] OR diagnosis/prognostics[Title/Abstract] OR  
diagnosis/pseudodiagnosis[Title/Abstract] OR diagnosis/recognition[Title/Abstract] OR

diagnosis/recorded[Title/Abstract] OR diagnosis/recruitment[Title/Abstract] OR  
diagnosis/reference[Title/Abstract] OR diagnosis/referent[Title/Abstract] OR  
diagnosis/referral[Title/Abstract] OR diagnosis/relapse[Title/Abstract] OR  
diagnosis/remediation[Title/Abstract] OR diagnosis/removal[Title/Abstract] OR  
diagnosis/reporting[Title/Abstract] OR diagnosis/research[Title/Abstract] OR  
diagnosis/resection[Title/Abstract] OR diagnosis/root[Title/Abstract] OR  
diagnosis/screening[Title/Abstract] OR diagnosis/selection[Title/Abstract] OR  
diagnosis/significant[Title/Abstract] OR diagnosis/stage[Title/Abstract] OR  
diagnosis/staging[Title/Abstract] OR diagnosis/study[Title/Abstract] OR  
diagnosis/surgeon's[Title/Abstract] OR diagnosis/surgery[Title/Abstract] OR  
diagnosis/surgical[Title/Abstract] OR diagnosis/surveillance[Title/Abstract] OR  
diagnosis/suspected[Title/Abstract] OR diagnosis/suspicion[Title/Abstract] OR  
diagnosis/symptom[Title/Abstract] OR diagnosis/symptoms[Title/Abstract] OR  
diagnosis/task[Title/Abstract] OR diagnosis/taxonomy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapeutics[Title/Abstract] OR diagnosis/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapy/prevention[Title/Abstract] OR diagnosis/therapy/referral[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapy/resistance[Title/Abstract] OR diagnosis/thrombolytic[Title/Abstract] OR  
diagnosis/total[Title/Abstract] OR diagnosis/transplantation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/treatment[Title/Abstract] OR diagnosis/treatment/education[Title/Abstract] OR  
diagnosis/triage[Title/Abstract] OR diagnosis/ugct[Title/Abstract] OR  
diagnosis/understanding[Title/Abstract] OR diagnosis/upper[Title/Abstract] OR  
diagnosis/urography[Title/Abstract] OR diagnosis/year[Title/Abstract] OR diagnosis'[Title/Abstract] OR  
diagnosis"[Title/Abstract] OR diagnosis's[Title/Abstract] OR diagnosis1[Title/Abstract] OR  
diagnosis6[Title/Abstract] OR diagnosisa[Title/Abstract] OR diagnosisan[Title/Abstract] OR  
diagnosisan[Title/Abstract] OR diagnosisbut[Title/Abstract] OR diagnosiscare[Title/Abstract] OR  
diagnosisdirectness[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoseses[Title/Abstract] OR  
diagnosisf[Title/Abstract] OR diagnosisi[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR  
diagnosisjoint[Title/Abstract] OR diagnosisng[Title/Abstract] OR diagnosiso[Title/Abstract] OR  
diagnosisof[Title/Abstract] OR diagnosispostoperative[Title/Abstract] OR diagnosisrelated[Title/Abstract]  
OR diagnosisss[Title/Abstract] OR diagnosisssff[Title/Abstract] OR diagnosissspecific[Title/Abstract] OR  
diagnosisisthe[Title/Abstract] OR diagnosisistic[Title/Abstract] OR diagnosisisto[Title/Abstract] OR  
diagnosisuntypical[Title/Abstract] OR diagnosiswasn't[Title/Abstract] OR  
diagnosisxdrugxtime[Title/Abstract] OR diagnosisxgenotype[Title/Abstract] OR  
diagnosisxsessionxmec[Title/Abstract] OR diagnosisxtime[Title/Abstract] OR diagnosit[Title/Abstract] OR  
diagnositc[Title/Abstract] OR diagnositcs[Title/Abstract] OR diagnositic[Title/Abstract] OR  
diagnositicity[Title/Abstract] OR diagnositics[Title/Abstract] OR diagnositika[Title/Abstract] OR  
diagnositsc[Title/Abstract] OR diagnosized[Title/Abstract] OR diagnoskin[Title/Abstract] OR  
diagnosoft[Title/Abstract] OR diagnosogenic[Title/Abstract] OR diagnosos[Title/Abstract] OR  
diagnoss[Title/Abstract] OR diagnossi[Title/Abstract] OR diagnossing[Title/Abstract] OR

diagnossis[Title/Abstract] OR diagnost[Title/Abstract] OR diagnostant[Title/Abstract] OR  
diagnostc[Title/Abstract] OR diagnostci[Title/Abstract] OR diagnostec[Title/Abstract] OR  
diagnosed[Title/Abstract] OR diagnostek[Title/Abstract] OR diagnostest[Title/Abstract] OR  
diagnosti[Title/Abstract] OR diagnosi1c[Title/Abstract] OR diagnostial[Title/Abstract] OR  
diagnostians[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnostic/33[Title/Abstract] OR  
diagnostic/ablation[Title/Abstract] OR diagnostic/adequate[Title/Abstract] OR  
diagnostic/analytical[Title/Abstract] OR diagnostic/antigenic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/assessment[Title/Abstract] OR diagnostic/average[Title/Abstract] OR  
diagnostic/benign[Title/Abstract] OR diagnostic/biochemical[Title/Abstract] OR  
diagnostic/biological[Title/Abstract] OR diagnostic/biomedical[Title/Abstract] OR  
diagnostic/cardiac[Title/Abstract] OR diagnostic/certifying[Title/Abstract] OR  
diagnostic/characterization[Title/Abstract] OR diagnostic/classification[Title/Abstract] OR  
diagnostic/clinical[Title/Abstract] OR diagnostic/clinical/therapeutic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/coding[Title/Abstract] OR diagnostic/complete[Title/Abstract] OR  
diagnostic/counseling[Title/Abstract] OR diagnostic/cpap[Title/Abstract] OR  
diagnostic/decision[Title/Abstract] OR diagnostic/demographic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/developmental[Title/Abstract] OR diagnostic/diagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/disease[Title/Abstract] OR diagnostic/early[Title/Abstract] OR  
diagnostic/etiology[Title/Abstract] OR diagnostic/evaluative[Title/Abstract] OR  
diagnostic/first[Title/Abstract] OR diagnostic/follow[Title/Abstract] OR  
diagnostic/formulation[Title/Abstract] OR diagnostic/genetic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/genetics[Title/Abstract] OR diagnostic/gps[Title/Abstract] OR  
diagnostic/imaging[Title/Abstract] OR diagnostic/inclusion[Title/Abstract] OR  
diagnostic/interpersonal/intrapsychic[Title/Abstract] OR diagnostic/interpretive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/intervention[Title/Abstract] OR diagnostic/interventional[Title/Abstract] OR  
diagnostic/interventions[Title/Abstract] OR diagnostic/invasive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/investigative[Title/Abstract] OR diagnostic/laboratory[Title/Abstract] OR  
diagnostic/management[Title/Abstract] OR diagnostic/measurement[Title/Abstract] OR  
diagnostic/monitoring[Title/Abstract] OR diagnostic/negative[Title/Abstract] OR  
diagnostic/new[Title/Abstract] OR diagnostic/nondiagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/nosological[Title/Abstract] OR diagnostic/operating[Title/Abstract] OR diagnostic/ OR  
Title/Abstract OR diagnostic/pathogenic[Title/Abstract] OR diagnostic/pathologic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/patient[Title/Abstract] OR diagnostic/paucicellular[Title/Abstract] OR  
diagnostic/perfect[Title/Abstract] OR diagnostic/planning[Title/Abstract] OR  
diagnostic/practical[Title/Abstract] OR diagnostic/prediagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/predictive[Title/Abstract] OR diagnostic/prescriptive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/preventive[Title/Abstract] OR diagnostic/procedural[Title/Abstract] OR  
diagnostic/prognostic[Title/Abstract] OR diagnostic/prognostic/therapeutic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/pronostic[Title/Abstract] OR diagnostic/psychiatric[Title/Abstract] OR

diagnostic/real[Title/Abstract] OR diagnostic/reference[Title/Abstract] OR  
diagnostic/rehabilitation[Title/Abstract] OR diagnostic/relapse[Title/Abstract] OR  
diagnostic/relapsed[Title/Abstract] OR diagnostic/remedial[Title/Abstract] OR  
diagnostic/screening[Title/Abstract] OR diagnostic/sensititre[Title/Abstract] OR  
diagnostic/site[Title/Abstract] OR diagnostic/sociodemographic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/staging[Title/Abstract] OR diagnostic/structure[Title/Abstract] OR  
diagnostic/suggestive[Title/Abstract] OR diagnostic/superior[Title/Abstract] OR  
diagnostic/surgical[Title/Abstract] OR diagnostic/surveillance[Title/Abstract] OR  
diagnostic/symptomatic[Title/Abstract] OR diagnostic/syndromic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/therapeutic[Title/Abstract] OR diagnostic/therapeutic/prognostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/therapeutical[Title/Abstract] OR diagnostic/transplant[Title/Abstract] OR  
diagnostic/treatment[Title/Abstract] OR diagnostic'[Title/Abstract] OR diagnostic's[Title/Abstract] OR  
diagnostica[Title/Abstract] OR diagnosticable[Title/Abstract] OR diagnosticado[Title/Abstract] OR  
diagnosticados[Title/Abstract] OR diagnostical[Title/Abstract] OR  
diagnostical/therapeutical[Title/Abstract] OR diagnostical's[Title/Abstract] OR  
diagnostically[Title/Abstract] OR diagnostically/prognostically[Title/Abstract] OR  
diagnostically/therapeutically[Title/Abstract] OR diagnosticals[Title/Abstract] OR  
diagnosticand[Title/Abstract] OR diagnosticand/ OR Title/Abstract OR diagnosticans[Title/Abstract] OR  
diagnosticar[Title/Abstract] OR diagnosticas[Title/Abstract] OR diagnosticastago[Title/Abstract] OR  
diagnosticat[Title/Abstract] OR diagnosticate[Title/Abstract] OR diagnosticated[Title/Abstract] OR  
diagnosticating[Title/Abstract] OR diagnostication[Title/Abstract] OR diagnosticcc[Title/Abstract] OR  
diagnosticdilemma[Title/Abstract] OR diagnosticce[Title/Abstract] OR diagnosticced[Title/Abstract] OR  
diagnostics[Title/Abstract] OR diagnosticexperiment[Title/Abstract] OR diagnosticheskaia[Title/Abstract]  
OR diagnosticheskiye[Title/Abstract] OR diagnosticl[Title/Abstract] OR diagnostician[Title/Abstract] OR  
diagnostician's[Title/Abstract] OR diagnosticians[Title/Abstract] OR diagnosticians'[Title/Abstract] OR  
diagnosticicing[Title/Abstract] OR diagnosticis[Title/Abstract] OR diagnosticised[Title/Abstract] OR  
diagnosticities[Title/Abstract] OR diagnosticity[Title/Abstract] OR diagnosticity's[Title/Abstract] OR  
diagnosticizable[Title/Abstract] OR diagnosticized[Title/Abstract] OR diagnostick[Title/Abstract] OR  
diagnostickeho[Title/Abstract] OR diagnosticly[Title/Abstract] OR diagnosticmethods[Title/Abstract] OR  
diagnosticmorphology[Title/Abstract] OR diagnostico[Title/Abstract] OR  
diagnosticoinstrumental[Title/Abstract] OR diagnosticos[Title/Abstract] OR  
diagnosticosurgical[Title/Abstract] OR diagnosticotherapeutic[Title/Abstract] OR  
diagnosticpathology[Title/Abstract] OR diagnosticphenomenon[Title/Abstract] OR  
diagnosticprocedure[Title/Abstract] OR diagnostics[Title/Abstract] OR  
diagnostics/bionanotechnology[Title/Abstract] OR diagnostics/boehringer[Title/Abstract] OR  
diagnostics/centocor[Title/Abstract] OR diagnostics/detection[Title/Abstract] OR  
diagnostics/differential[Title/Abstract] OR diagnostics/elderly[Title/Abstract] OR  
diagnostics/genotyping[Title/Abstract] OR diagnostics/hitachi[Title/Abstract] OR  
diagnostics/imaging[Title/Abstract] OR diagnostics/intervet[Title/Abstract] OR

diagnostics/monitoring[Title/Abstract] OR diagnostics/murex[Title/Abstract] OR  
diagnostics/prognostics[Title/Abstract] OR diagnostics/protein[Title/Abstract] OR  
diagnostics/screening[Title/Abstract] OR diagnostics/therapeutics[Title/Abstract] OR  
diagnostics/treatment[Title/Abstract] OR diagnostics/vaccines[Title/Abstract] OR  
diagnostics'[Title/Abstract] OR diagnostics's[Title/Abstract] OR diagnostictests[Title/Abstract] OR  
diagnosticum[Title/Abstract] OR diagnosticum's[Title/Abstract] OR diagnosticums[Title/Abstract] OR  
diagnosticus[Title/Abstract] OR diagnosticwork[Title/Abstract] OR diagnostie[Title/Abstract] OR  
diagnostiek[Title/Abstract] OR diagnosties[Title/Abstract] OR diagnostification[Title/Abstract] OR  
diagnostified[Title/Abstract] OR diagnostig[Title/Abstract] OR diagnostiga[Title/Abstract] OR  
diagnostik[Title/Abstract] OR diagnostika[Title/Abstract] OR diagnostika'[Title/Abstract] OR  
diagnostikgeratehersteller[Title/Abstract] OR diagnostiki[Title/Abstract] OR  
diagnostikinstrument[Title/Abstract] OR diagnostikum[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR  
diagnostiqagnosis[Title/Abstract] OR diagnostique[Title/Abstract] OR diagnostiquee[Title/Abstract] OR  
diagnostiques[Title/Abstract] OR diagnostis[Title/Abstract] OR diagnostisch[Title/Abstract] OR  
diagnostische[Title/Abstract] OR diagnostischen[Title/Abstract] OR diagnostischer[Title/Abstract] OR  
diagnostisches[Title/Abstract] OR diagnostised[Title/Abstract] OR diagnostisis[Title/Abstract] OR  
diagnostized[Title/Abstract] OR diagnostiv[Title/Abstract] OR diagnosticive[Title/Abstract] OR  
diagnostix[Title/Abstract] OR diagnostized[Title/Abstract] OR diagnostotube[Title/Abstract] OR  
diagnosticks[Title/Abstract] OR diagnostrix[Title/Abstract] OR diagnosttc[Title/Abstract] OR  
diagnosttrade[Title/Abstract] OR diagnostyce[Title/Abstract] OR diagnostyki[Title/Abstract] OR  
diagnosus[Title/Abstract] OR diagnosy[Title/Abstract] OR diagnosys[Title/Abstract] OR  
diagnoszed[Title/Abstract]) OR "diagnosis"[MeSH Terms:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp]  
OR diagnostic equipment/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/economics[MeSH:noexp]  
OR diagnostic equipment/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/history[MeSH:noexp] OR  
diagnostic equipment/microbiology[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/standards[MeSH:noexp] OR  
diagnostic equipment/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/utilization[MeSH:noexp] OR  
diagnostic equipment/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/history[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/instrumentation[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/methods[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/mortality[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/nursing[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/psychology[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/contraindications[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/education[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/history[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/instrumentation[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/methods[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/mortality[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/nursing[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/psychology[MeSH:noexp] OR diagnostic

imaging/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/utilization[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp] OR diagnostic services/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic services/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic services/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic services/history[MeSH:noexp] OR diagnostic services/manpower[MeSH:noexp] OR diagnostic services/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic services/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic services/utilization[MeSH:noexp]) OR "diagnosis, differential"[MeSH Terms:noexp] OR "diagnosis" [Subheading:noexp]) AND "humans"[MeSH Terms]

## Choledocholithiasis therapie choledochotomie

(((((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) OR biliary[All Fields]) AND ((("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields] OR "stone"[All Fields]) OR ("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields]))) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ((("laparoscopy"[MeSH Terms] OR "laparoscopy"[All Fields] OR "laparoscopic"[All Fields]) AND (((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) AND exploration[All Fields]) OR choledochotomy[All Fields])) AND ((("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("therapy" [Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR (random[Title/Abstract] OR random/aleatory[Title/Abstract] OR random/aligned[Title/Abstract] OR random/and[Title/Abstract] OR random/arm[Title/Abstract] OR random/basal[Title/Abstract] OR random/blind[Title/Abstract] OR random/block[Title/Abstract] OR random/blocked[Title/Abstract] OR random/cdp[Title/Abstract] OR random/clustered[Title/Abstract] OR random/combinatorial[Title/Abstract] OR random/double[Title/Abstract] OR random/ethanol[Title/Abstract] OR random/extended[Title/Abstract] OR random/fixed[Title/Abstract] OR random/half[Title/Abstract] OR random/irrelevant[Title/Abstract] OR random/linkage[Title/Abstract] OR random/matched[Title/Abstract] OR random/mixed[Title/Abstract] OR random/nonrandom[Title/Abstract] OR random/orthogonal[Title/Abstract] OR random/random[Title/Abstract] OR random/representative[Title/Abstract] OR random/systematic[Title/Abstract] OR random/turns[Title/Abstract] OR random'[Title/Abstract] OR random1[Title/Abstract] OR random1y[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomaly[Title/Abstract] OR randomamplified[Title/Abstract] OR randoman[Title/Abstract] OR randomand[Title/Abstract] OR randomate[Title/Abstract] OR randombalance[Title/Abstract] OR randombred[Title/Abstract] OR randombreds[Title/Abstract] OR randomcoil[Title/Abstract] OR randomdigit[Title/Abstract] OR randomdot[Title/Abstract] OR randome[Title/Abstract] OR randomed[Title/Abstract] OR randomeffects[Title/Abstract] OR randomely[Title/Abstract] OR randomer[Title/Abstract] OR randomezed[Title/Abstract] OR randomforest[Title/Abstract] OR randomfrog[Title/Abstract] OR randomi[Title/Abstract] OR randomiazed[Title/Abstract] OR

randomic[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomicaly[Title/Abstract] OR  
randomiced[Title/Abstract] OR randomicity[Title/Abstract] OR randomied[Title/Abstract] OR  
randomifzed[Title/Abstract] OR randomil[Title/Abstract] OR randomily[Title/Abstract] OR  
randomin[Title/Abstract] OR randomined[Title/Abstract] OR randomingly[Title/Abstract] OR  
randominization[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomirrespective[Title/Abstract] OR  
randomis[Title/Abstract] OR randomisation[Title/Abstract] OR randomisation'[Title/Abstract] OR  
randomisations[Title/Abstract] OR randomisationsecondary[Title/Abstract] OR randomisd[Title/Abstract]  
OR randomise[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomised/controlled[Title/Abstract]  
OR randomised/crossover[Title/Abstract] OR randomised/eligible[Title/Abstract] OR  
randomised/observational[Title/Abstract] OR randomised'[Title/Abstract] OR  
randomisedrandomised[Title/Abstract] OR randomisee[Title/Abstract] OR randomisees[Title/Abstract] OR  
randomisely[Title/Abstract] OR randomises[Title/Abstract] OR randomisiert[Title/Abstract] OR  
randomisierte[Title/Abstract] OR randomisierung[Title/Abstract] OR randomising[Title/Abstract] OR  
randomisly[Title/Abstract] OR randomiz[Title/Abstract] OR randomizable[Title/Abstract] OR  
randomizadely[Title/Abstract] OR randomizado[Title/Abstract] OR randomizaion[Title/Abstract] OR  
randomization[Title/Abstract] OR randomization/allocation[Title/Abstract] OR  
randomization/baseline[Title/Abstract] OR randomization/blinding[Title/Abstract] OR  
randomization/diversification[Title/Abstract] OR randomization/matching[Title/Abstract] OR  
randomization/nonspecificity[Title/Abstract] OR randomization/permuation[Title/Abstract] OR  
randomization/registration[Title/Abstract] OR randomization/selection[Title/Abstract] OR  
randomization/stabilization[Title/Abstract] OR randomization/start[Title/Abstract] OR  
randomization'[Title/Abstract] OR randomizationin[Title/Abstract] OR randomizations[Title/Abstract] OR  
randomizationstudies[Title/Abstract] OR randomizd[Title/Abstract] OR randomize[Title/Abstract] OR  
randomized[Title/Abstract] OR randomized/15[Title/Abstract] OR randomized/455[Title/Abstract] OR  
randomized/58[Title/Abstract] OR randomized/blind[Title/Abstract] OR  
randomized/blinded[Title/Abstract] OR randomized/controlled[Title/Abstract] OR  
randomized/counterbalanced[Title/Abstract] OR randomized/nonrandomized[Title/Abstract] OR  
randomized/organized[Title/Abstract] OR randomized/prospective[Title/Abstract] OR  
randomized/quasirandomized[Title/Abstract] OR randomized/randomized[Title/Abstract] OR  
randomized/registry[Title/Abstract] OR randomized/screened[Title/Abstract] OR  
randomized/stratified[Title/Abstract] OR randomized'[Title/Abstract] OR randomized150[Title/Abstract]  
OR randomizedcrossover[Title/Abstract] OR randomizedduring[Title/Abstract] OR  
randomizedly[Title/Abstract] OR randomizedphase[Title/Abstract] OR randomizedto[Title/Abstract] OR  
randomizedtrial[Title/Abstract] OR randomizely[Title/Abstract] OR randomizer[Title/Abstract] OR  
randomizer'[Title/Abstract] OR randomizes[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR  
randomizing[Title/Abstract] OR randomizing'[Title/Abstract] OR randomizingly[Title/Abstract] OR  
randomizzati[Title/Abstract] OR randomjungle[Title/Abstract] OR randoml[Title/Abstract] OR  
randomlike[Title/Abstract] OR randomll[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR  
randomly/linearly[Title/Abstract] OR randomly'[Title/Abstract] OR randomlyassigned[Title/Abstract] OR

randomlyselected[Title/Abstract] OR randomlyuniformly[Title/Abstract] OR randommess[Title/Abstract]  
 OR randommethacrylic[Title/Abstract] OR randommized[Title/Abstract] OR  
 randommobility[Title/Abstract] OR randomnes[Title/Abstract] OR randomness[Title/Abstract] OR  
 randomness'[Title/Abstract] OR randomnesses[Title/Abstract] OR randomnicity[Title/Abstract] OR  
 randomnized[Title/Abstract] OR randomlly[Title/Abstract] OR randomomized[Title/Abstract] OR  
 randompf[Title/Abstract] OR randompod[Title/Abstract] OR randompower[Title/Abstract] OR  
 randoms[Title/Abstract] OR randoms'[Title/Abstract] OR randomsample[Title/Abstract] OR  
 randomsed[Title/Abstract] OR randomsource[Title/Abstract] OR randomwalk[Title/Abstract] OR  
 randomwalker[Title/Abstract] OR randomwalksat[Title/Abstract] OR randomy[Title/Abstract] OR  
 randomyl[Title/Abstract] OR randomlyly[Title/Abstract] OR randomzed[Title/Abstract] OR  
 randomzied[Title/Abstract] OR randomzing[Title/Abstract]) OR "random allocation"[MeSH Terms] OR  
 "therapeutic use"[Subheading])

### **Cholelithiasis en ESWL**

((("lithotripsy"[MeSH Terms] OR "lithotripsy"[All Fields] OR eswl[All Fields]) AND (("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "gallstone"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ((("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields]) OR ((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) AND stones[All Fields]))) AND ((("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])))) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

### **Afwachten na eerste aanval**

((first[All Fields] OR primary[All Fields]) AND (attack[All Fields] OR episode[All Fields] OR ("menstruation"[MeSH Terms] OR "menstruation"[All Fields] OR "period"[All Fields]))) AND ((("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "gallstone"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystectomy"[MeSH Terms] OR "cholecystectomy"[All Fields]) AND ((("observation"[MeSH Terms] OR "observation"[All Fields]) OR conservative[All Fields]))

### **Medicatie cholelithiasis**

(((("bile acids and salts"[MeSH Terms] OR ("bile"[All Fields] AND "acids"[All Fields] AND "salts"[All Fields]) OR "bile acids and salts"[All Fields] OR ("bile"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "bile acid"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR ("Behav Anal Today"[Journal] OR "bat"[All Fields]) OR ("ursodeoxycholic acid"[MeSH Terms] OR ("ursodeoxycholic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "ursodeoxycholic acid"[All Fields]))

AND (("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "gallstone"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields]) OR ("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) AND stones[All Fields]))) AND (("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

## Diagnose ongecompliceerde symptomatische galstenen (cholecystolithiasis)

### Uitgangsvraag

1. Welke symptomen zijn karakteristiek voor cholecystolithiasis?
2. Wat is het meest aangewezen onderzoek om cholecystolithiasis aan te tonen?
3. Draagt laboratoriumonderzoek bij aan de diagnose (ongecompliceerde) symptomatische cholecystolithiasis?

### Aanbeveling

Niveau B	Voor het vaststellen van de diagnose (ongecompliceerde) symptomatische cholecystolithiasis is naast anamnese echografie voldoende.
----------	--

### Conclusies

#### Vraag 1: Welke symptomen zijn karakteristiek voor cholecystolithiasis?

Niveau 2a	Slechts drie symptomen kennen een zeer beperkte significante relatie met de aanwezigheid van galblaasstenen: biliaire koliek (OR 2,6; 95% CI 2,4-2,9), uitstralende pijn rechtsom naar de rug (OR 2,8; 95% CI 2,2-3,7) en een positieve reactie op eenvoudige analgetica (OR 2,0; 95% CI 1,6-2,5) (Berger 2000).
Niveau 2b	Een klinische verdenking op cholecystolithiasis heeft op basis van de hierboven genoemde trias van symptomen een LR+ van 1,34 (95% CI 1,05-1,71) (Berger 2004).

#### Vraag 2: Wat is het meest aangewezen onderzoek om cholecystolithiasis aan te tonen?

Niveau 2a	Echografie is het meest aangewezen onderzoek om cholecystolithiasis aan te tonen met een sensitiviteit van 84% (95% CI 76-92) en specificiteit van 99% (95% CI 97-100) (Shea 1994).
-----------	---

#### Vraag 3: Draagt laboratoriumonderzoek bij aan de diagnose (ongecompliceerde) symptomatische cholecystolithiasis?

Niveau 4	Er is geen laboratoriumonderzoek dat bijdraagt om de diagnose (ongecompliceerde) symptomatische cholecystolithiasis te stellen.
----------	---

### Samenvatting literatuur

De diagnose symptomatische cholecystolithiasis wordt gesteld op basis van het klachtenpatroon gecombineerd met aangetoonde stenen in de galblaas.

### Referenties

(Ahmed 2011) Ahmed M, Diggory R. The correlation between ultrasonography and histology in the search for gallstones. Ann R Coll Surg Engl 2011;93(1):81-3.

(Berger 2000) Berger MY, van der Velden JJIM, Lijmer JG, de Kort H, Prins A, Bohnen AM. Abdominal symptoms: Do they predict gallstones? A systematic review. Scand J Gastroenterol 2000;35(1):70-6.

(Berger 2004) Berger MY, Hartman TCO, van der Velden JJIM, Bohnen AM. Is biliary pain exclusively related to gallbladder stones? A controlled prospective study. Br J of Gen Pract 2004;54(505):574-9.

(Rome 1988a) The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of cholelithiasis (GREPCO). Hepatol 1988;8(4):907-13.

(Rome 1988b) The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). Hepatol 1988;8(4):904-6.

(Shea 1994) Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinoshian BP, Cabana MD et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. Arch Intern Med 1994;154(22):2573-81.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Ahmed, 2011	3	Retrospecief cohort	N=2100	Patiënten na lap. chol. voor galsteen symptomen	Preoperatieve abdominale echografie	Histopathologie	Echo: Sens 0.85, Spec 1.00	Niet gecorrigeerd voor toenemende BMI
Berger, 2000	2a	Syst review van rct	Medline 1966-1998, N=36302 patiënten	N=24 publicaties. Protocol ouder dan 18 jaar, vraag: relatie klachten en cholelithiasis	Nvt	Echo en oraal cholecystogram	Biliaire koliek OR 2.6 (2.4-2.9), irr pijn OR 2.8 (2.2-2.7) en reactie op analgetica OR 2 (1.6-2.5), als enige symptomen; 80% heeft meerdere aspec. klachten.	Lage OR voor de 3 symptomen
Berger, 2004	2b	Case serie, prospectief	Volwassenen (> 18 jaar). N=233 bij 57 huisartsen NL	Klinische verdenking galsteenlijden, waarvoor echo; bij cholelithiasis, al of niet cholecystectomie	Nvt	Nvt	LR 1,34 (95% CI 1,05-1,71) klachten en cholecystolithiasis; geen sign. verschil in daling (biliaire ?) klachten tussen geopereerden, niet geopereerden en patiënten zonder stenen. Kwaliteit van leven in alle groepen verbeterd.	Onduidelijke indicatie cholecystectomy
Rome, 1988	4	Richtlijn op basis van consensus	Patiënten met cholelithiasis	Patiënten met aangetoonde cholelithiasis en klachten	Nvt	Nvt	Definitie biliaire koliek	GREPCO, hepatology 1988;8:904-906.
Shea, 1994	2a	Syst review met meta-analyse van diagn test studies	61 Artikelen uit 1614 titels	Engelstalige artikelen uit Medline van '66-'92 met vermelding van sens en spec	Orale cholecystografie en radionuclide scanning	Echografie	Echografie: sens 0.97, spec 0.95	Syst review van diagn test studies die in categorie 2b/3 vallen

## Overwegingen

### Vraag 1: Welke symptomen zijn karakteristiek voor cholecystolithiasis?

Het uitsluitend gebruiken van de Rome criteria ter diagnostiek van symptomatische cholecystolithiasis geeft onvoldoende houvast (Rome 1988a, Rome 1988b). Aanvullende diagnostiek naast het klinisch beeld is geïndiceerd.

**Vraag 2: Wat is het meest aangewezen onderzoek om cholecystolithiasis aan te tonen?**

Ondanks een verbetering in de resolutie van echografie heeft er in de afgelopen jaren geen bijbehorende toename plaatsgevonden in sensitiviteit en specificiteit (Ahmed 2011).

**Vraag 3: Draagt laboratoriumonderzoek bij aan de diagnose (ongecompliceerde) symptomatische cholecystolithiasis?**

Laboratoriumonderzoek zou eventueel toegepast kunnen worden om choledocholithiasis aan te tonen.

## Behandeling ongecompliceerde symptomatische galstenen (cholecystolithiasis)

### Uitgangsvraag

1. Welke techniek (OC, SIC, LC, mini-LC, SILC, TVC) heeft de voorkeur?
2. Wat is de juiste indicatie voor een cholecystectomie wegens ongecompliceerde symptomatische cholecystolithiasis?
3. Hoeveel procent van de patiënten is klachtenvrij na cholecystectomie wegens symptomatische cholecystolithiasis?
4. Kan een cholecystectomie worden gedaan in dagbehandeling?

### Aanbeveling

Niveau A	De behandeling van symptomatische cholecystolithiasis is een cholecystectomie waarbij vooralsnog de eerste keuze een LC of SIC is.
Niveau D	Het is aan de goed geïnformeerde patiënt om de afweging te maken ten aanzien van het tijdstip voor een cholecystectomie wegens ongecompliceerd symptomatisch galsteenlijden.
Niveau D	Het verdient aanbeveling de patiënt te informeren over het relatief hoge percentage persistende klachten na cholecystectomie.

### Conclusies

**Vraag 1: Welke techniek (OC, SIC, LC, mini-LC, SILC, TVC) heeft de voorkeur?**

Niveau 1a	'Small-incision' cholecystectomie heeft een kortere opnameduur in vergelijking met de klassieke open cholecystectomie. Er is geen verschil in complicaties en operatieduur (Keus 2006a).
Niveau 1a	Laparoscopische cholecystectomie kent een kortere opnameduur en een snellere werkherstelling in vergelijking met de klassieke open cholecystectomie. Er is geen verschil in mortaliteit, complicaties en operatieduur (Keus 2006b).
Niveau 1a	De operatieduur van de 'small-incision' cholecystectomie is significant korter dan die van de laparoscopische cholecystectomie. Er is geen verschil in complicaties, conversies, opnameduur en duur van herstel (Keus 2006c).
Niveau 2a	Mini-laparoscopische cholecystectomie kan succesvol worden voltooid bij 80% van de patiënten. Mini-laparoscopische cholecystectomie lijkt geen voordeel te hebben ten aanzien van mortaliteit, morbiditeit, opnameduur, herstelling van activiteit en werk of verbeterde cosmesis ten opzichte van de conventionele laparoscopische cholecystectomie. De operatieduur van mini-laparoscopische cholecystectomie is langer en de veiligheid moet nog worden vastgesteld (Gurusamy 2013).
Niveau 2a	'Single-incision' laparoscopische cholecystectomie gaat alleen op de korte termijn gepaard met een betere cosmetiek ten opzichte van de conventionele laparoscopische cholecystectomie. 'Single-incision' laparoscopische cholecystectomie gaat vaker gepaard met een hernia cicatrix (OR 5; 95% CI 1,3-19,4) (Milas 2014).
Niveau 2b	Transvaginale cholecystectomie heeft een langere operatieduur in vergelijking met de conventionele laparoscopische cholecystectomie. Er is geen verschil in het seksueel functioneren, kwaliteit van leven, postoperatieve pijn, opnameduur en werkzuim (Noguera 2012).

**Vraag 2: Wat is de juiste indicatie voor een cholecystectomie wegens ongecompliceerde symptomatische cholezystolithiasis?**

Niveau 4	Gezien de controverse in de literatuur en de lopende studie naar ondoelmatige galblaasoperaties in Nederland, volstaat de richtlijn commissie met een indicatie tot operatie op grond van de nu nog vigerende Rome III criteria in combinatie met radiologisch aangetoonde galstenen.
----------	---

**Vraag 3: Hoeveel procent van de patiënten is pijnvrij na cholecystectomie wegens symptomatische cholezystolithiasis?**

Niveau 2a	59 tot 100% van de patiënten is pijnvrij na een cholecystectomie (Lamberts 2013).
-----------	---

**Vraag 4: Kan een cholecystectomie worden gedaan in dagbehandeling?**

Niveau 2a	Cholecystectomie in dagbehandeling is even veilig als in short stay behandeling (Vaughan 2013).
-----------	---

## Samenvatting literatuur

De behandeling van symptomatische cholecystolithiasis is maatwerk. De traditionele behandeling voor symptomatische cholecystolithiasis is een cholecystectomie. Er zijn verschillende technieken voor cholecystectomie: open, 'small-incision', conventionele laparoscopische, mini-laparoscopische, 'single-incision' laparoscopische, en transvaginale-hybride cholecystectomie.

Tot het eind van de jaren 80 was de open cholecystectomie (OC) de gouden standaard voor de behandeling van galstenen. Met het verkleinen van de incisies voor cholecystectomie leek de morbiditeit af te nemen en het herstel van patiënten te versnellen. In het begin van de jaren 70 werd de 'small-incision' cholecystectomie (SIC) (maximaal 8 cm) geïntroduceerd als een minimaal invasieve techniek en is sindsdien in trials vergeleken met de conventionele open techniek. Inmiddels zijn de tegenstrijdige individuele onderzoeksresultaten samengevoegd in meta-analyses, welke duidelijk richtinggevend zijn. De laparoscopische cholecystectomie (LC) werd geïntroduceerd in 1985 en werd al snel de methode van keuze voor het verwijderen van de galblaas, hoewel het bewijs van superioriteit ten opzichte van de 'small-incision' techniek afwezig is. De toenemende populariteit was gebaseerd op meerdere argumenten zoals een verondersteld lagere morbiditeit en een sneller postoperatief herstel in vergelijking met de open cholecystectomie.

Bij de mini-laparoscopische cholecystectomie (mini-LC) wordt gebruik gemaakt van kleinere trocars (5 mm en 3 mm in doorsnede) ten opzichte van de trocars (10 mm en 5 mm) die gebruikt worden bij de conventionele laparoscopische cholecystectomie.

Bij de 'single-incision' laparoscopische cholecystectomie (SILC) wordt een enkele incisie ter plaatse van de navel gemaakt.

Bij de transvaginale cholecystectomie (TVC) wordt de galblaas via de vagina verwijderd. Dit wordt over het algemeen gedaan als onderdeel van een hybride techniek met een additionele transabdominale laparoscopische ingang.

## Referenties

(Gurusamy 2013) Gurusamy KS, Vaughan J, Ramamoorthy R, Fusai G, Davidson BR. Miniports versus standard ports laparoscopic cholecystectomy. Cochrane Database Syst Rev 2013;1(8):CD006804.

(Keus 2006a) Keus F, de Jong JAF, Gooszen HG, van Laarhoven CJHM. Small-incision versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. Cochrane Database Syst Rev 2006(4):CD004788.

(Keus 2006b) Keus F, de Jong JAF, Gooszen HG, van Laarhoven CJHM. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. Cochrane Database Syst Rev

2006(4):CD006231.

(Keus 2006c) Keus F, de Jong JAF, Gooszen HG, van Laarhoven CJHM. Laparoscopic versus small-incision cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. Cochrane Database Syst Rev 2006(4):CD006229.

(Lamberts 2013) Lamberts MP, Lugtenberg M, Rovers MM, Roukema AJ, Drenth JPH, Westert GP et al. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. Surg.Endosc 2013;27(3):709-18.

(Milas 2014) Milas M, Devedija S, Trkulja V. Single incision versus standard multiport laparoscopic cholecystectomy: Updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Surgeon 2014;12(5):271-289.

(Noguera 2012) Noguera JF, Cuadrado A, Dolz C, Olea JM, Garcia JC. Prospective randomized clinical trial comparing laparoscopic cholecystectomy and hybrid natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). Surg Endosc 2012;26(12):3435-41.

(Vaughan 2013) Vaughan J, Gurusamy KS, Davidson BR. Day-surgery versus overnight stay surgery for laparoscopic cholecystectomy. Cochrane Database Syst Rev 2013;31(7):CD006798.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparator	Resultaat	Opmerkingen
Gurusamy, 2013	2a	C o c h r a n e s y s t e r i e w	12 RCT's met 380 en 351 ptn	Symptomatische cholelithiasis	LC	MiniLC	Geen significant verschil in mortaliteit, morbiditeit, opnameduur, hervatting van activiteit en werk of cosmese. Wel langere operatieduur en veiligheid nog vast te stellen.	Slechts 1 low risk of bias RCT
Keus 2006a	1a	C o c h r a n e s y s t e r i e w	7 RCT's met 292 en 279 ptn	Symptomatische cholecystolithiasis	SIC	OC	Geen significant verschil in complicaties en operatieduur. Opnameduur significant korter in SIC	
Keus, 2006b	1a	C o c h r a n e s y s t e r i e w	38 RCT's met 1165 en 1173 ptn	Symptomatische cholecystolithiasis	LC	OC	Geen sign verschil in mortaliteit, complicaties en operatieduur. Kortere opnameduur in LC. Snellere werkherstelling in LC.	

Keus, 2006c	1a	C o c h r a n e s y s t r e v e w	13 RCT's met 1175 en 1162 ptn	Symptomatische cholecystolithiasis	LC	SIC	Geen significant verschil in complicaties, conversies, opnameduur en herstel. Operatieduur sign korter voor SIC: RD 9.2 (95% CI 2.06 – 16.35).	
Lamberts, 2013	2a	S y s t r e v e w	Medline en EMBASE: 38 cohort studies	Ptn met symptomatische cholecystolithiasis die een electieve cholecystectomy hebben ondergaan	Vragenlijsten, interviews	Nvt	Tot 41% van de ptn ervaart buikpijn postcholecystectomy; Tot 33% persisteert de pijn; tot 14% ontstaat er een nieuwe pijn	Grote variatie in uitkomst tussen studies door oa gebruik van verschillende meetinstrumenten
Milas, 2014	2a	S y s t r e v e w m e t m e t a a n a l y s e	N=30 RCT's met 2411 ptn	Ptn met omgecompliceerd sympt. cholelithiasis	SILC (n=1209)	LC (n=1202)	Operatieduur langer, maar verminderde bij meer ervaring, bloedverlies groter, maar praktische irrelevant, vaker extra trocar nodig, geen verschil in postoperatieve pijn en opnameduur, geen verschil in complicaties, bij ongeblindeerde pt betere cosmetiek, bij blinding geen verschil	Meeste studies lage tot gemiddelde kwaliteit
Noguera, 2012	2b	Pi lo t R C T	N=60	Vrouwen 18-65 met cholelithiasis voor electieve chirurgie, onthouden van sex 15 dagen postop en ASA I-III	Conven-tionele LC	Hybride TVC of transumbilicale cholecystectomie (NOTES)	Cholecystectomie in 94% van patienten, na 1 jaar follow-up geen verschil in parietale complicaties, postop pijn, ziekenhuisduur, en werkverzuim, dyspareunie. Wel langere operatieduur voor NOTES	Kleine n, 3 groepen gerandomiseerd.
Vaughan, 2013	2a	S y s t r e v e w m e t m e t a a n a l y s e	Cochrane, Medline, EMBASE, Science Citation Index	6 RCT's met n=492 (n=239 in dagbehandeling en n=253 in short stay)	Dag-behandeling	Short stay	Geen sign verschillen	Meer studies nog voor adequate power t.o.v. QoL en andere patienten uitkomsten

## Overwegingen

**Vraag 3: Hoeveel procent van de patiënten is pijnvrij na cholecystectomie wegens symptomatische cholecystolithiasis?**

De oorzaak, ernst en afname van de pijn na een cholecystectomie varieert tussen patiënten.

## Gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)

Symptomatische choledocholithiasis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van galstenen in de ductus hepatocholedochus die klachten geven. Deze stenen kunnen zowel intra- als extrahepatisch gelokaliseerd zijn.

Deze module is opgedeeld in submodules.

### Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 15-02-2016

Laatst geautoriseerd : 15-02-2016

De NVvH is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

### Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Geautoriseerd door:

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

### Algemene gegevens

De eerste herziening van de richtlijn: onderzoek en behandeling van galstenen is ontwikkeld onder auspiciën van de commissie kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, in samenwerking met de Orde van Medisch Specialisten.

### Doel en doelgroep

#### Doel

De richtlijn beoogt een rationale in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste vorhanden bewijs in de literatuur.

#### Doelgroep

Chirurgen, maag-darm leverartsen en radiologen.

### Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2014 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met galstenen te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemanageerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende een jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Drs E de Boer
- Dr D Boerma
- Dr KJ van Erpecum
- Dr Ir JJ Hermans
- Drs MP Lamberts
- Dr EAJ Rauws
- Dr JMJ Schreinemakers
- Prof Dr CJHM van Laarhoven MSc, voorzitter

## Belangenverklaringen

### Belangenverklaringen

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling" is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met evt. belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernamen actie
D. Boerma	Chirurg	geen	geen	Geen actie
J. Schreinemakers	Chirurg	geen	geen	Geen actie
E. de Boer	Radiooloog	geen	geen	Geen actie
Dr. E.A.J. Rauws	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
J.J. Hermans	Radiooloog	geen	geen	Geen actie
M.P. Lamberts	Arts in opleiding tot MDL-arts	geen	geen	Geen actie
Dr. K.J. van Erpecum	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
CJHM van Laarhoven	Afdelingshoofd heelkunde	Lid raad van toezicht MC Haaglanden	Lid Europese richtlijn onderzoek en behandeling van galstenen, Secure trial galstenen (ZonMW)	Geen actie

## Methode ontwikkeling

Evidence based

## Werkwijze

De richtlijn beoogt een rationale in het beleid van patienten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste voorhanden bewijs in de literatuur. Hiertoe zijn strikte 'Evidence Based Medicine' technieken gebruikt zoals terug te lezen in de "ter verantwoording" (Appendix A). Gebruik werd gemaakt van korte klinische vraagstellingen met antwoorden gebaseerd op literatuur die gerangschikt is op 'level of evidence'. Hieraan werden aanbevelingen verbonden die eveneens ingedeeld zijn naar niveau. Van alle gebruikte literatuur werden, geordend naar hoofdstuk en vraagstelling, in bewijsklasse tabellen de studie karakteristieken en belangrijkste uitkomstmatten gepresenteerd als naslag. De richtlijn werd getoetst en becommentarieerd door een landelijk panel van experts.

De commissie heeft gezamenlijk een aantal vragen over galsteenlijden geformuleerd. Aan de hand van deze vragen zijn zoekstrategieën opgesteld, gebruikmakend van vrije tekst woorden met synoniemen en MeSH-termen. Er werd gezocht in Pubmed. De zoekvragen in Pubmed werden elke maand automatisch herhaald zodat nieuwe artikelen tot en met oktober 2014 zijn gebruikt. Als de zoekvraag meer dan duizend titels opleverde, werd de vraag versmald. De selectie op titelniveau werd verricht door 1 persoon. De geselecteerde titels werden vanuit de verschillende databases getransporteerd naar Endnote. Na verwijdering van dubbele titels bleef een database van 1560 artikelen over. Van deze artikelen zijn de abstracts beoordeeld door dezelfde persoon. Selectie werd bepaald door de kwaliteit van de aanwezige literatuur (level of evidence). Bij twijfel werd het betreffende artikel geselecteerd. Vervolgens werden de geselecteerde artikelen per onderwerp beoordeeld op level of evidence in groepen van 3 commissieleden. Bij de geselecteerde artikelen werden de referenties nagekeken.

## Zoekverantwoording

### Recurrence

((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) OR biliary[All Fields]) AND ((("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields] OR "stone"[All Fields]) OR ("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields]))) OR  
(("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields]) AND ("cholecystectomy"[MeSH Terms] OR "cholecystectomy"[All Fields])) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR (random[Title/Abstract] OR random/aleatory[Title/Abstract] OR random/aligned[Title/Abstract] OR random/and[Title/Abstract] OR random/arm[Title/Abstract] OR random/basal[Title/Abstract] OR random/blind[Title/Abstract] OR random/block[Title/Abstract] OR random/blocked[Title/Abstract] OR random/cdp[Title/Abstract] OR random/clustered[Title/Abstract] OR random/combinatorial[Title/Abstract] OR random/double[Title/Abstract] OR random/ethanol[Title/Abstract] OR random/extended[Title/Abstract] OR random/fixed[Title/Abstract] OR random/half[Title/Abstract] OR random/irrelevant[Title/Abstract] OR random/linkage[Title/Abstract] OR random/matched[Title/Abstract] OR random/mixed[Title/Abstract] OR random/nonrandom[Title/Abstract] OR random/orthogonal[Title/Abstract] OR random/random[Title/Abstract] OR random/representative[Title/Abstract] OR random/systematic[Title/Abstract] OR

random/turns[Title/Abstract] OR random'[Title/Abstract] OR random1[Title/Abstract] OR  
random1y[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomaly[Title/Abstract] OR  
randomamplified[Title/Abstract] OR randoman[Title/Abstract] OR randomand[Title/Abstract] OR  
randomate[Title/Abstract] OR randombalance[Title/Abstract] OR randombred[Title/Abstract] OR  
randombreds[Title/Abstract] OR randomcoil[Title/Abstract] OR randomdigit[Title/Abstract] OR  
randomdot[Title/Abstract] OR randome[Title/Abstract] OR randomed[Title/Abstract] OR  
randomeffects[Title/Abstract] OR randomely[Title/Abstract] OR randomer[Title/Abstract] OR  
randomezed[Title/Abstract] OR randomforest[Title/Abstract] OR randomfrog[Title/Abstract] OR  
randomi[Title/Abstract] OR randomiazed[Title/Abstract] OR randomic[Title/Abstract] OR  
randomically[Title/Abstract] OR randomicaly[Title/Abstract] OR randomiced[Title/Abstract] OR  
randomicity[Title/Abstract] OR randomied[Title/Abstract] OR randomifzed[Title/Abstract] OR  
randomil[Title/Abstract] OR randomily[Title/Abstract] OR randomin[Title/Abstract] OR  
randomined[Title/Abstract] OR randomingly[Title/Abstract] OR randominization[Title/Abstract] OR  
randominized[Title/Abstract] OR randomirrespective[Title/Abstract] OR randomis[Title/Abstract] OR  
randomisation[Title/Abstract] OR randomisation'[Title/Abstract] OR randomisations[Title/Abstract] OR  
randomisationsecondary[Title/Abstract] OR randomisd[Title/Abstract] OR randomise[Title/Abstract] OR  
randomised[Title/Abstract] OR randomised/controlled[Title/Abstract] OR  
randomised/crossover[Title/Abstract] OR randomised/eligible[Title/Abstract] OR  
randomised/observational[Title/Abstract] OR randomised'[Title/Abstract] OR  
randomisedrandomised[Title/Abstract] OR randomisee[Title/Abstract] OR randomisees[Title/Abstract] OR  
randomisely[Title/Abstract] OR randomises[Title/Abstract] OR randomisiert[Title/Abstract] OR  
randomisierte[Title/Abstract] OR randomisierung[Title/Abstract] OR randomising[Title/Abstract] OR  
randomisly[Title/Abstract] OR randomiz[Title/Abstract] OR randomizable[Title/Abstract] OR  
randomizadely[Title/Abstract] OR randomizado[Title/Abstract] OR randomizaion[Title/Abstract] OR  
randomization[Title/Abstract] OR randomization/allocation[Title/Abstract] OR  
randomization/baseline[Title/Abstract] OR randomization/blinding[Title/Abstract] OR  
randomization/diversification[Title/Abstract] OR randomization/matching[Title/Abstract] OR  
randomization/nonspecificity[Title/Abstract] OR randomization/permutation[Title/Abstract] OR  
randomization/registration[Title/Abstract] OR randomization/selection[Title/Abstract] OR  
randomization/stabilization[Title/Abstract] OR randomization/start[Title/Abstract] OR  
randomization'[Title/Abstract] OR randomizationin[Title/Abstract] OR randomizations[Title/Abstract] OR  
randomizationstudies[Title/Abstract] OR randomizd[Title/Abstract] OR randomize[Title/Abstract] OR  
randomized[Title/Abstract] OR randomized/15[Title/Abstract] OR randomized/455[Title/Abstract] OR  
randomized/58[Title/Abstract] OR randomized/blind[Title/Abstract] OR  
randomized/blinded[Title/Abstract] OR randomized/controlled[Title/Abstract] OR  
randomized/counterbalanced[Title/Abstract] OR randomized/nonrandomized[Title/Abstract] OR  
randomized/organized[Title/Abstract] OR randomized/prospective[Title/Abstract] OR  
randomized/quasirandomized[Title/Abstract] OR randomized/randomized[Title/Abstract] OR  
randomized/registry[Title/Abstract] OR randomized/screened[Title/Abstract] OR

randomized/stratified[Title/Abstract] OR randomized'[Title/Abstract] OR randomized150[Title/Abstract] OR randomizedcrossover[Title/Abstract] OR randomizedduring[Title/Abstract] OR randomizedly[Title/Abstract] OR randomizedphase[Title/Abstract] OR randomizedto[Title/Abstract] OR randomizedtrial[Title/Abstract] OR randomizely[Title/Abstract] OR randomizer[Title/Abstract] OR randomizer'[Title/Abstract] OR randomizes[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomizing[Title/Abstract] OR randomizing'[Title/Abstract] OR randomizingly[Title/Abstract] OR randomizzati[Title/Abstract] OR randomjungle[Title/Abstract] OR randoml[Title/Abstract] OR randomlike[Title/Abstract] OR randomlly[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomly/linearly[Title/Abstract] OR randomly'[Title/Abstract] OR randomlyassigned[Title/Abstract] OR randomlyselected[Title/Abstract] OR randomlyuniformly[Title/Abstract] OR randommess[Title/Abstract] OR randommethacrylic[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randommobility[Title/Abstract] OR randomnes[Title/Abstract] OR randomness[Title/Abstract] OR randomness'[Title/Abstract] OR randomnesses[Title/Abstract] OR randomnicity[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomnly[Title/Abstract] OR randomomized[Title/Abstract] OR randompf[Title/Abstract] OR randompod[Title/Abstract] OR randompower[Title/Abstract] OR randoms[Title/Abstract] OR randoms'[Title/Abstract] OR randomsample[Title/Abstract] OR randomsed[Title/Abstract] OR randomsource[Title/Abstract] OR randomwalk[Title/Abstract] OR randomwalker[Title/Abstract] OR randomwalksat[Title/Abstract] OR randomy[Title/Abstract] OR randomyl[Title/Abstract] OR randomyly[Title/Abstract] OR randomzed[Title/Abstract] OR randomzied[Title/Abstract] OR randomzing[Title/Abstract]) OR "random allocation "[MeSH Terms] OR "therapeutic use "[Subheading])

## Cholelithiasis en comorbiditeit

(("gallstones "[MeSH Terms] OR "gallstones "[All Fields] OR "cholelithiasis "[MeSH Terms] OR "cholelithiasis "[All Fields]) OR ("cholelithiasis "[MeSH Terms] OR "cholelithiasis "[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis "[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis "[All Fields]) OR ("choledocholithiasis "[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis "[All Fields])) AND (("child "[MeSH Terms] OR "child "[All Fields]) OR ("anemia, sickle cell "[MeSH Terms] OR ("anemia "[All Fields] AND "sickle "[All Fields] AND "cell "[All Fields]) OR "sickle cell anemia "[All Fields] OR ("sickle "[All Fields] AND "cell "[All Fields] AND "disease "[All Fields]) OR "sickle cell disease "[All Fields]) OR ("sickle cell anaemia "[All Fields] OR "anemia, sickle cell "[MeSH Terms] OR ("anemia "[All Fields] AND "sickle "[All Fields] AND "cell "[All Fields]) OR "sickle cell anemia "[All Fields] OR ("sickle "[All Fields] AND "cell "[All Fields] AND "anemia "[All Fields])) OR (sclerosing[All Fields] AND ("cholangitis "[MeSH Terms] OR "cholangitis "[All Fields])) OR ("obesity "[MeSH Terms] OR "obesity "[All Fields]) OR (bariatri[All Fields] OR bariatric[All Fields] OR bariatric/gi[All Fields] OR bariatric/metabolic[All Fields] OR bariatric'[All Fields] OR bariatric'[All Fields] OR bariatrica[All Fields] OR bariatrically[All Fields] OR bariatricas[All Fields] OR bariatriccenter[All Fields] OR bariatrician[All Fields] OR bariatricians[All Fields] OR bariatricka[All Fields] OR bariatricke[All Fields] OR bariatricko[All Fields] OR bariatrickou[All Fields] OR bariatrico[All Fields] OR bariatricrehab[All Fields] OR bariatics[All Fields] OR bariatics/economics[All Fields] OR bariatics/ethics[All Fields] OR bariatics/instrumentation[All Fields] OR

bariatrics/methods[All Fields] OR bariatrics/nursing[All Fields] OR bariatrics/psychology[All Fields] OR bariatrics/standards[All Fields] OR bariatrics/trends[All Fields] OR bariatricsurgery[All Fields] OR bariatrie[All Fields] OR bariatrique[All Fields] OR bariatrisch[All Fields] OR bariatrische[All Fields] OR bariatrischem[All Fields] OR bariatrischen[All Fields] OR bariatrischer[All Fields] OR bariatrisk[All Fields] OR barietry[All Fields] OR bariatrycznej[All Fields] OR bariatrycznych[All Fields]) OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields] OR ("thoracic surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "thoracic surgical procedures"[All Fields] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "thoracic surgery"[All Fields] OR "thoracic surgery"[MeSH Terms] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgery"[All Fields])) OR ("thoracic surgery"[MeSH Terms] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "thoracic surgery"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "cardiac surgery"[All Fields] OR "cardiac surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "cardiac surgical procedures"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]))) AND "humans"[MeSH Terms]

### **Cholelithiasis en criteria**

((("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "gallstone"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ((("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "symptoms"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "symptoms"[All Fields]) OR complaints[All Fields]) AND ((("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields] OR "criteria"[All Fields]) OR definition[All Fields]) OR ("consensus"[MeSH Terms] OR "consensus"[All Fields])))

### **Choledocholithiasis en cholangiografie**

(((((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) OR biliary[All Fields]) AND ((("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields] OR "stone"[All Fields]) OR ("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields]))) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND (intra-operative[All Fields] OR intraoperative[All Fields] OR operative[All Fields]) AND ("cholangiography"[MeSH Terms] OR "cholangiography"[All Fields])) AND ((sensitiv[Title/Abstract] OR sensitiva[Title/Abstract] OR sensitivation[Title/Abstract] OR sensitivdty[Title/Abstract] OR sensitive[Title/Abstract] OR sensitive/bbl[Title/Abstract] OR sensitive/r123[Title/Abstract] OR sensitive/80[Title/Abstract] OR sensitive/82[Title/Abstract] OR sensitive/accurate[Title/Abstract] OR sensitive/affordable[Title/Abstract] OR sensitive/allergic[Title/Abstract] OR sensitive/alpha[Title/Abstract] OR sensitive/atypical[Title/Abstract] OR sensitive/avirulent[Title/Abstract] OR sensitive/aware[Title/Abstract] OR sensitive/bafilomycin[Title/Abstract] OR sensitive/bbl[Title/Abstract] OR sensitive/ca[Title/Abstract] OR

sensitive/cei[Title/Abstract] OR sensitive/competent[Title/Abstract] OR  
sensitive/conformational[Title/Abstract] OR sensitive/critical[Title/Abstract] OR  
sensitive/dependent[Title/Abstract] OR sensitive/drug[Title/Abstract] OR sensitive/efficient[Title/Abstract]  
OR sensitive/estrogen[Title/Abstract] OR sensitive/feca[Title/Abstract] OR  
sensitive/foscarnet[Title/Abstract] OR sensitive/galanin[Title/Abstract] OR sensitive/gus[Title/Abstract] OR  
sensitive/hypersensitive/allergic[Title/Abstract] OR sensitive/ifenprodil[Title/Abstract] OR  
sensitive/insensitive[Title/Abstract] OR sensitive/intermediate[Title/Abstract] OR  
sensitive/intolerant[Title/Abstract] OR sensitive/isolated[Title/Abstract] OR sensitive/jr[Title/Abstract] OR  
sensitive/killer[Title/Abstract] OR sensitive/less[Title/Abstract] OR sensitive/magnesium[Title/Abstract] OR  
sensitive/mannose[Title/Abstract] OR sensitive/mcwii[Title/Abstract] OR sensitive/mdr[Title/Abstract] OR  
sensitive/more[Title/Abstract] OR sensitive/motor[Title/Abstract] OR sensitive/naive[Title/Abstract] OR  
sensitive/neutral[Title/Abstract] OR sensitive/normoglycemic[Title/Abstract] OR  
sensitive/organic[Title/Abstract] OR sensitive/perceptive[Title/Abstract] OR sensitive/ph[Title/Abstract]  
OR sensitive/phospholipase[Title/Abstract] OR sensitive/platinum[Title/Abstract] OR  
sensitive/r123[Title/Abstract] OR sensitive/rapp[Title/Abstract] OR sensitive/reactive[Title/Abstract] OR  
sensitive/recording[Title/Abstract] OR sensitive/reference[Title/Abstract] OR  
sensitive/reliable[Title/Abstract] OR sensitive/resistance[Title/Abstract] OR  
sensitive/resistant[Title/Abstract] OR sensitive/responsive[Title/Abstract] OR  
sensitive/robust[Title/Abstract] OR sensitive/s[Title/Abstract] OR sensitive/selective[Title/Abstract] OR  
sensitive/sensitive[Title/Abstract] OR sensitive/simple[Title/Abstract] OR sensitive/specific[Title/Abstract]  
OR sensitive/stable[Title/Abstract] OR sensitive/sterol[Title/Abstract] OR  
sensitive/supportive[Title/Abstract] OR sensitive/tan[Title/Abstract] OR sensitive/tartar[Title/Abstract] OR  
sensitive/temperature[Title/Abstract] OR sensitive/tolerant[Title/Abstract] OR  
sensitive/total[Title/Abstract] OR sensitive/untreated[Title/Abstract] OR sensitive/voltage[Title/Abstract]  
OR sensitive'[Title/Abstract] OR sensitive'/'atypical[Title/Abstract] OR sensitive"[Title/Abstract] OR  
sensitive's[Title/Abstract] OR sensitive1[Title/Abstract] OR sensitive2[Title/Abstract] OR  
sensitive2/weak[Title/Abstract] OR sensitive23[Title/Abstract] OR sensitive3[Title/Abstract] OR  
sensitive3a[Title/Abstract] OR sensitive4[Title/Abstract] OR sensitive5[Title/Abstract] OR  
sensitive51[Title/Abstract] OR sensitive52[Title/Abstract] OR sensitive81[Title/Abstract] OR  
sensitivebiochemical[Title/Abstract] OR sensitivebut[Title/Abstract] OR sensitived[Title/Abstract] OR  
sensitivehsd[Title/Abstract] OR sensitively[Title/Abstract] OR sensitively/effectively[Title/Abstract] OR  
sensitivem[Title/Abstract] OR sensitivemutants[Title/Abstract] OR sensitivemutations[Title/Abstract] OR  
sensitivend[Title/Abstract] OR sensitiveness[Title/Abstract] OR sensitiveness/resistance[Title/Abstract] OR  
sensitiver[Title/Abstract] OR sensitives[Title/Abstract] OR sensitives'[Title/Abstract] OR  
sensitivesensorial[Title/Abstract] OR sensitivelow[Title/Abstract] OR sensitivetest[Title/Abstract] OR  
sensitiveto[Title/Abstract] OR sensitivetovaluating[Title/Abstract] OR sensitivety[Title/Abstract] OR  
sensitivie[Title/Abstract] OR sensitivities[Title/Abstract] OR sensitiviity[Title/Abstract] OR  
sensitivily[Title/Abstract] OR sensitiviness[Title/Abstract] OR sensitiving[Title/Abstract] OR  
sensitivit[Title/Abstract] OR sensitivita[Title/Abstract] OR sensitivitat[Title/Abstract] OR

sensitivite[Title/Abstract] OR sensitivites[Title/Abstract] OR sensitivities[Title/Abstract] OR sensitivities/allergies[Title/Abstract] OR sensitivities/idiopathic[Title/Abstract] OR sensitivities/insensitivities[Title/Abstract] OR sensitivities/predictive[Title/Abstract] OR sensitivities/sex[Title/Abstract] OR sensitivities/specificities[Title/Abstract] OR sensitivities/specificities/accuracies[Title/Abstract] OR sensitivities/specificities/predictive[Title/Abstract] OR sensitivities'[Title/Abstract] OR sensitivitiness[Title/Abstract] OR sensitivitites[Title/Abstract] OR sensitivitities[Title/Abstract] OR sensitivitity[Title/Abstract] OR sensitivitive[Title/Abstract] OR sensitivitives[Title/Abstract] OR sensitivitiy[Title/Abstract] OR sensitivitty[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity/1[Title/Abstract] OR sensitivity/100[Title/Abstract] OR sensitivity/26[Title/Abstract] OR sensitivity/58[Title/Abstract] OR sensitivity/67[Title/Abstract] OR sensitivity/68[Title/Abstract] OR sensitivity/76[Title/Abstract] OR sensitivity/85[Title/Abstract] OR sensitivity/90[Title/Abstract] OR sensitivity/92[Title/Abstract] OR sensitivity/93[Title/Abstract] OR sensitivity/94[Title/Abstract] OR sensitivity/97[Title/Abstract] OR sensitivity/acceptability[Title/Abstract] OR sensitivity/accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity/accuracy/precision[Title/Abstract] OR sensitivity/action[Title/Abstract] OR sensitivity/affection[Title/Abstract] OR sensitivity/affinity[Title/Abstract] OR sensitivity/allergy[Title/Abstract] OR sensitivity/apoptosis[Title/Abstract] OR sensitivity/attachment[Title/Abstract] OR sensitivity/awareness[Title/Abstract] OR sensitivity/behavioral[Title/Abstract] OR sensitivity/biosynthesis[Title/Abstract] OR sensitivity/blockade[Title/Abstract] OR sensitivity/capacity[Title/Abstract] OR sensitivity/cell[Title/Abstract] OR sensitivity/centre[Title/Abstract] OR sensitivity/certainty[Title/Abstract] OR sensitivity/change[Title/Abstract] OR sensitivity/child[Title/Abstract] OR sensitivity/chromatin[Title/Abstract] OR sensitivity/chronic[Title/Abstract] OR sensitivity/compassion[Title/Abstract] OR sensitivity/competence[Title/Abstract] OR sensitivity/competency[Title/Abstract] OR sensitivity/cooperativity[Title/Abstract] OR sensitivity/delayed[Title/Abstract] OR sensitivity/density[Title/Abstract] OR sensitivity/detectability[Title/Abstract] OR sensitivity/diagnosticity[Title/Abstract] OR sensitivity/dr[Title/Abstract] OR sensitivity/drive[Title/Abstract] OR sensitivity/duration[Title/Abstract] OR sensitivity/dynamic[Title/Abstract] OR sensitivity/ec50[Title/Abstract] OR sensitivity/effect[Title/Abstract] OR sensitivity/elasticity[Title/Abstract] OR sensitivity/emotionality[Title/Abstract] OR sensitivity/error[Title/Abstract] OR sensitivity/expression[Title/Abstract] OR sensitivity/feasibility[Title/Abstract] OR sensitivity/film[Title/Abstract] OR sensitivity/fluorescence[Title/Abstract] OR sensitivity/food[Title/Abstract] OR sensitivity/generation[Title/Abstract] OR sensitivity/glucose[Title/Abstract] OR sensitivity/h[Title/Abstract] OR sensitivity/high[Title/Abstract] OR sensitivity/hostility[Title/Abstract] OR sensitivity/hypersensitive[Title/Abstract] OR sensitivity/idiopathic[Title/Abstract] OR sensitivity/input[Title/Abstract] OR sensitivity/insensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity/insulin[Title/Abstract] OR sensitivity/intolerance[Title/Abstract] OR sensitivity/ip[Title/Abstract] OR sensitivity/irlen[Title/Abstract] OR sensitivity/irritation[Title/Abstract] OR

sensitivity/isolation[Title/Abstract] OR sensitivity/line[Title/Abstract] OR  
sensitivity/linewidth[Title/Abstract] OR sensitivity/long[Title/Abstract] OR sensitivity/low[Title/Abstract]  
OR sensitivity/mean[Title/Abstract] OR sensitivity/negative[Title/Abstract] OR  
sensitivity/neurology[Title/Abstract] OR sensitivity/noise[Title/Abstract] OR  
sensitivity/normalcy[Title/Abstract] OR sensitivity/npv[Title/Abstract] OR sensitivity/pain[Title/Abstract]  
OR sensitivity/partial[Title/Abstract] OR sensitivity/patient[Title/Abstract] OR  
sensitivity/patterns[Title/Abstract] OR sensitivity/positive[Title/Abstract] OR sensitivity/ppv[Title/Abstract]  
OR sensitivity/ppv/npv/accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity/precision[Title/Abstract] OR  
sensitivity/predictive[Title/Abstract] OR sensitivity/preference[Title/Abstract] OR  
sensitivity/production[Title/Abstract] OR sensitivity/prognosis[Title/Abstract] OR  
sensitivity/quality[Title/Abstract] OR sensitivity/reactivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/recall[Title/Abstract] OR sensitivity/refractivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/refractoriness[Title/Abstract] OR sensitivity/reliability[Title/Abstract] OR  
sensitivity/reproducibility[Title/Abstract] OR sensitivity/resilience[Title/Abstract] OR  
sensitivity/resistance[Title/Abstract] OR sensitivity/resistancy[Title/Abstract] OR  
sensitivity/resolution[Title/Abstract] OR sensitivity/respect[Title/Abstract] OR  
sensitivity/response[Title/Abstract] OR sensitivity/responses[Title/Abstract] OR  
sensitivity/responsiveness[Title/Abstract] OR sensitivity/responsivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/robustness[Title/Abstract] OR sensitivity/sampling[Title/Abstract] OR  
sensitivity/scenario[Title/Abstract] OR sensitivity/secretion[Title/Abstract] OR  
sensitivity/selectivity[Title/Abstract] OR sensitivity/sensibility[Title/Abstract] OR  
sensitivity/serum[Title/Abstract] OR sensitivity/social[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificities[Title/Abstract] OR sensitivity specificity[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity/accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity specificity/and[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity/area[Title/Abstract] OR sensitivity specificity/auc[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity/negative[Title/Abstract] OR sensitivity specificity/overall[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity/positive[Title/Abstract] OR sensitivity specificity/ppv[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity/ppv/npv[Title/Abstract] OR sensitivity stability[Title/Abstract] OR  
sensitivity states[Title/Abstract] OR sensitivity subgroups[Title/Abstract] OR  
sensitivity susceptibility[Title/Abstract] OR sensitivity tanning[Title/Abstract] OR  
sensitivity time[Title/Abstract] OR sensitivity tolerance[Title/Abstract] OR  
sensitivity toxicity[Title/Abstract] OR sensitivity type[Title/Abstract] OR  
sensitivity uncertainty[Title/Abstract] OR sensitivity unit[Title/Abstract] OR  
sensitivity variance[Title/Abstract] OR sensitivity 'Title/Abstract] OR sensitivity comt[Title/Abstract] OR  
sensitivity's[Title/Abstract] OR sensitivity1[Title/Abstract] OR sensitivity28[Title/Abstract] OR  
sensitivity5[Title/Abstract] OR sensitivityand[Title/Abstract] OR sensitivitycalizationand[Title/Abstract] OR  
sensitivityfunction[Title/Abstract] OR sensitivityhits[Title/Abstract] OR  
sensitivityinconclusive[Title/Abstract] OR sensitivityincreased[Title/Abstract] OR  
sensitivitykij[Title/Abstract] OR sensitivityno[Title/Abstract] OR sensitivityof[Title/Abstract] OR

sensitivityspecificitypositive[Title/Abstract] OR sensitivitytesting[Title/Abstract] OR  
sensitivityto[Title/Abstract] OR sensitivityvery[Title/Abstract] OR sensitivityxstress[Title/Abstract] OR  
sensitivive[Title/Abstract] OR sensitiviy[Title/Abstract] OR sensitivization[Title/Abstract] OR  
sensitized[Title/Abstract] OR sensitivo[Title/Abstract] OR sensitivomotor[Title/Abstract] OR  
sensitivry[Title/Abstract] OR sensitvties[Title/Abstract] OR sensitvity[Title/Abstract] OR  
sensitvty[Title/Abstract] OR sensitivum[Title/Abstract] OR sensitivus[Title/Abstract] OR  
sensitivy[Title/Abstract] OR sensitivyt[Title/Abstract]) OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR  
(diagnos[Title/Abstract] OR diagnos's[Title/Abstract] OR diagnos1[Title/Abstract] OR  
diagnos1/spss[Title/Abstract] OR diagnosa[Title/Abstract] OR diagnosability[Title/Abstract] OR  
diagnosable[Title/Abstract] OR diagnosable'[Title/Abstract] OR diagnosably[Title/Abstract] OR  
diagnoscitur[Title/Abstract] OR diagnoscope[Title/Abstract] OR diagnoscopy[Title/Abstract] OR  
diagnose[Title/Abstract] OR diagnose/1[Title/Abstract] OR diagnose/assess[Title/Abstract] OR  
diagnose/classify[Title/Abstract] OR diagnose/counsel[Title/Abstract] OR diagnose/exclude[Title/Abstract]  
OR diagnose/localize[Title/Abstract] OR diagnose/predict[Title/Abstract] OR  
diagnose/treat[Title/Abstract] OR diagnose'[Title/Abstract] OR diagnose's[Title/Abstract] OR  
diagnose10[Title/Abstract] OR diagnosea[Title/Abstract] OR diagnoseable[Title/Abstract] OR  
diagnosed[Title/Abstract] OR diagnosed/controlled[Title/Abstract] OR diagnosed/culture[Title/Abstract]  
OR diagnosed/identified[Title/Abstract] OR diagnosed/managed[Title/Abstract] OR  
diagnosed/pretreated[Title/Abstract] OR diagnosed/receiving[Title/Abstract] OR  
diagnosed/recommended[Title/Abstract] OR diagnosed/refractory[Title/Abstract] OR  
diagnosed/registered[Title/Abstract] OR diagnosed/relapsed[Title/Abstract] OR  
diagnosed/reported[Title/Abstract] OR diagnosed/suggested[Title/Abstract] OR  
diagnosed/suspected[Title/Abstract] OR diagnosed/treated[Title/Abstract] OR  
diagnosed/uncontrolled[Title/Abstract] OR diagnosed/undiagnosed[Title/Abstract] OR  
diagnosed/untreated[Title/Abstract] OR diagnosed/year[Title/Abstract] OR diagnosed'[Title/Abstract] OR  
diagnosedbefore[Title/Abstract] OR diagnoseddd[Title/Abstract] OR diagnosedfrom[Title/Abstract] OR  
diagnosedwith[Title/Abstract] OR diagnosefinder[Title/Abstract] OR diagnosefor[Title/Abstract] OR  
diagnoseis[Title/Abstract] OR diagnoseit[Title/Abstract] OR diagnoselt[Title/Abstract] OR  
diagnosen[Title/Abstract] OR diagnosthesaurus[Title/Abstract] OR diagnoseof[Title/Abstract] OR  
diagnosepreoperatively[Title/Abstract] OR diagnoser[Title/Abstract] OR diagnosers[Title/Abstract] OR  
diagnoses[Title/Abstract] OR diagnoses/1[Title/Abstract] OR diagnoses/1,000[Title/Abstract] OR  
diagnoses/all[Title/Abstract] OR diagnoses/antenatally[Title/Abstract] OR  
diagnoses/avoided[Title/Abstract] OR diagnoses/biopsy[Title/Abstract] OR diagnoses/cat[Title/Abstract]  
OR diagnoses/characteristics[Title/Abstract] OR diagnoses/client[Title/Abstract] OR  
diagnoses/complications[Title/Abstract] OR diagnoses/conditions[Title/Abstract] OR  
diagnoses/cytologic[Title/Abstract] OR diagnoses/diagnosis[Title/Abstract] OR  
diagnoses/dog[Title/Abstract] OR diagnoses/events[Title/Abstract] OR  
diagnoses/indications[Title/Abstract] OR diagnoses/labels[Title/Abstract] OR  
diagnoses/management[Title/Abstract] OR diagnoses/needs[Title/Abstract] OR

diagnoses/number[Title/Abstract] OR diagnoses/outcomes[Title/Abstract] OR  
diagnoses/pathogenetic[Title/Abstract] OR diagnoses/patient[Title/Abstract] OR  
diagnoses/prescriptions[Title/Abstract] OR diagnoses/problems[Title/Abstract] OR  
diagnoses/procedures[Title/Abstract] OR diagnoses/subject[Title/Abstract] OR  
diagnoses/subtype[Title/Abstract] OR diagnoses/symptoms[Title/Abstract] OR  
diagnoses/therapeutics[Title/Abstract] OR diagnoses/treatment[Title/Abstract] OR  
diagnoses/year[Title/Abstract] OR diagnoses/yr[Title/Abstract] OR diagnoses'[Title/Abstract] OR  
diagnosesby[Title/Abstract] OR diagnosese[Title/Abstract] OR diagnosesess[Title/Abstract] OR  
diagnosesystem[Title/Abstract] OR diagnosi[Title/Abstract] OR diagnosisa[Title/Abstract] OR  
diagnosible[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosica[Title/Abstract] OR  
diagnostics[Title/Abstract] OR diagnosid[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR  
diagnosies[Title/Abstract] OR diagnosilic[Title/Abstract] OR diagnosin[Title/Abstract] OR  
diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosing/assessing[Title/Abstract] OR  
diagnosing/correcting[Title/Abstract] OR diagnosing/excluding[Title/Abstract] OR  
diagnosing/managing[Title/Abstract] OR diagnosing/monitoring[Title/Abstract] OR  
diagnosing/ruling[Title/Abstract] OR diagnosing/staging[Title/Abstract] OR  
diagnosing/treating[Title/Abstract] OR diagnosing'[Title/Abstract] OR diagnosingdelay[Title/Abstract] OR  
diagnosingpediatric[Title/Abstract] OR diagnosings[Title/Abstract] OR diagnosingsmall[Title/Abstract] OR  
diagnosingvcd[Title/Abstract] OR diagnosipothalumus[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR  
diagnosis/1[Title/Abstract] OR diagnosis/48[Title/Abstract] OR diagnosis/a[Title/Abstract] OR  
diagnosis/acr[Title/Abstract] OR diagnosis/aggression[Title/Abstract] OR  
diagnosis/antibiotic[Title/Abstract] OR diagnosis/application[Title/Abstract] OR  
diagnosis/ascertainment[Title/Abstract] OR diagnosis/assessment[Title/Abstract] OR  
diagnosis/assessment/monitoring[Title/Abstract] OR diagnosis/asthma[Title/Abstract] OR  
diagnosis/before[Title/Abstract] OR diagnosis/care[Title/Abstract] OR diagnosis/case[Title/Abstract] OR  
diagnosis/cause[Title/Abstract] OR diagnosis/classification[Title/Abstract] OR  
diagnosis/clinical[Title/Abstract] OR diagnosis/complaint[Title/Abstract] OR  
diagnosis/complex[Title/Abstract] OR diagnosis/condition[Title/Abstract] OR  
diagnosis/confirmation[Title/Abstract] OR diagnosis/consultation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/context[Title/Abstract] OR diagnosis/control[Title/Abstract] OR  
diagnosis/control/complications[Title/Abstract] OR diagnosis/counselling[Title/Abstract] OR  
diagnosis/cpt[Title/Abstract] OR diagnosis/cytologic[Title/Abstract] OR diagnosis/decision[Title/Abstract]  
OR diagnosis/definition[Title/Abstract] OR diagnosis/delict[Title/Abstract] OR  
diagnosis/detection[Title/Abstract] OR diagnosis/determination[Title/Abstract] OR  
diagnosis/development[Title/Abstract] OR diagnosis/development/research[Title/Abstract] OR  
diagnosis/diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosis/differential[Title/Abstract] OR  
diagnosis/dimension[Title/Abstract] OR diagnosis/direct[Title/Abstract] OR  
diagnosis/disease[Title/Abstract] OR diagnosis/early[Title/Abstract] OR diagnosis/effective[Title/Abstract]  
OR diagnosis/emergency[Title/Abstract] OR diagnosis/end[Title/Abstract] OR

diagnosis/entry[Title/Abstract] OR diagnosis/epidemiology/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/es[Title/Abstract] OR diagnosis/evaluation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/evaluation/prescription[Title/Abstract] OR diagnosis/event[Title/Abstract] OR  
diagnosis/exclude[Title/Abstract] OR diagnosis/exclusion[Title/Abstract] OR  
diagnosis/exploration[Title/Abstract] OR diagnosis/exposure[Title/Abstract] OR  
diagnosis/follow[Title/Abstract] OR diagnosis/functional[Title/Abstract] OR  
diagnosis/genetics[Title/Abstract] OR diagnosis/genetics/psychology[Title/Abstract] OR  
diagnosis/grade[Title/Abstract] OR diagnosis/grading[Title/Abstract] OR diagnosis/he/she[Title/Abstract]  
OR diagnosis/health[Title/Abstract] OR diagnosis/holistic[Title/Abstract] OR  
diagnosis/hospice[Title/Abstract] OR diagnosis/hospitalization[Title/Abstract] OR  
diagnosis/human[Title/Abstract] OR diagnosis/hypothesized[Title/Abstract] OR  
diagnosis/imaging[Title/Abstract] OR diagnosis/immunotherapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/inappropriate[Title/Abstract] OR diagnosis/index[Title/Abstract] OR  
diagnosis/indication[Title/Abstract] OR diagnosis/initial[Title/Abstract] OR  
diagnosis/initiation[Title/Abstract] OR diagnosis/insignificant[Title/Abstract] OR  
diagnosis/interpretation[Title/Abstract] OR diagnosis/intervention[Title/Abstract] OR  
diagnosis/intervention/outcome[Title/Abstract] OR diagnosis/interview[Title/Abstract] OR  
diagnosis/introduction[Title/Abstract] OR diagnosis/investigation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/investigations[Title/Abstract] OR diagnosis/laboratory[Title/Abstract] OR  
diagnosis/length[Title/Abstract] OR diagnosis/ltx[Title/Abstract] OR  
diagnosis/management[Title/Abstract] OR diagnosis/matching[Title/Abstract] OR  
diagnosis/medical[Title/Abstract] OR diagnosis/medication[Title/Abstract] OR  
diagnosis/metastasis[Title/Abstract] OR diagnosis/misdiagnosis[Title/Abstract] OR  
diagnosis/missed[Title/Abstract] OR diagnosis/molecular[Title/Abstract] OR  
diagnosis/monitoring[Title/Abstract] OR diagnosis/month[Title/Abstract] OR  
diagnosis/needs[Title/Abstract] OR diagnosis/normal[Title/Abstract] OR diagnosis/nuclear[Title/Abstract]  
OR diagnosis/number[Title/Abstract] OR diagnosis/nursing[Title/Abstract] OR  
diagnosis/operation[Title/Abstract] OR diagnosis/oral[Title/Abstract] OR  
diagnosis/orientation[Title/Abstract] OR diagnosis/outcome[Title/Abstract] OR  
diagnosis/patient[Title/Abstract] OR diagnosis/physical[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prediction[Title/Abstract] OR diagnosis/pregnancy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/preimplantation[Title/Abstract] OR diagnosis/prevention[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prevention/management[Title/Abstract] OR diagnosis/problem[Title/Abstract] OR  
diagnosis/procedural[Title/Abstract] OR diagnosis/procedure[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prognosis[Title/Abstract] OR diagnosis/prognosis/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prognostic[Title/Abstract] OR diagnosis/prognostics[Title/Abstract] OR  
diagnosis/pseudodiagnosis[Title/Abstract] OR diagnosis/recognition[Title/Abstract] OR  
diagnosis/recorded[Title/Abstract] OR diagnosis/recruitment[Title/Abstract] OR  
diagnosis/reference[Title/Abstract] OR diagnosis/referent[Title/Abstract] OR

diagnosis/referral[Title/Abstract] OR diagnosis/relapse[Title/Abstract] OR  
diagnosis/remediation[Title/Abstract] OR diagnosis/removal[Title/Abstract] OR  
diagnosis/reporting[Title/Abstract] OR diagnosis/research[Title/Abstract] OR  
diagnosis/resection[Title/Abstract] OR diagnosis/root[Title/Abstract] OR  
diagnosis/screening[Title/Abstract] OR diagnosis/selection[Title/Abstract] OR  
diagnosis/significant[Title/Abstract] OR diagnosis/stage[Title/Abstract] OR  
diagnosis/staging[Title/Abstract] OR diagnosis/study[Title/Abstract] OR  
diagnosis/surgeon's[Title/Abstract] OR diagnosis/surgery[Title/Abstract] OR  
diagnosis/surgical[Title/Abstract] OR diagnosis/surveillance[Title/Abstract] OR  
diagnosis/suspected[Title/Abstract] OR diagnosis/suspicion[Title/Abstract] OR  
diagnosis/symptom[Title/Abstract] OR diagnosis/symptoms[Title/Abstract] OR  
diagnosis/task[Title/Abstract] OR diagnosis/taxonomy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapeutics[Title/Abstract] OR diagnosis/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapy/prevention[Title/Abstract] OR diagnosis/therapy/referral[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapy/resistance[Title/Abstract] OR diagnosis/thrombolytic[Title/Abstract] OR  
diagnosis/total[Title/Abstract] OR diagnosis/transplantation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/treatment[Title/Abstract] OR diagnosis/treatment/education[Title/Abstract] OR  
diagnosis/triage[Title/Abstract] OR diagnosis/ugct[Title/Abstract] OR  
diagnosis/understanding[Title/Abstract] OR diagnosis/upper[Title/Abstract] OR  
diagnosis/urography[Title/Abstract] OR diagnosis/year[Title/Abstract] OR diagnosis'[Title/Abstract] OR  
diagnosis"[Title/Abstract] OR diagnosis's[Title/Abstract] OR diagnosis1[Title/Abstract] OR  
diagnosis6[Title/Abstract] OR diagnosisa[Title/Abstract] OR diagnosisan[Title/Abstract] OR  
diagnosisand[Title/Abstract] OR diagnosisbut[Title/Abstract] OR diagnosiscare[Title/Abstract] OR  
diagnosisdirectness[Title/Abstract] OR diagnosised[Title/Abstract] OR diagnosises[Title/Abstract] OR  
diagnosisf[Title/Abstract] OR diagnosisi[Title/Abstract] OR diagnosising[Title/Abstract] OR  
diagnosisjoint[Title/Abstract] OR diagnosisng[Title/Abstract] OR diagnosiso[Title/Abstract] OR  
diagnosisof[Title/Abstract] OR diagnosispostoperative[Title/Abstract] OR diagnosisrelated[Title/Abstract]  
OR diagnosisss[Title/Abstract] OR diagnosisssf[Title/Abstract] OR diagnosissspecific[Title/Abstract] OR  
diagnosisthe[Title/Abstract] OR diagnosisistic[Title/Abstract] OR diagnosissto[Title/Abstract] OR  
diagnosisuntypical[Title/Abstract] OR diagnosiswasn't[Title/Abstract] OR  
diagnosisxdrugxtime[Title/Abstract] OR diagnosisxgenotype[Title/Abstract] OR  
diagnosisxsessionxmec[Title/Abstract] OR diagnosisxtime[Title/Abstract] OR diagnosit[Title/Abstract] OR  
diagnositc[Title/Abstract] OR diagnosiscs[Title/Abstract] OR diagnosisic[Title/Abstract] OR  
diagnositicity[Title/Abstract] OR diagnosisics[Title/Abstract] OR diagnosisika[Title/Abstract] OR  
diagnositsc[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnosiskin[Title/Abstract] OR  
diagnosoft[Title/Abstract] OR diagnosisgenic[Title/Abstract] OR diagnosisos[Title/Abstract] OR  
diagnoss[Title/Abstract] OR diagnosisi[Title/Abstract] OR diagnosisng[Title/Abstract] OR  
diagnosisi[Title/Abstract] OR diagnost[Title/Abstract] OR diagnosisntant[Title/Abstract] OR  
diagnostc[Title/Abstract] OR diagnosisci[Title/Abstract] OR diagnosistec[Title/Abstract] OR

diagnosed[Title/Abstract] OR diagnostek[Title/Abstract] OR diagnostest[Title/Abstract] OR  
diagnosi[Title/Abstract] OR diagnosi1c[Title/Abstract] OR diagnostial[Title/Abstract] OR  
diagnostians[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnostic/33[Title/Abstract] OR  
diagnostic/ablation[Title/Abstract] OR diagnostic/adequate[Title/Abstract] OR  
diagnostic/analytical[Title/Abstract] OR diagnostic/antigenic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/assessment[Title/Abstract] OR diagnostic/average[Title/Abstract] OR  
diagnostic/benign[Title/Abstract] OR diagnostic/biochemical[Title/Abstract] OR  
diagnostic/biological[Title/Abstract] OR diagnostic/biomedical[Title/Abstract] OR  
diagnostic/cardiac[Title/Abstract] OR diagnostic/certifying[Title/Abstract] OR  
diagnostic/characterization[Title/Abstract] OR diagnostic/classification[Title/Abstract] OR  
diagnostic/clinical[Title/Abstract] OR diagnostic/clinical/therapeutic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/coding[Title/Abstract] OR diagnostic/complete[Title/Abstract] OR  
diagnostic/counseling[Title/Abstract] OR diagnostic/cpap[Title/Abstract] OR  
diagnostic/decision[Title/Abstract] OR diagnostic/demographic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/developmental[Title/Abstract] OR diagnostic/diagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/disease[Title/Abstract] OR diagnostic/early[Title/Abstract] OR  
diagnostic/etiology[Title/Abstract] OR diagnostic/evaluative[Title/Abstract] OR  
diagnostic/first[Title/Abstract] OR diagnostic/follow[Title/Abstract] OR  
diagnostic/formulation[Title/Abstract] OR diagnostic/genetic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/genetics[Title/Abstract] OR diagnostic/gps[Title/Abstract] OR  
diagnostic/imaging[Title/Abstract] OR diagnostic/inclusion[Title/Abstract] OR  
diagnostic/interpersonal/intrapsychic[Title/Abstract] OR diagnostic/interpretive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/intervention[Title/Abstract] OR diagnostic/interventional[Title/Abstract] OR  
diagnostic/interventions[Title/Abstract] OR diagnostic/invasive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/investigative[Title/Abstract] OR diagnostic/laboratory[Title/Abstract] OR  
diagnostic/management[Title/Abstract] OR diagnostic/measurement[Title/Abstract] OR  
diagnostic/monitoring[Title/Abstract] OR diagnostic/negative[Title/Abstract] OR  
diagnostic/new[Title/Abstract] OR diagnostic/nondiagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/nosological[Title/Abstract] OR diagnostic/operating[Title/Abstract] OR diagnostic/  
Title/Abstract OR diagnostic/pathogenic[Title/Abstract] OR diagnostic/pathologic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/patient[Title/Abstract] OR diagnostic/paucicellular[Title/Abstract] OR  
diagnostic/perfect[Title/Abstract] OR diagnostic/planning[Title/Abstract] OR  
diagnostic/practical[Title/Abstract] OR diagnostic/prediagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/predictive[Title/Abstract] OR diagnostic/prescriptive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/preventive[Title/Abstract] OR diagnostic/procedural[Title/Abstract] OR  
diagnostic/prognostic[Title/Abstract] OR diagnostic/prognostic/therapeutic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/pronostic[Title/Abstract] OR diagnostic/psychiatric[Title/Abstract] OR  
diagnostic/real[Title/Abstract] OR diagnostic/reference[Title/Abstract] OR  
diagnostic/rehabilitation[Title/Abstract] OR diagnostic/relapse[Title/Abstract] OR

diagnostic/relapsed[Title/Abstract] OR diagnostic/remedial[Title/Abstract] OR  
diagnostic/screening[Title/Abstract] OR diagnostic/sensititre[Title/Abstract] OR  
diagnostic/site[Title/Abstract] OR diagnostic/sociodemographic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/staging[Title/Abstract] OR diagnostic/structure[Title/Abstract] OR  
diagnostic/suggestive[Title/Abstract] OR diagnostic/superior[Title/Abstract] OR  
diagnostic/surgical[Title/Abstract] OR diagnostic/surveillance[Title/Abstract] OR  
diagnostic/symptomatic[Title/Abstract] OR diagnostic/syndromic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/therapeutic[Title/Abstract] OR diagnostic/therapeutic/prognostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/therapeutical[Title/Abstract] OR diagnostic/transplant[Title/Abstract] OR  
diagnostic/treatment[Title/Abstract] OR diagnostic'[Title/Abstract] OR diagnostic's[Title/Abstract] OR  
diagnostica[Title/Abstract] OR diagnosticable[Title/Abstract] OR diagnosticado[Title/Abstract] OR  
diagnosticados[Title/Abstract] OR diagnostical[Title/Abstract] OR  
diagnostical/therapeutical[Title/Abstract] OR diagnostical's[Title/Abstract] OR  
diagnostically[Title/Abstract] OR diagnostically/prognostically[Title/Abstract] OR  
diagnostically/therapeutically[Title/Abstract] OR diagnosticals[Title/Abstract] OR  
diagnosticand[Title/Abstract] OR diagnosticand/ OR Title/Abstract OR diagnosticans[Title/Abstract] OR  
diagnosticar[Title/Abstract] OR diagnosticas[Title/Abstract] OR diagnosticastago[Title/Abstract] OR  
diagnosticat[Title/Abstract] OR diagnosticate[Title/Abstract] OR diagnosticated[Title/Abstract] OR  
diagnosticating[Title/Abstract] OR diagnostication[Title/Abstract] OR diagnosticc[Title/Abstract] OR  
diagnosticdilemma[Title/Abstract] OR diagnostice[Title/Abstract] OR diagnosticced[Title/Abstract] OR  
diagnostics[Title/Abstract] OR diagnosticexperiment[Title/Abstract] OR diagnosticheskaia[Title/Abstract]  
OR diagnosticheskiye[Title/Abstract] OR diagnostic[i][Title/Abstract] OR diagnostician[Title/Abstract] OR  
diagnostician's[Title/Abstract] OR diagnosticians[Title/Abstract] OR diagnosticians'[Title/Abstract] OR  
diagnosticing[Title/Abstract] OR diagnosticis[Title/Abstract] OR diagnosticised[Title/Abstract] OR  
diagnosticities[Title/Abstract] OR diagnosticity[Title/Abstract] OR diagnosticity's[Title/Abstract] OR  
diagnosticizable[Title/Abstract] OR diagnosticized[Title/Abstract] OR diagnostick[Title/Abstract] OR  
diagnostickeho[Title/Abstract] OR diagnosticly[Title/Abstract] OR diagnosticmethods[Title/Abstract] OR  
diagnosticmorphology[Title/Abstract] OR diagnostico[Title/Abstract] OR  
diagnosticoinstrumental[Title/Abstract] OR diagnosticos[Title/Abstract] OR  
diagnosticosurgical[Title/Abstract] OR diagnosticotherapeutic[Title/Abstract] OR  
diagnosticpathology[Title/Abstract] OR diagnosticphenomenon[Title/Abstract] OR  
diagnosticprocedure[Title/Abstract] OR diagnostics[Title/Abstract] OR  
diagnostics/bionanotechnology[Title/Abstract] OR diagnostics/boehringer[Title/Abstract] OR  
diagnostics/centocor[Title/Abstract] OR diagnostics/detection[Title/Abstract] OR  
diagnostics/differential[Title/Abstract] OR diagnostics/elderly[Title/Abstract] OR  
diagnostics/genotyping[Title/Abstract] OR diagnostics/hitachi[Title/Abstract] OR  
diagnostics/imaging[Title/Abstract] OR diagnostics/intervet[Title/Abstract] OR  
diagnostics/monitoring[Title/Abstract] OR diagnostics/murex[Title/Abstract] OR  
diagnostics/prognostics[Title/Abstract] OR diagnostics/protein[Title/Abstract] OR

diagnostics/screening[Title/Abstract] OR diagnostics/therapeutics[Title/Abstract] OR  
diagnostics/treatment[Title/Abstract] OR diagnostics/vaccines[Title/Abstract] OR  
diagnostics'[Title/Abstract] OR diagnostics's[Title/Abstract] OR diagnostictests[Title/Abstract] OR  
diagnosticum[Title/Abstract] OR diagnosticum's[Title/Abstract] OR diagnosticums[Title/Abstract] OR  
diagnosticus[Title/Abstract] OR diagnosticwork[Title/Abstract] OR diagnostie[Title/Abstract] OR  
diagnostiek[Title/Abstract] OR diagnosties[Title/Abstract] OR diagnostification[Title/Abstract] OR  
diagnostified[Title/Abstract] OR diagnostig[Title/Abstract] OR diagnostiga[Title/Abstract] OR  
diagnostik[Title/Abstract] OR diagnostika[Title/Abstract] OR diagnostika'[Title/Abstract] OR  
diagnostikgeratehersteller[Title/Abstract] OR diagnostiki[Title/Abstract] OR  
diagnostikinstrument[Title/Abstract] OR diagnostikum[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR  
diagnostiqagnosis[Title/Abstract] OR diagnostique[Title/Abstract] OR diagnostiquee[Title/Abstract] OR  
diagnostiques[Title/Abstract] OR diagnostis[Title/Abstract] OR diagnostisch[Title/Abstract] OR  
diagnostische[Title/Abstract] OR diagnostischen[Title/Abstract] OR diagnostischer[Title/Abstract] OR  
diagnostisches[Title/Abstract] OR diagnostised[Title/Abstract] OR diagnostisis[Title/Abstract] OR  
diagnostized[Title/Abstract] OR diagnostiv[Title/Abstract] OR diagnostive[Title/Abstract] OR  
diagnostix[Title/Abstract] OR diagnostized[Title/Abstract] OR diagnostotube[Title/Abstract] OR  
diagnosticks[Title/Abstract] OR diagnostrix[Title/Abstract] OR diagnosttc[Title/Abstract] OR  
diagnosttrade[Title/Abstract] OR diagnostyce[Title/Abstract] OR diagnostyki[Title/Abstract] OR  
diagnosus[Title/Abstract] OR diagnosty[Title/Abstract] OR diagnostys[Title/Abstract] OR  
diagnoszed[Title/Abstract]) OR "diagnosis"[MeSH Terms:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp]  
OR diagnostic equipment/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/economics[MeSH:noexp]  
OR diagnostic equipment/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/history[MeSH:noexp] OR  
diagnostic equipment/microbiology[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/standards[MeSH:noexp] OR  
diagnostic equipment/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/utilization[MeSH:noexp] OR  
diagnostic equipment/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/history[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/instrumentation[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/methods[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/mortality[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/nursing[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/psychology[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/contraindications[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/education[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/history[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/instrumentation[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/methods[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/mortality[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/nursing[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/psychology[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic  
imaging/utilization[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic

services[MeSH:noexp] OR diagnostic services/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic services/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic services/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic services/history[MeSH:noexp] OR diagnostic services/manpower[MeSH:noexp] OR diagnostic services/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic services/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic services/utilization[MeSH:noexp]) OR "diagnosis, differential"[MeSH Terms:noexp] OR "diagnosis" [Subheading:noexp]) AND "humans"[MeSH Terms]

### **Choledocholithiasis therapie choledochotomy**

(((((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) OR biliary[All Fields]) AND (("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields] OR "stone"[All Fields]) OR ("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields]))) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND (((("laparoscopy"[MeSH Terms] OR "laparoscopy"[All Fields] OR "laparoscopic"[All Fields]) AND (((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) AND exploration[All Fields]) OR choledochotomy[All Fields]))) AND (((("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("therapy" [Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR (random[Title/Abstract] OR random/aleatory[Title/Abstract] OR random/aligned[Title/Abstract] OR random/and[Title/Abstract] OR random/arm[Title/Abstract] OR random/basal[Title/Abstract] OR random/blind[Title/Abstract] OR random/block[Title/Abstract] OR random/blocked[Title/Abstract] OR random/cdp[Title/Abstract] OR random/clustered[Title/Abstract] OR random/combinatorial[Title/Abstract] OR random/double[Title/Abstract] OR random/ethanol[Title/Abstract] OR random/extended[Title/Abstract] OR random/fixed[Title/Abstract] OR random/half[Title/Abstract] OR random/irrelevant[Title/Abstract] OR random/linkage[Title/Abstract] OR random/matched[Title/Abstract] OR random/mixed[Title/Abstract] OR random/nonrandom[Title/Abstract] OR random/orthogonal[Title/Abstract] OR random/random[Title/Abstract] OR random/representative[Title/Abstract] OR random/systematic[Title/Abstract] OR random/turns[Title/Abstract] OR random'[Title/Abstract] OR random1[Title/Abstract] OR random1y[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomaly[Title/Abstract] OR randomamplified[Title/Abstract] OR randoman[Title/Abstract] OR randomand[Title/Abstract] OR randomate[Title/Abstract] OR randombalance[Title/Abstract] OR randombred[Title/Abstract] OR randombreds[Title/Abstract] OR randomcoil[Title/Abstract] OR randomdigit[Title/Abstract] OR randomdot[Title/Abstract] OR randome[Title/Abstract] OR randomed[Title/Abstract] OR randomeffects[Title/Abstract] OR randomely[Title/Abstract] OR randomer[Title/Abstract] OR randomezed[Title/Abstract] OR randomforest[Title/Abstract] OR randomfrog[Title/Abstract] OR randomi[Title/Abstract] OR randomiazed[Title/Abstract] OR randomic[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomically[Title/Abstract] OR randomicaly[Title/Abstract] OR randomiced[Title/Abstract] OR randomicity[Title/Abstract] OR randomied[Title/Abstract] OR

randomized[Title/Abstract] OR randomil[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR  
randomin[Title/Abstract] OR randomined[Title/Abstract] OR randomingly[Title/Abstract] OR  
randominization[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomirrespective[Title/Abstract] OR  
randomis[Title/Abstract] OR randomisation[Title/Abstract] OR randomisation'[Title/Abstract] OR  
randomisations[Title/Abstract] OR randomisationsecondary[Title/Abstract] OR randomisd[Title/Abstract]  
OR randomise[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomised/controlled[Title/Abstract]  
OR randomised/crossover[Title/Abstract] OR randomised/eligible[Title/Abstract] OR  
randomised/observational[Title/Abstract] OR randomised'[Title/Abstract] OR  
randomisedrandomised[Title/Abstract] OR randomisee[Title/Abstract] OR randomisees[Title/Abstract] OR  
randomisely[Title/Abstract] OR randomises[Title/Abstract] OR randomisiert[Title/Abstract] OR  
randomisierte[Title/Abstract] OR randomisierung[Title/Abstract] OR randomising[Title/Abstract] OR  
randomisly[Title/Abstract] OR randomiz[Title/Abstract] OR randomizable[Title/Abstract] OR  
randomizadely[Title/Abstract] OR randomizado[Title/Abstract] OR randomizaion[Title/Abstract] OR  
randomization[Title/Abstract] OR randomization/allocation[Title/Abstract] OR  
randomization/baseline[Title/Abstract] OR randomization/blinding[Title/Abstract] OR  
randomization/diversification[Title/Abstract] OR randomization/matching[Title/Abstract] OR  
randomization/nonspecificity[Title/Abstract] OR randomization/permuation[Title/Abstract] OR  
randomization/registration[Title/Abstract] OR randomization/selection[Title/Abstract] OR  
randomization/stabilization[Title/Abstract] OR randomization/start[Title/Abstract] OR  
randomization'[Title/Abstract] OR randomizationin[Title/Abstract] OR randomizations[Title/Abstract] OR  
randomizationstudies[Title/Abstract] OR randomizd[Title/Abstract] OR randomize[Title/Abstract] OR  
randomized[Title/Abstract] OR randomized/15[Title/Abstract] OR randomized/455[Title/Abstract] OR  
randomized/58[Title/Abstract] OR randomized/blind[Title/Abstract] OR  
randomized/blinded[Title/Abstract] OR randomized/controlled[Title/Abstract] OR  
randomized/counterbalanced[Title/Abstract] OR randomized/nonrandomized[Title/Abstract] OR  
randomized/organized[Title/Abstract] OR randomized/prospective[Title/Abstract] OR  
randomized/quasirandomized[Title/Abstract] OR randomized/randomized[Title/Abstract] OR  
randomized/registry[Title/Abstract] OR randomized/screened[Title/Abstract] OR  
randomized/stratified[Title/Abstract] OR randomized'[Title/Abstract] OR randomized150[Title/Abstract]  
OR randomizedcrossover[Title/Abstract] OR randomizedduring[Title/Abstract] OR  
randomizedly[Title/Abstract] OR randomizedphase[Title/Abstract] OR randomizedto[Title/Abstract] OR  
randomizedtrial[Title/Abstract] OR randomizely[Title/Abstract] OR randomizer[Title/Abstract] OR  
randomizer'[Title/Abstract] OR randomizes[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR  
randomizing[Title/Abstract] OR randomizing'[Title/Abstract] OR randomizingly[Title/Abstract] OR  
randomizzati[Title/Abstract] OR randomjungle[Title/Abstract] OR randoml[Title/Abstract] OR  
randomlike[Title/Abstract] OR randomll[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR  
randomly/linearly[Title/Abstract] OR randomly'[Title/Abstract] OR randomlyassigned[Title/Abstract] OR  
randomlyselected[Title/Abstract] OR randomlyuniformly[Title/Abstract] OR randommess[Title/Abstract]  
OR randommethacrylic[Title/Abstract] OR randommized[Title/Abstract] OR

randommobility[Title/Abstract] OR randomnes[Title/Abstract] OR randomness[Title/Abstract] OR randomness'[Title/Abstract] OR randomnesses[Title/Abstract] OR randomnicity[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomomized[Title/Abstract] OR randompf[Title/Abstract] OR randompod[Title/Abstract] OR randompower[Title/Abstract] OR randoms[Title/Abstract] OR randoms'[Title/Abstract] OR randomsample[Title/Abstract] OR randomsed[Title/Abstract] OR randomsource[Title/Abstract] OR randomwalk[Title/Abstract] OR randomwalker[Title/Abstract] OR randomwalksat[Title/Abstract] OR randomy[Title/Abstract] OR randomyl[Title/Abstract] OR randomlyly[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomzied[Title/Abstract] OR randomzing[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[Subheading])

## Cholelithiasis en ESWL

((("lithotripsy "[MeSH Terms] OR "lithotripsy "[All Fields] OR eswl[All Fields]) AND ((gallstones "[MeSH Terms] OR "gallstones "[All Fields] OR "gallstone "[All Fields]) OR ("cholelithiasis "[MeSH Terms] OR "cholelithiasis "[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis "[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis "[All Fields]) OR ((choledocholithiasis "[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis "[All Fields]) OR ((common bile duct "[MeSH Terms] OR ("common "[All Fields] AND "bile "[All Fields] AND "duct "[All Fields]) OR "common bile duct "[All Fields] AND stones[All Fields]))) AND ((therapy "[Subheading] OR "therapy "[All Fields] OR "therapeutics "[MeSH Terms] OR "therapeutics "[All Fields] OR ("therapy "[Subheading] OR "therapy "[All Fields] OR "therapy "[All Fields] OR "treatment "[All Fields] OR "therapeutics "[MeSH Terms] OR "therapeutics "[All Fields]))) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

## Afwachten na eerste aanval

((first[All Fields] OR primary[All Fields]) AND (attack[All Fields] OR episode[All Fields] OR ("menstruation "[MeSH Terms] OR "menstruation "[All Fields] OR "period "[All Fields]))) AND ((gallstones "[MeSH Terms] OR "gallstones "[All Fields] OR "gallstone "[All Fields]) OR ("cholelithiasis "[MeSH Terms] OR "cholelithiasis "[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis "[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis "[All Fields]) AND ("cholecystectomy "[MeSH Terms] OR "cholecystectomy "[All Fields]) AND ((observation "[MeSH Terms] OR "observation "[All Fields]) OR conservative[All Fields]))

## Medicatie cholelithiasis

((("bile acids and salts "[MeSH Terms] OR ("bile "[All Fields] AND "acids "[All Fields] AND "salts "[All Fields]) OR "bile acids and salts "[All Fields] OR ("bile "[All Fields] AND "acid "[All Fields]) OR "bile acid "[All Fields]) AND ("therapy "[Subheading] OR "therapy "[All Fields] OR "therapeutics "[MeSH Terms] OR "therapeutics "[All Fields])) OR ("Behav Anal Today "[Journal] OR "bat "[All Fields]) OR ("ursodeoxycholic acid "[MeSH Terms] OR ("ursodeoxycholic "[All Fields] AND "acid "[All Fields]) OR "ursodeoxycholic acid "[All Fields])) AND ((gallstones "[MeSH Terms] OR "gallstones "[All Fields] OR "gallstone "[All Fields]) OR ("cholelithiasis "[MeSH Terms] OR "cholelithiasis "[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis "[MeSH Terms] OR

"cholecystolithiasis"[All Fields] OR (("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields]) OR ("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields] AND stones[All Fields]))) AND (("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

## Diagnose symptomatische galstenen (choledocholithiasis) gecompliceerd

Deze module is opgedeeld in submodules.

### Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 15-02-2016

Laatst geautoriseerd : 15-02-2016

De NVvH is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

### Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Geautoriseerd door:

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

### Algemene gegevens

De eerste herziening van de richtlijn: onderzoek en behandeling van galstenen is ontwikkeld onder auspiciën van de commissie kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, in samenwerking met de Orde van Medisch Specialisten.

### Doel en doelgroep

#### Doel

De richtlijn beoogt een rationale in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste vorhanden bewijs in de literatuur.

#### Doelgroep

Chirurgen, maag-darm leverartsen en radiologen.

### Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2014 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met galstenen te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemanageerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende een jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.  
De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Drs E de Boer
- Dr D Boerma
- Dr KJ van Erpecum
- Dr Ir JJ Hermans
- Drs MP Lamberts
- Dr EAJ Rauws
- Dr JMJ Schreinemakers
- Prof Dr CJHM van Laarhoven MSc, voorzitter

## Belangenverklaringen

### Belangenverklaringen

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstengeling" is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met evt. belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
D. Boerma	Chirurg	geen	geen	Geen actie
J. Schreinemakers	Chirurg	geen	geen	Geen actie
E. de Boer	Radioloog	geen	geen	Geen actie
Dr. E.A.J. Rauws	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
J.J. Hermans	Radioloog	geen	geen	Geen actie
M.P. Lamberts	Arts in opleiding tot MDL-arts	geen	geen	Geen actie
Dr. K.J. van Erpecum	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
CJHM van Laarhoven	Afdelingshoofd heelkunde	Lid raad van toezicht MC Haaglanden	Lid Europese richtlijn onderzoek en behandeling van galstenen, Secure trial galstenen (ZonMW)	Geen actie

## Methode ontwikkeling

Evidence based

## Werkwijze

De richtlijn beoogt een rationele in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste voorhanden bewijs in de literatuur. Hiertoe zijn strikte 'Evidence Based Medicine' technieken gebruikt zoals terug te lezen in de "ter verantwoording" (Appendix A). Gebruik

werd gemaakt van korte klinische vraagstellingen met antwoorden gebaseerd op literatuur die gerangschikt is op 'level of evidence'. Hieraan werden aanbevelingen verbonden die eveneens ingedeeld zijn naar niveau. Van alle gebruikte literatuur werden, geordend naar hoofdstuk en vraagstelling, in bewijsklasse tabellen de studie karakteristieken en belangrijkste uitkomstmatten gepresenteerd als naslag. De richtlijn werd getoetst en becommentarieerd door een landelijk panel van experts.

De commissie heeft gezamenlijk een aantal vragen over galsteenlijden geformuleerd. Aan de hand van deze vragen zijn zoekstrategieën opgesteld, gebruikmakend van vrije tekst woorden met synoniemen en MeSH-terminen. Er werd gezocht in Pubmed. De zoekvragen in Pubmed werden elke maand automatisch herhaald zodat nieuwe artikelen tot en met oktober 2014 zijn gebruikt. Als de zoekvraag meer dan duizend titels opleverde, werd de vraag versmald. De selectie op titelniveau werd verricht door 1 persoon. De geselecteerde titels werden vanuit de verschillende databases getransporteerd naar Endnote. Na verwijdering van dubbele titels bleef een database van 1560 artikelen over. Van deze artikelen zijn de abstracts beoordeeld door dezelfde persoon. Selectie werd bepaald door de kwaliteit van de aanwezige literatuur (level of evidence). Bij twijfel werd het betreffende artikel geselecteerd. Vervolgens werden de geselecteerde artikelen per onderwerp beoordeeld op level of evidence in groepen van 3 commissieleden. Bij de geselecteerde artikelen werden de referenties nagekken.

## Zoekverantwoording

### Recurrence

((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) OR biliary[All Fields]) AND ((("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields] OR "stone"[All Fields]) OR ("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields]))) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields]) AND ("cholecystectomy"[MeSH Terms] OR "cholecystectomy"[All Fields])) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR (random[Title/Abstract] OR random/aleatory[Title/Abstract] OR random/aligned[Title/Abstract] OR random/and[Title/Abstract] OR random/arm[Title/Abstract] OR random/basal[Title/Abstract] OR random/blind[Title/Abstract] OR random/block[Title/Abstract] OR random/blocked[Title/Abstract] OR random/cdp[Title/Abstract] OR random/clustered[Title/Abstract] OR random/combinatorial[Title/Abstract] OR random/double[Title/Abstract] OR random/ethanol[Title/Abstract] OR random/extended[Title/Abstract] OR random/fixed[Title/Abstract] OR random/half[Title/Abstract] OR random/irrelevant[Title/Abstract] OR random/linkage[Title/Abstract] OR random/matched[Title/Abstract] OR random/mixed[Title/Abstract] OR random/nonrandom[Title/Abstract] OR random/orthogonal[Title/Abstract] OR random/random[Title/Abstract] OR random/representative[Title/Abstract] OR random/systematic[Title/Abstract] OR random/turns[Title/Abstract] OR random'[Title/Abstract] OR random1[Title/Abstract] OR random1y[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomaly[Title/Abstract] OR randomamplified[Title/Abstract] OR randoman[Title/Abstract] OR randomand[Title/Abstract] OR

randomate[Title/Abstract] OR randombalance[Title/Abstract] OR randombred[Title/Abstract] OR  
randombreds[Title/Abstract] OR randomcoil[Title/Abstract] OR randomdigit[Title/Abstract] OR  
randomdot[Title/Abstract] OR randome[Title/Abstract] OR randomed[Title/Abstract] OR  
randomeffects[Title/Abstract] OR randomely[Title/Abstract] OR randomer[Title/Abstract] OR  
randomezed[Title/Abstract] OR randomforest[Title/Abstract] OR randomfrog[Title/Abstract] OR  
randomi[Title/Abstract] OR randomiazed[Title/Abstract] OR randomic[Title/Abstract] OR  
randomically[Title/Abstract] OR randomicaly[Title/Abstract] OR randomiced[Title/Abstract] OR  
randomicity[Title/Abstract] OR randomied[Title/Abstract] OR randomifzed[Title/Abstract] OR  
randomil[Title/Abstract] OR randomily[Title/Abstract] OR randomin[Title/Abstract] OR  
randomined[Title/Abstract] OR randomingly[Title/Abstract] OR randominization[Title/Abstract] OR  
randominized[Title/Abstract] OR randomirrespective[Title/Abstract] OR randomis[Title/Abstract] OR  
randomisation[Title/Abstract] OR randomisation'[Title/Abstract] OR randomisations[Title/Abstract] OR  
randomisationsecondary[Title/Abstract] OR randomisd[Title/Abstract] OR randomise[Title/Abstract] OR  
randomised[Title/Abstract] OR randomised/controlled[Title/Abstract] OR  
randomised/crossover[Title/Abstract] OR randomised/eligible[Title/Abstract] OR  
randomised/observational[Title/Abstract] OR randomised'[Title/Abstract] OR  
randomisedrandomised[Title/Abstract] OR randomisee[Title/Abstract] OR randomisees[Title/Abstract] OR  
randomisely[Title/Abstract] OR randomises[Title/Abstract] OR randomisiert[Title/Abstract] OR  
randomisierte[Title/Abstract] OR randomisierung[Title/Abstract] OR randomising[Title/Abstract] OR  
randomisly[Title/Abstract] OR randomiz[Title/Abstract] OR randomizable[Title/Abstract] OR  
randomizadely[Title/Abstract] OR randomizado[Title/Abstract] OR randomizaion[Title/Abstract] OR  
randomization[Title/Abstract] OR randomization/allocation[Title/Abstract] OR  
randomization/baseline[Title/Abstract] OR randomization/blinding[Title/Abstract] OR  
randomization/diversification[Title/Abstract] OR randomization/matching[Title/Abstract] OR  
randomization/nonspecificity[Title/Abstract] OR randomization/permutation[Title/Abstract] OR  
randomization/registration[Title/Abstract] OR randomization/selection[Title/Abstract] OR  
randomization/stabilization[Title/Abstract] OR randomization/start[Title/Abstract] OR  
randomization'[Title/Abstract] OR randomizationin[Title/Abstract] OR randomizations[Title/Abstract] OR  
randomizationstudies[Title/Abstract] OR randomizd[Title/Abstract] OR randomize[Title/Abstract] OR  
randomized[Title/Abstract] OR randomized/15[Title/Abstract] OR randomized/455[Title/Abstract] OR  
randomized/58[Title/Abstract] OR randomized/blind[Title/Abstract] OR  
randomized/blinded[Title/Abstract] OR randomized/controlled[Title/Abstract] OR  
randomized/counterbalanced[Title/Abstract] OR randomized/nonrandomized[Title/Abstract] OR  
randomized/organized[Title/Abstract] OR randomized/prospective[Title/Abstract] OR  
randomized/quasirandomized[Title/Abstract] OR randomized/randomized[Title/Abstract] OR  
randomized/registry[Title/Abstract] OR randomized/screened[Title/Abstract] OR  
randomized/stratified[Title/Abstract] OR randomized'[Title/Abstract] OR randomized150[Title/Abstract]  
OR randomizedcrossover[Title/Abstract] OR randomizedduring[Title/Abstract] OR  
randomizedly[Title/Abstract] OR randomizedphase[Title/Abstract] OR randomizedto[Title/Abstract] OR

randomizedtrial[Title/Abstract] OR randomizely[Title/Abstract] OR randomizer[Title/Abstract] OR randomizer'[Title/Abstract] OR randomizes[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomizing[Title/Abstract] OR randomizing'[Title/Abstract] OR randomizingly[Title/Abstract] OR randomizzati[Title/Abstract] OR randomjungle[Title/Abstract] OR randoml[Title/Abstract] OR randomlike[Title/Abstract] OR randomlly[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomly/linearly[Title/Abstract] OR randomly'[Title/Abstract] OR randomlyassigned[Title/Abstract] OR randomlyselected[Title/Abstract] OR randomlyuniformly[Title/Abstract] OR randommess[Title/Abstract] OR randommethacrylic[Title/Abstract] OR randommized[Title/Abstract] OR randommobility[Title/Abstract] OR randomnes[Title/Abstract] OR randomness[Title/Abstract] OR randomness'[Title/Abstract] OR randomnesses[Title/Abstract] OR randomnicity[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomnly[Title/Abstract] OR randomomized[Title/Abstract] OR randompf[Title/Abstract] OR randompod[Title/Abstract] OR randompower[Title/Abstract] OR randoms[Title/Abstract] OR randoms'[Title/Abstract] OR randomsample[Title/Abstract] OR randomsed[Title/Abstract] OR randomsource[Title/Abstract] OR randomwalk[Title/Abstract] OR randomwalker[Title/Abstract] OR randomwalksat[Title/Abstract] OR randomy[Title/Abstract] OR randomyl[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomzed[Title/Abstract] OR randomzied[Title/Abstract] OR randomzing[Title/Abstract]) OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[Subheading])

## Cholelithiasis en comorbiditeit

((gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ((child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields]) OR ("anemia, sickle cell"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "sickle"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "sickle cell anemia"[All Fields] OR ("sickle"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "sickle cell disease"[All Fields]) OR ("sickle cell anaemia"[All Fields] OR "anemia, sickle cell"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "sickle"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "sickle cell anemia"[All Fields] OR ("sickle"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "anemia"[All Fields])) OR (sclerosing[All Fields] AND ("cholangitis"[MeSH Terms] OR "cholangitis"[All Fields])) OR ("obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields]) OR (bariatri[All Fields] OR bariatriac[All Fields] OR bariatric[All Fields] OR bariatric/gi[All Fields] OR bariatric/metabolic[All Fields] OR bariatric'[All Fields] OR bariatric'[All Fields] OR bariatrica[All Fields] OR bariatrically[All Fields] OR bariatricas[All Fields] OR bariatriccenter[All Fields] OR bariatrician[All Fields] OR bariatricians[All Fields] OR bariatricka[All Fields] OR bariatricke[All Fields] OR bariatricko[All Fields] OR bariatrickou[All Fields] OR bariatrico[All Fields] OR bariatricrehab[All Fields] OR bariatrics[All Fields] OR bariatrics/economics[All Fields] OR bariatrics/ethics[All Fields] OR bariatrics/instrumentation[All Fields] OR bariatrics/methods[All Fields] OR bariatrics/nursing[All Fields] OR bariatrics/psychology[All Fields] OR bariatrics/standards[All Fields] OR bariatrics/trends[All Fields] OR bariatricsurgery[All Fields] OR bariatrie[All Fields] OR bariatrique[All Fields] OR bariatrisch[All Fields] OR bariatrische[All Fields] OR

bariatrischem[All Fields] OR bariatrischen[All Fields] OR bariatrischer[All Fields] OR bariatrisk[All Fields] OR barietry[All Fields] OR barietrycznej[All Fields] OR barietrycznych[All Fields] OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields]) OR ("thoracic surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "thoracic surgical procedures"[All Fields] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "thoracic surgery"[All Fields] OR "thoracic surgery"[MeSH Terms] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgery"[All Fields])) OR ("thoracic surgery"[MeSH Terms] OR ("thoracic"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "thoracic surgery"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "cardiac surgery"[All Fields] OR "cardiac surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "cardiac surgical procedures"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]))) AND "humans"[MeSH Terms]

### **Cholelithiasis en criteria**

((("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "gallstone"[All Fields]) OR ("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields]) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ((("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "symptoms"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "symptoms"[All Fields]) OR complaints[All Fields]) AND ((("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields] OR "criteria"[All Fields]) OR definition[All Fields] OR ("consensus"[MeSH Terms] OR "consensus"[All Fields])))

### **Choledocholithiasis en cholangiografie**

(((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) OR biliary[All Fields]) AND ((("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields] OR "stone"[All Fields]) OR ("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields]))) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND (intra-operative[All Fields] OR intraoperative[All Fields] OR operative[All Fields]) AND ("cholangiography"[MeSH Terms] OR "cholangiography"[All Fields]) AND ((sensitiv[Title/Abstract] OR sensitiva[Title/Abstract] OR sensitivation[Title/Abstract] OR sensitivdty[Title/Abstract] OR sensitive[Title/Abstract] OR sensitive/'bbl[Title/Abstract] OR sensitive/'r123[Title/Abstract] OR sensitive/80[Title/Abstract] OR sensitive/82[Title/Abstract] OR sensitive/accurate[Title/Abstract] OR sensitive/affordable[Title/Abstract] OR sensitive/allergic[Title/Abstract] OR sensitive/alpha[Title/Abstract] OR sensitive/atypical[Title/Abstract] OR sensitive/avirulent[Title/Abstract] OR sensitive/aware[Title/Abstract] OR sensitive/bafilomycin[Title/Abstract] OR sensitive/bbl[Title/Abstract] OR sensitive/ca[Title/Abstract] OR sensitive/cei[Title/Abstract] OR sensitive/competent[Title/Abstract] OR sensitive/conformational[Title/Abstract] OR sensitive/critical[Title/Abstract] OR sensitive/dependent[Title/Abstract] OR sensitive/drug[Title/Abstract] OR sensitive/efficient[Title/Abstract]

OR sensitive/estrogen[Title/Abstract] OR sensitive/feca[Title/Abstract] OR  
sensitive/foscarnet[Title/Abstract] OR sensitive/galanin[Title/Abstract] OR sensitive/gus[Title/Abstract] OR  
sensitive/hypersensitive/allergic[Title/Abstract] OR sensitive/ifenprodil[Title/Abstract] OR  
sensitive/insensitive[Title/Abstract] OR sensitive/intermediate[Title/Abstract] OR  
sensitive/intolerant[Title/Abstract] OR sensitive/isolated[Title/Abstract] OR sensitive/jr[Title/Abstract] OR  
sensitive/killer[Title/Abstract] OR sensitive/less[Title/Abstract] OR sensitive/magnesium[Title/Abstract] OR  
sensitive/mannose[Title/Abstract] OR sensitive/mcwii[Title/Abstract] OR sensitive/mdr[Title/Abstract] OR  
sensitive/more[Title/Abstract] OR sensitive/motor[Title/Abstract] OR sensitive/naive[Title/Abstract] OR  
sensitive/neutral[Title/Abstract] OR sensitive/normoglycemic[Title/Abstract] OR  
sensitive/organic[Title/Abstract] OR sensitive/perceptive[Title/Abstract] OR sensitive/ph[Title/Abstract]  
OR sensitive/phospholipase[Title/Abstract] OR sensitive/platinum[Title/Abstract] OR  
sensitive/r123[Title/Abstract] OR sensitive/rapp[Title/Abstract] OR sensitive/reactive[Title/Abstract] OR  
sensitive/recording[Title/Abstract] OR sensitive/reference[Title/Abstract] OR  
sensitive/reliable[Title/Abstract] OR sensitive/resistance[Title/Abstract] OR  
sensitive/resistant[Title/Abstract] OR sensitive/responsive[Title/Abstract] OR  
sensitive/robust[Title/Abstract] OR sensitive/s[Title/Abstract] OR sensitive/selective[Title/Abstract] OR  
sensitive/sensitive[Title/Abstract] OR sensitive/simple[Title/Abstract] OR sensitive/specific[Title/Abstract]  
OR sensitive/stable[Title/Abstract] OR sensitive/sterol[Title/Abstract] OR  
sensitive/supportive[Title/Abstract] OR sensitive/tan[Title/Abstract] OR sensitive/tartar[Title/Abstract] OR  
sensitive/temperature[Title/Abstract] OR sensitive/tolerant[Title/Abstract] OR  
sensitive/total[Title/Abstract] OR sensitive/untreated[Title/Abstract] OR sensitive/voltage[Title/Abstract]  
OR sensitive'[Title/Abstract] OR sensitive'/'atypical[Title/Abstract] OR sensitive"[Title/Abstract] OR  
sensitive's[Title/Abstract] OR sensitive1[Title/Abstract] OR sensitive2[Title/Abstract] OR  
sensitive2/weak[Title/Abstract] OR sensitive23[Title/Abstract] OR sensitive3[Title/Abstract] OR  
sensitive3a[Title/Abstract] OR sensitive4[Title/Abstract] OR sensitive5[Title/Abstract] OR  
sensitive51[Title/Abstract] OR sensitive52[Title/Abstract] OR sensitive81[Title/Abstract] OR  
sensitivebiochemical[Title/Abstract] OR sensitivebut[Title/Abstract] OR sensitived[Title/Abstract] OR  
sensitivehsd[Title/Abstract] OR sensitively[Title/Abstract] OR sensitively/effectively[Title/Abstract] OR  
sensitivem[Title/Abstract] OR sensitivemutants[Title/Abstract] OR sensitivemutations[Title/Abstract] OR  
sensitivend[Title/Abstract] OR sensitiveness[Title/Abstract] OR sensitiveness/resistance[Title/Abstract] OR  
sensitiver[Title/Abstract] OR sensitives[Title/Abstract] OR sensitives'[Title/Abstract] OR  
sensitivesensorial[Title/Abstract] OR sensitivelow[Title/Abstract] OR sensitivetest[Title/Abstract] OR  
sensitiveto[Title/Abstract] OR sensitivetovaluating[Title/Abstract] OR sensitivety[Title/Abstract] OR  
sensitivie[Title/Abstract] OR sensitivities[Title/Abstract] OR sensitiviity[Title/Abstract] OR  
sensitivily[Title/Abstract] OR sensitiviness[Title/Abstract] OR sensitiving[Title/Abstract] OR  
sensitivit[Title/Abstract] OR sensitivita[Title/Abstract] OR sensitivitat[Title/Abstract] OR  
sensitivite[Title/Abstract] OR sensitivites[Title/Abstract] OR sensitivities[Title/Abstract] OR  
sensitivities/allergies[Title/Abstract] OR sensitivities/idiopathic[Title/Abstract] OR  
sensitivities/insensitivities[Title/Abstract] OR sensitivities/predictive[Title/Abstract] OR

sensitivities/sex[Title/Abstract] OR sensitivities/specificities[Title/Abstract] OR  
sensitivities/specificities/accuracies[Title/Abstract] OR sensitivities/specificities/predictive[Title/Abstract]  
OR sensitivities'[Title/Abstract] OR sensitivitiness[Title/Abstract] OR sensitivitites[Title/Abstract] OR  
sensitivitites[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivitive[Title/Abstract] OR  
sensitivitives[Title/Abstract] OR sensitivitiy[Title/Abstract] OR sensitivitty[Title/Abstract] OR  
sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity/1[Title/Abstract] OR  
sensitivity/100[Title/Abstract] OR sensitivity/26[Title/Abstract] OR sensitivity/58[Title/Abstract] OR  
sensitivity/67[Title/Abstract] OR sensitivity/68[Title/Abstract] OR sensitivity/76[Title/Abstract] OR  
sensitivity/85[Title/Abstract] OR sensitivity/90[Title/Abstract] OR sensitivity/92[Title/Abstract] OR  
sensitivity/93[Title/Abstract] OR sensitivity/94[Title/Abstract] OR sensitivity/97[Title/Abstract] OR  
sensitivity/acceptability[Title/Abstract] OR sensitivity/accuracy[Title/Abstract] OR  
sensitivity/accuracy/precision[Title/Abstract] OR sensitivity/action[Title/Abstract] OR  
sensitivity/affection[Title/Abstract] OR sensitivity/affinity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/allergy[Title/Abstract] OR sensitivity/apoptosis[Title/Abstract] OR  
sensitivity/attachment[Title/Abstract] OR sensitivity/awareness[Title/Abstract] OR  
sensitivity/behavioral[Title/Abstract] OR sensitivity/biosynthesis[Title/Abstract] OR  
sensitivity/blockade[Title/Abstract] OR sensitivity/capacity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/cell[Title/Abstract] OR sensitivity/centre[Title/Abstract] OR sensitivity/certainty[Title/Abstract]  
OR sensitivity/change[Title/Abstract] OR sensitivity/child[Title/Abstract] OR  
sensitivity/chromatin[Title/Abstract] OR sensitivity/chronic[Title/Abstract] OR  
sensitivity/compassion[Title/Abstract] OR sensitivity/competence[Title/Abstract] OR  
sensitivity/competency[Title/Abstract] OR sensitivity/cooperativity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/delayed[Title/Abstract] OR sensitivity/density[Title/Abstract] OR  
sensitivity/detectability[Title/Abstract] OR sensitivity/diagnosticity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/dr[Title/Abstract] OR sensitivity/drive[Title/Abstract] OR sensitivity/duration[Title/Abstract] OR  
sensitivity/dynamic[Title/Abstract] OR sensitivity/ec50[Title/Abstract] OR sensitivity/effect[Title/Abstract]  
OR sensitivity/elasticity[Title/Abstract] OR sensitivity/emotionality[Title/Abstract] OR  
sensitivity/error[Title/Abstract] OR sensitivity/expression[Title/Abstract] OR  
sensitivity/feasibility[Title/Abstract] OR sensitivity/film[Title/Abstract] OR  
sensitivity/fluorescence[Title/Abstract] OR sensitivity/food[Title/Abstract] OR  
sensitivity/generation[Title/Abstract] OR sensitivity/glucose[Title/Abstract] OR sensitivity/h[Title/Abstract]  
OR sensitivity/high[Title/Abstract] OR sensitivity/hostility[Title/Abstract] OR  
sensitivity/hypersensitive[Title/Abstract] OR sensitivity/idiopathic[Title/Abstract] OR  
sensitivity/input[Title/Abstract] OR sensitivity/insensitivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/insulin[Title/Abstract] OR sensitivity/intolerance[Title/Abstract] OR sensitivity/ip[Title/Abstract]  
OR sensitivity/irlen[Title/Abstract] OR sensitivity/irritation[Title/Abstract] OR  
sensitivity/isolation[Title/Abstract] OR sensitivity/line[Title/Abstract] OR  
sensitivity/linewidth[Title/Abstract] OR sensitivity/long[Title/Abstract] OR sensitivity/low[Title/Abstract]  
OR sensitivity/mean[Title/Abstract] OR sensitivity/negative[Title/Abstract] OR

sensitivity/neurology[Title/Abstract] OR sensitivity/noise[Title/Abstract] OR  
sensitivity/normalcy[Title/Abstract] OR sensitivity/npv[Title/Abstract] OR sensitivity/pain[Title/Abstract]  
OR sensitivity/partial[Title/Abstract] OR sensitivity/patient[Title/Abstract] OR  
sensitivity/patterns[Title/Abstract] OR sensitivity/positive[Title/Abstract] OR sensitivity/ppv[Title/Abstract]  
OR sensitivity/ppv/npv/accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity/precision[Title/Abstract] OR  
sensitivity/predictive[Title/Abstract] OR sensitivity/preference[Title/Abstract] OR  
sensitivity/production[Title/Abstract] OR sensitivity/prognosis[Title/Abstract] OR  
sensitivity/quality[Title/Abstract] OR sensitivity/reactivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/recall[Title/Abstract] OR sensitivity/refractivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/refractoriness[Title/Abstract] OR sensitivity/reliability[Title/Abstract] OR  
sensitivity/reproducibility[Title/Abstract] OR sensitivity/resilience[Title/Abstract] OR  
sensitivity/resistance[Title/Abstract] OR sensitivity/resistancy[Title/Abstract] OR  
sensitivity/resolution[Title/Abstract] OR sensitivity/respect[Title/Abstract] OR  
sensitivity/response[Title/Abstract] OR sensitivity/responses[Title/Abstract] OR  
sensitivity/responsiveness[Title/Abstract] OR sensitivity/responsivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/robustness[Title/Abstract] OR sensitivity/sampling[Title/Abstract] OR  
sensitivity/scenario[Title/Abstract] OR sensitivity/secretion[Title/Abstract] OR  
sensitivity/selectivity[Title/Abstract] OR sensitivity/sensibility[Title/Abstract] OR  
sensitivity/serum[Title/Abstract] OR sensitivity/social[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificities[Title/Abstract] OR sensitivity specificity[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity specificity and[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity area[Title/Abstract] OR sensitivity specificity auc[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity negative[Title/Abstract] OR sensitivity specificity overall[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity positive[Title/Abstract] OR sensitivity specificity ppv[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity ppv npv[Title/Abstract] OR sensitivity stability[Title/Abstract] OR  
sensitivity states[Title/Abstract] OR sensitivity subgroups[Title/Abstract] OR  
sensitivity susceptibility[Title/Abstract] OR sensitivity tanning[Title/Abstract] OR  
sensitivity time[Title/Abstract] OR sensitivity tolerance[Title/Abstract] OR  
sensitivity toxicity[Title/Abstract] OR sensitivity type[Title/Abstract] OR  
sensitivity uncertainty[Title/Abstract] OR sensitivity unit[Title/Abstract] OR  
sensitivity variance[Title/Abstract] OR sensitivity' [Title/Abstract] OR sensitivity comt[Title/Abstract] OR  
sensitivity's[Title/Abstract] OR sensitivity1[Title/Abstract] OR sensitivity28[Title/Abstract] OR  
sensitivity5[Title/Abstract] OR sensitivity and[Title/Abstract] OR sensitivity calization and[Title/Abstract] OR  
sensitivity function[Title/Abstract] OR sensitivity hits[Title/Abstract] OR  
sensitivity inconclusive[Title/Abstract] OR sensitivity increased[Title/Abstract] OR  
sensitivity kij[Title/Abstract] OR sensitivity no[Title/Abstract] OR sensitivity of[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity positive[Title/Abstract] OR sensitivity testing[Title/Abstract] OR  
sensitivity to[Title/Abstract] OR sensitivity very[Title/Abstract] OR sensitivity x stress[Title/Abstract] OR  
sensitivity vive[Title/Abstract] OR sensitivity iy[Title/Abstract] OR sensitivation[Title/Abstract] OR

sensitivized[Title/Abstract] OR sensitivo[Title/Abstract] OR sensitivomotor[Title/Abstract] OR sensitivry[Title/Abstract] OR sensitivties[Title/Abstract] OR sensitivty[Title/Abstract] OR sensitivty[Title/Abstract] OR sensitivum[Title/Abstract] OR sensitivus[Title/Abstract] OR sensitivy[Title/Abstract] OR sensitivyt[Title/Abstract]) OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR (diagnos[Title/Abstract] OR diagnos's[Title/Abstract] OR diagnos1[Title/Abstract] OR diagnos1/spss[Title/Abstract] OR diagnosa[Title/Abstract] OR diagnosability[Title/Abstract] OR diagnosable[Title/Abstract] OR diagnosable'[Title/Abstract] OR diagnosably[Title/Abstract] OR diagnoscitur[Title/Abstract] OR diagnoscope[Title/Abstract] OR diagnoscopy[Title/Abstract] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnose/1[Title/Abstract] OR diagnose/assess[Title/Abstract] OR diagnose/classify[Title/Abstract] OR diagnose/counsel[Title/Abstract] OR diagnose/exclude[Title/Abstract] OR diagnose/localize[Title/Abstract] OR diagnose/predict[Title/Abstract] OR diagnose/treat[Title/Abstract] OR diagnose'[Title/Abstract] OR diagnose's[Title/Abstract] OR diagnose10[Title/Abstract] OR diagnosea[Title/Abstract] OR diagnoseable[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnosed/controlled[Title/Abstract] OR diagnosed/culture[Title/Abstract] OR diagnosed/identified[Title/Abstract] OR diagnosed/managed[Title/Abstract] OR diagnosed/pretreated[Title/Abstract] OR diagnosed/receiving[Title/Abstract] OR diagnosed/recommended[Title/Abstract] OR diagnosed/refractory[Title/Abstract] OR diagnosed/registered[Title/Abstract] OR diagnosed/relapsed[Title/Abstract] OR diagnosed/reported[Title/Abstract] OR diagnosed/suggested[Title/Abstract] OR diagnosed/suspected[Title/Abstract] OR diagnosed/treated[Title/Abstract] OR diagnosed/uncontrolled[Title/Abstract] OR diagnosed/undiagnosed[Title/Abstract] OR diagnosed/untreated[Title/Abstract] OR diagnosed/year[Title/Abstract] OR diagnosed'[Title/Abstract] OR diagnosedbefore[Title/Abstract] OR diagnosedd[Title/Abstract] OR diagnosedfrom[Title/Abstract] OR diagnosedwith[Title/Abstract] OR diagnosefinder[Title/Abstract] OR diagnosefor[Title/Abstract] OR diagnoseis[Title/Abstract] OR diagnoseit[Title/Abstract] OR diagnoseit[Title/Abstract] OR diagnosen[Title/Abstract] OR diagnosthesaurus[Title/Abstract] OR diagnoseof[Title/Abstract] OR diagnosepreoperatively[Title/Abstract] OR diagnoser[Title/Abstract] OR diagnosers[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnoses/1[Title/Abstract] OR diagnoses/1,000[Title/Abstract] OR diagnoses/all[Title/Abstract] OR diagnoses/antenatally[Title/Abstract] OR diagnoses/avoided[Title/Abstract] OR diagnoses/biopsy[Title/Abstract] OR diagnoses/cat[Title/Abstract] OR diagnoses/characteristics[Title/Abstract] OR diagnoses/client[Title/Abstract] OR diagnoses/complications[Title/Abstract] OR diagnoses/conditions[Title/Abstract] OR diagnoses/cytologic[Title/Abstract] OR diagnoses/diagnosis[Title/Abstract] OR diagnoses/dog[Title/Abstract] OR diagnoses/events[Title/Abstract] OR diagnoses/indications[Title/Abstract] OR diagnoses/labels[Title/Abstract] OR diagnoses/management[Title/Abstract] OR diagnoses/needs[Title/Abstract] OR diagnoses/number[Title/Abstract] OR diagnoses/outcomes[Title/Abstract] OR diagnoses/pathogenetic[Title/Abstract] OR diagnoses/patient[Title/Abstract] OR diagnoses/prescriptions[Title/Abstract] OR diagnoses/problems[Title/Abstract] OR

diagnoses/procedures[Title/Abstract] OR diagnoses/subject[Title/Abstract] OR  
diagnoses/subtype[Title/Abstract] OR diagnoses/symptoms[Title/Abstract] OR  
diagnoses/therapeutics[Title/Abstract] OR diagnoses/treatment[Title/Abstract] OR  
diagnoses/year[Title/Abstract] OR diagnoses/yr[Title/Abstract] OR diagnoses'[Title/Abstract] OR  
diagnosesby[Title/Abstract] OR diagnosese[Title/Abstract] OR diagnosesess[Title/Abstract] OR  
diagnosese[Title/Abstract] OR diagnosesystem[Title/Abstract] OR diagnosi[Title/Abstract] OR diagnosia[Title/Abstract] OR  
diagnosible[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosica[Title/Abstract] OR  
diagnosics[Title/Abstract] OR diagnosid[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR  
diagnosies[Title/Abstract] OR diagnosilic[Title/Abstract] OR diagnosin[Title/Abstract] OR  
diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosing/assessing[Title/Abstract] OR  
diagnosing/correcting[Title/Abstract] OR diagnosing/excluding[Title/Abstract] OR  
diagnosing/managing[Title/Abstract] OR diagnosing/monitoring[Title/Abstract] OR  
diagnosing/ruling[Title/Abstract] OR diagnosing/staging[Title/Abstract] OR  
diagnosing/treating[Title/Abstract] OR diagnosing'[Title/Abstract] OR diagnosingdelay[Title/Abstract] OR  
diagnosingpediatric[Title/Abstract] OR diagnosings[Title/Abstract] OR diagnosingsmall[Title/Abstract] OR  
diagnosingvcd[Title/Abstract] OR diagnosipothalumus[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR  
diagnosis/1[Title/Abstract] OR diagnosis/48[Title/Abstract] OR diagnosis/a[Title/Abstract] OR  
diagnosis/acr[Title/Abstract] OR diagnosis/aggression[Title/Abstract] OR  
diagnosis/antibiotic[Title/Abstract] OR diagnosis/application[Title/Abstract] OR  
diagnosis/ascertainment[Title/Abstract] OR diagnosis/assessment[Title/Abstract] OR  
diagnosis/assessment/monitoring[Title/Abstract] OR diagnosis/asthma[Title/Abstract] OR  
diagnosis/before[Title/Abstract] OR diagnosis/care[Title/Abstract] OR diagnosis/case[Title/Abstract] OR  
diagnosis/cause[Title/Abstract] OR diagnosis/classification[Title/Abstract] OR  
diagnosis/clinical[Title/Abstract] OR diagnosis/complaint[Title/Abstract] OR  
diagnosis/complex[Title/Abstract] OR diagnosis/condition[Title/Abstract] OR  
diagnosis/confirmation[Title/Abstract] OR diagnosis/consultation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/context[Title/Abstract] OR diagnosis/control[Title/Abstract] OR  
diagnosis/control/complications[Title/Abstract] OR diagnosis/counselling[Title/Abstract] OR  
diagnosis/cpt[Title/Abstract] OR diagnosis/cytologic[Title/Abstract] OR diagnosis/decision[Title/Abstract]  
OR diagnosis/definition[Title/Abstract] OR diagnosis/delict[Title/Abstract] OR  
diagnosis/detection[Title/Abstract] OR diagnosis/determination[Title/Abstract] OR  
diagnosis/development[Title/Abstract] OR diagnosis/development/research[Title/Abstract] OR  
diagnosis/diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosis/differential[Title/Abstract] OR  
diagnosis/dimension[Title/Abstract] OR diagnosis/direct[Title/Abstract] OR  
diagnosis/disease[Title/Abstract] OR diagnosis/early[Title/Abstract] OR diagnosis/effective[Title/Abstract]  
OR diagnosis/emergency[Title/Abstract] OR diagnosis/end[Title/Abstract] OR  
diagnosis/entry[Title/Abstract] OR diagnosis/epidemiology/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/es[Title/Abstract] OR diagnosis/evaluation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/evaluation/prescription[Title/Abstract] OR diagnosis/event[Title/Abstract] OR

diagnosis/exclude[Title/Abstract] OR diagnosis/exclusion[Title/Abstract] OR  
diagnosis/exploration[Title/Abstract] OR diagnosis/exposure[Title/Abstract] OR  
diagnosis/follow[Title/Abstract] OR diagnosis/functional[Title/Abstract] OR  
diagnosis/genetics[Title/Abstract] OR diagnosis/genetics/psychology[Title/Abstract] OR  
diagnosis/grade[Title/Abstract] OR diagnosis/grading[Title/Abstract] OR diagnosis/he/she[Title/Abstract]  
OR diagnosis/health[Title/Abstract] OR diagnosis/holistic[Title/Abstract] OR  
diagnosis/hospice[Title/Abstract] OR diagnosis/hospitalization[Title/Abstract] OR  
diagnosis/human[Title/Abstract] OR diagnosis/hypothesized[Title/Abstract] OR  
diagnosis/imaging[Title/Abstract] OR diagnosis/immunotherapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/inappropriate[Title/Abstract] OR diagnosis/index[Title/Abstract] OR  
diagnosis/indication[Title/Abstract] OR diagnosis/initial[Title/Abstract] OR  
diagnosis/initiation[Title/Abstract] OR diagnosis/insignificant[Title/Abstract] OR  
diagnosis/interpretation[Title/Abstract] OR diagnosis/intervention[Title/Abstract] OR  
diagnosis/intervention/outcome[Title/Abstract] OR diagnosis/interview[Title/Abstract] OR  
diagnosis/introduction[Title/Abstract] OR diagnosis/investigation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/investigations[Title/Abstract] OR diagnosis/laboratory[Title/Abstract] OR  
diagnosis/length[Title/Abstract] OR diagnosis/ltx[Title/Abstract] OR  
diagnosis/management[Title/Abstract] OR diagnosis/matching[Title/Abstract] OR  
diagnosis/medical[Title/Abstract] OR diagnosis/medication[Title/Abstract] OR  
diagnosis/metastasis[Title/Abstract] OR diagnosis/misdiagnosis[Title/Abstract] OR  
diagnosis/missed[Title/Abstract] OR diagnosis/molecular[Title/Abstract] OR  
diagnosis/monitoring[Title/Abstract] OR diagnosis/month[Title/Abstract] OR  
diagnosis/needs[Title/Abstract] OR diagnosis/normal[Title/Abstract] OR diagnosis/nuclear[Title/Abstract]  
OR diagnosis/number[Title/Abstract] OR diagnosis/nursing[Title/Abstract] OR  
diagnosis/operation[Title/Abstract] OR diagnosis/oral[Title/Abstract] OR  
diagnosis/orientation[Title/Abstract] OR diagnosis/outcome[Title/Abstract] OR  
diagnosis/patient[Title/Abstract] OR diagnosis/physical[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prediction[Title/Abstract] OR diagnosis/pregnancy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/preimplantation[Title/Abstract] OR diagnosis/prevention[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prevention/management[Title/Abstract] OR diagnosis/problem[Title/Abstract] OR  
diagnosis/procedural[Title/Abstract] OR diagnosis/procedure[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prognosis[Title/Abstract] OR diagnosis/prognosis/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prognostic[Title/Abstract] OR diagnosis/prognostics[Title/Abstract] OR  
diagnosis/pseudodiagnosis[Title/Abstract] OR diagnosis/recognition[Title/Abstract] OR  
diagnosis/reported[Title/Abstract] OR diagnosis/recruitment[Title/Abstract] OR  
diagnosis/reference[Title/Abstract] OR diagnosis/referent[Title/Abstract] OR  
diagnosis/referral[Title/Abstract] OR diagnosis/relapse[Title/Abstract] OR  
diagnosis/remediation[Title/Abstract] OR diagnosis/removal[Title/Abstract] OR  
diagnosis/reporting[Title/Abstract] OR diagnosis/research[Title/Abstract] OR

diagnosis/resection[Title/Abstract] OR diagnosis/root[Title/Abstract] OR  
diagnosis/screening[Title/Abstract] OR diagnosis/selection[Title/Abstract] OR  
diagnosis/significant[Title/Abstract] OR diagnosis/stage[Title/Abstract] OR  
diagnosis/staging[Title/Abstract] OR diagnosis/study[Title/Abstract] OR  
diagnosis/surgeon's[Title/Abstract] OR diagnosis/surgery[Title/Abstract] OR  
diagnosis/surgical[Title/Abstract] OR diagnosis/surveillance[Title/Abstract] OR  
diagnosis/suspected[Title/Abstract] OR diagnosis/suspicion[Title/Abstract] OR  
diagnosis/symptom[Title/Abstract] OR diagnosis/symptoms[Title/Abstract] OR  
diagnosis/task[Title/Abstract] OR diagnosis/taxonomy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapeutics[Title/Abstract] OR diagnosis/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapy/prevention[Title/Abstract] OR diagnosis/therapy/referral[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapy/resistance[Title/Abstract] OR diagnosis/thrombolytic[Title/Abstract] OR  
diagnosis/total[Title/Abstract] OR diagnosis/transplantation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/treatment[Title/Abstract] OR diagnosis/treatment/education[Title/Abstract] OR  
diagnosis/triage[Title/Abstract] OR diagnosis/ugct[Title/Abstract] OR  
diagnosis/understanding[Title/Abstract] OR diagnosis/upper[Title/Abstract] OR  
diagnosis/urography[Title/Abstract] OR diagnosis/year[Title/Abstract] OR diagnosis'[Title/Abstract] OR  
diagnosis'[Title/Abstract] OR diagnosis's[Title/Abstract] OR diagnosis1[Title/Abstract] OR  
diagnosis6[Title/Abstract] OR diagnosisa[Title/Abstract] OR diagnosisan[Title/Abstract] OR  
diagnosisand[Title/Abstract] OR diagnosisbut[Title/Abstract] OR diagnosiscare[Title/Abstract] OR  
diagnosisdirectness[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoseses[Title/Abstract] OR  
diagnosisf[Title/Abstract] OR diagnosisi[Title/Abstract] OR diagnosisising[Title/Abstract] OR  
diagnosisjoint[Title/Abstract] OR diagnosisng[Title/Abstract] OR diagnosiso[Title/Abstract] OR  
diagnosisof[Title/Abstract] OR diagnosispostoperative[Title/Abstract] OR diagnosisrelated[Title/Abstract]  
OR diagnosisss[Title/Abstract] OR diagnosisssf[Title/Abstract] OR diagnosissspecific[Title/Abstract] OR  
diagnosisthe[Title/Abstract] OR diagnosticistic[Title/Abstract] OR diagnosissto[Title/Abstract] OR  
diagnosisuntypical[Title/Abstract] OR diagnosiswasn't[Title/Abstract] OR  
diagnosisxdrugxtime[Title/Abstract] OR diagnosisxgenotype[Title/Abstract] OR  
diagnosisxsessionxmec[Title/Abstract] OR diagnosisxtime[Title/Abstract] OR diagnosit[Title/Abstract] OR  
diagnositc[Title/Abstract] OR diagnositcs[Title/Abstract] OR diagnositic[Title/Abstract] OR  
diagnositicity[Title/Abstract] OR diagnostics[Title/Abstract] OR diagnositika[Title/Abstract] OR  
diagnositsc[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoskin[Title/Abstract] OR  
diagnosoft[Title/Abstract] OR diagnosogenic[Title/Abstract] OR diagnosos[Title/Abstract] OR  
diagnoss[Title/Abstract] OR diagnosi[Title/Abstract] OR diagnossing[Title/Abstract] OR  
diagnossis[Title/Abstract] OR diagnost[Title/Abstract] OR diagnostant[Title/Abstract] OR  
diagnostc[Title/Abstract] OR diagnostci[Title/Abstract] OR diagnostec[Title/Abstract] OR  
diagnosed[Title/Abstract] OR diagnostek[Title/Abstract] OR diagnostest[Title/Abstract] OR  
diagnosti[Title/Abstract] OR diagnosti1c[Title/Abstract] OR diagnostial[Title/Abstract] OR  
diagnostians[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnostic/33[Title/Abstract] OR

diagnostic/ablation[Title/Abstract] OR diagnostic/adequate[Title/Abstract] OR  
diagnostic/analytical[Title/Abstract] OR diagnostic/antigenic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/assessment[Title/Abstract] OR diagnostic/average[Title/Abstract] OR  
diagnostic/benign[Title/Abstract] OR diagnostic/biochemical[Title/Abstract] OR  
diagnostic/biological[Title/Abstract] OR diagnostic/biomedical[Title/Abstract] OR  
diagnostic/cardiac[Title/Abstract] OR diagnostic/certifying[Title/Abstract] OR  
diagnostic/characterization[Title/Abstract] OR diagnostic/classification[Title/Abstract] OR  
diagnostic/clinical[Title/Abstract] OR diagnostic/clinical/therapeutic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/coding[Title/Abstract] OR diagnostic/complete[Title/Abstract] OR  
diagnostic/counseling[Title/Abstract] OR diagnostic/cpap[Title/Abstract] OR  
diagnostic/decision[Title/Abstract] OR diagnostic/demographic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/developmental[Title/Abstract] OR diagnostic/diagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/disease[Title/Abstract] OR diagnostic/early[Title/Abstract] OR  
diagnostic/etiology[Title/Abstract] OR diagnostic/evaluative[Title/Abstract] OR  
diagnostic/first[Title/Abstract] OR diagnostic/follow[Title/Abstract] OR  
diagnostic/formulation[Title/Abstract] OR diagnostic/genetic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/genetics[Title/Abstract] OR diagnostic/gps[Title/Abstract] OR  
diagnostic/imaging[Title/Abstract] OR diagnostic/inclusion[Title/Abstract] OR  
diagnostic/interpersonal/intrapsychic[Title/Abstract] OR diagnostic/interpretive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/intervention[Title/Abstract] OR diagnostic/interventional[Title/Abstract] OR  
diagnostic/interventions[Title/Abstract] OR diagnostic/invasive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/investigative[Title/Abstract] OR diagnostic/laboratory[Title/Abstract] OR  
diagnostic/management[Title/Abstract] OR diagnostic/measurement[Title/Abstract] OR  
diagnostic/monitoring[Title/Abstract] OR diagnostic/negative[Title/Abstract] OR  
diagnostic/new[Title/Abstract] OR diagnostic/nondiagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/nosological[Title/Abstract] OR diagnostic/operating[Title/Abstract] OR diagnostic/ OR  
Title/Abstract OR diagnostic/pathogenic[Title/Abstract] OR diagnostic/pathologic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/patient[Title/Abstract] OR diagnostic/paucicellular[Title/Abstract] OR  
diagnostic/perfect[Title/Abstract] OR diagnostic/planning[Title/Abstract] OR  
diagnostic/practical[Title/Abstract] OR diagnostic/prediagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/predictive[Title/Abstract] OR diagnostic/prescriptive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/preventive[Title/Abstract] OR diagnostic/procedural[Title/Abstract] OR  
diagnostic/prognostic[Title/Abstract] OR diagnostic/prognostic/therapeutic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/pronostic[Title/Abstract] OR diagnostic/psychiatric[Title/Abstract] OR  
diagnostic/real[Title/Abstract] OR diagnostic/reference[Title/Abstract] OR  
diagnostic/rehabilitation[Title/Abstract] OR diagnostic/relapse[Title/Abstract] OR  
diagnostic/relapsed[Title/Abstract] OR diagnostic/remedial[Title/Abstract] OR  
diagnostic/screening[Title/Abstract] OR diagnostic/sensititre[Title/Abstract] OR  
diagnostic/site[Title/Abstract] OR diagnostic/sociodemographic[Title/Abstract] OR

diagnostic/staging[Title/Abstract] OR diagnostic/structure[Title/Abstract] OR  
diagnostic/suggestive[Title/Abstract] OR diagnostic/superior[Title/Abstract] OR  
diagnostic/surgical[Title/Abstract] OR diagnostic/surveillance[Title/Abstract] OR  
diagnostic/symptomatic[Title/Abstract] OR diagnostic/syndromic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/therapeutic[Title/Abstract] OR diagnostic/therapeutic/prognostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/therapeutical[Title/Abstract] OR diagnostic/transplant[Title/Abstract] OR  
diagnostic/treatment[Title/Abstract] OR diagnostic'[Title/Abstract] OR diagnostic's[Title/Abstract] OR  
diagnostica[Title/Abstract] OR diagnosticable[Title/Abstract] OR diagnosticado[Title/Abstract] OR  
diagnosticados[Title/Abstract] OR diagnostical[Title/Abstract] OR  
diagnostical/therapeutical[Title/Abstract] OR diagnostical's[Title/Abstract] OR  
diagnostically[Title/Abstract] OR diagnostically/prognostically[Title/Abstract] OR  
diagnostically/therapeutically[Title/Abstract] OR diagnosticals[Title/Abstract] OR  
diagnosticand[Title/Abstract] OR diagnosticand/ OR Title/Abstract OR diagnosticans[Title/Abstract] OR  
diagnosticar[Title/Abstract] OR diagnosticas[Title/Abstract] OR diagnosticastago[Title/Abstract] OR  
diagnosticat[Title/Abstract] OR diagnosticate[Title/Abstract] OR diagnosticated[Title/Abstract] OR  
diagnosticating[Title/Abstract] OR diagnostication[Title/Abstract] OR diagnosticcc[Title/Abstract] OR  
diagnosticdilemma[Title/Abstract] OR diagnosticce[Title/Abstract] OR diagnosticced[Title/Abstract] OR  
diagnostics[Title/Abstract] OR diagnosticexperiment[Title/Abstract] OR diagnosticheskaia[Title/Abstract]  
OR diagnosticheskiye[Title/Abstract] OR diagnosticci[Title/Abstract] OR diagnostician[Title/Abstract] OR  
diagnostician's[Title/Abstract] OR diagnosticians[Title/Abstract] OR diagnosticians'[Title/Abstract] OR  
diagnosticing[Title/Abstract] OR diagnosticis[Title/Abstract] OR diagnosticised[Title/Abstract] OR  
diagnosticities[Title/Abstract] OR diagnosticity[Title/Abstract] OR diagnosticity's[Title/Abstract] OR  
diagnosticizable[Title/Abstract] OR diagnosticized[Title/Abstract] OR diagnosticke[Title/Abstract] OR  
diagnostickeho[Title/Abstract] OR diagnosticly[Title/Abstract] OR diagnosticmethods[Title/Abstract] OR  
diagnosticmorphology[Title/Abstract] OR diagnostico[Title/Abstract] OR  
diagnosticoinstrumental[Title/Abstract] OR diagnosticos[Title/Abstract] OR  
diagnosticosurgical[Title/Abstract] OR diagnosticotherapeutic[Title/Abstract] OR  
diagnosticpathology[Title/Abstract] OR diagnosticphenomenon[Title/Abstract] OR  
diagnosticprocedure[Title/Abstract] OR diagnostics[Title/Abstract] OR  
diagnostics/bionanotechnology[Title/Abstract] OR diagnostics/boehringer[Title/Abstract] OR  
diagnostics/centocor[Title/Abstract] OR diagnostics/detection[Title/Abstract] OR  
diagnostics/differential[Title/Abstract] OR diagnostics/elderly[Title/Abstract] OR  
diagnostics/genotyping[Title/Abstract] OR diagnostics/hitachi[Title/Abstract] OR  
diagnostics/imaging[Title/Abstract] OR diagnostics/intervet[Title/Abstract] OR  
diagnostics/monitoring[Title/Abstract] OR diagnostics/murex[Title/Abstract] OR  
diagnostics/prognostics[Title/Abstract] OR diagnostics/protein[Title/Abstract] OR  
diagnostics/screening[Title/Abstract] OR diagnostics/therapeutics[Title/Abstract] OR  
diagnostics/treatment[Title/Abstract] OR diagnostics/vaccines[Title/Abstract] OR  
diagnostics'[Title/Abstract] OR diagnostics's[Title/Abstract] OR diagnostictests[Title/Abstract] OR

diagnosticum[Title/Abstract] OR diagnosticum's[Title/Abstract] OR diagnosticums[Title/Abstract] OR diagnosticus[Title/Abstract] OR diagnosticwork[Title/Abstract] OR diagnostie[Title/Abstract] OR diagnostiek[Title/Abstract] OR diagnosties[Title/Abstract] OR diagnostification[Title/Abstract] OR diagnostified[Title/Abstract] OR diagnostig[Title/Abstract] OR diagnostiga[Title/Abstract] OR diagnostik[Title/Abstract] OR diagnostika[Title/Abstract] OR diagnostika'[Title/Abstract] OR diagnostikgeratehersteller[Title/Abstract] OR diagnostiki[Title/Abstract] OR diagnostikinstrument[Title/Abstract] OR diagnostikum[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnostiqiagnosis[Title/Abstract] OR diagnostique[Title/Abstract] OR diagnostiquee[Title/Abstract] OR diagnostiques[Title/Abstract] OR diagnostis[Title/Abstract] OR diagnostisch[Title/Abstract] OR diagnostische[Title/Abstract] OR diagnostischen[Title/Abstract] OR diagnostischer[Title/Abstract] OR diagnostisches[Title/Abstract] OR diagnostised[Title/Abstract] OR diagnostisis[Title/Abstract] OR diagnostized[Title/Abstract] OR diagnostiv[Title/Abstract] OR diagnostive[Title/Abstract] OR diagnostix[Title/Abstract] OR diagnostized[Title/Abstract] OR diagnostotube[Title/Abstract] OR diagnosticks[Title/Abstract] OR diagnostrix[Title/Abstract] OR diagnosttc[Title/Abstract] OR diagnosttrade[Title/Abstract] OR diagnostyce[Title/Abstract] OR diagnostyki[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnosy[Title/Abstract] OR diagnosys[Title/Abstract] OR diagnoszed[Title/Abstract]) OR "diagnosis"[MeSH Terms:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/history[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/microbiology[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/utilization[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/history[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/instrumentation[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/methods[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/mortality[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/nursing[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/psychology[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/contraindications[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/education[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/history[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/instrumentation[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/methods[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/mortality[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/nursing[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/psychology[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/utilization[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp] OR diagnostic services/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic services/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic services/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic services/history[MeSH:noexp] OR diagnostic services/manpower[MeSH:noexp] OR diagnostic

services/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic services/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic services/utilization[MeSH:noexp]) OR "diagnosis, differential"[MeSH Terms:noexp] OR "diagnosis" [Subheading:noexp]) AND "humans"[MeSH Terms]

### **Choledocholithiasis therapie choledochotomie**

(((((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields] OR biliary[All Fields]) AND ((("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields] OR "stone"[All Fields]) OR ("calculi"[MeSH Terms] OR "calculi"[All Fields]))) OR ("choledocholithiasis"[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis"[All Fields])) AND ((("laparoscopy"[MeSH Terms] OR "laparoscopy"[All Fields] OR "laparoscopic"[All Fields]) AND (((("common bile duct"[MeSH Terms] OR ("common"[All Fields] AND "bile"[All Fields] AND "duct"[All Fields]) OR "common bile duct"[All Fields]) AND exploration[All Fields]) OR choledochotomy[All Fields])) AND ((("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("therapy" [Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR (random[Title/Abstract] OR random/aleatory[Title/Abstract] OR random/aligned[Title/Abstract] OR random/and[Title/Abstract] OR random/arm[Title/Abstract] OR random/basal[Title/Abstract] OR random/blind[Title/Abstract] OR random/block[Title/Abstract] OR random/blocked[Title/Abstract] OR random/cdp[Title/Abstract] OR random/clustered[Title/Abstract] OR random/combinatorial[Title/Abstract] OR random/double[Title/Abstract] OR random/ethanol[Title/Abstract] OR random/extended[Title/Abstract] OR random/fixed[Title/Abstract] OR random/half[Title/Abstract] OR random/irrelevant[Title/Abstract] OR random/linkage[Title/Abstract] OR random/matched[Title/Abstract] OR random/mixed[Title/Abstract] OR random/nonrandom[Title/Abstract] OR random/orthogonal[Title/Abstract] OR random/random[Title/Abstract] OR random/representative[Title/Abstract] OR random/systematic[Title/Abstract] OR random/turns[Title/Abstract] OR random'[Title/Abstract] OR random1[Title/Abstract] OR random1y[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomaly[Title/Abstract] OR randomamplified[Title/Abstract] OR randoman[Title/Abstract] OR randomand[Title/Abstract] OR randomate[Title/Abstract] OR randombalance[Title/Abstract] OR randombred[Title/Abstract] OR randombreds[Title/Abstract] OR randomcoil[Title/Abstract] OR randomdigit[Title/Abstract] OR randomdot[Title/Abstract] OR randome[Title/Abstract] OR randomed[Title/Abstract] OR randomeffects[Title/Abstract] OR randomely[Title/Abstract] OR randomer[Title/Abstract] OR randomezed[Title/Abstract] OR randomforest[Title/Abstract] OR randomfrog[Title/Abstract] OR randomi[Title/Abstract] OR randomiazed[Title/Abstract] OR randomic[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomicaly[Title/Abstract] OR randomiced[Title/Abstract] OR randomicity[Title/Abstract] OR randomied[Title/Abstract] OR randomifzed[Title/Abstract] OR randomil[Title/Abstract] OR randomily[Title/Abstract] OR randomin[Title/Abstract] OR randomined[Title/Abstract] OR randomingly[Title/Abstract] OR randominization[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomirrespective[Title/Abstract] OR

randomis[Title/Abstract] OR randomisation[Title/Abstract] OR randomisation'[Title/Abstract] OR randomisations[Title/Abstract] OR randomisationsecondary[Title/Abstract] OR randomisd[Title/Abstract] OR randomise[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomised/controlled[Title/Abstract] OR randomised/crossover[Title/Abstract] OR randomised/eligible[Title/Abstract] OR randomised/observational[Title/Abstract] OR randomised'[Title/Abstract] OR randomisedrandomised[Title/Abstract] OR randomisee[Title/Abstract] OR randomisees[Title/Abstract] OR randomisely[Title/Abstract] OR randomises[Title/Abstract] OR randomisiert[Title/Abstract] OR randomisierte[Title/Abstract] OR randomisierung[Title/Abstract] OR randomising[Title/Abstract] OR randomisly[Title/Abstract] OR randomiz[Title/Abstract] OR randomizable[Title/Abstract] OR randomizadely[Title/Abstract] OR randomizado[Title/Abstract] OR randomizaion[Title/Abstract] OR randomization[Title/Abstract] OR randomization/allocation[Title/Abstract] OR randomization/baseline[Title/Abstract] OR randomization/blinding[Title/Abstract] OR randomization/diversification[Title/Abstract] OR randomization/matching[Title/Abstract] OR randomization/nonspecificity[Title/Abstract] OR randomization/permutation[Title/Abstract] OR randomization/registration[Title/Abstract] OR randomization/selection[Title/Abstract] OR randomization/stabilization[Title/Abstract] OR randomization/start[Title/Abstract] OR randomization'[Title/Abstract] OR randomizationin[Title/Abstract] OR randomizations[Title/Abstract] OR randomizationstudies[Title/Abstract] OR randomizd[Title/Abstract] OR randomize[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomized/15[Title/Abstract] OR randomized/455[Title/Abstract] OR randomized/58[Title/Abstract] OR randomized/blind[Title/Abstract] OR randomized/blinded[Title/Abstract] OR randomized/controlled[Title/Abstract] OR randomized/counterbalanced[Title/Abstract] OR randomized/nonrandomized[Title/Abstract] OR randomized/organized[Title/Abstract] OR randomized/prospective[Title/Abstract] OR randomized/quasirandomized[Title/Abstract] OR randomized/randomized[Title/Abstract] OR randomized/registry[Title/Abstract] OR randomized/screened[Title/Abstract] OR randomized/stratified[Title/Abstract] OR randomized'[Title/Abstract] OR randomized150[Title/Abstract] OR randomizedcrossover[Title/Abstract] OR randomizedduring[Title/Abstract] OR randomizedly[Title/Abstract] OR randomizedphase[Title/Abstract] OR randomizedto[Title/Abstract] OR randomizedtrial[Title/Abstract] OR randomizely[Title/Abstract] OR randomizer[Title/Abstract] OR randomizer'[Title/Abstract] OR randomizes[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR randomizing[Title/Abstract] OR randomizing'[Title/Abstract] OR randomizingly[Title/Abstract] OR randomizzati[Title/Abstract] OR randomjungle[Title/Abstract] OR randoml[Title/Abstract] OR randomlike[Title/Abstract] OR randomll[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR randomly/linearly[Title/Abstract] OR randomly'[Title/Abstract] OR randomlyassigned[Title/Abstract] OR randomlyselected[Title/Abstract] OR randomlyuniformly[Title/Abstract] OR randommess[Title/Abstract] OR randommethacrylic[Title/Abstract] OR randommized[Title/Abstract] OR randommobility[Title/Abstract] OR randomnes[Title/Abstract] OR randomness[Title/Abstract] OR randomness'[Title/Abstract] OR randomnesses[Title/Abstract] OR randomnicity[Title/Abstract] OR randomnized[Title/Abstract] OR randomnly[Title/Abstract] OR randomomized[Title/Abstract] OR

randompf[Title/Abstract] OR randompod[Title/Abstract] OR randompower[Title/Abstract] OR  
 randoms[Title/Abstract] OR randoms'[Title/Abstract] OR randomsample[Title/Abstract] OR  
 randomsed[Title/Abstract] OR randomsource[Title/Abstract] OR randomwalk[Title/Abstract] OR  
 randomwalker[Title/Abstract] OR randomwalksat[Title/Abstract] OR randomy[Title/Abstract] OR  
 randomyl[Title/Abstract] OR randomyly[Title/Abstract] OR randomzed[Title/Abstract] OR  
 randomzied[Title/Abstract] OR randomzing[Title/Abstract]) OR "random allocation"[MeSH Terms] OR  
 "therapeutic use"[Subheading])

## Cholelithiasis en ESWL

((("lithotripsy "[MeSH Terms] OR "lithotripsy "[All Fields] OR eswl[All Fields]) AND (("gallstones "[MeSH Terms] OR "gallstones "[All Fields] OR "gallstone "[All Fields]) OR ("cholelithiasis "[MeSH Terms] OR "cholelithiasis "[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis "[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis "[All Fields]) OR (("choledocholithiasis "[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis "[All Fields]) OR ((("common bile duct "[MeSH Terms] OR ("common "[All Fields] AND "bile "[All Fields] AND "duct "[All Fields]) OR "common bile duct "[All Fields] AND stones[All Fields]))) AND ((("therapy "[Subheading] OR "therapy "[All Fields] OR "therapeutics "[MeSH Terms] OR "therapeutics "[All Fields] OR ("therapy "[Subheading] OR "therapy "[All Fields] OR "therapy "[All Fields] OR "treatment "[All Fields] OR "therapeutics "[MeSH Terms] OR "therapeutics "[All Fields])) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

## Afwachten na eerste aanval

((first[All Fields] OR primary[All Fields]) AND (attack[All Fields] OR episode[All Fields] OR ("menstruation "[MeSH Terms] OR "menstruation "[All Fields] OR "period "[All Fields]))) AND ((("gallstones "[MeSH Terms] OR "gallstones "[All Fields] OR "gallstone "[All Fields]) OR ("cholelithiasis "[MeSH Terms] OR "cholelithiasis "[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis "[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis "[All Fields]) AND ("cholecystectomy "[MeSH Terms] OR "cholecystectomy "[All Fields]) AND ((("observation "[MeSH Terms] OR "observation "[All Fields]) OR conservative[All Fields]))

## Medicatie cholelithiasis

(((("bile acids and salts "[MeSH Terms] OR ("bile "[All Fields] AND "acids "[All Fields] AND "salts "[All Fields]) OR "bile acids and salts "[All Fields] OR ("bile "[All Fields] AND "acid "[All Fields] OR "bile acid "[All Fields]) AND ("therapy "[Subheading] OR "therapy "[All Fields] OR "therapeutics "[MeSH Terms] OR "therapeutics "[All Fields])) OR ("Behav Anal Today "[Journal] OR "bat "[All Fields]) OR ("ursodeoxycholic acid "[MeSH Terms] OR ("ursodeoxycholic "[All Fields] AND "acid "[All Fields] OR "ursodeoxycholic acid "[All Fields])) AND ((("gallstones "[MeSH Terms] OR "gallstones "[All Fields] OR "gallstone "[All Fields]) OR ("cholelithiasis "[MeSH Terms] OR "cholelithiasis "[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis "[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis "[All Fields]) OR ((("choledocholithiasis "[MeSH Terms] OR "choledocholithiasis "[All Fields]) OR ((("common bile duct "[MeSH Terms] OR ("common "[All Fields] AND "bile "[All Fields] AND "duct "[All Fields]) OR "common bile duct "[All Fields]) AND stones[All Fields]))) AND ((("therapy "

[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

## Klinisch beeld en laboratoriumonderzoek als diagnostiek voor gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)

### Uitgangsvraag

1. Hoe vaak komt choledocholithiasis voor ten tijde van indicatie tot een cholecystectomie?
2. Wat zijn de belangrijkste voorspellende parameters voor de aanwezigheid voor choledocholithiasis?
3. Is het noodzakelijk om routinematig aanvullend radiologisch onderzoek te doen naar eventuele choledocholithiasis?

### Aanbeveling

Niveau B	Gezien de lage prevalentie getallen, relatief hoge voorspelbaarheid op basis van indicatoren en uit kosten-effectiviteitsoverwegingen wordt het routinematig preoperatief ERC dan wel het intra-operatief uitvoeren van een cholangiografie niet zinvol geacht.
Niveau D	Routinematig laboratoriumonderzoek naar asymptomaticke choledocholithiasis bij een reeds gestelde indicatie tot cholecystectomie voor symptomatische cholecystolithiasis wordt niet aanbevolen.
Niveau B	Indien in de periode voorafgaand aan de cholecystectomie symptomen of aanwijzingen zijn voor choledocholithiasis, kan op grond van bovenstaande LR's een risico inschatting gemaakt worden en zal pre-operatief onderzoek aangepast moeten worden.
Niveau A	Bij patiënten met cholangitis of het klinisch beeld van geelzucht dient verder onderzoek te worden verricht.

### Conclusies

#### Vraag 1: Hoe vaak komt choledocholithiasis voor ten tijde van indicatie tot een cholecystectomie?

Niveau 3	De prevalentie van choledochusstenen ten tijde van indicatie tot cholecystectomie wegens symptomatische cholecystolithiasis varieert van 3,4% tot 16,3% (Alponet 1997, Collins 2004, Kama 2001, Koo 1996, Menezes 2000, Möller 2014, Sgourakis 2005, Shiozawa 2005, Stain 1994).
----------	--

#### Vraag 2: Wat zijn de belangrijkste voorspellende parameters voor aanwezigheid van choledocholithiasis?

Niveau 2a	De volgende combinaties van factoren zijn voorspellende indicatoren voor de aanwezigheid van choledocholithiasis (in positieve likelihood ratio (LR)): (Abboud 1996). LR+ >10: cholangitis, pre-operatieve geelzucht, echografisch aangetoonde choledocholithiasis. LR+ 4-7: echografische aangetoonde dilatatie van de ductus choledochus, hyperbilirubinemie (> 2 x normaalwaarde). LR+ <3: verhoogd alkalisch fosfatase, pancreatitis, cholecystitis, verhoogd amylase / lipase.
-----------	--

### Vraag 3: Is het noodzakelijk om routinematiig aanvullend radiologisch onderzoek te doen naar eventuele choledocholithiasis?

Niveau 2b	Het is niet noodzakelijk routinematiig aanvullend radiologisch onderzoek te doen naar eventuele choledocholithiasis (Jarhult 2005).
-----------	---

## Samenvatting literatuur

Onderzoek en behandeling van choledocholithiasis hebben in de afgelopen 25 jaar belangrijke veranderingen doorgemaakt. Asymptomatische choledocholithiasis is relevant omdat het aanleiding kan geven tot ernstige complicaties. Met de toename van (non) invasieve diagnostische middelen (onder andere MRC, ERC, endoscopische echografie (EUS)) en de overgang van open naar laparoscopische cholecystectomie is het gebruik van en de expertise in de peroperatieve choledochusexploratie in Nederland en vele andere landen afgangen.

## Referenties

(Abboud 1996) Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, Staroscik R, Cabana MD, Clarke JR et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 1996;44(4):450-5.

(Alponat 1997) Alponat A, Kum CK, Rajnakova A, Koh BC, Goh PM. Predictive factors for synchronous common bile duct stones in patients with cholelithiasis. Surg Endosc 1997;11(9):928-32.

(Collins 2004) Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, OSullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. Ann Surg 2004;239(1):28-33.

(Jarhult 2005) Jarhult J. Is preoperative evaluation of the biliary tree necessary in uncomplicated gallstone disease? Results of a randomized trial. Scand J Surg 2005;94(1):31-3.

(Kama 2001) Kama NA, Atli M, Doganay M, Kologlu M, Reis E, Dolapci M. Practical recommendations for the prediction and management of common bile duct stones in patients with gallstones. *Surg Endosc* 2001;15(9):942-5.

(Koo 1996) Koo KP, Traverso LW. Do preoperative indicators predict the presence of common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy? *Am J Surg*. 1996;171(5):495-9.

(Menezes 2000) Menezes N, Marson LP, debeaux AC, Muir IM, Auld CD. Prospective analysis of a scoring system to predict choledocholithiasis. *Br J Surg*. 2000;87(9):1176-81.

(Möller 2014) Möller M, Gustafsson U, Rasmussen F, Persson G, Thorell A. Natural course vs interventions to clear common bile duct stones: Data from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (GallRiks). *JAMA Surg* 2014;149(10):1008-13.

(Sgourakis 2005) Sgourakis G, Dedemadi, Stamatelopoulos A, Leandros E, Voros D, Karaliotas K. Predictors of common bile duct lithiasis in laparoscopic era. *World J Gastroenterol* 2005;11(21):3267-72.

(Shiozawa 2005) Shiozawa S, Tsuchiya A, Kim DH, Usui T, Masuda T, Kubota K et al. Useful predictive factors of common bile duct stones prior to laparoscopic cholecystectomy for gallstones. *Hepatogastroenterology* 2005;52(66):1662-5.

(Stain 1994) Stain SC, Marsri LS, Froes ET, Sharma V, Parekh D. Laparoscopic cholecystectomy: laboratory predictors of choledocholithiasis. *Am Surg* 1994;60(10):767-71.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Abboud, 1996	2a	Syst review met meta-analyse van observatieve studies	Patiënten met symptomatische cholecystolithiasis	Volgens studie protocol	10 indicatoren voor (asymptomatische) CBDS	Nvt	LR+>10: cholangitis, preoperatieve geelzucht, echo CBDS LR+ 4-7:dilated CBD echo, hyperbilirubinemie, jaundice LR+<3: AF, pancreatitis, cholecystitis, amylase ↑	
Alponat, 1997	3	Retrospectieve casus serie, opeenvolgend	Idem N=878	Cholecystectomie patiënten periode 1991-1996	Kliniek, biochemie, echografie	ERC op indicatie	7,1% (62/878) asymptomatische CBDS bij LC	PPV voor CBDS Cholangitis 75% Geelzucht 72% Echografie CBD stenen/dilatatie 67%
Collins, 2004	3	Retrospectieve casus serie, willekeurig	N=997		Peroperatief cholangiogram	ERC	3,4% asymptomatische CBDS bij LC 2,2% asymptomatische CBDS 6 wkn na LC	
Jarhult, 2005	2b	RCT	N =312 opeenvolgende pt	LC voor ongecompliceerde cholecystolithiasis	Intraveneus cholangiogram of MRC	Geen radiologie	Geen verschil in complicaties tussen beide groepen	Randomisatie niet beschreven, blinding, power-analyse-
Kama, 2001	3	Prospectieve casus serie, opeenvolgend	Patiënten met symptomatische cholecystolithiasis N=986	1994-1999 Patiënten met LC	Echo, bili, GGT, in multivariate analyse	Pre-en post op ERC(P), alleen op indicatie	5% (48/986) choledochus stenen	Echo CBD dilatatie LR+ 109,4; sens 73% spec 92% Bili verhoging LR+ 144,5 sens 56% spec 99% GGT verhoging LR+ 117 sens 79% spec 90%
Koo, 1996	3	Retrospectieve casus serie, willekeurig	Idem N=410	Patiënten met LC	(Combinatie van) kliniek, biochemie en echografie	Peroperatief cholangiogram of ERC	12% (50/410) choledochusstenen	
Menezes, 2000	3	Prospectieve casus series, opeenvolgend	N=211	Idem	Biochemische + echo indicatoren	ERC of peroperatief cholangiografie	15% choledochusstenen	
Möller, 2014	3	Retrospec-tief cohort	N=38864	Patiënten met LC	IOC	Nvt	10.2% (3969/38864) choledochusstenen	Retrospectief
Sgourakis, 2005	3	Retrospectieve casus serie, willekeurig gevuld door prospectieve validatie studie	Idem N=294	1993-1994		Peroperatief cholangiogram	14% (42/263) (A)symptomatische CBDS bij LC	Regressie analyse Model met echo CBD-dilatatie, bili en SGOT verhoging: sens 95,6% spec 80%
Shiozawa, 2005	3	Prospectieve casus serie, opeenvolgend	Idem N=510	Idem		ERC	16,3% (83/510) (a)symptomatische CBDS bij LC	Alk fosf OR 37,1 LR+ 286 Bili OR 11,2 LR+ 273 Amylase OR 11,1 LR+ 9,7 Echo CBD-dilatatie OR 10,4 LR+ 82,2
Stain, 1994	3	Prospectieve casus serie, opeenvolgend	Idem N=660	Idem	ERC op indicatie	Geen	6,2% (41/660) Asymptomatische CBDS bij LC	

## Overwegingen

### Vraag 1: Hoe vaak komt choledocholithiasis voor ten tijde van indicatie tot een cholecystectomie?

De grote variatie in prevalentie van (a)symptomatische choledochusstenen ten tijde van de indicatie tot cholecystectomie kan verklaard worden door demografische verschillen en door het verschil in gebruik van standaard aanvullend onderzoek of onderzoek op indicatie (laboratoriumonderzoek, intra-operatief cholangiogram, MRC, EUS of ERC).

### Vraag 2: Wat zijn de belangrijkste voorspellende parameters voor aanwezigheid van choledocholithiasis?

De kosten van routinematig aanvullend onderzoek naar choledochusstenen moeten afgewogen worden tegen de prevalentie cijfers van asymptomatische choledocholithiasis ten tijde van indicatie tot cholecystectomie en aan sensitiviteit en specificiteit van aanvullend onderzoek.

Wijdte van de ductus choledochus is afhankelijk van de leeftijd. De wijdte neemt toe met het ouder worden.

**Vraag 3: Is het noodzakelijk om routinematig aanvullend radiologisch onderzoek te doen naar eventuele choledocholithiasis?**

Op grond van theoretische overwegingen werd tijdens een consensus bijeenkomst gesteld dat bij klinische verdenking, onderzoek naar choledocholithiasis pre-operatief uitgevoerd dient te worden, aangezien hiermee het risico op een secundaire operatieve interventie wordt vermeden. Geen enkel symptoom of laboratoriumonderzoek is volledig accuraat voor het pre-operatief vaststellen van choledocholithiasis. Naast klinische en biochemische parameters zijn er radiologische modaliteiten.

## Transabdominale echografie als diagnostiek voor gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)

### Uitgangsvraag

Wat is de sensitiviteit en specificiteit van transabdominale echografie voor de detectie van choledocholithiasis en dilatatie van de ductus choledochus?

### Aanbeveling

Niveau B	Transabdominale echografie is het eerste radiologische onderzoek voor detectie van galwegstenen.
----------	--

### Conclusies

Niveau 2a	De transabdominale echografie heeft een sensitiviteit van 38% (95% CI 27-49) en een specificiteit van 100% (95% CI 99-100; LR+ 13.6) voor choledocholithiasis en voor dilatatie van de ductus choledochus een sensitiviteit van 42% (95% CI 28-56) en een specificiteit van 96% (95% CI 94-98; LR+ 6.9) (Abboud 1996, Rickes 2006).
-----------	---

### Samenvatting literatuur

Transabdominale echografie is niet invasief en kent een grote beschikbaarheid met lage kosten.

### Referenties

(Abboud 1996) Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, Staroscik R, Cabana MD, Clarke JR et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 1996;44(4):450-5.

(Garrow 2007) Garrow D, Miller S, Sinha D, Conway J, Hoffman BJ, Hawes RH et al. Endoscopic ultrasound: A meta-analysis of test performance in suspected biliary obstruction. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(5):616-23.

(Rickes 2006) Rickes S, Treiber G, Monkemuller K, Peitz U, Csepregi A, Kahl S et al. Impact of the operators experience on value of high resolution transabdominal ultrasound in the diagnosis of choledocholithiasis: a prospective comparison using endoscopic retrograde cholangiography as the gold standard. Scand J Gastroenterol 2006;41(7):838-43.

(Tse 2008) Tse F, Liu L, Barkun A, Armstrong D, Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. Gastrointest Endosc 2008;67(2):235-44.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Abboud, 1996	2a	Syst review met meta-analyse van observatieve studies	Patiënten met symptomatische cholecystolithiasis	Protocol	10 Indicatoren voor (asymptomatic) CBDS	Nvt	LR >10: cholangitis, preoperatieve icterus, echo CBD stenen LR 4-7: verwijde CBD op echo, hyperbilirubinemie, icterus LR <3: AF, pancreatitis, cholecystitis, amylase ↑	
Rickes, 2006	3	Prospectieve case serie, goed	N=124	Klinische en biochemisch verdenking CBD stenen	US	ERC	35 Ptn door ervaren echograafist Sens 82% spec 88% 89 ptn door minder ervaren grafist Sens 46% spec 91%	

## Overwegingen

Ondanks de lage sensitiviteit is de transabdominale echografie toch het onderzoek van keuze.

## Endoscopische echografie als diagnostiek voor gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)

### Uitgangsvraag

Wat is de sensitiviteit en specificiteit van endoscopische echografie voor de detectie van choledocholithiasis?

### Aanbeveling

Niveau A	Bij niet-gedilateerde galwegen en bij de mogelijkheid van kleine stenen (< 5mm) heeft endoscopische echografie als vervolgonderzoek de voorkeur.
----------	--

### Conclusies

Niveau 2a	Endoscopische echografie heeft een sensitiviteit van 94% (95% CI 93-96) en specificiteit van 95% (95% CI 94-96) voor het aantonen van choledocholithiasis, waarbij ook stenen < 5mm worden gedetecteerd (Garrow 2007, Tse 2008).
-----------	--

### Samenvatting literatuur

Endoscopische echografie is invasief, maar er kunnen ook kleinere stenen mee worden aangetoond.

### Referenties

(Griffin 2003) Griffin N, Wastle ML, Dunne WK, Ryder SD, Beckingham IJ. Magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of choledocholithiasis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15(7):809-13.

(Kaltenhaler 2004) Kaltenhaler E, Vergel YB, Chilcott J, Thomas S, Blakeborough T, Walters SJ et al. A systematic review and economic evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography compared with diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Health Technol Assess 2004;8(10):iii, 1-iii,89.

(Pamos 2003) Pamos S, Benages A, Medina E, Martinez S, V. Prospective evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with biliary disease: comparative study with conventional ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography diagnostic algorithm. Dig Liver Dis 2003;35(3):186-92.

(Romagnuolo 2003) Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. Ann Intern Med 2003;139(7):547-57.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Garrow, 2007	2a	Syst review met meta-analyse	N=3532 in 36 studies	Medline (1987-2006): vergelijking van EUS met gouden standaard, voldoende informatie om 2 bij 2 tabel te maken.	EUS	ERC, IOC, percutane transhepatische cholangiographie, chirurgische exploratie, positieve cytologie en histopathologie bij resectie, CT met follow-up van minimaal 6 mnd	EUS: pooled sens 88% (95% CI, 85-91%) pooled spec 90% (95% CI, 87-93%) voor biliaire obstructie Pooled sens 89% (95% CI, 87-91%) spec 94% (CI 95%, 91-96%) voor choledocholithiasis Pooled sens 78% (CI 95%, 69-85%) pooled spec 84% (CI 95% 78-91%) voor maligniteit	Missclassificatie van ptn door imperfecte criterium standaarden waardoor prestatie van EUS mogelijk is onderschat
Tse, 2008	1a	Syst review met meta-analyse van prospectieve cohort studies	N=2673 in 27 studies	Medline (1996-2006) en EMBASE (1980-2006): Echoendoscopen met frequenties tussen 7,5 en 12 MHz, acceptabele criteria standaarden, ptn met verdenking CBDS, pros cohort studies, uitkomsten waarbij de resultaten voldoende detail bevatten om een 2 bij 2 tabel te maken	EUS	ERC, IOC, chirurgische exploratie, een klinische follow-up periode van minimaal 3 mnd	EUS: pooled sens 0.94 (95% CI, 0.93-0.96) pooled spec 0.95 (95% CI, 0.94-0.96)	Missclassificatie van ptn door imperfecte criterium standaarden waardoor prestatie van EUS mogelijk is onderschat

## Overwegingen

Na eerdere endoscopische sfincterotomie is de betrouwbaarheid van endoscopische echografie lager. In die gevallen kan bij significante klinische verdenking op choledocholithiasis voor ERC gekozen worden, mede omdat de procedure in deze setting meestal makkelijk zal zijn met laag complicatierisico.

## MRC als diagnostiek voor gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)

### Uitgangsvraag

Wat is de sensitiviteit en specificiteit van MRC voor de detectie van choledocholithiasis?

### Aanbeveling

Er zijn voor deze submodule geen aanbevelingen opgesteld.

### Conclusies

Niveau 2a	Voor choledocholithiasis is de sensitiviteit 92% (95% CI 80-99). De specificiteit bedraagt 94% (95% CI 83-99) (Kaltenthaler 2004, Pamos 2003, Romagnuolo 2003).
Niveau 1b	Voor stenen groter dan 5 mm is de sensitiviteit 97% en de specificiteit 96%. Voor stenen kleiner of gelijk aan 5 mm is de sensitiviteit 29% met een bijbehorende specificiteit van 100% (Griffin 2003).

### Samenvatting literatuur

Anno 2014 is MRC wijdverbreid beschikbaar in Nederland.

### Referenties

(Canto 1998) Canto MI, Chak A, Stellato T, Sivak MV, Jr. Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis. Gastrointest Endosc 1998;47(6):439-48.

(Gurusamy 2011) Gurusamy K, Sahay SJ, Burroughs AK, Davidson BR. Systematic review and meta-analysis of intraoperative versus preoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones. Br J Surg 2011;98(7):908-16.

(Polkowski 1999) Polkowski M, Palucki J, Regula J, Tilszer A, Butruk E. Helical computed tomographic cholangiography versus endosonography for suspected bile duct stones: a prospective blinded study in non-jaundiced patients. Gut 1999;45(5):744-9.

(Prat 1996) Prat F, Amouyal G, Amouyal P, Pelletier G, Fritsch J, Choury AD et al. Prospective controlled study of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common-bile duct lithiasis. Lancet 1996;347(8994):75-9.

(Sugiyama 1998) Sugiyama M, Atomi Y. Follow-up of more than 10 years after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis in young patients. Br J Surg 1998;85(7):917-21.

(Wang 2013) Wang B, Guo Z, Liu Z, Wang Y, Si Y, Zhu Y et al. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones: system

review and meta-analysis. Surg Endosc 2013;27(7):2454-65.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Griffin, 2003	1b	Prospectief, geblindeerd	N=133	ERC vooraf aan lap. chol. 57 ptn ↑ LFT; 38 icterus: 20 choledochus dilatatie > 10 mm op echo	MRC	ERC	MRC: sens 84% spec 96% PPV 91%; NPV 93%; acc 92% steen <5mm: sens 29%; spec 100% steen >5mm: sens 97%; spec 96%	
Kaltenthaler, 2004	2a	Syst review	Begonnen met 67 abstr.	28 studies + 1 studie betreffende patiënt tevredenheidsonderzoek (totaal 2136 ptn)	MRC	ERC	MRCP: Steen: sens 93% (81-100%), spec 94% (83-99%) Maligne/beligne: steen 81-86% spec 92-100%	Steen: 18 studies Maligniteit: 4 studies Obstructie: 3 studies Structuur: 2 studies Dilatatie: 5 studies PSC: 2 studies
Pamos, 2003	3	Prospectief, case serie	N=83	Kliniek, lab, US consistent met biliaire pathologie	MRC en echo	ERC	MRCP: sens 97.4%, spec 97.2% PPV 97.4%, NPV 97.2%, acc 97.3%, echo: sens 71%, spec 97.2%, PPV 96.4%, NPV 76.5% acc 84%	
Romagnuolo, 2003	2a	Syst review	Begonnen met 498 abstracts	67 studies (4711 ptn) Engels/Frans	MRC	ERC, cholangiografie (intra-operatief, percutaan, iv) EUS, OK, CT + klinisch vervolg	MRC: Totaal: sens 95% (75-99%) spec 97% (86-99%) Detectie obstructie: sens 97% (91-99%) spec 98% (91-99%) Detectie niveau obstructie: sens 98% (94-99%) spec 98% (94-100%) Detectie steen: sens 92% (80-97%) spec 97% (90-99%) Differentiatie maligne/benigne obstructie: sens 88% (70-96%) spec 95% (82-99%)	Obstructie: 30 studies (1954 ptn) Steen: 46 studies (3592 ptn) maligne: 22 studies (1294 ptn)

## Overwegingen

Wanneer een patiënt een papillotomie heeft ondergaan kan een MRC vals positief zijn door lucht in de galwegen.

## ERC als diagnostiek voor gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)

### Uitgangsvraag

1. Heeft de ERC nog een plaats in de diagnostiek van choledocholithiasis?
2. Wat zijn de overwegingen om een ERC pre-operatief dan wel intra-operatief te verrichten bij patiënten met een verdenking op choledocholithiasis?

### Aanbeveling

Er zijn voor deze submodule geen overwegingen opgesteld.

### Conclusies

#### Vraag 1: Wat is de sensitiviteit en specificiteit van ERC voor de detectie van choledocholithiasis?

Niveau 1b	De sensitiviteit van ERC voor choledocholithiasis varieert van 90-100% en de specificiteit van 92-100% (Canto 1998, Polkowski 1999, Prat 1996, Sugiyama 1997).
-----------	--

#### Vraag 2: Wat zijn de overwegingen om een ERC pre-operatief dan wel intra-operatief te verrichten bij patiënten met een verdenking op choledocholithiasis?

Niveau 2a	Het verwijderen van stenen uit de ductus choledochus en het totaal aantal complicaties is vergelijkbaar tussen een ERC pre-operatief en intra-operatief, maar een ERC intra-operatief is geassocieerd met een lagere incidentie van ERC gerelateerde complicaties en met een kortere opnameduur (Gurusamy 2011, Wang 2013).
-----------	---

### Samenvatting literatuur

ERC is de meest gebruikte methode in Nederland voor de behandeling van choledocholithiasis. ERC maakt na diagnostiseren steenverwijdering en endoscopische papillotomie in één sessie mogelijk, maar is een invasief onderzoek, geassocieerd met een substantiële morbiditeit.

### Referenties

(Barteau 1995) Barteau JA, Castro D, Arregui ME, Tetik C. A comparison of intraoperative ultrasound versus cholangiography in the evaluation of the common bile duct during laparoscopic cholecystectomy. Surg.Endosc. 1995;9(5):490-6.

(Catheline 2002) Catheline JM, Turner, R, Paries J. Laparoscopic ultrasonography is a complement to cholangiography for the detection of choledocholithiasis at laparoscopic cholecystectomy. Br.J.Surg. 2002;89(10):1235-9.

(Ford 2012) Ford JA, Soop M, Du J, Loveday BPT, Rodgers M. Systematic review of intraoperative

cholangiography in cholecystectomy. Br.J.Surg. 2012;99(2):160-7.

(Machi 1999) Machi J, Tateishi T, Oishi AJ, Furumoto NL, Oishi RH, Uchida S et al. Laparoscopic ultrasonography versus operative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: review of the literature and a comparison with open intraoperative ultrasonography. J.Am.Coll.Surg. 1999;188(4):360-7.

(Ohtani 1997) Ohtani T, Kawai C, Shirai Y, Kawakami K, Yoshida K, Hatakeyama K. Intraoperative ultrasonography versus cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: a prospective comparative study. J.Am.Coll.Surg. 1997;185(3):274-82.

(Sajid 2012) Sajid MS, Leaver C, Haider Z, Worthington T, Karanjia N, Singh KK. Routine on-table cholangiography during cholecystectomy: a systematic review. Ann.R.Coll.Surg.Engl 2012;94(6):375-80

(Tranter 2003) Tranter SE, Thompson MH. A prospective single-blinded controlled study comparing laparoscopic ultrasound of the common bile duct with operative cholangiography. Surg.Endosc. 2003;17(2):216-9.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Canto, 1998	2b	Prospectief, case serie, geblindeerd	N=64	Ptn met verdenking op choledocholithiasis	EUS	ERC	EUS: sens 84% spec 98% ERC: sens 95% spec 98%	Positieve ERC en EUS bewezen met papillotomie; negatieve met 12 maanden follow-up
Gurusamy, 2011	1a	Syst review met meta-analyse	N=532 in 4 studies	Cochrane, EMBASE, Medline, Science Citation Index (tot 2010). RCT met ptn vergelijken IOES vs POES die lap. chol. ondergaan	Intraoperatieve sphincterotomie	Preoperatieve sphincterotomie	Geen mortaliteit. Geen verschil in morbiditeit. De propoertie van ptn met minstens 1 post ercp complicatie is lager in de IOES groep (RR 0.37 95%CI 0.18-0.78). Gemiddelde opname is 3 dg korter in IOES groep.	Geen blinding. Manier van randomiseren onduidelijk.
Polkowski, 1999	3	Prospectief, case serie, niet geblindeerd	N=50	Verdenking op choledocholithiasis	EUS	ERC	EUS: sens 91% spec 100% ERC: sens 91% spec 100%	Postieve ERC bevestigd met papillotomie; selectieve bevestiging negatieve ERC
Prat, 1996	1b	Prospectief, geblindeerd	N=119	Hoge verdenking op choledocholithiasis, papillotomie kandidaten	EUS	ERC	EUS: sens 94% spec 98% ERC: sens 89% spec 100%	Papillotomie en endoscopische exploratie op alle ptn
Sugiyama, 1997	2b	Prospectief, geblindeerd	N=142	Verdenking choledocholithiasis	EUS	ERC	EUS: sens 96% spec 100% ERC: sens 100% spec 100%	Pos ERC bevestigd met papillotomie; neg ERC niet bevestigd
Wang, 2013	2a	Syst review met meta-analyse	N=631 in 5 studies	Cholelithiasis en verdenking choledocholithiasis	ERCP pre-operatief	ERCP intra-operatief	Vergelijkbare steenverwijdering uit d. choledochus RR 0.96 (95%CI 0.91-1.01) en totaal aantal complicaties RR 1.56 (95%CI 0.94-2.59). ERCP pre-operatief hoger ERCP-gerelateerde pancreatitis RR 4.85 (95%CI 1.41-16.66) en langere opnameduur RR 2.22 (95%CI 1.98-2.46)	Onduidelijke randomisatie, geen blinding, verschil in inclusie, technieken, geen lange termijn resultaten

## Overwegingen

**Vraag 1: Wat is de sensitiviteit en specificiteit van ERC voor de detectie van choledocholithiasis?**

De belangrijkste complicaties van ERC zijn pancreatitis (5%), cholangitis en bloeding (1-2%). Gezien het complicatierisico van ERC zijn MRC of endoscopische echografie hiervoor in de plaats gekomen. De ERC wordt wel verricht als er een therapeutische interventie (bijvoorbeeld endoscopische papillotomie en steenextractie) noodzakelijk is (LR+ >10).

**Vraag 2: Wat zijn de overwegingen om een ERC pre-operatief dan wel intra-operatief te verrichten bij patiënten met een verdenking op choledocholithiasis?**

Hoewel een ERC intra-operatief superieur lijkt ten opzichte van een ERC pre-operatief is het in Nederland gangbaar om een ERC toch pre-operatief uit te voeren bij patiënten met een hoge verdenking op choledocholithiasis. Een ERC intra-operatief is logistiek complex.

## Intra-operatief cholangiogram als diagnostiek voor gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)

### Uitgangsvraag

Wat is de sensitiviteit en specificiteit van IOCG voor de detectie van choledocholithiasis?

### Aanbeveling

Niveau D	IOCG wordt niet aanbevolen als diagnosticum van keuze voor het aantonen van choledocholithiasis.
----------	--

### Conclusies

Niveau 3	IOCG heeft een sensitiviteit van 75-93% en een specificiteit van 76-99% voor de detectie van choledocholithiasis (Barteau 1995, Catheline 2002, Machi 1999, Ohtani 1997, Tranter 2003).
----------	---

### Samenvatting literatuur

Het gebruik van het intra-operatieve cholangiogram varieert sterk wereldwijd. In Nederland wordt het intraoperatieve cholangiogram zelden toegepast. Of het intra-operatieve cholangiogram (IOCG) routinematig, selectief of niet uitgevoerd dient te worden is nog steeds controversieel (Ford 2012, Sajid 2012). Voorstanders benadrukken het risico van gemiste choledocholithiasis, het voordeel van intra-operatieve visualisatie van de galweganatomie en intra-operatieve herkenning van galwegletsels. Tegenstanders geven aan dat het maken van een IOCG de procedure onnodig verlengt en ingewikkeld maakt. Bovendien zijn er voorbeelden van catheter gerelateerde letsels en perforaties bekend.

### Referenties

(Chung 2007) Chung WS, Park MS, Yoon SW, Yu JS, Kim KW. Diagnostic accuracy of multidetector-row computed tomography for common bile duct calculi: is it necessary to add non-contrast-enhanced images to contrast-enhanced images? J.Comput.Assist.Tomogr. 2007;31(4):508-12.

(Kim 2013) Kim CW, Chang JH, Lim YS, Kim TH, Lee IS, Han SW. Common bile duct stones on multidetector computed tomography: Attenuation patterns and detectability. World.J.Gastroenterol. 2013;19(11):1788-96.

(Mark 2002) Mark DH, Flamm CR, Aronson N. Evidence-based assessment of diagnostic modalities for common bile duct stones. Gastrointest.Endosc. 2002;56(6 Suppl):S190-4.

(Pickuth 2000) Pickuth D, Spiegelmann RP. Detection of choledocholithiasis: a comparison of unenhanced spiral CT, US, and ERCP. Hepatogastroenterology 2000;47(36):1514-7.

(Takahashi 2000) Takahashi M, Saida Y, Itai Y, Gunji N, Orii K, Watanabe Y. Reevaluation of spiral CT cholangiography: basic considerations and reliability for detecting choledocholithiasis in 80 patients. J.Comput.Assist.Tomogr. 2000;24(6):859-65.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Barteau, 1995	3	Prospectief, niet geblindeerd, case serie	N=125	Lap. chol.	125 LUS 125 IOCG	Choledochoscopie ERC	LUS: sens 71.4% spec 100% IOCG: sens 92.8% spec 76.4%	14 ptn met stenen (11.2%)
Catheline, 2002	3	Prospectief, niet geblindeerd, case serie	N=900	Lap. chol.	900 LUS 762 IOCG	78 galweg-exploratie	LUS: sens 80% spec 99% IOCG: sens 75% spec 99% Samen: sens 95% spec 98%	LUS + IOCG worden door dezelfde persoon uitgevoerd
Ford, 2012	2a	Syst review	N=1715 in 8 studies	Medline, EMBASE, Cochrane, clinicaltrials.gov, WHO database. RCT met volwassenen	Routine IOCG	6 studies: geen IOCG bij ptn met lage verdenking choledocholithiasis 2 studies: selectieve IOCG	2 cases met galwegletsel, 13 met choledocholithiasis. Geen van de trials demonstreerde een voordeel in het detecteren van choledocholithiasis. De operatie duurde gemiddeld 16 min. langer	Onvoldoende power van de studies; Lage kwaliteit van studies
Machi, 1999	3	Prospectief, niet geblindeerd, case serie	N=100	Lap. chol. voor cholecystitis	95 LUS 92 IOCG	Lap. galweg-exploratie / ERC	LUS: sens 88.9% spec 100% IOCG: sens 87.5%, spec 97.6%	9 ptn CBD stenen 5 middels exploratie 4 ERC postoperatief
Ohtani, 1997	3	Prospectief, niet geblindeerd, case serie	N=65	Cholelithiasis gebaseerd op US, lab, kliniek	65 LUS 54 IOCG	65 lap. chol.	LUS: sens 80%, spec 98%, PPV 80%, NPV 98%, acc 97% IOCG: sens 80%, spec 97% PPV 67%, NPV 98%, acc 95%	US, LUS, IOCG worden door dezelfde onderzoeker uitgevoerd. Getallen gebaseerd op 3 ptn met 7 stenen
Sajid, 2012	2a	Systematic review met meta-analyse	N=860 in 4 studies	Medline, EMBASE, Cochrane (April 2011) met RCTs met ptn met lage verdenking choledocholithiasis	Routine IOCG	Geen IOCG	Geen IOCG zelfde risico op galwegletsel, kortere operatielijst, minder peri-operatieve complicaties. IOCG vergrootte het aantal van choledocholithiasis peri-operatief en verminderde de opnameperiode voor achtergebleven choledocholithiasis	Onvoldoende power van de studies
Tranter, 2003	3	Prospectief, case serie	N=135	Lap. chol.	135 LUS 135 IOCG	50 galweg-Exploratie	LUS: sens 96% spec 100% PPV 100% NPV 98% IOCG: sens 86% spec 99% PPV 98% NPV 92%	Alleen bij positieve LUS of IOCG volgt galweg-exploratie. 49 ptn met stenen

## Overwegingen

Bij verdenking op symptomatische choledocholithiasis dient er naar te worden gestreefd de choledocholithiasis pre-operatief te diagnosticeren en te behandelen.

# CT als diagnostiek voor gecompliceerde symptomatische galstenen (choledocholithiasis)

## Uitgangsvraag

Wat is de sensitiviteit en specificiteit van CT voor de detectie van choledocholithiasis?

## Aanbeveling

Niveau D	Er is geen plaats voor CT bij de detectie van choledocholithiasis.
----------	--

## Conclusies

Niveau 3	CT met intraveneus contrast heeft een sensitiviteit van 71-92% en een specificiteit van 88-100% voor het aantonen van choledocholithiasis (Chung 2007, Kim 2013, Mark 2002, Pickuth 2000, Takahashi 2000).
----------	--

## Samenvatting literatuur

CT is een niet-invasieve techniek voor het detecteren van choledocholithiasis.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Chung, 2007	3	Retrospect, case serie	N=54	Ptn met verdenking choledocholithiasis die een CT voorafgaand aan een ERCP hebben ondergaan	CT	ERCP	Met contrast: Sens 88.9% spec 92.6% Combinatie van contrast en geen contrast: sens 88.9% spec 88.9%	
Kim, 2013	3	Retrospec, case serie	N=191	Ptn met verdenking choledocholithiasis die een CT voorafgaand aan een ERCP hebben ondergaan	CT	ERCP	Sens 85.4. Cut-off point steengrootte 5mm	
Mark, 2002	2a	Systematic review, goed		Engels, peer reviewed minimum n=25 ERC vergeleken met alternatief resulterend in 2 bij 2 tabellen	MRC/EUS/CT	ERC	<b>MRC:</b> hoge concordantie tussen ERC en MR: Sens 85-100% spec 92-100%	10 Studies MRC (834 ptn) Sens daalt van 100% (steengrootte 11-27 mm) via 89% (steengrootte 6-10mm) naar 71% (3-5mm)
							<b>EUS:</b> geen significant verschil EUS ivm ERC Sens 84-100% spec 96-100%	9 Studies EUS (601 ptn)
							<b>CT: geen contrast:</b> Sens 65-88%; spec 84-100% <b>Met oraal biliair contrast:</b> Sens 90-92%; spec 92-100% <b>Met iv biliair contrast:</b> Sens 71-85% spec 88-95%	Geen contrast: 3 studies (142 ptn) iv biliair contrast 2 studies (95 ptn) oraal biliair contrast: 2 studies (80 ptn)
Pickuth, 2000	3	Prospectief, case serie	N=82	Klinische verdenking op choledochus stenen	CT (blanco) en US	ERC	CT : 24/28 sens 86 spec 98% US : 23/28 sens 82 spec 98%	
Takahashi, 2000	3	Retrospect, case serie	N=80 uit 133 ptn verdacht van biliair en/of pancreas-afwijkingen	Verdenking biliaire-of pancreas-pathologie	CT met biliair contrast	ERC (n=18) operatie (n=15) ERC + operatie (n=47)	CT : sens 89% en spec 98% PPV 94%, NPV 97%	18 ptn stenen; 62 geen steen

## Overwegingen

CT gaat gepaard met stralenbelasting voor de patiënt.

## Samenvatting van het diagnostisch proces bij de verdenking op symptomatische choledocholithiasis

### Uitgangsvraag

Samenvatting van het diagnostisch proces bij de verdenking op symptomatische choledocholithiasis.

### Aanbeveling

Niveau D	Er is geen plaats voor CT bij de detectie van choledocholithiasis.
	Het verdere diagnostisch proces (na de echo) is sterk afhankelijk van het bepaalde risicoprofiel.
	Bij laag risico op symptomatische choledocholithiasis is geen aanvullende radiologische diagnostiek aangewezen.
	Bij intermediair risico dient bij een negatieve transabdominale echo, aanvullend MRC of EUS te geschieden,
	Hoog risico patiënten hebben een directe indicatie voor ERC.

### Inleiding

Tegenwoordig wordt op basis van klinische, biochemische en echografische bevindingen een risico inschatting gemaakt ten behoeve van het verdere beelddiagnostisch proces.

Er worden drie groepen onderscheiden:

1. Laag risico ( $LR+ < 3$ )
2. Intermediair risico ( $LR+ 4-7$ )
3. Hoog risico ( $LR+ > 10$ )

### Overwegingen

Er zijn voor deze submodule geen overwegingen opgesteld.

## Behandeling symptomatische galstenen (choledocholithiasis) gecompliceerd

### Uitgangsvraag

1. Wat is de eerste keus behandeling van patiënten met symptomatische choledocholithiasis?
2. Is een cholecystectomie geïndiceerd als na extractie van choledochusstenen nog stenen in de galblaas aanwezig zijn?
3. Op welke termijn dient een cholecystectomie na papillotomie te gebeuren?
4. Wanneer choledocholithiasis intra-operatief ontdekt wordt, dient dan een chirurgische steenextractie of postoperatief ERC met endoscopische papillotomie en steenextractie te worden uitgevoerd?

### Aanbeveling

Niveau A	Hoewel op theoretische gronden de laparoscopische choledochus exploratie de beste behandeling lijkt, is wegens gebrek aan ervaring in Nederland de endoscopische papillotomie en steenextractie de keuze van behandeling.
Niveau A	Bij patiënten die tevens stenen in de galblaas hebben, is een cholecystectomie geïndiceerd na endoscopische papillotomie en steenextractie; Bij patiënten met belangrijke comorbiditeit is een afwachtend beleid gerechtvaardigd.
Niveau B	Wanneer choledochusstenen peroperatief ontdekt worden, is een poging tot transcystische extractie van choledocholithiasis eerste keus. Wanneer transcystische extractie niet lukt, is een post-operatieve endoscopische papillotomie en steenextractie geïndiceerd.

### Conclusies

**Vraag 1: Wat is de eerste keus behandeling van patiënten met symptomatische choledocholithiasis?**

Niveau 1a	Laparoscopische cholecystectomie (LC) gecombineerd met laparoscopische choledochus exploratie (single-stage) heeft een vergelijkbare morbiditeit en mortaliteit met als endoscopische papillotomie en steenextractie gevolgd door LC, echter de opnameduur na single-stage behandeling is korter (Alexakis 2012, Dasari 2013).
Niveau 1a	Endoscopische papillotomie en steenextractie is een effectieve behandeling van symptomatische choledocholithiasis (Weinberg 2006, Dasari 2013).
Niveau 1a	Wanneer endoscopische papillotomie en steenextractie faalt, is open choledochotomie een veilige tweede keus, met weinig morbiditeit en een hoog succespercentage (Dasari 2013)
Niveau 3	Endoscopische papillotomie en steenextractie is zowel bij jongeren als hoog bejaarden effectief en veilig (Weinberg 2006, Benson 2010, Rodriguez 2003).
Niveau 3	Er is een sterke afname in ervaring met choledochusexploratie; Daardoor is er een toename van postoperatieve morbiditeit (Livingston 2005).

**Vraag 2: Is een cholecystectomie geïndiceerd als na extractie van choledochusstenen nog stenen in de galblaas aanwezig zijn?**

Niveau 1a	Na endoscopische papillotomie en steenextractie leidt een cholecystectomie ten opzichte van een afwachtend beleid tot significant minder mortaliteit, minder kans op recidief biliaire pijn of cholecystitis, geelzucht of cholangitis, en de noodzaak voor re-ERC of andere vormen van cholangiografie (McAlister 2007).
Niveau 2a	Ook bij hoog risico patiënten lijkt geplande LC na papillotomie veilig en lijkt LC het optreden van recidief biliaire klachten te voorkomen (McAlister 2007).

**Vraag 3: Op welke termijn dient een cholecystectomie na papillotomie te gebeuren?**

Niveau 1b	LC binnen 72 uur na endoscopische papillotomie leidt tot significant minder recidief biliaire klachten ten opzichte van een LC na 6-8 weken. Er is geen verschil in het aantal conversies, operatieduur en/of operatiemoeilijkheden of opnameduur (Reinders 2010).
-----------	--

**Vraag 4: Wanneer choledocholithiasis intra-operatief ontdekt wordt, dient dan een chirurgische steenextractie of post-operatief ERC met endoscopische papillotomie en steenextractie te worden uitgevoerd?**

Niveau 1b	Transcystische steenextractie is veilig met ongeveer 75% succes. Laparoscopische choledochotomie is even succesvol als post-operatieve endoscopische papillotomie en steenextractie, maar gaat gepaard met een hoog complicatie percentage en dient niet of slechts in ervaren handen te gebeuren (Nathanson 2005, Reinders 2014, Rhodes 1998).
-----------	---

## Samenvatting literatuur

Choledocholithiasis komt meestal voor in combinatie met galblaasstenen. De behandeling van choledocholithiasis kan zowel chirurgisch als endoscopisch gebeuren. De keuze van therapie is grotendeels afhankelijk van het moment van diagnosticeren, d.w.z. voor, na, of ten tijde van de cholecystectomie. Wanneer symptomatische choledocholithiasis de eerste uiting van galsteenlijden betekent, is extractie van de stenen geïndiceerd. Dit gebeurt in Nederland endoscopisch door middel van ERC. Wanneer daarnaast ook stenen in de galblaas aanwezig zijn, is in principe tevens een cholecystectomie geïndiceerd. Veelal gebeurt dit door na ERC een cholecystectomie te plannen. Theoretisch kan het verwijderen van de galblaas en het verwijderen van de galwegstenen in één operatie gebeuren, door middel van open of laparoscopische cholecystectomie met choledochotomie. Wanneer choledocholithiasis tijdens het verrichten van een cholecystectomie ontdekt wordt, bestaat -theoretisch- de keuze tussen ad hoc peroperatieve choledochotomie of postoperatieve endoscopische papillotomie.

## Referenties

(Alexakis 2012) Alexakis N, Connor S. Meta-analysis of one- vs. two stage laparoscopic/endoscopic management of common bile duct stones. HPB (Oxford) 2012;14(4):254-9.

(Benson 2010) Bensen ME, Byrne S, Brust DJ, Manning III B, Pfau PR, Frick TJ et al. EUS and ERCP complication rates are not increased in elderly patients. Dig Dis Sci 2010;55(11):3278-83.

(Dasari 2013) Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. Cochrane Database Syst Rev 2013;9:CD003327.

(Livingston 2005) Livingston EH, Rege RV. Technical complications are rising as common duct exploration is becoming rare. J Am Coll Surg 2005;201(3):426-33.

(McAlister 2007) McAlister V, Davenport E, Renouf E. Cholecystectomy deferral in patients with endoscopic sphincterotomy. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD006233.

(Nathanson 2005) Nathanson LK, ORourke NA, Martin IJ, Fielding GA, Cowen AE, Roberts RK et al. Postoperative ERCP versus laparoscopic choledochotomy for clearance of selected bile duct calculi: a randomized trial. Ann Surg 2005;242(2):188-92.

(Reinders 2010) Reinders JS, Goud A, Timmer, R, Kruyt PM, Witteman BJ, Smakman N et al. Early laparoscopic cholecystectomy improves outcomes after endoscopic sphincterotomy for choledochocystolithiasis. Gastroenterology 2010;138(7):2315-20.

(Reinders 2014) Reinders JS, Gouma DJ, Ubbink DT, van Ramshorst B, Boerma D. Transcystic or transductal stone extraction during single-stage treatment of cholecystocholecystolithiasis: a systematic review and meta-analysis. World J Surg. 2014;38(9):2403-11.

(Rhodes 1998) Rhodes M, Sussman L, Cohen L, Lewis MP, Comment in : Lancet. 1998 Mar 28, 351(9107):984-5 et al. Randomised trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones. Lancet 1998;351(9707):159-61.

(Rodriquez 2003) Rodriquez-Gonzalez FJ, Naranjo-Rodriquez A, Mata-Tapia I, Chicano-Gallardo M, Puente-Gutierrez JJ, Lopez-Vallejos P et al. ERCP in patients 90 years of age and older. Gastrointest Endosc 2003;58(2):220-5.

(Weinberg 2006) Weinberg BM, Shindy W, Lo S. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD004890.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Alexakis, 2012	1a	Syst review met meta-analyse	N=933 in 9 studies	Medline, Sciene Citation Index (1990-2011), RCTs	LC+LCBDE of ERCP intra-operatief (1 stage management)	ERCP+LC of LC+ERCP (2 stage management)	Geen verschil in CBD clearance (OR 0.89;95%CI, 0.65-1.21), mortaliteit (OR 1.2;95%CI, 0.32-4.52), morbiditeit (OR 0.75;95%CI 0.53-1.06), extra procedures nodig (OR 1.58;95%CI 0.76-3.30)	Verlengde van review Clayton 2006; onvoldoende power van de studies
Benson, 2010	3	Retrospec. cohort	N=1000	Patiënten die een ERCP of EUS hadden ondergaan	ERCP of EUS	Nvt	N=184 ≥75 jr, N=816 <75 jr. 600 ERCP 400 EUS. ERCP complicaties 10.0% bij ≥75 jr vs 10.6 bij <75 jr. EUS complicaties 4.8% bij ≥75 jr vs 3.1% bij <75 jr. Wel hoger aantal bloedingen bij ouderen (p=0.016)	
Dasari, 2013	1a	Syst review met meta-analyse	16 RCT's met n=1758	Patiënten met CBD stenen	Open CBDE LCBDE	ERCP	Open CBDE vs ERCP: geen verschil in mortaliteit, morbiditeit. Open minder vaak reststenen 6% vs 16% OR 0,36 (95%CI 0,21-0,62). LCBDE en ERCP + LC geen verschillen LCBDE en LC met ERCP intraoperatief geen verschillen. LCBDE en LC met ERCP postoperatief alleen minder vaak resstenen bij LCBDE 9% vs 25%. 1-stage vs 2-stage meer morbiditeit bij 1-stage	
Livingston, 2005	3	Case series	Alle Amerikaanse patiënten met galsteenlijden boven 23 jaar	Tussen 1979 en 2001	ES	(Open) choledochus-exploratie (CBDE)	Afname aantal CBDEs en toename ESs; Morbiditeit OR 1.37 (95%CI 1.23-1.53) vs 2.17 (95%CI 1.78-2.65).	

McAlister, 2007	1a	Cochrane review	N=662 in 5 studies	RCTs met pt met galblaas in situ na endoscopische sfincterotomie	Afwachtend beleid	Cholecystectomie	Mortaliteit ten opzichte chol. RR 1.78 (95%CI 1.15-2.75); recief biliaire pijn RR 14.56 (95%CI 4.95-42.78); geelzucht of cholangitis RR 2.53 (95%CI 1.09-5.87); noodzaak tot re-ERCP of andere vormen van cholangiografie RR 2.36 (95%CI 1.29-4.32). Chol uiteindelijk bij 35% van de afwachtende groep.	Niet geblindeerd; randomisatie adequaat in 4 RCTs
Nathanson, 2005	2b	RCT	N=86	Patiënten bij wie transcystische steenextractie mislukt	LC+LCBDE	LC+postop ES	Opnameduur gelijk (6.4 vs 7.7 dgn), morbiditeit gelijk (17 vs 13%), achtergebleven stenen gelijk (2.4 vs 4.4%). In LCBDE groep 14.6% gallekage.	Peroperatieve randomisatie. Studie gestaakt ivm trage inclusie
Reinders, 2010	1b	RCT	N=96 wv 49 in vroege LC groep en 47 in late LC groep	Ptn 18 jaar en ouder die succesvol een endoscopische sfincterotomie en steenextractie ondergingen voor choledocholithiasis en die radiologisch bewezen galblaasstenen hadden.	ERCP binnen 72 uur	ERCP na 6-8 weken	Geen verschil in conversie, operatieduur en/of moeilijkheden of opnameduur. 36,2% ontwikkelde recidief klachten in de late ERCP groep.	Multicenter studie
Rhodes, 1998	1b	RCT	N=80	Patiënten met peroperatief bekende choledochusstenen	LC+LCBDE	LC+postop ES	Succes gelijk, kortere opnameduur na LCBDE (1 vs 3.5 dgn) ( $p=0.0001$ , 95%CI 1-2).	Succes vooral van transcystische benadering; bij lap CBD exploratie (n=12) hadden 4 ptn alsnog ERC nodig en werd bij 1 pt geconverteerd.
Rodriquez, 2003	3	Case serie	N=126	Patiënten met galwegobstructie ouder dan 90 jaar	ES		Tolerantie goed (92%), 91% succes Morbiditeit 2.5% Mortaliteit 0.7%	

## Overwegingen

### Vraag 1: Wat is de eerste keus behandeling van patiënten met symptomatische choledocholithiasis?

De expertise in Nederland in laparoscopische choledochus exploratie (LCBDE) is beperkt. Wanneer de LCBDE wordt opgesplitst in transcystische steenextractie en choledochotomie, gaat die laatste gepaard met een hogere morbiditeit, mortaliteit en een langere opnameduur. Vooralsnog moet LCBDE voorbehouden zijn aan de ervaren laparoscopische chirurg. Bij falen van initiële ERC is een radiologische endoscopische rendez-vous procedure een goede optie. Tevens bestaat nog de mogelijkheid tot radiologische percutane galsteenverwijdering.

Bij patiënten met een status na gastric bypass, waarbij choledocholithiasis is vastgesteld, moet overwogen worden om patiënt te verwijzen naar een expertise centrum. Ten aanzien van de behandeling kan worden gekozen tussen een laparoscopisch geassisteerde transgastrische ERCP, percutane transhepatische cholangiografische steenbehandeling of ballonscopie met ERCP.

### Vraag 2: Is een cholecystectomie geïndiceerd als na extractie van choledochusstenen nog stenen in de galblaas aanwezig zijn?

Het is de vraag of cholecystectomie uitgevoerd dient te worden bij patiënten in alle risico categorieën. Er is nog geen trial uitgevoerd bij patiënten die intieel als hoog risico werden ingeschat.

**Vraag 4: Wanneer choledocholithiasis intra-operatief ontdekt wordt, dient dan een chirurgische steenextractie of post-operatief ERC met endoscopische papillotomie en steenextractie te worden uitgevoerd?**

Ofschoon single stage behandeling (laparoscopische cholecystectomie en gelijktijdige extractie van choledochusstenen) gepaard gaat met de kortste opnameduur, is de ervaring hiermee in Nederland beperkt. Bij voldoende ervaring kan transcystische steenextractie overwogen worden, met, indien niet succesvol, een post-operatieve ERC. Laparoscopische choledochusexploratie dient slechts in ervaren handen te gebeuren.

## Acute cholecystitis galstenen

Acute cholecystitis is een klinische diagnose die gekenmerkt wordt door tenminste één locale en tenminste één systemische afwijking.

- Locale afwijkingen bestaan uit een positief 'Murphy sign,' of pijn/weerstand in het rechter bovenkwadrant van het abdomen.
- Systemische afwijkingen bestaan uit koorts, leukocytose of verhoogd CRP.

In de huidige Nederlandse praktijk wordt de klinische diagnose acute cholecystitis aangevuld met radiologische diagnostiek bestaande uit echografie of CT.

De ernst van de acute cholecystitis kan gegradeerd worden in ernstig, matig-ernstig of mild.

- Een acute cholecystitis is ernstig wanneer er sprake is van tenminste één van de volgende criteria: Cardiovasculaire dysfunctie (hypotensie welke behandeld moet worden met dopamine of noradrenaline), neurologische dysfunctie (afname van het bewustzijn), respiratoire dysfunctie (ratio van partiële arteriële zuurstof druk ten opzichte van ingeademde zuurstof < 300), renale dysfunctie (oligurie; creatinine > 177 µmol/l), hepatische dysfunctie (PT-INR, > 1,5), hematologische dysfunctie (aantal trombocyten < 100 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>).
- Een acute cholecystitis is matig-ernstig wanneer er sprake is van tenminste één van de volgende criteria: Een leukocytose (> 18 x 10<sup>3</sup> cellen/mm<sup>3</sup>), een palpabele, gevoelige weerstand in het rechter bovenkwadrant, een duur van langer dan 72 uur, een evidente lokale ontsteking (biliale peritonitis, pericholecystisch abces, hepatisch abces, gangreneuze cholecystitis, emfysemateuze cholecystitis).
- Een milde cholecystitis kenmerkt zich door afwezigheid van de criteria voor een ernstigere graad (Tokyo Guidelines: Lee 2010, Yokoe 2012, Yokoe 2013).

Acute cholecystitis komt in 3-9% van alle patiënten met acute abdominale klachten op de spoedeisende hulp voor. In 90-95% gaat acute cholecystitis gepaard met cholezystolithiasis.

Deze module is opgedeeld in submodules.

### Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 15-02-2016

Laatst geautoriseerd : 15-02-2016

De NVvH is alshouder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen

binnen hun vakgebied.

## Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Geautoriseerd door:

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

## Algemene gegevens

De eerste herziening van de richtlijn: onderzoek en behandeling van galstenen is ontwikkeld onder auspiciën van de commissie kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, in samenwerking met de Orde van Medisch Specialisten.

## Doel en doelgroep

### Doel

De richtlijn beoogt een rationale in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste vorhanden bewijs in de literatuur.

### Doelgroep

Chirurgen, maag-darm leverartsen en radiologen.

## Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2014 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met galstenen te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemanageerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende een jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Drs E de Boer
- Dr D Boerma
- Dr KJ van Erpecum
- Dr Ir JJ Hermans
- Drs MP Lamberts
- Dr EAJ Rauws
- Dr JMJ Schreinemakers

- Prof Dr CJHM van Laarhoven MSc, voorzitter

## **Belangenverklaringen**

### **Belangenverklaringen**

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstengeling" is gevuld. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met evt. belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
D. Boerma	Chirurg	geen	geen	Geen actie
J. Schreinemakers	Chirurg	geen	geen	Geen actie
E. de Boer	Radiooloog	geen	geen	Geen actie
Dr. E.A.J. Rauws	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
J.J. Hermans	Radiooloog	geen	geen	Geen actie
M.P. Lamberts	Arts in opleiding tot MDL-arts	geen	geen	Geen actie
Dr. K.J. van Erpecum	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
CJHM van Laarhoven	Afdelingshoofd heelkunde	Lid raad van toezicht MC Haaglanden	Lid Europese richtlijn onderzoek en behandeling van galstenen, Secure trial galstenen (ZonMW)	Geen actie

## **Methode ontwikkeling**

Evidence based

## **Werkwijze**

De richtlijn beoogt een rationale in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste vorhanden bewijs in de literatuur. Hierto zijn strikte 'Evidence Based Medicine' technieken gebruikt zoals terug te lezen in de "ter verantwoording" (Appendix A). Gebruik werd gemaakt van korte klinische vraagstellingen met antwoorden gebaseerd op literatuur die gerangschikt is op 'level of evidence'. Hieraan werden aanbevelingen verbonden die eveneens ingedeeld zijn naar niveau. Van alle gebruikte literatuur werden, geordend naar hoofdstuk en vraagstelling, in bewijsklasse tabellen de studie karakteristieken en belangrijkste uitkomstmaten gepresenteerd als naslag. De richtlijn werd getoetst en becommentarieerd door een landelijk panel van experts.

De commissie heeft gezamenlijk een aantal vragen over galsteenlijden geformuleerd. Aan de hand van deze vragen zijn zoekstrategieën opgesteld, gebruikmakend van vrije tekst woorden met synoniemen en MeSH-termen. Er werd gezocht in Pubmed. De zoekvragen in Pubmed werden elke maand automatisch herhaald zodat nieuwe artikelen tot en met oktober 2014 zijn gebruikt. Als de zoekvraag meer dan duizend titels opleverde, werd de vraag versmald. De selectie op titelniveau werd verricht door 1

persoon. De geselecteerde titels werden vanuit de verschillende databases getransporteerd naar Endnote. Na verwijdering van dubbele titels bleef een database van 1560 artikelen over. Van deze artikelen zijn de abstracts beoordeeld door dezelfde persoon. Selectie werd bepaald door de kwaliteit van de aanwezige literatuur (level of evidence). Bij twijfel werd het betreffende artikel geselecteerd. Vervolgens werden de geselecteerde artikelen per onderwerp beoordeeld op level of evidence in groepen van 3 commissieleden. Bij de geselecteerde artikelen werden de referenties nagekeken.

## Zoekverantwoording

### Acute cholecystitis

acute[All Fields] AND (("cholecystitis"[MeSH Terms] OR "cholecystitis"[All Fields]) OR ((("inflammation" [MeSH Terms] OR "inflammation"[All Fields]) AND ("gallbladder"[MeSH Terms] OR "gallbladder"[All Fields]))) AND (definition[All Fields] OR ("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields] OR "criteria"[All Fields])) NOT acalculous[All Fields]

## Radiologische diagnostiek van acute calculeuze cholecystitis

### Uitgangsvraag

1. Wat is de sensitiviteit en specificiteit van transabdominale echografie voor de detectie van acute calculeuze cholecystitis?
2. Wat is de sensitiviteit en specificiteit van CT voor de detectie van acute calculeuze cholecystitis?

### Aanbeveling

Niveau A	De diagnose acute cholecystitis is primair een klinische diagnose. In de praktijk wordt deze diagnose aangevuld met echografisch onderzoek. Indien twijfel persisteert of indien er een verdenking is op complicaties wordt in tweede instantie CT onderzoek uitgevoerd.
----------	--

### Conclusies

#### Vraag 1: Wat is de sensitiviteit en specificiteit van transabdominale echografie voor de detectie van acute calculeuze cholecystitis?

Niveau 1a	De sensitiviteit van transabdominale echografie voor de detectie van acute calculeuze cholecystitis is 81% (95% CI 75-87). De specificiteit is 83% (95% CI 74-89) (Kiewiet 2012).
-----------	---

#### Vraag 2: Wat is de sensitiviteit en specificiteit van CT voor de detectie van acute calculeuze cholecystitis?

Niveau 3	CT heeft voor de detectie van calculeuze cholecystitis een sensitiviteit van 92% en een specificiteit van 99% (Benett 2002).
----------	--

### Samenvatting literatuur

Voor de radiologische diagnostiek van acute calculeuze cholecystitis worden transabdominale echografie en CT gebruikt. Deze worden gebruikt als ondersteuning van de klinische diagnose van acute cholecystitis.

Transabdominale echografie is de meest gebruikte beeldvorming. Kenmerken zijn: aanwezigheid van stenen, een ingeklemde steen in de galblaashals of ductus cysticus, vocht in het galblaasbed, galblaaswandverdikking met een gelaagd patroon, hydrops en hyperemie van de galblaaswand. Hierbij is de galblaas niet te imprimeren/comprimeren middels de echo-transducer.

### Referenties

(Bennett 2002) Bennett GL, Rusinek H, Lisi V, Israel GM, Krinsky GA, Slywotzky CM et al. CT findings in acute gangrenous cholecystitis. Am J Roentgenol 2002;178(20):275-81.

(Kiewiet 2012) Kiewiet JJS, Leeuwenburgh MMN, Bipat S, Bossuyt PMM, Stoker J, Boermeester MA. A

systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis.  
Radiology 2012;264(3):708-20.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Bennett, 2002	3	Retrospect. Case serie	N=75 uit 803	Cholecystitis met gb wand afwijkingen met CT voor operatie	CT	Cholecystecto-mie	Cholecystitis: sens 91.7%; spec 99.1%; acc 94.3% Gangreneus: sens 29.3%; spec 96%; acc 64.1%	
Kiewiet, 2012	1a	Syst review met meta-analyse	N=5859 in 57 studies	Medline, EMBASE, Cochrane, CINAHL tot 2011. Artikelen die US, cholecsintigrafie, CT of MRI bij volwassen pt verdenking of het hebben van een acute cholecystitis	US Cholecsintigrafie CT MRI	Cholecystec-tomie	US sens 81% (95%CI 75-87%) spec 83% (95%CI 74-89%) Cholecsintigrafie sens 96% (95%CI 94-97%) spec 90% (95%CI 86-93%) CT sens 94% (95%CI 73-99%) spec 59% (95%CI 42-74%) MRI	Gebrek aan studies met direct vergelijking in dezelfde pt groep. Daardoor kans op confounding en selectiebias. Slechte tot matige kwaliteit van de studies

## Overwegingen

### Vraag 1: Wat is de sensitiviteit en specificiteit van transabdominale echografie voor de detectie van acute calculeuze cholecystitis?

Het valt te overwegen transabdominale echografie de volgende dag te herhalen indien de initiële echo (nog) geen tekenen laat zien van een acute cholecystitis.

### Vraag 2: Wat is de sensitiviteit en specificiteit van CT voor de detectie van acute calculeuze cholecystitis?

CT van het abdomen is zinvol bij twijfel over de diagnose cholecystitis en is geschikt voor het aantonen van complicaties van cholecystitis (bijvoorbeeld abcesvorming).

In Nederland wordt MRI en scintigrafisch onderzoek (HIDA-scan) niet verricht voor de diagnose van acute cholecystitis.

## Radiologische diagnostiek van acute acalculeuze cholecystitis

### Uitgangsvraag

1. Wat is de sensitiviteit en specificiteit van transabdominale echografie voor de detectie van acute acalculeuze cholecystitis?
2. Wat is de sensitiviteit en specificiteit van CT voor de detectie van acute acalculeuze cholecystitis?

### Aanbeveling

Niveau D	Transabdominale echografie en CT zijn complementair bij de diagnostiek van acute acalculeuze cholecystitis.
----------	---

### Conclusies

#### Vraag 1: Wat is de sensitiviteit en specificiteit van transabdominale echografie voor de detectie van acute acalculeuze cholecystitis?

Niveau 3	De sensitiviteit van transabdominale echografie voor de detectie van acute acalculeuze cholecystitis is 29-92% met een specificiteit van 94-96% (Kalliafas 1998, Mariat 2000, Mirvis 1986, Puc 2002, Shuman 1984).
----------	--

#### Vraag 2: Wat is de sensitiviteit en specificiteit van CT voor de detectie van acute acalculeuze cholecystitis?

Niveau 3	Een hoge galdensiteit in de galblaas en subserosaal oedeem hebben een sensitiviteit van 23.1% en een specificiteit van 93.6% voor een oedemateuze galblaas. Gas in de galblaaswand of galblaaslumen, een slanke galblaaswand en oedeem rond de galblaas hebben een sensitiviteit van respectievelijk 11.1%, 37.5% en 22.2% en een specificiteit van 99.2%, 94.9% en 92.4% voor een necrotische acute acalculeuze cholecystitis (Ahvenjarvi 2011).
----------	---

### Samenvatting literatuur

Acute acalculeuze cholecystitis komt in 2-18% van alle gevallen van acute cholecystitis voor en wordt vooral gezien bij ernstig zieke patiënten. De incidentie op een intensive care unit ligt tussen de 4 en 20%. Factoren als parenterale voeding en shock spelen waarschijnlijk een rol in de pathogenese. Vroege detectie van acute acalculeuze cholecystitis is moeilijk. Vaak is beeldvormende diagnostiek noodzakelijk voor het stellen van de diagnose. Dezelfde radiologische criteria als bij acute calculeuze cholecystitis kunnen worden gehanteerd, echter per definitie in afwezigheid van stenen.

### Referenties

(Ahvenjarvi 2011) Ahvenjarvi L, Koivukangas V, Jartti A, Ohtonen P, Saarnio J, Syrjala H et al. Diagnostic accuracy of computed tomography imaging of surgically treated acute acalculous cholecystitis in critically ill patients. *J Trauma* 2011;70(1):183-8.

(Kalliafas 1998) Kalliafas S, Ziegler DW, Flancbaum L, Choban PS. Acute acalculous cholecystitis: incidence, risk factors, diagnosis, and outcome. *Am Surg* 1998;64(5):471-5.

(Mariat 2000) Mariat G, Mahul P, Prev t N, De Filippis JP, Cuilleron M, Dubois F et al. Contribution of ultrasonography and cholescintigraphy to the diagnosis of acute acalculous cholecystitis in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2000;26(11):1658-63.

(Mirvis 1986) Mirvis SE, Vainright JR, Nelson AW, Johnston GS, Shorr R, Rodriguez A et al. The diagnosis of acute acalculous cholecystitis: a comparison of sonography, scintigraphy, and CT. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147(6):1171-5.

(Puc 2002) Puc MM, Tran HS, Wry PW, Ross SE. Ultrasound is not a useful screening tool for acute acalculous cholecystitis in critically ill trauma patients. *Am Surg* 2002;68(1):65-9.

(Shuman 1984) Shuman WP, Rogers JV, Rudd TG, Mack LA, Plumley T, Larson EB. Low sensitivity of sonography and cholescintigraphy in acalculous cholecystitis. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;142(3):531-4.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Ahvenjari, 2011	3	Retrospect. Case control	N=127	Verdenking AAC + CT	CT	Cases 43 open chol. Controls 84	Hoge galdensiteit en subserosaal oedeem sens 23.1% en spec 93.6%. Gas in galblaaswand of lumen sens 11.1% spec 99.2% Slanke galblaaswand sens 37.5% spec 94.9% Oedeem rond galblaas sens 22.2% en spec 92.4%	
Kalliafas, 1998	3	Retrospect. case serie	N=27	AAC	7 ptn US 13 ptn CT 10 ptn scintigrafie	Chirurgie en PA	US : sens 29% CT : sens 67% Scinti : sens 90%	AAC 14% van alle gevallen van acute cholecystitis
Mariat, 2000	2b	Prospect. case serie	N=28	Tekenen AAC en/of sepsis	28 US 28 scinti	14 ptn operatie + PA	US: sens 50% spec 94% Scinti: sens 67% spec 100%	
Mirvis, 1986	3	Retrospect. Case serie	N=56	Verdenking AAC na trauma	40 ptn US 15 ptn CT 45 ptn scintigrafie	Chirurgie / follow-up	US: sens 92% spec 96% CT: sens 100% spec 100% Scintigrafie: spec 38%	Belangrijkste criteria US: Wandverdiging ( $\geq 4$ mm), vocht galblaasbed, subserosaal oedeem
Puc, 2002	3	Retrospect. Case serie	N=62	Verdenking AAC	62 ptn US 20 ptn scintigrafie	21 ptn operatie	US: sens 30% spec 93% Scinti: sens 100% spec 88%	41 ptn knapten klinisch op en ondergingen geen operatie
Shuman, 1983	3	Retrospect. Case serie	N=33	AAC + US en/of scintigrafie	33 ptn US 19 ptn scintigrafie	31 ptn PA 2 ptn klinisch suggestief	US: sens 67% Scinti: sens 68%	

## Overwegingen

Er zijn voor deze submodule geen overwegingen opgesteld

Er zijn voor deze submodule geen overwegingen opgesteld.

## Behandeling van acute (calculeuze/acalculeuze) cholecystitis

Behandelingsmogelijkheden zijn: conservatief (met antibiotische ondersteuning), cholecystectomie (acuut of uitgesteld) of percutane galblaasdrainage.

Deze module is opgedeeld in submodules.

### Autorisatiedatum en geldigheid

Laatst beoordeeld : 15-02-2016

Laatst geautoriseerd : 15-02-2016

De NVvH is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

### Initiatief en autorisatie

Initiatief : Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Geautoriseerd door:

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

### Algemene gegevens

De eerste herziening van de richtlijn: onderzoek en behandeling van galstenen is ontwikkeld onder auspiciën van de commissie kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, in samenwerking met de Orde van Medisch Specialisten.

### Doel en doelgroep

#### Doel

De richtlijn beoogt een rationale in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste vorhanden bewijs in de literatuur.

#### Doelgroep

Chirurgen, maag-darm leverartsen en radiologen.

### Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2014 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met galstenen te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemanageerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende een jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Drs E de Boer
- Dr D Boerma
- Dr KJ van Erpecum
- Dr Ir JJ Hermans
- Drs MP Lamberts
- Dr EAJ Rauws
- Dr JMJ Schreinemakers
- Prof Dr CJHM van Laarhoven MSc, voorzitter

## **Belangenverklaringen**

### **Belangenverklaringen**

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling" is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met evt. belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernamen actie
D. Boerma	Chirurg	geen	geen	Geen actie
J. Schreinemakers	Chirurg	geen	geen	Geen actie
E. de Boer	Radiooloog	geen	geen	Geen actie
Dr. E.A.J. Rauws	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
J.J. Hermans	Radiooloog	geen	geen	Geen actie
M.P. Lamberts	Arts in opleiding tot MDL-arts	geen	geen	Geen actie
Dr. K.J. van Erpecum	MDL-arts	geen	geen	Geen actie
CJHM van Laarhoven	Afdelingshoofd heelkunde	Lid raad van toezicht MC Haaglanden	Lid Europese richtlijn onderzoek en behandeling van galstenen, Secure trial galstenen (ZonMW)	Geen actie

## **Methode ontwikkeling**

Evidence based

## **Werkwijze**

De richtlijn beoogt een rationale in het beleid van patiënten met galstenen bereikt te hebben door gebruik te maken van het beste voorhanden bewijs in de literatuur. Hiertoe zijn strikte 'Evidence Based Medicine' technieken gebruikt zoals terug te lezen in de "ter verantwoording" (Appendix A). Gebruik werd gemaakt van korte klinische vraagstellingen met antwoorden gebaseerd op literatuur die gerangschikt is op 'level of evidence'. Hieraan werden aanbevelingen verbonden die eveneens ingedeeld zijn naar niveau. Van alle gebruikte literatuur werden, geordend naar hoofdstuk en vraagstelling, in bewijsklasse tabellen de studie karakteristieken en belangrijkste uitkomstmaten gepresenteerd als naslag. De richtlijn werd getoetst en becommentarieerd door een landelijk panel van experts.

De commissie heeft gezamenlijk een aantal vragen over galsteenlijden geformuleerd. Aan de hand van deze vragen zijn zoekstrategieën opgesteld, gebruikmakend van vrije tekst woorden met synoniemen en MeSH-terminen. Er werd gezocht in Pubmed. De zoekvragen in Pubmed werden elke maand automatisch herhaald zodat nieuwe artikelen tot en met oktober 2014 zijn gebruikt. Als de zoekvraag meer dan duizend titels opleverde, werd de vraag versmald. De selectie op titelniveau werd verricht door 1 persoon. De geselecteerde titels werden vanuit de verschillende databases getransporteerd naar Endnote. Na verwijdering van dubbele titels bleef een database van 1560 artikelen over. Van deze artikelen zijn de abstracts beoordeeld door dezelfde persoon. Selectie werd bepaald door de kwaliteit van de aanwezige literatuur (level of evidence). Bij twijfel werd het betreffende artikel geselecteerd. Vervolgens werden de geselecteerde artikelen per onderwerp beoordeeld op level of evidence in groepen van 3 commissieleden. Bij de geselecteerde artikelen werden de referenties nagekeken.

## Zoekverantwoording

### Therapie acute cholecystitis

(("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "gallstone"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields])) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND ((("hematologic tests"[MeSH Terms] OR ("hematologic"[All Fields] AND "tests"[All Fields]) OR "hematologic tests"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "test"[All Fields]) OR "blood test"[All Fields]) OR (hematological[All Fields] AND ((("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "findings"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "findings"[All Fields]) OR values[All Fields])) OR ("laboratories"[MeSH Terms] OR "laboratories"[All Fields] OR "laboratory"[All Fields])) AND ((sensitiv[Title/Abstract] OR sensitiva[Title/Abstract] OR sensitivation[Title/Abstract] OR sensitivdty[Title/Abstract] OR sensitive[Title/Abstract] OR sensitive/bbl[Title/Abstract] OR sensitive/r123[Title/Abstract] OR sensitive/80[Title/Abstract] OR sensitive/82[Title/Abstract] OR sensitive/accurate[Title/Abstract] OR sensitive/affordable[Title/Abstract] OR sensitive/allergic[Title/Abstract] OR sensitive/alpha[Title/Abstract] OR sensitive/atypical[Title/Abstract] OR sensitive/avirulent[Title/Abstract] OR sensitive/aware[Title/Abstract] OR sensitive/bafilomycin[Title/Abstract] OR sensitive/bbl[Title/Abstract] OR sensitive/ca[Title/Abstract] OR sensitive/cei[Title/Abstract] OR sensitive/competent[Title/Abstract] OR sensitive/conformational[Title/Abstract] OR sensitive/critical[Title/Abstract] OR

sensitive/dependent[Title/Abstract] OR sensitive/drug[Title/Abstract] OR sensitive/efficient[Title/Abstract] OR sensitive/estrogen[Title/Abstract] OR sensitive/feca[Title/Abstract] OR sensitive/foscarnet[Title/Abstract] OR sensitive/galanin[Title/Abstract] OR sensitive/gus[Title/Abstract] OR sensitive/hypersensitive/allergic[Title/Abstract] OR sensitive/ifenprodil[Title/Abstract] OR sensitive/insensitive[Title/Abstract] OR sensitive/intermediate[Title/Abstract] OR sensitive/intolerant[Title/Abstract] OR sensitive/isolated[Title/Abstract] OR sensitive/jr[Title/Abstract] OR sensitive/killer[Title/Abstract] OR sensitive/less[Title/Abstract] OR sensitive/magnesium[Title/Abstract] OR sensitive/mannose[Title/Abstract] OR sensitive/mcwi[Title/Abstract] OR sensitive/mdr[Title/Abstract] OR sensitive/more[Title/Abstract] OR sensitive/motor[Title/Abstract] OR sensitive/naive[Title/Abstract] OR sensitive/neutral[Title/Abstract] OR sensitive/normoglycemic[Title/Abstract] OR sensitive/organic[Title/Abstract] OR sensitive/perceptive[Title/Abstract] OR sensitive/ph[Title/Abstract] OR sensitive/phospholipase[Title/Abstract] OR sensitive/platinum[Title/Abstract] OR sensitive/r123[Title/Abstract] OR sensitive/rapp[Title/Abstract] OR sensitive/reactive[Title/Abstract] OR sensitive/recording[Title/Abstract] OR sensitive/reference[Title/Abstract] OR sensitive/reliable[Title/Abstract] OR sensitive/resistance[Title/Abstract] OR sensitive/resistant[Title/Abstract] OR sensitive/responsive[Title/Abstract] OR sensitive/robust[Title/Abstract] OR sensitive/s[Title/Abstract] OR sensitive/selective[Title/Abstract] OR sensitive/sensitive[Title/Abstract] OR sensitive/simple[Title/Abstract] OR sensitive/specific[Title/Abstract] OR sensitive/stable[Title/Abstract] OR sensitive/sterol[Title/Abstract] OR sensitive/supportive[Title/Abstract] OR sensitive/tan[Title/Abstract] OR sensitive/tartar[Title/Abstract] OR sensitive/temperature[Title/Abstract] OR sensitive/tolerant[Title/Abstract] OR sensitive/total[Title/Abstract] OR sensitive/untreated[Title/Abstract] OR sensitive/voltage[Title/Abstract] OR sensitive'[Title/Abstract] OR sensitive"/atypical[Title/Abstract] OR sensitive"[Title/Abstract] OR sensitive's[Title/Abstract] OR sensitive1[Title/Abstract] OR sensitive2[Title/Abstract] OR sensitive2/weak[Title/Abstract] OR sensitive23[Title/Abstract] OR sensitive3[Title/Abstract] OR sensitive3a[Title/Abstract] OR sensitive4[Title/Abstract] OR sensitive5[Title/Abstract] OR sensitive51[Title/Abstract] OR sensitive52[Title/Abstract] OR sensitive81[Title/Abstract] OR sensitivebiochemical[Title/Abstract] OR sensitivebut[Title/Abstract] OR sensitived[Title/Abstract] OR sensitivehsd[Title/Abstract] OR sensitively[Title/Abstract] OR sensitively/effectively[Title/Abstract] OR sensitivem[Title/Abstract] OR sensitivemutants[Title/Abstract] OR sensitivemutations[Title/Abstract] OR sensitivend[Title/Abstract] OR sensitiveness[Title/Abstract] OR sensitiveness/resistance[Title/Abstract] OR sensitiver[Title/Abstract] OR sensitives[Title/Abstract] OR sensitives'[Title/Abstract] OR sensitivesensorial[Title/Abstract] OR sensitivelow[Title/Abstract] OR sensitivetest[Title/Abstract] OR sensitiveto[Title/Abstract] OR sensitivetoolsforevaluating[Title/Abstract] OR sensitivety[Title/Abstract] OR sensitivie[Title/Abstract] OR sensitivities[Title/Abstract] OR sensitiviity[Title/Abstract] OR sensitivily[Title/Abstract] OR sensitiviness[Title/Abstract] OR sensitiving[Title/Abstract] OR sensitivit[Title/Abstract] OR sensitivita[Title/Abstract] OR sensitivitat[Title/Abstract] OR sensitivite[Title/Abstract] OR sensitivites[Title/Abstract] OR sensitivities[Title/Abstract] OR sensitivities/allergies[Title/Abstract] OR sensitivities/idiopathic[Title/Abstract] OR sensitivities/insensitivities[Title/Abstract] OR sensitivities/predictive[Title/Abstract] OR sensitivities/sex[Title/Abstract] OR

sensitivities/specificities[Title/Abstract] OR sensitivities/specificities/accuracies[Title/Abstract] OR sensitivities/specificities/predictive[Title/Abstract] OR sensitivities'[Title/Abstract] OR sensitivitiness[Title/Abstract] OR sensitivitites[Title/Abstract] OR sensitivitities[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivitive[Title/Abstract] OR sensitivitives[Title/Abstract] OR sensitivitiy[Title/Abstract] OR sensitivitty[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity/1[Title/Abstract] OR sensitivity/100[Title/Abstract] OR sensitivity/26[Title/Abstract] OR sensitivity/58[Title/Abstract] OR sensitivity/67[Title/Abstract] OR sensitivity/68[Title/Abstract] OR sensitivity/76[Title/Abstract] OR sensitivity/85[Title/Abstract] OR sensitivity/90[Title/Abstract] OR sensitivity/92[Title/Abstract] OR sensitivity/93[Title/Abstract] OR sensitivity/94[Title/Abstract] OR sensitivity/97[Title/Abstract] OR sensitivity/acceptability[Title/Abstract] OR sensitivity/accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity/accuracy/precision[Title/Abstract] OR sensitivity/action[Title/Abstract] OR sensitivity/affection[Title/Abstract] OR sensitivity/affinity[Title/Abstract] OR sensitivity/allergy[Title/Abstract] OR sensitivity/apoptosis[Title/Abstract] OR sensitivity/attachment[Title/Abstract] OR sensitivity/awareness[Title/Abstract] OR sensitivity/behavioral[Title/Abstract] OR sensitivity/biosynthesis[Title/Abstract] OR sensitivity/blockade[Title/Abstract] OR sensitivity/capacity[Title/Abstract] OR sensitivity/cell[Title/Abstract] OR sensitivity/centre[Title/Abstract] OR sensitivity/certainty[Title/Abstract] OR sensitivity/change[Title/Abstract] OR sensitivity/child[Title/Abstract] OR sensitivity/chromatin[Title/Abstract] OR sensitivity/chronic[Title/Abstract] OR sensitivity/compassion[Title/Abstract] OR sensitivity/competence[Title/Abstract] OR sensitivity/competency[Title/Abstract] OR sensitivity/cooperativity[Title/Abstract] OR sensitivity/delayed[Title/Abstract] OR sensitivity/density[Title/Abstract] OR sensitivity/detectability[Title/Abstract] OR sensitivity/diagnosticity[Title/Abstract] OR sensitivity/dr[Title/Abstract] OR sensitivity/drive[Title/Abstract] OR sensitivity/duration[Title/Abstract] OR sensitivity/dynamic[Title/Abstract] OR sensitivity/ec50[Title/Abstract] OR sensitivity/effect[Title/Abstract] OR sensitivity/elasticity[Title/Abstract] OR sensitivity/emotionality[Title/Abstract] OR sensitivity/error[Title/Abstract] OR sensitivity/expression[Title/Abstract] OR sensitivity/feasibility[Title/Abstract] OR sensitivity/film[Title/Abstract] OR sensitivity/fluorescence[Title/Abstract] OR sensitivity/food[Title/Abstract] OR sensitivity/generation[Title/Abstract] OR sensitivity/glucose[Title/Abstract] OR sensitivity/h[Title/Abstract] OR sensitivity/high[Title/Abstract] OR sensitivity/hostility[Title/Abstract] OR sensitivity/hypersensitive[Title/Abstract] OR sensitivity/idiopathic[Title/Abstract] OR sensitivity/input[Title/Abstract] OR sensitivity/insensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity/insulin[Title/Abstract] OR sensitivity/intolerance[Title/Abstract] OR sensitivity/ip[Title/Abstract] OR sensitivity/irlen[Title/Abstract] OR sensitivity/irritation[Title/Abstract] OR sensitivity/isolation[Title/Abstract] OR sensitivity/line[Title/Abstract] OR sensitivity/linewidth[Title/Abstract] OR sensitivity/long[Title/Abstract] OR sensitivity/low[Title/Abstract] OR sensitivity/mean[Title/Abstract] OR sensitivity/negative[Title/Abstract] OR sensitivity/neurology[Title/Abstract] OR sensitivity/noise[Title/Abstract] OR sensitivity/normalcy[Title/Abstract] OR sensitivity/npv[Title/Abstract] OR sensitivity/pain[Title/Abstract] OR sensitivity/partial[Title/Abstract] OR sensitivity/patient[Title/Abstract] OR sensitivity/patterns[Title/Abstract] OR sensitivity/positive[Title/Abstract] OR sensitivity/ppv[Title/Abstract] OR

sensitivity/ppv/npv/accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity/precision[Title/Abstract] OR  
sensitivity/predictive[Title/Abstract] OR sensitivity/preference[Title/Abstract] OR  
sensitivity/production[Title/Abstract] OR sensitivity/prognosis[Title/Abstract] OR  
sensitivity/quality[Title/Abstract] OR sensitivity/reactivity[Title/Abstract] OR sensitivity/recall[Title/Abstract] OR  
sensitivity/refractivity[Title/Abstract] OR sensitivity/refractoriness[Title/Abstract] OR  
sensitivity/reliability[Title/Abstract] OR sensitivity/reproducibility[Title/Abstract] OR  
sensitivity/resilience[Title/Abstract] OR sensitivity/resistance[Title/Abstract] OR  
sensitivity/resistancy[Title/Abstract] OR sensitivity/resolution[Title/Abstract] OR  
sensitivity/respect[Title/Abstract] OR sensitivity/response[Title/Abstract] OR  
sensitivity/responses[Title/Abstract] OR sensitivity/respondiveness[Title/Abstract] OR  
sensitivity/responsivity[Title/Abstract] OR sensitivity/robustness[Title/Abstract] OR  
sensitivity/sampling[Title/Abstract] OR sensitivity/scenario[Title/Abstract] OR  
sensitivity/secretion[Title/Abstract] OR sensitivity/selectivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/sensibility[Title/Abstract] OR sensitivity/serum[Title/Abstract] OR sensitivity/social[Title/Abstract]  
OR sensitivity/specificities[Title/Abstract] OR sensitivity specificity[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity specificity and[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity area[Title/Abstract] OR sensitivity specificity auc[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity negative[Title/Abstract] OR sensitivity specificity overall[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity positive[Title/Abstract] OR sensitivity specificity ppv[Title/Abstract] OR  
sensitivity specificity ppv npv[Title/Abstract] OR sensitivity stability[Title/Abstract] OR  
sensitivity states[Title/Abstract] OR sensitivity subgroups[Title/Abstract] OR  
sensitivity susceptibility[Title/Abstract] OR sensitivity tanning[Title/Abstract] OR sensitivity time[Title/Abstract]  
OR sensitivity tolerance[Title/Abstract] OR sensitivity toxicity[Title/Abstract] OR sensitivity type[Title/Abstract]  
OR sensitivity uncertainty[Title/Abstract] OR sensitivity unit[Title/Abstract] OR  
sensitivity variance[Title/Abstract] OR sensitivity comt[Title/Abstract] OR sensitivity comt[Title/Abstract] OR  
sensitivity's[Title/Abstract] OR sensitivity1[Title/Abstract] OR sensitivity28[Title/Abstract] OR  
sensitivity5[Title/Abstract] OR sensitivity and[Title/Abstract] OR sensitivity calization and[Title/Abstract] OR  
sensitivity function[Title/Abstract] OR sensitivity hits[Title/Abstract] OR sensitivity inconclusive[Title/Abstract]  
OR sensitivity increased[Title/Abstract] OR sensitivity kij[Title/Abstract] OR sensitivity no[Title/Abstract] OR  
sensitivity of[Title/Abstract] OR sensitivity specificity positive[Title/Abstract] OR sensitivity testing[Title/Abstract]  
OR sensitivity to[Title/Abstract] OR sensitivity very[Title/Abstract] OR sensitivity x stress[Title/Abstract] OR  
sensitivity vive[Title/Abstract] OR sensitivity viy[Title/Abstract] OR sensitivation[Title/Abstract] OR  
sensitivized[Title/Abstract] OR sensitivo[Title/Abstract] OR sensitivomotor[Title/Abstract] OR  
sensitivity rty[Title/Abstract] OR sensitivity tities[Title/Abstract] OR sensitivity tity[Title/Abstract] OR  
sensitivity vty[Title/Abstract] OR sensitivum[Title/Abstract] OR sensitivus[Title/Abstract] OR  
sensitivity y[Title/Abstract] OR sensitivity vt[Title/Abstract] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR  
(diagnos[Title/Abstract] OR diagnos's[Title/Abstract] OR diagnos1[Title/Abstract] OR  
diagnos1 spss[Title/Abstract] OR diagnosa[Title/Abstract] OR diagnosability[Title/Abstract] OR  
diagnosable[Title/Abstract] OR diagnosable'[Title/Abstract] OR diagnosably[Title/Abstract] OR

diagnoscitur[Title/Abstract] OR diagoscope[Title/Abstract] OR diagnostics[Title/Abstract] OR  
diagnose[Title/Abstract] OR diagnose/1[Title/Abstract] OR diagnose/assess[Title/Abstract] OR  
diagnose/classify[Title/Abstract] OR diagnose/counsel[Title/Abstract] OR diagnose/exclude[Title/Abstract] OR  
diagnose/localize[Title/Abstract] OR diagnose/predict[Title/Abstract] OR diagnose/treat[Title/Abstract] OR  
diagnose'[Title/Abstract] OR diagnose's[Title/Abstract] OR diagnose10[Title/Abstract] OR  
diagnosea[Title/Abstract] OR diagnoseable[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR  
diagnosed/controlled[Title/Abstract] OR diagnosed/culture[Title/Abstract] OR  
diagnosed/identified[Title/Abstract] OR diagnosed/managed[Title/Abstract] OR  
diagnosed/pretreated[Title/Abstract] OR diagnosed/receiving[Title/Abstract] OR  
diagnosed/recommended[Title/Abstract] OR diagnosed/refractory[Title/Abstract] OR  
diagnosed/registered[Title/Abstract] OR diagnosed/relapsed[Title/Abstract] OR  
diagnosed/reported[Title/Abstract] OR diagnosed/suggested[Title/Abstract] OR  
diagnosed/suspected[Title/Abstract] OR diagnosed/treated[Title/Abstract] OR  
diagnosed/uncontrolled[Title/Abstract] OR diagnosed/undiagnosed[Title/Abstract] OR  
diagnosed/untreated[Title/Abstract] OR diagnosed/year[Title/Abstract] OR diagnosed'[Title/Abstract] OR  
diagnosedbefore[Title/Abstract] OR diagnoseddd[Title/Abstract] OR diagnosedfrom[Title/Abstract] OR  
diagnosedwith[Title/Abstract] OR diagnosefinder[Title/Abstract] OR diagnosefor[Title/Abstract] OR  
diagnoseis[Title/Abstract] OR diagnoseit[Title/Abstract] OR diagnoseit[Title/Abstract] OR  
diagnosen[Title/Abstract] OR diagnosethesaurus[Title/Abstract] OR diagnoseof[Title/Abstract] OR  
diagnosepreoperatively[Title/Abstract] OR diagnoser[Title/Abstract] OR diagnosers[Title/Abstract] OR  
diagnoses[Title/Abstract] OR diagnoses/1[Title/Abstract] OR diagnoses/1,000[Title/Abstract] OR  
diagnoses/all[Title/Abstract] OR diagnoses/antenatally[Title/Abstract] OR diagnoses/avoided[Title/Abstract]  
OR diagnoses/biopsy[Title/Abstract] OR diagnoses/cat[Title/Abstract] OR  
diagnoses/characteristics[Title/Abstract] OR diagnoses/client[Title/Abstract] OR  
diagnoses/complications[Title/Abstract] OR diagnoses/conditions[Title/Abstract] OR  
diagnoses/cytologic[Title/Abstract] OR diagnoses/diagnosis[Title/Abstract] OR diagnoses/dog[Title/Abstract]  
OR diagnoses/events[Title/Abstract] OR diagnoses/indications[Title/Abstract] OR  
diagnoses/labels[Title/Abstract] OR diagnoses/management[Title/Abstract] OR  
diagnoses/needs[Title/Abstract] OR diagnoses/number[Title/Abstract] OR diagnoses/outcomes[Title/Abstract]  
OR diagnoses/pathogenetic[Title/Abstract] OR diagnoses/patient[Title/Abstract] OR  
diagnoses/prescriptions[Title/Abstract] OR diagnoses/problems[Title/Abstract] OR  
diagnoses/procedures[Title/Abstract] OR diagnoses/subject[Title/Abstract] OR  
diagnoses/subtype[Title/Abstract] OR diagnoses/symptoms[Title/Abstract] OR  
diagnoses/therapeutics[Title/Abstract] OR diagnoses/treatment[Title/Abstract] OR  
diagnoses/year[Title/Abstract] OR diagnoses/yr[Title/Abstract] OR diagnoses'[Title/Abstract] OR  
diagnosesby[Title/Abstract] OR diagnosese[Title/Abstract] OR diagnosesess[Title/Abstract] OR  
diagnosesystem[Title/Abstract] OR diagnosi[Title/Abstract] OR diagnosia[Title/Abstract] OR  
diagnosible[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosica[Title/Abstract] OR  
diagnosics[Title/Abstract] OR diagnosid[Title/Abstract] OR diagnosied[Title/Abstract] OR

diagnosies[Title/Abstract] OR diagnostilic[Title/Abstract] OR diagnostin[Title/Abstract] OR  
diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosing/assessing[Title/Abstract] OR diagnosing/correcting[Title/Abstract]  
OR diagnosing/excluding[Title/Abstract] OR diagnosing/managing[Title/Abstract] OR  
diagnosing/monitoring[Title/Abstract] OR diagnosing/ruling[Title/Abstract] OR  
diagnosing/staging[Title/Abstract] OR diagnosing/treating[Title/Abstract] OR diagnosing'[Title/Abstract] OR  
diagnosingdelay[Title/Abstract] OR diagnosingpediatric[Title/Abstract] OR diagnosings[Title/Abstract] OR  
diagnosingsmall[Title/Abstract] OR diagnosingvcd[Title/Abstract] OR diagnosipothalamus[Title/Abstract] OR  
diagnosis[Title/Abstract] OR diagnosis/1[Title/Abstract] OR diagnosis/48[Title/Abstract] OR  
diagnosis/a[Title/Abstract] OR diagnosis/acr[Title/Abstract] OR diagnosis/aggression[Title/Abstract] OR  
diagnosis/antibiotic[Title/Abstract] OR diagnosis/application[Title/Abstract] OR  
diagnosis/ascertainment[Title/Abstract] OR diagnosis/assessment[Title/Abstract] OR  
diagnosis/assessment/monitoring[Title/Abstract] OR diagnosis/asthma[Title/Abstract] OR  
diagnosis/before[Title/Abstract] OR diagnosis/care[Title/Abstract] OR diagnosis/case[Title/Abstract] OR  
diagnosis/cause[Title/Abstract] OR diagnosis/classification[Title/Abstract] OR diagnosis/clinical[Title/Abstract]  
OR diagnosis/complaint[Title/Abstract] OR diagnosis/complex[Title/Abstract] OR  
diagnosis/condition[Title/Abstract] OR diagnosis/confirmation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/consultation[Title/Abstract] OR diagnosis/context[Title/Abstract] OR diagnosis/control[Title/Abstract]  
OR diagnosis/control/complications[Title/Abstract] OR diagnosis/counselling[Title/Abstract] OR  
diagnosis/cpt[Title/Abstract] OR diagnosis/cytologic[Title/Abstract] OR diagnosis/decision[Title/Abstract] OR  
diagnosis/definition[Title/Abstract] OR diagnosis/delict[Title/Abstract] OR diagnosis/detection[Title/Abstract]  
OR diagnosis/determination[Title/Abstract] OR diagnosis/development[Title/Abstract] OR  
diagnosis/development/research[Title/Abstract] OR diagnosis/diagnoses[Title/Abstract] OR  
diagnosis/differential[Title/Abstract] OR diagnosis/dimension[Title/Abstract] OR  
diagnosis/direct[Title/Abstract] OR diagnosis/disease[Title/Abstract] OR diagnosis/early[Title/Abstract] OR  
diagnosis/effective[Title/Abstract] OR diagnosis/emergency[Title/Abstract] OR diagnosis/end[Title/Abstract]  
OR diagnosis/entry[Title/Abstract] OR diagnosis/epidemiology/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/es[Title/Abstract] OR diagnosis/evaluation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/evaluation/prescription[Title/Abstract] OR diagnosis/event[Title/Abstract] OR  
diagnosis/exclude[Title/Abstract] OR diagnosis/exclusion[Title/Abstract] OR  
diagnosis/exploration[Title/Abstract] OR diagnosis/exposure[Title/Abstract] OR  
diagnosis/follow[Title/Abstract] OR diagnosis/functional[Title/Abstract] OR diagnosis/genetics[Title/Abstract]  
OR diagnosis/genetics/psychology[Title/Abstract] OR diagnosis/grade[Title/Abstract] OR  
diagnosis/grading[Title/Abstract] OR diagnosis/he/she[Title/Abstract] OR diagnosis/health[Title/Abstract] OR  
diagnosis/holistic[Title/Abstract] OR diagnosis/hospice[Title/Abstract] OR  
diagnosis/hospitalization[Title/Abstract] OR diagnosis/human[Title/Abstract] OR  
diagnosis/hypothesized[Title/Abstract] OR diagnosis/imaging[Title/Abstract] OR  
diagnosis/immunotherapy[Title/Abstract] OR diagnosis/inappropriate[Title/Abstract] OR  
diagnosis/index[Title/Abstract] OR diagnosis/indication[Title/Abstract] OR diagnosis/initial[Title/Abstract] OR  
diagnosis/initiation[Title/Abstract] OR diagnosis/insignificant[Title/Abstract] OR

diagnosis/interpretation[Title/Abstract] OR diagnosis/intervention[Title/Abstract] OR  
diagnosis/intervention/outcome[Title/Abstract] OR diagnosis/interview[Title/Abstract] OR  
diagnosis/introduction[Title/Abstract] OR diagnosis/investigation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/investigations[Title/Abstract] OR diagnosis/laboratory[Title/Abstract] OR  
diagnosis/length[Title/Abstract] OR diagnosis/ltx[Title/Abstract] OR diagnosis/management[Title/Abstract] OR  
diagnosis/matching[Title/Abstract] OR diagnosis/medical[Title/Abstract] OR  
diagnosis/medication[Title/Abstract] OR diagnosis/metastasis[Title/Abstract] OR  
diagnosis/misdiagnosis[Title/Abstract] OR diagnosis/missed[Title/Abstract] OR  
diagnosis/molecular[Title/Abstract] OR diagnosis/monitoring[Title/Abstract] OR  
diagnosis/month[Title/Abstract] OR diagnosis/needs[Title/Abstract] OR diagnosis/normal[Title/Abstract] OR  
diagnosis/nuclear[Title/Abstract] OR diagnosis/number[Title/Abstract] OR diagnosis/nursing[Title/Abstract]  
OR diagnosis/operation[Title/Abstract] OR diagnosis/oral[Title/Abstract] OR  
diagnosis/orientation[Title/Abstract] OR diagnosis/outcome[Title/Abstract] OR diagnosis/patient[Title/Abstract]  
OR diagnosis/physical[Title/Abstract] OR diagnosis/prediction[Title/Abstract] OR  
diagnosis/pregnancy[Title/Abstract] OR diagnosis/preimplantation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prevention[Title/Abstract] OR diagnosis/prevention/management[Title/Abstract] OR  
diagnosis/problem[Title/Abstract] OR diagnosis/procedural[Title/Abstract] OR  
diagnosis/procedure[Title/Abstract] OR diagnosis/prognosis[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prognosis/therapy[Title/Abstract] OR diagnosis/prognostic[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prognostics[Title/Abstract] OR diagnosis/pseudodiagnosis[Title/Abstract] OR  
diagnosis/recognition[Title/Abstract] OR diagnosis/recorded[Title/Abstract] OR  
diagnosis/recruitment[Title/Abstract] OR diagnosis/reference[Title/Abstract] OR  
diagnosis/referent[Title/Abstract] OR diagnosis/referral[Title/Abstract] OR diagnosis/relapse[Title/Abstract] OR  
diagnosis/remediation[Title/Abstract] OR diagnosis/removal[Title/Abstract] OR  
diagnosis/reporting[Title/Abstract] OR diagnosis/research[Title/Abstract] OR  
diagnosis/resection[Title/Abstract] OR diagnosis/root[Title/Abstract] OR diagnosis/screening[Title/Abstract]  
OR diagnosis/selection[Title/Abstract] OR diagnosis/significant[Title/Abstract] OR  
diagnosis/stage[Title/Abstract] OR diagnosis/staging[Title/Abstract] OR diagnosis/study[Title/Abstract] OR  
diagnosis/surgeon's[Title/Abstract] OR diagnosis/surgery[Title/Abstract] OR diagnosis/surgical[Title/Abstract]  
OR diagnosis/surveillance[Title/Abstract] OR diagnosis/suspected[Title/Abstract] OR  
diagnosis/suspicion[Title/Abstract] OR diagnosis/symptom[Title/Abstract] OR  
diagnosis/symptoms[Title/Abstract] OR diagnosis/task[Title/Abstract] OR diagnosis/taxonomy[Title/Abstract]  
OR diagnosis/therapeutics[Title/Abstract] OR diagnosis/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapy/prevention[Title/Abstract] OR diagnosis/therapy/referral[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapy/resistance[Title/Abstract] OR diagnosis/thrombolytic[Title/Abstract] OR  
diagnosis/total[Title/Abstract] OR diagnosis/transplantation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/treatment[Title/Abstract] OR diagnosis/treatment/education[Title/Abstract] OR  
diagnosis/triage[Title/Abstract] OR diagnosis/ugct[Title/Abstract] OR diagnosis/understanding[Title/Abstract]  
OR diagnosis/upper[Title/Abstract] OR diagnosis/urography[Title/Abstract] OR diagnosis/year[Title/Abstract]

OR diagnosis'[Title/Abstract] OR diagnosis"[Title/Abstract] OR diagnosis's[Title/Abstract] OR diagnosis1[Title/Abstract] OR diagnosis6[Title/Abstract] OR diagnosisa[Title/Abstract] OR diagnosisan[Title/Abstract] OR diagnosisand[Title/Abstract] OR diagnosisbut[Title/Abstract] OR diagnosiscare[Title/Abstract] OR diagnosisdirectness[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosisf[Title/Abstract] OR diagnosisi[Title/Abstract] OR diagnosising[Title/Abstract] OR diagnosisjoint[Title/Abstract] OR diagnosisng[Title/Abstract] OR diagnosiso[Title/Abstract] OR diagnosisof[Title/Abstract] OR diagnosispostoperative[Title/Abstract] OR diagnosisrelated[Title/Abstract] OR diagnosisss[Title/Abstract] OR diagnosisssf[Title/Abstract] OR diagnosissspecific[Title/Abstract] OR diagnosisisthe[Title/Abstract] OR diagnosticistic[Title/Abstract] OR diagnosissto[Title/Abstract] OR diagnosisuntypical[Title/Abstract] OR diagnosiswasn't[Title/Abstract] OR diagnosisxdrugxtime[Title/Abstract] OR diagnosisxgenotype[Title/Abstract] OR diagnosisxsessionxmec[Title/Abstract] OR diagnosisxtime[Title/Abstract] OR diagnosit[Title/Abstract] OR diagnositc[Title/Abstract] OR diagnositcs[Title/Abstract] OR diagnositic[Title/Abstract] OR diagnositicity[Title/Abstract] OR diagnositics[Title/Abstract] OR diagnositika[Title/Abstract] OR diagnositsc[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoskin[Title/Abstract] OR diagnosoft[Title/Abstract] OR diagnosogenic[Title/Abstract] OR diagnosos[Title/Abstract] OR diagno[Title/Abstract] OR diagnosisi[Title/Abstract] OR diagnosisg[Title/Abstract] OR diagnosisis[Title/Abstract] OR diagnost[Title/Abstract] OR diagnosisntant[Title/Abstract] OR diagnosisc[Title/Abstract] OR diagnosisci[Title/Abstract] OR diagnosisctec[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnosistek[Title/Abstract] OR diagnosisst[Title/Abstract] OR diagnosti[Title/Abstract] OR diagnosis1c[Title/Abstract] OR diagnosisial[Title/Abstract] OR diagnosisians[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnostic/33[Title/Abstract] OR diagnostic/ablation[Title/Abstract] OR diagnostic/adequate[Title/Abstract] OR diagnostic/analytical[Title/Abstract] OR diagnostic/antigenic[Title/Abstract] OR diagnostic/assessment[Title/Abstract] OR diagnostic/average[Title/Abstract] OR diagnostic/benign[Title/Abstract] OR diagnostic/biochemical[Title/Abstract] OR diagnostic/biological[Title/Abstract] OR diagnostic/biomedical[Title/Abstract] OR diagnostic/cardiac[Title/Abstract] OR diagnostic/certifying[Title/Abstract] OR diagnostic/characterization[Title/Abstract] OR diagnostic/classification[Title/Abstract] OR diagnostic/clinical[Title/Abstract] OR diagnostic/clinical/therapeutic[Title/Abstract] OR diagnostic/coding[Title/Abstract] OR diagnostic/complete[Title/Abstract] OR diagnostic/counseling[Title/Abstract] OR diagnostic/cpap[Title/Abstract] OR diagnostic/decision[Title/Abstract] OR diagnostic/demographic[Title/Abstract] OR diagnostic/developmental[Title/Abstract] OR diagnostic/diagnostic[Title/Abstract] OR diagnostic/disease[Title/Abstract] OR diagnostic/early[Title/Abstract] OR diagnostic/etiology[Title/Abstract] OR diagnostic/evaluative[Title/Abstract] OR diagnostic/first[Title/Abstract] OR diagnostic/follow[Title/Abstract] OR diagnostic/formulation[Title/Abstract] OR diagnostic/genetic[Title/Abstract] OR diagnostic/genetics[Title/Abstract] OR diagnostic/gps[Title/Abstract] OR diagnostic/imaging[Title/Abstract] OR diagnostic/inclusion[Title/Abstract] OR diagnostic/interpersonal/intrapyschic[Title/Abstract] OR diagnostic/interpretive[Title/Abstract] OR

diagnostic/intervention[Title/Abstract] OR diagnostic/interventional[Title/Abstract] OR  
diagnostic/interventions[Title/Abstract] OR diagnostic/invasive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/investigative[Title/Abstract] OR diagnostic/laboratory[Title/Abstract] OR  
diagnostic/management[Title/Abstract] OR diagnostic/measurement[Title/Abstract] OR  
diagnostic/monitoring[Title/Abstract] OR diagnostic/negative[Title/Abstract] OR diagnostic/new[Title/Abstract]  
OR diagnostic/nondiagnostic[Title/Abstract] OR diagnostic/nosological[Title/Abstract] OR  
diagnostic/operating[Title/Abstract] OR diagnostic/ OR Title/Abstract OR diagnostic/pathogenic[Title/Abstract]  
OR diagnostic/pathologic[Title/Abstract] OR diagnostic/patient[Title/Abstract] OR  
diagnostic/paucicellular[Title/Abstract] OR diagnostic/perfect[Title/Abstract] OR  
diagnostic/planning[Title/Abstract] OR diagnostic/practical[Title/Abstract] OR  
diagnostic/prediagnostic[Title/Abstract] OR diagnostic/predictive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/prescriptive[Title/Abstract] OR diagnostic/preventive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/procedural[Title/Abstract] OR diagnostic/prognostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/prognostic/therapeutic[Title/Abstract] OR diagnostic/pronostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/psychiatric[Title/Abstract] OR diagnostic/real[Title/Abstract] OR diagnostic/reference[Title/Abstract]  
OR diagnostic/rehabilitation[Title/Abstract] OR diagnostic/relapse[Title/Abstract] OR  
diagnostic/relapsed[Title/Abstract] OR diagnostic/remedial[Title/Abstract] OR  
diagnostic/screening[Title/Abstract] OR diagnostic/sensititre[Title/Abstract] OR diagnostic/site[Title/Abstract]  
OR diagnostic/sociodemographic[Title/Abstract] OR diagnostic/staging[Title/Abstract] OR  
diagnostic/structure[Title/Abstract] OR diagnostic/suggestive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/superior[Title/Abstract] OR diagnostic/surgical[Title/Abstract] OR  
diagnostic/surveillance[Title/Abstract] OR diagnostic/symptomatic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/syndromic[Title/Abstract] OR diagnostic/therapeutic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/therapeutic/prognostic[Title/Abstract] OR diagnostic/therapeutical[Title/Abstract] OR  
diagnostic/transplant[Title/Abstract] OR diagnostic/treatment[Title/Abstract] OR diagnostic'[Title/Abstract] OR  
diagnostic's[Title/Abstract] OR diagnostica[Title/Abstract] OR diagnosticable[Title/Abstract] OR  
diagnosticado[Title/Abstract] OR diagnosticados[Title/Abstract] OR diagnostical[Title/Abstract] OR  
diagnostical/therapeutical[Title/Abstract] OR diagnostical's[Title/Abstract] OR diagnostically[Title/Abstract]  
OR diagnostically/prognostically[Title/Abstract] OR diagnostically/therapeutically[Title/Abstract] OR  
diagnosticals[Title/Abstract] OR diagnosticand[Title/Abstract] OR diagnosticand/ OR Title/Abstract OR  
diagnosticans[Title/Abstract] OR diagnosticar[Title/Abstract] OR diagnosticas[Title/Abstract] OR  
diagnosticastago[Title/Abstract] OR diagnosticat[Title/Abstract] OR diagnosticate[Title/Abstract] OR  
diagnosticated[Title/Abstract] OR diagnosticating[Title/Abstract] OR diagnostication[Title/Abstract] OR  
diagnosticcc[Title/Abstract] OR diagnosticdilemma[Title/Abstract] OR diagnosticce[Title/Abstract] OR  
diagnosticed[Title/Abstract] OR diagnostices[Title/Abstract] OR diagnosticexperiment[Title/Abstract] OR  
diagnosticheskaia[Title/Abstract] OR diagnosticheskiye[Title/Abstract] OR diagnosticci[Title/Abstract] OR  
diagnostician[Title/Abstract] OR diagnostician's[Title/Abstract] OR diagnosticians[Title/Abstract] OR  
diagnosticians'[Title/Abstract] OR diagnosticing[Title/Abstract] OR diagnosticis[Title/Abstract] OR  
diagnosticised[Title/Abstract] OR diagnosticities[Title/Abstract] OR diagnosticity[Title/Abstract] OR

diagnosticity's[Title/Abstract] OR diagnosticizable[Title/Abstract] OR diagnosticized[Title/Abstract] OR  
diagnostick[Title/Abstract] OR diagnostickeho[Title/Abstract] OR diagnosticly[Title/Abstract] OR  
diagnosticmethods[Title/Abstract] OR diagnosticmorphology[Title/Abstract] OR diagnostico[Title/Abstract] OR  
diagnosticoinstrumental[Title/Abstract] OR diagnosticos[Title/Abstract] OR diagnosticosurgical[Title/Abstract]  
OR diagnosticotherapeutic[Title/Abstract] OR diagnosticpathology[Title/Abstract] OR  
diagnosticphenomenon[Title/Abstract] OR diagnosticprocedure[Title/Abstract] OR diagnostics[Title/Abstract]  
OR diagnostics/bionanotechnology[Title/Abstract] OR diagnostics/boehringer[Title/Abstract] OR  
diagnostics/centocor[Title/Abstract] OR diagnostics/detection[Title/Abstract] OR  
diagnostics/differential[Title/Abstract] OR diagnostics/elderly[Title/Abstract] OR  
diagnostics/genotyping[Title/Abstract] OR diagnostics/hitachi[Title/Abstract] OR  
diagnostics/imaging[Title/Abstract] OR diagnostics/intervet[Title/Abstract] OR  
diagnostics/monitoring[Title/Abstract] OR diagnostics/murex[Title/Abstract] OR  
diagnostics/prognostics[Title/Abstract] OR diagnostics/protein[Title/Abstract] OR  
diagnostics/screening[Title/Abstract] OR diagnostics/therapeutics[Title/Abstract] OR  
diagnostics/treatment[Title/Abstract] OR diagnostics/vaccines[Title/Abstract] OR diagnostics'[Title/Abstract]  
OR diagnostics's[Title/Abstract] OR diagnostictests[Title/Abstract] OR diagnosticum[Title/Abstract] OR  
diagnosticum's[Title/Abstract] OR diagnosticums[Title/Abstract] OR diagnosticus[Title/Abstract] OR  
diagnosticwork[Title/Abstract] OR diagnostie[Title/Abstract] OR diagnostiek[Title/Abstract] OR  
diagnostics[Title/Abstract] OR diagnostification[Title/Abstract] OR diagnostified[Title/Abstract] OR  
diagnostig[Title/Abstract] OR diagnostiga[Title/Abstract] OR diagnostik[Title/Abstract] OR  
diagnostika[Title/Abstract] OR diagnostika'[Title/Abstract] OR diagnostikgeratehersteller[Title/Abstract] OR  
diagnostiki[Title/Abstract] OR diagnostikinstrument[Title/Abstract] OR diagnostikum[Title/Abstract] OR  
diagnosing[Title/Abstract] OR diagnostiqagnosis[Title/Abstract] OR diagnostique[Title/Abstract] OR  
diagnostiquee[Title/Abstract] OR diagnostiques[Title/Abstract] OR diagnostis[Title/Abstract] OR  
diagnostisch[Title/Abstract] OR diagnostische[Title/Abstract] OR diagnostischen[Title/Abstract] OR  
diagnostischer[Title/Abstract] OR diagnostisches[Title/Abstract] OR diagnostised[Title/Abstract] OR  
diagnostisis[Title/Abstract] OR diagnostized[Title/Abstract] OR diagnostiv[Title/Abstract] OR  
diagnostive[Title/Abstract] OR diagnostix[Title/Abstract] OR diagnostized[Title/Abstract] OR  
diagnostotube[Title/Abstract] OR diagnosticks[Title/Abstract] OR diagnostrix[Title/Abstract] OR  
diagnosttc[Title/Abstract] OR diagnosttrade[Title/Abstract] OR diagnostyce[Title/Abstract] OR  
diagnostyki[Title/Abstract] OR diagnosus[Title/Abstract] OR diagnosy[Title/Abstract] OR  
diagnosys[Title/Abstract] OR diagszed[Title/Abstract]) OR "diagnosis"[MeSH Terms:noexp] OR (diagnostic  
equipment[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic  
equipment/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic  
equipment/history[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/microbiology[MeSH:noexp] OR diagnostic  
equipment/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic  
equipment/utilization[MeSH:noexp] OR diagnostic equipment/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic  
errors/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic

errors/history[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/instrumentation[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/methods[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/mortality[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/nursing[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/psychology[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic errors/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/contraindications[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/education[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/history[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/instrumentation[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/methods[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/mortality[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/nursing[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/psychology[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/utilization[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging/veterinary[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp] OR diagnostic services/classification[MeSH:noexp] OR diagnostic services/economics[MeSH:noexp] OR diagnostic services/ethics[MeSH:noexp] OR diagnostic services/history[MeSH:noexp] OR diagnostic services/manpower[MeSH:noexp] OR diagnostic services/standards[MeSH:noexp] OR diagnostic services/trends[MeSH:noexp] OR diagnostic services/utilization[MeSH:noexp]) OR "diagnosis, differential" [MeSH Terms:noexp] OR "diagnosis"[Subheading:noexp])

## Therapie acute cholecystitis

((("cholelithiasis"[MeSH Terms] OR "cholelithiasis"[All Fields]) OR ("gallstones"[MeSH Terms] OR "gallstones"[All Fields] OR "gallstone"[All Fields]) OR ("cholecystolithiasis"[MeSH Terms] OR "cholecystolithiasis"[All Fields])) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis" [MeSH Terms]) AND ((("hematologic tests"[MeSH Terms] OR ("hematologic"[All Fields] AND "tests"[All Fields]) OR "hematologic tests"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "test"[All Fields]) OR "blood test" [All Fields]) OR (hematological[All Fields] AND ((("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "findings"[All Fields] OR "diagnosis" [MeSH Terms] OR "findings"[All Fields]) OR values[All Fields]))) OR ("laboratories"[MeSH Terms] OR "laboratories"[All Fields] OR "laboratory"[All Fields])) AND ((sensitiv[Title/Abstract] OR sensitiva[Title/Abstract] OR sensitivation[Title/Abstract] OR sensitivdty[Title/Abstract] OR sensitive[Title/Abstract] OR sensitive/'bb[Title/Abstract] OR sensitive/'r123[Title/Abstract] OR sensitive/80[Title/Abstract] OR sensitive/82[Title/Abstract] OR sensitive/accurate[Title/Abstract] OR sensitive/affordable[Title/Abstract] OR sensitive/allergic[Title/Abstract] OR sensitive/alpha[Title/Abstract] OR sensitive/atypical[Title/Abstract] OR sensitive/avirulent[Title/Abstract] OR sensitive/aware[Title/Abstract] OR sensitive/bafilomycin[Title/Abstract] OR sensitive/bbl[Title/Abstract] OR sensitive/ca[Title/Abstract] OR sensitive/cei[Title/Abstract] OR sensitive/competent[Title/Abstract] OR

sensitive/conformational[Title/Abstract] OR sensitive/critical[Title/Abstract] OR  
sensitive/dependent[Title/Abstract] OR sensitive/drug[Title/Abstract] OR sensitive/efficient[Title/Abstract]  
OR sensitive/estrogen[Title/Abstract] OR sensitive/feca[Title/Abstract] OR  
sensitive/foscarnet[Title/Abstract] OR sensitive/galanin[Title/Abstract] OR sensitive/gus[Title/Abstract] OR  
sensitive/hypersensitive/allergic[Title/Abstract] OR sensitive/ifenprodil[Title/Abstract] OR  
sensitive/insensitive[Title/Abstract] OR sensitive/intermediate[Title/Abstract] OR  
sensitive/intolerant[Title/Abstract] OR sensitive/isolated[Title/Abstract] OR sensitive/jr[Title/Abstract] OR  
sensitive/killer[Title/Abstract] OR sensitive/less[Title/Abstract] OR sensitive/magnesium[Title/Abstract] OR  
sensitive/mannose[Title/Abstract] OR sensitive/mcwi[Title/Abstract] OR sensitive/mdr[Title/Abstract] OR  
sensitive/more[Title/Abstract] OR sensitive/motor[Title/Abstract] OR sensitive/naive[Title/Abstract] OR  
sensitive/neutral[Title/Abstract] OR sensitive/normoglycemic[Title/Abstract] OR  
sensitive/organic[Title/Abstract] OR sensitive/perceptive[Title/Abstract] OR sensitive/ph[Title/Abstract]  
OR sensitive/phospholipase[Title/Abstract] OR sensitive/platinum[Title/Abstract] OR  
sensitive/r123[Title/Abstract] OR sensitive/rapp[Title/Abstract] OR sensitive/reactive[Title/Abstract] OR  
sensitive/recording[Title/Abstract] OR sensitive/reference[Title/Abstract] OR  
sensitive/reliable[Title/Abstract] OR sensitive/resistance[Title/Abstract] OR  
sensitive/resistant[Title/Abstract] OR sensitive/responsive[Title/Abstract] OR  
sensitive/robust[Title/Abstract] OR sensitive/s[Title/Abstract] OR sensitive/selective[Title/Abstract] OR  
sensitive/sensitive[Title/Abstract] OR sensitive/simple[Title/Abstract] OR sensitive/specific[Title/Abstract]  
OR sensitive/stable[Title/Abstract] OR sensitive/sterol[Title/Abstract] OR  
sensitive/supportive[Title/Abstract] OR sensitive/tan[Title/Abstract] OR sensitive/tartar[Title/Abstract] OR  
sensitive/temperature[Title/Abstract] OR sensitive/tolerant[Title/Abstract] OR  
sensitive/total[Title/Abstract] OR sensitive/untreated[Title/Abstract] OR sensitive/voltage[Title/Abstract]  
OR sensitive'[Title/Abstract] OR sensitive'/'atypical[Title/Abstract] OR sensitive"[Title/Abstract] OR  
sensitive's[Title/Abstract] OR sensitive1[Title/Abstract] OR sensitive2[Title/Abstract] OR  
sensitive2/weak[Title/Abstract] OR sensitive23[Title/Abstract] OR sensitive3[Title/Abstract] OR  
sensitive3a[Title/Abstract] OR sensitive4[Title/Abstract] OR sensitive5[Title/Abstract] OR  
sensitive51[Title/Abstract] OR sensitive52[Title/Abstract] OR sensitive81[Title/Abstract] OR  
sensitivebiochemical[Title/Abstract] OR sensitivebut[Title/Abstract] OR sensitived[Title/Abstract] OR  
sensitivehsd[Title/Abstract] OR sensitively[Title/Abstract] OR sensitively/effectively[Title/Abstract] OR  
sensitivem[Title/Abstract] OR sensitivemutants[Title/Abstract] OR sensitivemutations[Title/Abstract] OR  
sensitivend[Title/Abstract] OR sensitiveness[Title/Abstract] OR sensitiveness/resistance[Title/Abstract] OR  
sensitiver[Title/Abstract] OR sensitives[Title/Abstract] OR sensitives'[Title/Abstract] OR  
sensitivesensorial[Title/Abstract] OR sensitivelow[Title/Abstract] OR sensitivetest[Title/Abstract] OR  
sensitiveto[Title/Abstract] OR sensitivetovaluating[Title/Abstract] OR sensitivety[Title/Abstract] OR  
sensitivie[Title/Abstract] OR sensitivities[Title/Abstract] OR sensitiviity[Title/Abstract] OR  
sensitivily[Title/Abstract] OR sensitiviness[Title/Abstract] OR sensitiving[Title/Abstract] OR  
sensitivit[Title/Abstract] OR sensitivita[Title/Abstract] OR sensitivitat[Title/Abstract] OR  
sensitivite[Title/Abstract] OR sensitivites[Title/Abstract] OR sensitivities[Title/Abstract] OR

sensivities/allergies[Title/Abstract] OR sensitivities/idiopathic[Title/Abstract] OR  
sensivities/insensivities[Title/Abstract] OR sensitivities/predictive[Title/Abstract] OR  
sensivities/sex[Title/Abstract] OR sensitivities/specificities[Title/Abstract] OR  
sensivities/specificities/accuracies[Title/Abstract] OR sensitivities/specificities/predictive[Title/Abstract]  
OR sensitivities'[Title/Abstract] OR sensitivitiness[Title/Abstract] OR sensitivitites[Title/Abstract] OR  
sensitivities[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivitive[Title/Abstract] OR  
sensitivives[Title/Abstract] OR sensitivityiy[Title/Abstract] OR sensitivityty[Title/Abstract] OR  
sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity/1[Title/Abstract] OR  
sensitivity/100[Title/Abstract] OR sensitivity/26[Title/Abstract] OR sensitivity/58[Title/Abstract] OR  
sensitivity/67[Title/Abstract] OR sensitivity/68[Title/Abstract] OR sensitivity/76[Title/Abstract] OR  
sensitivity/85[Title/Abstract] OR sensitivity/90[Title/Abstract] OR sensitivity/92[Title/Abstract] OR  
sensitivity/93[Title/Abstract] OR sensitivity/94[Title/Abstract] OR sensitivity/97[Title/Abstract] OR  
sensitivity/acceptability[Title/Abstract] OR sensitivity/accuracy[Title/Abstract] OR  
sensitivity/accuracy/precision[Title/Abstract] OR sensitivity/action[Title/Abstract] OR  
sensitivity/affection[Title/Abstract] OR sensitivity/affinity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/allergy[Title/Abstract] OR sensitivity/apoptosis[Title/Abstract] OR  
sensitivity/attachment[Title/Abstract] OR sensitivity/awareness[Title/Abstract] OR  
sensitivity/behavioral[Title/Abstract] OR sensitivity/biosynthesis[Title/Abstract] OR  
sensitivity/blockade[Title/Abstract] OR sensitivity/capacity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/cell[Title/Abstract] OR sensitivity/centre[Title/Abstract] OR sensitivity/certainty[Title/Abstract]  
OR sensitivity/change[Title/Abstract] OR sensitivity/child[Title/Abstract] OR  
sensitivity/chromatin[Title/Abstract] OR sensitivity/chronic[Title/Abstract] OR  
sensitivity/compassion[Title/Abstract] OR sensitivity/competence[Title/Abstract] OR  
sensitivity/competency[Title/Abstract] OR sensitivity/cooperativity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/delayed[Title/Abstract] OR sensitivity/density[Title/Abstract] OR  
sensitivity/detectability[Title/Abstract] OR sensitivity/diagnosticity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/dr[Title/Abstract] OR sensitivity/drive[Title/Abstract] OR sensitivity/duration[Title/Abstract] OR  
sensitivity/dynamic[Title/Abstract] OR sensitivity/ec50[Title/Abstract] OR sensitivity/effect[Title/Abstract]  
OR sensitivity/elasticity[Title/Abstract] OR sensitivity/emotionality[Title/Abstract] OR  
sensitivity/error[Title/Abstract] OR sensitivity/expression[Title/Abstract] OR  
sensitivity/feasibility[Title/Abstract] OR sensitivity/film[Title/Abstract] OR  
sensitivity/fluorescence[Title/Abstract] OR sensitivity/food[Title/Abstract] OR  
sensitivity/generation[Title/Abstract] OR sensitivity/glucose[Title/Abstract] OR sensitivity/h[Title/Abstract]  
OR sensitivity/high[Title/Abstract] OR sensitivity/hostility[Title/Abstract] OR  
sensitivity/hypersensitive[Title/Abstract] OR sensitivity/idiopathic[Title/Abstract] OR  
sensitivity/input[Title/Abstract] OR sensitivity/insensitivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/insulin[Title/Abstract] OR sensitivity/intolerance[Title/Abstract] OR sensitivity/ip[Title/Abstract]  
OR sensitivity/irlen[Title/Abstract] OR sensitivity/irritation[Title/Abstract] OR  
sensitivity/isolation[Title/Abstract] OR sensitivity/line[Title/Abstract] OR

sensitivity/linewidth[Title/Abstract] OR sensitivity/long[Title/Abstract] OR sensitivity/low[Title/Abstract]  
OR sensitivity/mean[Title/Abstract] OR sensitivity/negative[Title/Abstract] OR  
sensitivity/neurology[Title/Abstract] OR sensitivity/noise[Title/Abstract] OR  
sensitivity/normalcy[Title/Abstract] OR sensitivity/npv[Title/Abstract] OR sensitivity/pain[Title/Abstract]  
OR sensitivity/partial[Title/Abstract] OR sensitivity/patient[Title/Abstract] OR  
sensitivity/patterns[Title/Abstract] OR sensitivity/positive[Title/Abstract] OR sensitivity/ppv[Title/Abstract]  
OR sensitivity/ppv/npv/accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity/precision[Title/Abstract] OR  
sensitivity/predictive[Title/Abstract] OR sensitivity/preference[Title/Abstract] OR  
sensitivity/production[Title/Abstract] OR sensitivity/prognosis[Title/Abstract] OR  
sensitivity/quality[Title/Abstract] OR sensitivity/reactivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/recall[Title/Abstract] OR sensitivity/refractivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/refractoriness[Title/Abstract] OR sensitivity/reliability[Title/Abstract] OR  
sensitivity/reproducibility[Title/Abstract] OR sensitivity/resilience[Title/Abstract] OR  
sensitivity/resistance[Title/Abstract] OR sensitivity/resistancy[Title/Abstract] OR  
sensitivity/resolution[Title/Abstract] OR sensitivity/respect[Title/Abstract] OR  
sensitivity/response[Title/Abstract] OR sensitivity/responses[Title/Abstract] OR  
sensitivity/responsiveness[Title/Abstract] OR sensitivity/responsivity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/robustness[Title/Abstract] OR sensitivity/sampling[Title/Abstract] OR  
sensitivity/scenario[Title/Abstract] OR sensitivity/secretion[Title/Abstract] OR  
sensitivity/selectivity[Title/Abstract] OR sensitivity/sensibility[Title/Abstract] OR  
sensitivity/serum[Title/Abstract] OR sensitivity/social[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificities[Title/Abstract] OR sensitivity/specificity[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificity/accuracy[Title/Abstract] OR sensitivity/specificity/and[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificity/area[Title/Abstract] OR sensitivity/specificity/auc[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificity/negative[Title/Abstract] OR sensitivity/specificity/overall[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificity/positive[Title/Abstract] OR sensitivity/specificity/ppv[Title/Abstract] OR  
sensitivity/specificity/ppv/npv[Title/Abstract] OR sensitivity/stability[Title/Abstract] OR  
sensitivity/states[Title/Abstract] OR sensitivity/subgroups[Title/Abstract] OR  
sensitivity/susceptibility[Title/Abstract] OR sensitivity/tanning[Title/Abstract] OR  
sensitivity/time[Title/Abstract] OR sensitivity/tolerance[Title/Abstract] OR  
sensitivity/toxicity[Title/Abstract] OR sensitivity/type[Title/Abstract] OR  
sensitivity/uncertainty[Title/Abstract] OR sensitivity/unit[Title/Abstract] OR  
sensitivity/variance[Title/Abstract] OR sensitivity'[Title/Abstract] OR sensitivity'comt[Title/Abstract] OR  
sensitivity's[Title/Abstract] OR sensitivity1[Title/Abstract] OR sensitivity28[Title/Abstract] OR  
sensitivity5[Title/Abstract] OR sensitivityand[Title/Abstract] OR sensitivitycalizationand[Title/Abstract] OR  
sensitivityfunction[Title/Abstract] OR sensitivityhits[Title/Abstract] OR  
sensitivityinconclusive[Title/Abstract] OR sensitivityincreased[Title/Abstract] OR  
sensitivitykij[Title/Abstract] OR sensitivityno[Title/Abstract] OR sensitivityof[Title/Abstract] OR  
sensitivityspecificitypositive[Title/Abstract] OR sensitivitytesting[Title/Abstract] OR

sensitivityto[Title/Abstract] OR sensitivityvery[Title/Abstract] OR sensitivityxstress[Title/Abstract] OR sensitivive[Title/Abstract] OR sensitiviy[Title/Abstract] OR sensitivization[Title/Abstract] OR sensitivized[Title/Abstract] OR sensitivo[Title/Abstract] OR sensitivomotor[Title/Abstract] OR sensitivry[Title/Abstract] OR sensitvtities[Title/Abstract] OR sensitvity[Title/Abstract] OR sensitivty[Title/Abstract] OR sensitivum[Title/Abstract] OR sensitivus[Title/Abstract] OR sensitivy[Title/Abstract] OR sensitivyt[Title/Abstract]) OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR (diagnos[Title/Abstract] OR diagnos's[Title/Abstract] OR diagnos1[Title/Abstract] OR diagnos1/spss[Title/Abstract] OR diagnosa[Title/Abstract] OR diagnosability[Title/Abstract] OR diagnosable[Title/Abstract] OR diagnosable'[Title/Abstract] OR diagnosably[Title/Abstract] OR diagnoscitur[Title/Abstract] OR diagnoscope[Title/Abstract] OR diagnoscopy[Title/Abstract] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnose/1[Title/Abstract] OR diagnose/assess[Title/Abstract] OR diagnose/classify[Title/Abstract] OR diagnose/counsel[Title/Abstract] OR diagnose/exclude[Title/Abstract] OR diagnose/localize[Title/Abstract] OR diagnose/predict[Title/Abstract] OR diagnose/treat[Title/Abstract] OR diagnose'[Title/Abstract] OR diagnose's[Title/Abstract] OR diagnose10[Title/Abstract] OR diagnosea[Title/Abstract] OR diagnoseable[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnosed/controlled[Title/Abstract] OR diagnosed/culture[Title/Abstract] OR diagnosed/identified[Title/Abstract] OR diagnosed/managed[Title/Abstract] OR diagnosed/pretreated[Title/Abstract] OR diagnosed/receiving[Title/Abstract] OR diagnosed/recommended[Title/Abstract] OR diagnosed/refractory[Title/Abstract] OR diagnosed/registered[Title/Abstract] OR diagnosed/relapsed[Title/Abstract] OR diagnosed/reported[Title/Abstract] OR diagnosed/suggested[Title/Abstract] OR diagnosed/suspected[Title/Abstract] OR diagnosed/treated[Title/Abstract] OR diagnosed/uncontrolled[Title/Abstract] OR diagnosed/undiagnosed[Title/Abstract] OR diagnosed/untreated[Title/Abstract] OR diagnosed/year[Title/Abstract] OR diagnosed'[Title/Abstract] OR diagnosedbefore[Title/Abstract] OR diagnosedd[Title/Abstract] OR diagnosedfrom[Title/Abstract] OR diagnosedwith[Title/Abstract] OR diagnosefinder[Title/Abstract] OR diagnosefor[Title/Abstract] OR diagnoseis[Title/Abstract] OR diagnoseit[Title/Abstract] OR diagnoseit[Title/Abstract] OR diagnosen[Title/Abstract] OR diagnosenthesaurus[Title/Abstract] OR diagnoseof[Title/Abstract] OR diagnosepreoperatively[Title/Abstract] OR diagnoser[Title/Abstract] OR diagnosers[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnoses/1[Title/Abstract] OR diagnoses/1,000[Title/Abstract] OR diagnoses/all[Title/Abstract] OR diagnoses/antenatally[Title/Abstract] OR diagnoses/avoided[Title/Abstract] OR diagnoses/biopsy[Title/Abstract] OR diagnoses/cat[Title/Abstract] OR diagnoses/characteristics[Title/Abstract] OR diagnoses/client[Title/Abstract] OR diagnoses/complications[Title/Abstract] OR diagnoses/conditions[Title/Abstract] OR diagnoses/cytologic[Title/Abstract] OR diagnoses/diagnosis[Title/Abstract] OR diagnoses/dog[Title/Abstract] OR diagnoses/events[Title/Abstract] OR diagnoses/indications[Title/Abstract] OR diagnoses/labels[Title/Abstract] OR diagnoses/management[Title/Abstract] OR diagnoses/needs[Title/Abstract] OR diagnoses/number[Title/Abstract] OR diagnoses/outcomes[Title/Abstract] OR

diagnoses/pathogenetic[Title/Abstract] OR diagnoses/patient[Title/Abstract] OR  
diagnoses/prescriptions[Title/Abstract] OR diagnoses/problems[Title/Abstract] OR  
diagnoses/procedures[Title/Abstract] OR diagnoses/subject[Title/Abstract] OR  
diagnoses/subtype[Title/Abstract] OR diagnoses/symptoms[Title/Abstract] OR  
diagnoses/therapeutics[Title/Abstract] OR diagnoses/treatment[Title/Abstract] OR  
diagnoses/year[Title/Abstract] OR diagnoses/yr[Title/Abstract] OR diagnoses'[Title/Abstract] OR  
diagnosesby[Title/Abstract] OR diagnosese[Title/Abstract] OR diagnosesess[Title/Abstract] OR  
diagnosessystem[Title/Abstract] OR diagnosi[Title/Abstract] OR diagnosia[Title/Abstract] OR  
diagnosible[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosica[Title/Abstract] OR  
diagnostics[Title/Abstract] OR diagnosid[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR  
diagnosies[Title/Abstract] OR diagnosilic[Title/Abstract] OR diagnosin[Title/Abstract] OR  
diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosing/assessing[Title/Abstract] OR  
diagnosing/correcting[Title/Abstract] OR diagnosing/excluding[Title/Abstract] OR  
diagnosing/managing[Title/Abstract] OR diagnosing/monitoring[Title/Abstract] OR  
diagnosing/ruling[Title/Abstract] OR diagnosing/staging[Title/Abstract] OR  
diagnosing/treating[Title/Abstract] OR diagnosing'[Title/Abstract] OR diagnosingdelay[Title/Abstract] OR  
diagnosingpediatric[Title/Abstract] OR diagnosings[Title/Abstract] OR diagnosingsmall[Title/Abstract] OR  
diagnosingvcd[Title/Abstract] OR diagnosipothalamus[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR  
diagnosis/1[Title/Abstract] OR diagnosis/48[Title/Abstract] OR diagnosis/a[Title/Abstract] OR  
diagnosis/acr[Title/Abstract] OR diagnosis/aggression[Title/Abstract] OR  
diagnosis/antibiotic[Title/Abstract] OR diagnosis/application[Title/Abstract] OR  
diagnosis/ascertainment[Title/Abstract] OR diagnosis/assessment[Title/Abstract] OR  
diagnosis/assessment/monitoring[Title/Abstract] OR diagnosis/asthma[Title/Abstract] OR  
diagnosis/before[Title/Abstract] OR diagnosis/care[Title/Abstract] OR diagnosis/case[Title/Abstract] OR  
diagnosis/cause[Title/Abstract] OR diagnosis/classification[Title/Abstract] OR  
diagnosis/clinical[Title/Abstract] OR diagnosis/complaint[Title/Abstract] OR  
diagnosis/complex[Title/Abstract] OR diagnosis/condition[Title/Abstract] OR  
diagnosis/confirmation[Title/Abstract] OR diagnosis/consultation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/context[Title/Abstract] OR diagnosis/control[Title/Abstract] OR  
diagnosis/control/complications[Title/Abstract] OR diagnosis/counselling[Title/Abstract] OR  
diagnosis/cpt[Title/Abstract] OR diagnosis/cytologic[Title/Abstract] OR diagnosis/decision[Title/Abstract]  
OR diagnosis/definition[Title/Abstract] OR diagnosis/delict[Title/Abstract] OR  
diagnosis/detection[Title/Abstract] OR diagnosis/determination[Title/Abstract] OR  
diagnosis/development[Title/Abstract] OR diagnosis/development/research[Title/Abstract] OR  
diagnosis/diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosis/differential[Title/Abstract] OR  
diagnosis/dimension[Title/Abstract] OR diagnosis/direct[Title/Abstract] OR  
diagnosis/disease[Title/Abstract] OR diagnosis/early[Title/Abstract] OR diagnosis/effective[Title/Abstract]  
OR diagnosis/emergency[Title/Abstract] OR diagnosis/end[Title/Abstract] OR  
diagnosis/entry[Title/Abstract] OR diagnosis/epidemiology/therapy[Title/Abstract] OR

diagnosis/es[Title/Abstract] OR diagnosis/evaluation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/evaluation/prescription[Title/Abstract] OR diagnosis/event[Title/Abstract] OR  
diagnosis/exclude[Title/Abstract] OR diagnosis/exclusion[Title/Abstract] OR  
diagnosis/exploration[Title/Abstract] OR diagnosis/exposure[Title/Abstract] OR  
diagnosis/follow[Title/Abstract] OR diagnosis/functional[Title/Abstract] OR  
diagnosis/genetics[Title/Abstract] OR diagnosis/genetics/psychology[Title/Abstract] OR  
diagnosis/grade[Title/Abstract] OR diagnosis/grading[Title/Abstract] OR diagnosis/he/she[Title/Abstract]  
OR diagnosis/health[Title/Abstract] OR diagnosis/holistic[Title/Abstract] OR  
diagnosis/hospice[Title/Abstract] OR diagnosis/hospitalization[Title/Abstract] OR  
diagnosis/human[Title/Abstract] OR diagnosis/hypothesized[Title/Abstract] OR  
diagnosis/imaging[Title/Abstract] OR diagnosis/immunotherapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/inappropriate[Title/Abstract] OR diagnosis/index[Title/Abstract] OR  
diagnosis/indication[Title/Abstract] OR diagnosis/initial[Title/Abstract] OR  
diagnosis/initiation[Title/Abstract] OR diagnosis/insignificant[Title/Abstract] OR  
diagnosis/interpretation[Title/Abstract] OR diagnosis/intervention[Title/Abstract] OR  
diagnosis/intervention/outcome[Title/Abstract] OR diagnosis/interview[Title/Abstract] OR  
diagnosis/introduction[Title/Abstract] OR diagnosis/investigation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/investigations[Title/Abstract] OR diagnosis/laboratory[Title/Abstract] OR  
diagnosis/length[Title/Abstract] OR diagnosis/ltx[Title/Abstract] OR  
diagnosis/management[Title/Abstract] OR diagnosis/matching[Title/Abstract] OR  
diagnosis/medical[Title/Abstract] OR diagnosis/medication[Title/Abstract] OR  
diagnosis/metastasis[Title/Abstract] OR diagnosis/misdiagnosis[Title/Abstract] OR  
diagnosis/missed[Title/Abstract] OR diagnosis/molecular[Title/Abstract] OR  
diagnosis/monitoring[Title/Abstract] OR diagnosis/month[Title/Abstract] OR  
diagnosis/needs[Title/Abstract] OR diagnosis/normal[Title/Abstract] OR diagnosis/nuclear[Title/Abstract]  
OR diagnosis/number[Title/Abstract] OR diagnosis/nursing[Title/Abstract] OR  
diagnosis/operation[Title/Abstract] OR diagnosis/oral[Title/Abstract] OR  
diagnosis/orientation[Title/Abstract] OR diagnosis/outcome[Title/Abstract] OR  
diagnosis/patient[Title/Abstract] OR diagnosis/physical[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prediction[Title/Abstract] OR diagnosis/pregnancy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/preimplantation[Title/Abstract] OR diagnosis/prevention[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prevention/management[Title/Abstract] OR diagnosis/problem[Title/Abstract] OR  
diagnosis/procedural[Title/Abstract] OR diagnosis/procedure[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prognosis[Title/Abstract] OR diagnosis/prognosis/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/prognostic[Title/Abstract] OR diagnosis/prognostics[Title/Abstract] OR  
diagnosis/pseudodiagnosis[Title/Abstract] OR diagnosis/recognition[Title/Abstract] OR  
diagnosis/recorded[Title/Abstract] OR diagnosis/recruitment[Title/Abstract] OR  
diagnosis/reference[Title/Abstract] OR diagnosis/referent[Title/Abstract] OR  
diagnosis/referral[Title/Abstract] OR diagnosis/relapse[Title/Abstract] OR

diagnosis/remediation[Title/Abstract] OR diagnosis/removal[Title/Abstract] OR  
diagnosis/reporting[Title/Abstract] OR diagnosis/research[Title/Abstract] OR  
diagnosis/resection[Title/Abstract] OR diagnosis/root[Title/Abstract] OR  
diagnosis/screening[Title/Abstract] OR diagnosis/selection[Title/Abstract] OR  
diagnosis/significant[Title/Abstract] OR diagnosis/stage[Title/Abstract] OR  
diagnosis/staging[Title/Abstract] OR diagnosis/study[Title/Abstract] OR  
diagnosis/surgeon's[Title/Abstract] OR diagnosis/surgery[Title/Abstract] OR  
diagnosis/surgical[Title/Abstract] OR diagnosis/surveillance[Title/Abstract] OR  
diagnosis/suspected[Title/Abstract] OR diagnosis/suspicion[Title/Abstract] OR  
diagnosis/symptom[Title/Abstract] OR diagnosis/symptoms[Title/Abstract] OR  
diagnosis/task[Title/Abstract] OR diagnosis/taxonomy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapeutics[Title/Abstract] OR diagnosis/therapy[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapy/prevention[Title/Abstract] OR diagnosis/therapy/referral[Title/Abstract] OR  
diagnosis/therapy/resistance[Title/Abstract] OR diagnosis/thrombolytic[Title/Abstract] OR  
diagnosis/total[Title/Abstract] OR diagnosis/transplantation[Title/Abstract] OR  
diagnosis/treatment[Title/Abstract] OR diagnosis/treatment/education[Title/Abstract] OR  
diagnosis/triage[Title/Abstract] OR diagnosis/ugct[Title/Abstract] OR  
diagnosis/understanding[Title/Abstract] OR diagnosis/upper[Title/Abstract] OR  
diagnosis/urography[Title/Abstract] OR diagnosis/year[Title/Abstract] OR diagnosis'[Title/Abstract] OR  
diagnosis"[Title/Abstract] OR diagnosis's[Title/Abstract] OR diagnosis1[Title/Abstract] OR  
diagnosis6[Title/Abstract] OR diagnosisa[Title/Abstract] OR diagnosisan[Title/Abstract] OR  
diagnosisand[Title/Abstract] OR diagnosisbut[Title/Abstract] OR diagnosiscare[Title/Abstract] OR  
diagnosisdirectness[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR  
diagnosisf[Title/Abstract] OR diagnosisi[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR  
diagnosisjoint[Title/Abstract] OR diagnosisng[Title/Abstract] OR diagnosiso[Title/Abstract] OR  
diagnosisof[Title/Abstract] OR diagnosispostoperative[Title/Abstract] OR diagnosisrelated[Title/Abstract]  
OR diagnosisss[Title/Abstract] OR diagnosisssf[Title/Abstract] OR diagnosissspecific[Title/Abstract] OR  
diagnosisthe[Title/Abstract] OR diagnosticistic[Title/Abstract] OR diagnosisto[Title/Abstract] OR  
diagnosisuntypical[Title/Abstract] OR diagnosiswasn't[Title/Abstract] OR  
diagnosisxdrugxtime[Title/Abstract] OR diagnosisxgenotype[Title/Abstract] OR  
diagnosisxsessionxmec[Title/Abstract] OR diagnosisxtime[Title/Abstract] OR diagnosit[Title/Abstract] OR  
diagnositc[Title/Abstract] OR diagnositcs[Title/Abstract] OR diagnositic[Title/Abstract] OR  
diagnositicity[Title/Abstract] OR diagnositics[Title/Abstract] OR diagnositika[Title/Abstract] OR  
diagnositsc[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoskin[Title/Abstract] OR  
diagnosoft[Title/Abstract] OR diagnosogenic[Title/Abstract] OR diagnosos[Title/Abstract] OR  
diagnoss[Title/Abstract] OR diagnossi[Title/Abstract] OR diagnossing[Title/Abstract] OR  
diagnossis[Title/Abstract] OR diagnost[Title/Abstract] OR diagnostant[Title/Abstract] OR  
diagnostc[Title/Abstract] OR diagnostci[Title/Abstract] OR diagnostec[Title/Abstract] OR  
diagnosed[Title/Abstract] OR diagnostek[Title/Abstract] OR diagnostest[Title/Abstract] OR

diagnosi[Title/Abstract] OR diagnosi1c[Title/Abstract] OR diagnostial[Title/Abstract] OR  
diagnostians[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnostic/33[Title/Abstract] OR  
diagnostic/ablation[Title/Abstract] OR diagnostic/adequate[Title/Abstract] OR  
diagnostic/analytical[Title/Abstract] OR diagnostic/antigenic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/assessment[Title/Abstract] OR diagnostic/average[Title/Abstract] OR  
diagnostic/benign[Title/Abstract] OR diagnostic/biochemical[Title/Abstract] OR  
diagnostic/biological[Title/Abstract] OR diagnostic/biomedical[Title/Abstract] OR  
diagnostic/cardiac[Title/Abstract] OR diagnostic/certifying[Title/Abstract] OR  
diagnostic/characterization[Title/Abstract] OR diagnostic/classification[Title/Abstract] OR  
diagnostic/clinical[Title/Abstract] OR diagnostic/clinical/therapeutic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/coding[Title/Abstract] OR diagnostic/complete[Title/Abstract] OR  
diagnostic/counseling[Title/Abstract] OR diagnostic/cpap[Title/Abstract] OR  
diagnostic/decision[Title/Abstract] OR diagnostic/demographic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/developmental[Title/Abstract] OR diagnostic/diagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/disease[Title/Abstract] OR diagnostic/early[Title/Abstract] OR  
diagnostic/etiology[Title/Abstract] OR diagnostic/evaluative[Title/Abstract] OR  
diagnostic/first[Title/Abstract] OR diagnostic/follow[Title/Abstract] OR  
diagnostic/formulation[Title/Abstract] OR diagnostic/genetic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/genetics[Title/Abstract] OR diagnostic/gps[Title/Abstract] OR  
diagnostic/imaging[Title/Abstract] OR diagnostic/inclusion[Title/Abstract] OR  
diagnostic/interpersonal/intrapsychic[Title/Abstract] OR diagnostic/interpretive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/intervention[Title/Abstract] OR diagnostic/interventional[Title/Abstract] OR  
diagnostic/interventions[Title/Abstract] OR diagnostic/invasive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/investigative[Title/Abstract] OR diagnostic/laboratory[Title/Abstract] OR  
diagnostic/management[Title/Abstract] OR diagnostic/measurement[Title/Abstract] OR  
diagnostic/monitoring[Title/Abstract] OR diagnostic/negative[Title/Abstract] OR  
diagnostic/new[Title/Abstract] OR diagnostic/nondiagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/nosological[Title/Abstract] OR diagnostic/operating[Title/Abstract] OR diagnostic/ OR  
Title/Abstract OR diagnostic/pathogenic[Title/Abstract] OR diagnostic/pathologic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/patient[Title/Abstract] OR diagnostic/paucicellular[Title/Abstract] OR  
diagnostic/perfect[Title/Abstract] OR diagnostic/planning[Title/Abstract] OR  
diagnostic/practical[Title/Abstract] OR diagnostic/prediagnostic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/predictive[Title/Abstract] OR diagnostic/prescriptive[Title/Abstract] OR  
diagnostic/preventive[Title/Abstract] OR diagnostic/procedural[Title/Abstract] OR  
diagnostic/prognostic[Title/Abstract] OR diagnostic/prognostic/therapeutic[Title/Abstract] OR  
diagnostic/pronostic[Title/Abstract] OR diagnostic/psychiatric[Title/Abstract] OR  
diagnostic/real[Title/Abstract] OR diagnostic/reference[Title/Abstract] OR  
diagnostic/rehabilitation[Title/Abstract] OR diagnostic/relapse[Title/Abstract] OR  
diagnostic/relapsed[Title/Abstract] OR diagnostic/remedial[

## Antibiotica bij behandeling van acute (calculeuze/acalculeuze) cholecystitis

### Uitgangsvraag

Is het geven van antibiotica bij acute cholecystitis zinvol en tegen welke micro-organismen dienen antibiotica te worden gericht?

### Aanbeveling

Niveau B	Antibiotica bij milde acute cholecystitis worden niet aanbevolen.
----------	---

### Conclusies

Niveau 2b	Intraveneuse behandeling met antibiotica verbetert niet het ziekteverloop of de vroege uitkomst in de meeste patiënten met een milde acute calculeuze cholecystitis (Mazeh 2012).
-----------	---

### Samenvatting literatuur

Antibiotische behandeling is empirisch.

### Referenties

(Mazeh 2012) Mazeh H, Mizrahi I, Dior U, Simanovsky N, Shapiro M, Freund HR et al. Role of antibiotic therapy in mild acute calculus cholecystitis: A prospective randomized controlled trial. World J Surg. 2012;36(8):1750-9.

### Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparator	Resultaat	Opmerkingen
Mazeh, 2012	2b	RCT	N = 84 wv 42 in elke groep.	Pt 18-70 jr, diagnose acute calculeuze cholecystitis volgens Tokyo richtlijn criteria	Ondersteunde behandeling met i.v. antibiotica	Alleen Ondersteunde behandeling	Geen significant verschil in ziekteverloop	Geen blinding of placebo toegepast, door verschillende artsen behandeld. 23 ptn niet gevraagd voor deelname studie

### Overwegingen

Indien wel antibiotica gegeven wordt, bijvoorbeeld bij immuungecompromiteerde of septische patiënten, moeten deze gericht zijn tegen de enterobacteriaceae (met name E. coli) en eventueel tegen anaerobe bacteriën (met name de Bacteriodes species).

## Cholecystectomie bij behandeling van acute (calculeuze/acalculeuze) cholecystitis

### Uitgangsvraag

1. Moet acute cholecystitis behandeld worden met een directe of uitgestelde cholecystectomie?
2. Welke techniek heeft de voorkeur: OC, SIC of LC?
3. Dient bij cholecystectomie voor acute cholecystitis peri-operatief antibiotica te worden gegeven?

### Aanbeveling

Niveau A	Een acute cholecystitis dient bij voorkeur direct geopereerd te worden (binnen 1 week).
Niveau A	Afhankelijk van lokale expertise zal de SIC of de LC de techniek van keuze zijn.
Niveau B	Het toedienen van antibiotica na cholecystectomie wegen milde of matig-ernstige acute cholecystitis wordt niet aanbevolen.

### Conclusies

#### Vraag 1: Moet acute cholecystitis behandeld worden met een directe of uitgestelde cholecystectomie?

Niveau 1a	Directe cholecystectomie leidt tot een sneller herstel met een kortere opnameduur. Er is geen verschil in complicaties en conversies. In 23 tot 26% van de initieel conservatief behandelde patiënten dient alsnog een eerder dan geplande cholecystectomie te worden verricht (Gurusamy 2013, Gutt 2013).
-----------	--

#### Vraag 2: Welke techniek heeft de voorkeur: OC, SIC of LC?

Niveau 1b	Zowel de 'small-incision' cholecystectomie als de laparoscopische cholecystectomie gaat gepaard met een sneller herstel in vergelijking met de conventionele open cholecystectomie (Assalia 1997, Johansson 2005, Kiviluoto 1998).
-----------	--

#### Vraag 3: Dient bij cholecystectomie voor acute cholecystitis peri-operatief antibiotica te worden gegeven?

Niveau 1b	Het toedienen van antibiotica na cholecystectomie voor milde of matig-ernstige acute cholecystitis leidt bij ASA I en II patiënten niet tot vermindering van post-operatieve infecties vergeleken met alleen pre-operatieve en intra-operatieve profylaxe (Regimbeau 2014).
-----------	---

### Samenvatting literatuur

Cholecystectomie kan worden verricht door middel van een klassieke open cholecystectomie, 'small-incision' cholecystectomie of een laparoscopische cholecystectomie.

## Referenties

- (Assalia 1997) Assalia A, Kopelman D, Hashmonai M. Emergency minilaparotomy cholecystectomy for acute cholecystitis: prospective randomized trial implications for the laparoscopic era. *World J Surg* 1997;21(5):534-9.
- (Gelbard 2014) Gelbard R, Karamanos E, Teixeira PG, Beale E, Talving P, Inaba K et al. Effect of delaying same admission cholecystectomy on outcomes in patients with diabetes. *Br J Surg* 2014;101(2):74-8.
- (Gurusamy 2013) Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(6):CD005440.
- (Gutt 2013) Gutt CN, Encke J, König J, Harnoss JC, Weigand K, Kipfmüller K et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg* 2013;258(3):385-93.
- (Johansson 2005) Johansson M, Thune A, Nelvin L, Stiernstam M, Westman B, Lundell L. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Br J Surg* 2005;92(1):44-9.
- (Kiviluoto 1998) Kiviluoto T, Siren J, Luukkonen P, Kivilaakso E. Randomised trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. *Lancet* 1998;351(9099):321-5.
- (de Mestral 2013) de Mestral C, Rotstein OD, Laupacis A, Hoch JS, Zagorski B, Nathens AB. A population-based analysis of the clinical course 10,304 patients with acute cholecystitis, discharged without cholecystectomy. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74(1):26-30.
- (Regimbeau 2014) Regimbeau JM, Fuks D, Pautrat K, Mauvais F, Haccart V, Msika S et al. Effect of postoperative antibiotic administration on postoperative infection following cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(2):145-54.
- (Schmidt 2011) Schmidt M, Sondenaa K, Vetrhus M, Berhane T, Geide GE. Long-term follow-up of randomized controlled trial of observation versus surgery for acute cholecystitis: Non-operative management is an option in some patients. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(10):1257-62.
- (Vetrhus 2003) Vetrhus M, Søreide O, Nesvik I, Sondenaa K. Acute cholecystitis: delayed surgery or observation. A randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2003;38(9):985-90.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparatoren	Resultaat	Opmerkingen
Assalia, 1997	1b	RCT	N = 60 (30 in elke groep)	Acute cholecystitis	Small-incision cholecystectomy (30)	Conventionele open cholecystectomy (30)	SIC : minder morfine ( $p<0.001$ ), kortere opnameduur (3.1 vs 4.7 ; $p<0.001$ ) en sneller herstel wat betreft normale activiteit ( $p=0.0028$ )	
Gelbard, 2014	3	Retrospectieve case-control	N = 144 pt met diabetes, 432 zonder (uit een populatie van n = 2892 pt)	LC wegens acute cholecystitis	Vroege LC	Uitgestelde LC	Hogere odds voor wondinfecties en langere opname duur bij uitgestelde LC bij pt met diabetes	Retrospectief
Gurusamy, 2013	1a	Systematic review met meta-analyse	N=488 in 7 RCTs	Acute cholecystitis	Vroege LC (<7 dgn)	Uitgestelde LC (> 6 wk)	Geen verschil in conversie, ernstige complicaties. Kortere opnameduur in vroege LC groep.	Geen blinding in trials. 3 trials met lage risk op bias. Power van RCTs te laag.
Gutt, 2013	1b	RCT	N=618	Acute cholecystitis	Vroege LC (<24 uur)(n=304)	Antibiotica met uitgestelde LC (7-45 dgn) (n=314)	Morbiditeit is lager is vroege LC groep (11,8% vs 34,4%), evenals opnameduur en kosten. Conversie en mortaliteit niet verschillend.	Multicenter
Johanson, 2005	1b	RCT	N = 70 (35 in elke groep)	Acute cholecystitis	LC	OC	Operatieduur 90 (LC) vs 80 min (OC) ( $p=0.04$ ). Opnameduur korter in LC. Geen verschil in complicaties en ziekteduur.	
Kiviluoto, 1998	1b	RCT	N = 63 (31 OC en 32 LC)	Acute cholecystitis	LC	OC	Verschil in ernstige complicaties, opnameduur en ziekteduur. Geen verschil in milde complicaties en operatieduur.	Geen sample size berekening.
de Mestral, 2013	3	Retrospectieve cohort studie	N = 10.304	Acute cholecystitis	Galsteen gerelateerd event	Geen event	Galsteen-gerelateerd event na 6 wk: 14% 12 wk: 19% 1 jr: 29%	Retrospectief
Regimbeau, 2014	1b	RCT	N = 414	Mild of matig-ernstige acute cholecystitis	Geen antibiotica postoperatief	Wel antibiotica postoperatief	Intention-to-treat: Postoperatieve infectie 17% in groep zonder postoperatieve antibiotic en 15% in groep met postoperatieve antibiotic. In per-protocol analyse 13% voor beide groepen. Geen statistisch significant verschil	Geen placebo gebruikt
Schmidt, 2011	1b	RCT	N = 64	Acute cholecystitis	Uitgestelde cholecystectomy (n=31)	Observatie (n=33)	Cholecystectomy: 27/31 in operatie groep vs 11/33 in observatiogroep. 1 operatie na 5 jaar. Geen verschil in complicaties ( $P=0.565$ )	
Vetrhus, 2003	1b	RCT	N = 64	Acute cholecystitis	Uitgestelde cholecystectomy (n=31)	Observatie (n=33)	Cholecystectomy: 27/31 in operatie groep vs 10/33 in observatie groep ( $p<0.0001$ ). Geen verschil in complicaties (10% vs 30%).	

## Overwegingen

### Vraag 1: Moet acute cholecystitis behandeld worden met een directe of uitgestelde cholecystectomie?

Een andere mogelijkheid is een volledige conservatieve behandeling, die met name overwogen kan worden bij patiënten met ernstige comorbiditeit (Vetrhus 2003, Schmidt 2011).

In de meeste onderzoeken wordt voor directe cholecystectomie een termijn van 1 week na het begin van de klachten gehanteerd. Het zo vroeg mogelijk opereren bij een acute cholecystitis leidt tot minder morbiditeit (de Mestral 2013, Gutt 2013, Gelbard 2014).

**Vraag 3: Dient bij cholecystectomie voor acute cholecystitis peri-operatief antibiotica te worden gegeven?**

Er is een equivalente landelijke gerandomiseerde studie recent voltooid.

## Percutane galblaasdrainage bij behandeling van acute (calculeuze/acalculeuze) cholecystitis

### Uitgangsvraag

1. Wat zijn de resultaten van percutane galblaasdrainage?
2. Heeft routinematige percutane galblaasdrainage aanvullende waarde bij conservatieve behandeling van acute cholecystitis?
3. Welke techniek van percutane galblaasdrainage, transhepatisch of transperitoneaal heeft de voorkeur?
4. Na hoeveel dagen kan de drain worden verwijderd?

### Aanbeveling

Niveau B	Percutane galblaasdrainage is een waardevolle alternatieve behandeling voor operatie, met name bij inoperabele patiënten (ASA IV).
Niveau B	Routinematige percutane galblaasdrainage heeft geen aanvullende waarde bij de conservatieve behandeling van acute cholecystitis.
Niveau D	Op basis van de literatuur is er geen aanbeveling mogelijk welke techniek de voorkeur geniet.
Niveau C	De percutane galblaasdrain dient niet eerder dan na 2 (transhepatische drain) of 3 weken (transperitoneale drain) verwijderd te worden, afhankelijk van de gebruikte techniek.

### Conclusies

#### Vraag 1: Wat zijn de resultaten van percutane galblaasdrainage?

Niveau 2a	Percutane galblaasdrainage is succesvol in 85% (Windbladh 2009).
Niveau 1b	Mortaliteit wordt vooral door onderliggende ziekte veroorzaakt (7.5 tot 17.5%) (Granlund 2001, Hatjidakis 2002, Hatjidakis 1998)
Niveau 2b	Het voortijdig uitvallen van de katheter komt tot 25% van de gevallen voor en kan bij 6% een gallige peritonitis tot gevolg hebben (Granlund 2001, Hatjidakis 1998, Wise 2005).

#### Vraag 2: Heeft routinematige percutane galblaasdrainage aanvullende waarde bij conservatieve behandeling van acute cholecystitis?

Niveau 2a	Routinematige percutane galblaasdrainage heeft geen aanvullende waarde bij de conservatieve behandeling van acute cholecystitis (Gurusamy 2013).
-----------	--

#### Vraag 3: Welke techniek van percutane galblaasdrainage, transhepatisch of transperitoneaal, heeft de voorkeur?

Niveau 2a	De transhepatische techniek heeft de voorkeur, want is vaker succesvol en geeft een snellere rijping van het fisteltraject (Hatjidakis 1998)
-----------	--

#### Vraag 4: Na hoeveel dagen kan de drain worden verwijderd?

Niveau 2b	De drain kan verwijderd worden na 2 weken bij transhepatische drainage en na 3 weken bij transperitoneale drainage, omdat dan geen intraperitoneale gallekkage meer optreedt (Hatjidakis 1998).
-----------	---

#### Samenvatting literatuur

Percutane galblaasdrainage bij acute cholecystitis is een goede alternatieve behandeling voor patiënten met ernstige comorbiditeit, maar wordt ook gebruikt in de diagnostische fase. Met name bij patiënten op de intensive care met een acalculeuze cholecystitis is percutane galblaasdrainage een veelgebruikte techniek. De drainage kan transhepatisch en transperitoneaal worden uitgevoerd. Recidief cholecystitis komt tot 33% voor. Er is momenteel een landelijke gerandomiseerde studie gaande naar de vraag of hoog-risico patiënten met een acute cholecystitis beter af zijn met percutane drainage of met cholecystectomie (Kortram 2012).

#### Referenties

(Gurusamy 2013) Gurusamy KS, Rossi M, Davidson BR. Percutaneous cholecystectomy for high-risk surgical patients with acute calculous cholecystitis. Cochrane Database Syst Rev 2013;(12):CD007088.

(Granlund 2001) Granlund A, Karlson BM, Elvin A, Rasmussen I. Ultrasound-guided percutaneous cholecystostomy in high-risk surgical patients. Langenbecks Arch Surg 2001;386(3):212-7.

(Hatjidakis 1998) Hatzidakis AA, Karampekios S, Prasseopoulos P, Xynos E, Raissaki M, Vasilakis SI et al. Maturation of the tract after percutaneous cholecystectomy with regard to the access route. Cardiovasc Intervent Radiol 1998;21(1):36-40.

(Hatjidakis 2002) Hatjidakis AA, Prassopoulos P, Petinarakis I, Sanidas E, Chrysos E, Chalkiadakis G et al. Acute cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy vs conservative treatment. Eur Radiol 2002;12(7):1778-84.

(Ito 2004) Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Sugawara T et al. Percutaneous cholecystostomy versus gallbladder aspiration for acute cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. AJR American journal of reentgenology 2004;183(1):193-6.

(Kortram 2012) Kortram K, van Ramshorst B, Bollen TL, Besselink MG, Gouma DJ, Karsten T et al. Acute cholecystitis in high risk surgical patients: percutaneous cholecystostomy versus laparoscopic cholecystectomy (CHOCOLATE trial): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2012;13:7.

(Loberant 2010) Loberant N, Notes Y, Eitan A, Yakir O, Bickel A. Comparison of early outcome from transperitoneal versus transhepatic percutaneous cholecystostomy. Hepatogastroenterol 2010;57(97):12-7.

(Sato 2006) Sato KT. Percutaneous management of biliary emergencies. Semin intervent Radiol 2006;23(3):249-57.

(Windbladh 2009) Windbladh A, Gullstrand P, Svanvik J, Sandström P. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. HPB (Oxford) 2009;11(3):183-93.

(Wise 2005) Wise JN, Gervais DA, Akman A, Harisinghani M, Hahn PF, Mueller PR. Percutaneous cholecystostomy catheter removal and incidence of clinically significant bile leaks: a clinical approach to catheter management. AJR Am J Roentgenol 2005;184(5):1647-51.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparatoren	Resultaat	Opmerkingen
Gurusamy 2013	2a	Syst review met 2 RCT's	N=156 (70 trial, 86 trial)	Ptn die percutane cholecystostomie ondergingen	Cholecysto-stomie (1 trial met vroege LC)	Uitgestelde LC of conservatieve behandeling	Cholecystostomie met vroeg en LC versus late LC: geen verschil in mort. en morb. Vroege LC kortere opnameduur, goedkoper. Cholecystostomie vs conservatieve behandeling: Geen verschil in mort. en morb.	Kleine n, hoog risico op bias. Geen meta-analyse uitgevoerd.
Granlund, 2001	3	Retrospective case serie	N=51 (28 calculeus, 23 acalculeus)	Acute cholecystitis	Cholecystostomie (47 trans-hepatisch)	Geen	Herstel 90%. Recidief klachten 22% Mortaliteit 16% agv andere ziekte. Complicities: ernstige 4% (gal peritonitis en septische shock); milde 47% (pijn 22%, uitval catheter 25%).	
Hatjidakis, 2002	2b	Prospectief case-control	N=40 (22 calculeus, 18 acalculeus)	Apache >12 bij acute cholecystitis	Transhepatische cholecystostomie (TH)	Transperitoneale cholecystostomie (TP)	Technisch succesvol 19/20 vs 17/20. Klinische verbetering 97%. Mort 7.5%. Onbedoeld verwijderd: 3 (7.5%). Compl: verder geen. Tract maturatie sign. Sneller bij TH. Recidief klachten: geen bij acalculeus. Alsnog cholecystectomie 10 vd 18 calculeuze.	
Hatjidakis, 1998	1b	RCT	N=123	Acute cholecystitis	Conservatieve behandeling (AB, vocht, NSAIDs)	Conservatief + cholecystostomie (TH:34 en TP:26).	Technisch succesvol: 60/63 (95%). Katheter uitval 15% (5% spoed OK en 10% conservatief). Mort 17% (10/11 agv andere ziekte) vs 13%. Rec idief: n=1. Klinische verbetering 86% (stomie) vs 87% (conservatief). Concl: geen verschil in compl. en mort.	
Ito, 2004	1b	RCT	N=58	Acute cholecystitis, geen verbetering na AB	Percutane cholecystostomie	Galblaas aspiratie	Technisch succesvol 100% vs 82%. Klinische respons (<72u): 90% vs 61% Compl: 1 catheter uitval vs 1 milde bloeding.	Inclusief jonge verder gezonde ptn.
Kortram, 2012		Studie protocol						
Loberant, 2010	3	Retrospec-tief cohort	N = 132	Acute cholecystitis, hoog-risico wegens comorbiditeit, percutane galblaasdrainage	Transhepatisch	Transperitoneal	Geen verschil tussen beide technieken in korte termijnuitkomsten	Retrospectief
Sato, 2006	4	Narrative review						
Windbladh, 2009	2a	Systematic review van cohort studies	Ptn met acute cholecystitis wv 1918 ptn uit 53 studies een percutance cholecystostomie ondergingen (PC)	Pubmed, CINAHL, EMBASE, Cochrane. Artikelen Engels en Zweeds met tenminste 6 ptn die echogeleide of CT-geleide PC ondergingen	Percutane cholecystostomie	Nvt	Succesvol 85,6%. 40% kreeg later toch cholecystectomie met mortaliteit 1,96%. Procedure gerelateerde mortaliteit is 0,36%. 30 dgn mortaliteit is 15,4% in ptn behandel met PC en 4,5% behandel met acute cholecystectomy	Geen RCTs. Zeer wisselende inclusiecriteria binnen studies. Beperkte follow-up
Wise, 2005	3	Retrospective case serie	N=163	Acute cholecystitis	Transhepatische cholecystostomie	Geen	66 Ptn geëvalueerd ivm gallekkage. Gallekkage 3% milde en 3% ernstige (totaal 6%).	63 mortaliteit voor catheter verwijderen.

## Overwegingen

**Vraag 1: Wat zijn de resultaten van percutane galblaasdrainage?**

Op grond van de huidige beperkte literatuur is het onduidelijk of een chirurgische vervolgbehandeling na percutane galblaasdrainage noodzakelijk is.

**Vraag 2: Heeft routinematige percutane galblaasdrainage aanvullende waarde bij conservatieve behandeling van acute cholecystitis?**

Indien conservatieve behandeling van acute cholecystitis geen succes heeft kan percutane galblaasdrainage overwogen worden.

**Vraag 3: Welke techniek van percutane galblaasdrainage, transhepatisch of transperitoneaal, heeft de voorkeur?**

In de praktijk blijft er discussie over welke techniek de voorkeur geniet. Voordelen van de transhepatische techniek zijn minder gallekage, voorkomen van beschadiging van het colon, snellere rijping van het fisteltraject, waardoor de katheter eerder verwijderd kan worden. Tevens is drainage gemakkelijker evenals vervolginventies vanwege fixatie in de fossa van de galblaas. Voordelen van de transperitoneale route zijn het vermijden van het potentieel risico op een pneumothorax, intrahepatische bloeding of hemobiliaire fistula. Indien transhepatische benadering moeilijk blijkt valt transperitoneale benadering te overwegen en vice versa (Loberant 2010, Sato 2006).

Er is geen plaats voor het uitsluitend leeg aspireren van de galblaas, vanwege de hoge kans op lekkage en een hoge kans op recidief cholecystitis (Ito 2004).

**Vraag 4: Na hoeveel dagen kan de drain worden verwijderd?**

Het wordt niet zinvol geacht om de doorgankelijkheid van de ductus cysticus aan te tonen door middel van cholangiogram voordat de drain wordt verwijderd.

## Behandeling cholangitis

### Uitgangsvraag

1. Welke vorm van decompressie geeft de beste resultaten?
2. Moet bij niet-chirurgische drainage van ernstige acute cholangitis de voorkeur worden gegeven aan een nasobiliaire catheter dan wel stent?
3. Moet bij patiënten met cholangitis zonder choledocholithiasis ook een papillotomie worden verricht?
4. Welke bacteriën zijn verantwoordelijk voor het ontstaan van cholangitis en welke antibiotica hebben de voorkeur?

### Aanbeveling

Niveau A	Patiënten met acute cholangitis dienen middels ERC met galwegdecompressie behandeld te worden, ongeacht de leeftijd.
Niveau B	Ook bij acute cholangitis zonder aangetoonde galwegstenen dient een ERC met galwegdecompressie te worden verricht.
Niveau D	Galwegdecompressie kan worden verricht middels ERC of percutane galwegdrainage afhankelijk van de klinische conditie van de patient.

### Inleiding

Acute cholangitis wordt gekenmerkt door:

#### A. Systemische inflammatie

A-1. Koorts en/of koude rillingen ( $T > 38^{\circ}\text{C}$ )

A-2. Laboratorium uitslagen: bewijs van een inflammatoire respons (leukocyten  $< 4$  of  $> 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ , CRP  $\geq 10 \text{ mg/l}$ )

#### B. Cholestase

B-1. Icterus ( $T\text{-Bil} \geq 34 \mu\text{mol/L}$ )

B-2. Abnormale leverfunctie uitslagen ( $\text{Af} > 1,5 \times$  de bovenlimiet van normaalwaarde,  $\gamma\text{GT} > 1,5 \times$  de bovenlimiet van normaalwaarde,  $\text{ASAT} > 1,5 \times$  bovenlimiet van normaalwaarde,  $\text{ALAT} > 1,5 \times$  de bovenlimiet van normaalwaarde).

#### C. Beeldvorming

C-1. Biliaire dilatatie

C-2. Bewijs van de etiologie op beeldvorming (strictuur, steen, stent, etc.)

Verdenking cholangitis: één item in A + één item in B of C

Vastgestelde cholangitis: één item in A, één item in B en één item in C

Andere factoren, die nuttig zijn voor de diagnose acute cholangitis, zijn buikpijn (rechter bovenkwadrant of bovenbuik) en een voorgeschiedenis van biliaire ziekte zoals galstenen, eerdere biliaire procedures en plaatsing van een biliaire stent.

In acute hepatitis wordt een evidente systemische inflammatoire respons zelden waargenomen.

Virologische en serologische testen zijn nodig indien de differentiatie moeilijk is.

De ernst van de acute cholangitis kan gegradeerd worden in ernstig, matig-ernstig of mild.

- Een acute cholangitis is ernstig wanneer er sprake is van tenminste één van de volgende criteria: Cardiovasculaire dysfunctie (hypotensie welke behandeld moet worden met dopamine of noradrenaline), neurologische dysfunctie (afname van het bewustzijn), respiratoire dysfunctie (ratio van partiële arteriële zuurstof druk ten opzichte van ingeademde zuurstof < 300), renale dysfunctie (oligurie; creatinine > 177 µmol/l), hepatische dysfunctie (PT-INR, > 1,5), hematologische dysfunctie (aantal trombocyten < 100 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>).
- Een acute cholangitis is matig-ernstig wanneer er sprake is van tenminste één van de volgende criteria: Een afwijkend aantal leukocyten (> 12 of < 4 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), temperatuur ≥ 39 °C, leeftijd ≥ 75 jaar, hyperbilirubinemie (totaal bilirubine ≥ 85 µmol/l), hypoalbuminemie (<onderlimitet van normaalwaarde x 0,7).
- Een milde cholangitis kenmerkt zich door afwezigheid van de criteria voor een ernstigere graad (Tokyo Guidelines: Kiriyma 2012, Kiriyma 2013).

## Conclusies

### Vraag 1: Welke vorm van decompressie geeft de beste resultaten?

Niveau 1b	Endoscopische decompressie heeft een lagere morbiditeit (34% vs 66%) en lagere mortaliteit (10% vs 32%) dan chirurgische decompressie (Lai 1992).
Niveau 4	Er is geen gerandomiseerde studie gedaan die endoscopische drainage heeft vergeleken met percutane drainage.

### Vraag 2: Moet bij niet-chirurgische drainage van ernstige acute cholangitis de voorkeur worden gegeven aan een nasobiliaire catheter dan wel stent?

Niveau 1b	Nasobiliaire katheter en stent zijn even effectief, maar de nasobiliaire katheter geeft meer ongemak en luxeert vroegtijdig in ongeveer 15% (Lee 2002, Sharma 2005).
-----------	--

### Vraag 3: Moet bij patiënten met cholangitis zonder choledocholithiasis ook een papillotomie worden verricht?

Niveau 1b	Bij patiënten met een cholangitis zonder aangetoonde stenen leidt een ERC met papillotomie tot een kortere koortsperiode en kortere opnameduur dan een ERC zonder papillotomie (Hui 2002).
-----------	--

**Vraag 4: Welke bacteriën zijn verantwoordelijk voor het ontstaan van cholangitis en welke antibiotica hebben de voorkeur?**

Niveau 4	Bij cholangitis blijkt in 25-84% de infectie polymicrobieel. Enterococcus, E. coli, Pseudomonas en Klebsiella zijn de meest gekweekte bacteriën (Gomi 2013, Karpel 2011, Kaya 2012). Initieel dient een breed spectrum antibioticum te worden gekozen.
----------	--

**Samenvatting literatuur**

De behandeling van cholangitis bestaat uit galwegdecompressie en antibiotica; daarmee is de mortaliteit teruggebracht naar 2,7-10% (Kimura 2013).

Er zijn drie verschillende manieren van galwegdrainage: ERC (met papillotomie en/of stent plaatsing), percutane transhepatische drainage (PTCD) en chirurgische galwegdrainage.

**Referenties**

(Gomi 2013) Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013;20:60-70.

(Hui 2002) Hui CK, Lai KC, Wong WM, Yuen MF, Lam SK, Lai CL. A randomised controlled trial of endoscopic sphincterotomy in acute cholangitis without common bile duct stones. Gut 2002;51(2):245-7.

(Karpel 2011) Karpel E, Madej A, Buldak L, Dulawa-Buldak A, Nowakowska-Dulawa E, Labuzek K et al. Bile bacterial flora and its in vitro resistance pattern in patients with acute cholangitis resulting from choledocholithiasis. Scand J Gastroenterol 2011;46(7-8):925-30.

(Kaya 2012) Kaya M, Bestas R, Bacalan F, Bacaksiz F, Arslan EG, Kaplan MA. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. World J Gastroenterol 2012;18(27):3585-9.

(Kimura 2013) Kimura Y, Takada T, Strasberg S, Pitt H, Gouma D, Garden OJ et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013;20:8-23.

(Kiriyama 2012) Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012;19(5):548-56.

(Kiriyama 2013) Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013;20(1):24-34.

(Lai 1992) Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. N Engl J Med 1992;326(24):1582-6.

(Lee 2002) Lee DW, Chan AC, Lam YH, Ng EK, Lau JY, Law BK et al. Biliary decompression by nasobiliary catheter or biliary stent in acute suppurative cholangitis: a prospective randomized trial. Gastrointest Endosc 2002;56(3):361-5.

(Nagino 2007) Nagino M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yamashita Y, Tsuyuguchi T et al. Methods and timing of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007;14:68-77.

(Sharma 2005) Sharma BC, Kumar R, Agarwal N, Sarin SK. Endoscopic biliary drainage by nasobiliary drain or by stent placement in patients with acute cholangitis. Endoscopy 2005;37(5):439-43.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparatoren	Resultaat	Opmerkingen
Gomi, 2013		Richtlijn						
Hui, 2002	1b	RCT	N = 111	Acute cholangitis zonder CBD stenen	ERC met papillotomie (EPT; n=50)	ERC zonder papillotomie (non-EPT; n=61)	Koorts en opname duur beide significant korter in de papillotomie groep. Recidief cholangitis: 14 (EPT) vs 9 (non-EPT)	Geen stenting, geen nasobiliaire catheter
Karpel, 2011	3	Case serie Prospectieve collectie van kweken	N = 92	Acute cholangitis met choledocholithiasis	Galkweken en antibiogrammen	Nvt	65 van 92 kweken positief. 69 pathogenen geïsoleerd ; 47 (68,1%) Gram-negatieve bacteriën, 18 (26,1%) Gram-positieve bacteriën, 2 (2,9%) anaeroben en 2 (2,9%) Candida. Piperacillin/tazobactam of ceftazidim 1 <sup>e</sup> keus antibioticum. 2 <sup>e</sup> keus imipenem.	In vitro
Kaya, 2012	3	Case serie Prospectieve collectie van kweken	N = 91	Biliaire stoornissen	Galkweken en antibiogrammen	Nvt	46 van 91 (50,5%) positief. E.coli (28,2%), Pseudomonas (17,3%), Stenotrophomonas maltophilia (15,2%)	Ook 12 ptn met maligne oorzaak
Kimura, 2013		Richtlijn						
Kiriyama, 2012		Richtlijn						
Kiriyama, 2013		Richtlijn						
Lai, 1992	1b	RCT	N = 82	Ernstige cholangitis met choledocholithiasis	Open choledochotomie (n=41)	ERC (n=41)	Complicaties: 14 (34%; ERC) vs 27 (66%; tomie). Mortaliteit 4 (10% ; ERC) vs 13 (32% ; tomie)	Ptn : septische shock of progressieve biliaire ziekte
Lee, 2002	1b	RCT	N =74	Spoed endoscopische drainage nodig i.v.m. acute cholangitis	Nasobiliaire catheter (nbc) (N=40)	Stent (n=34)	Successvol: 40 vs 33. Mort 2.5% (nbc) vs 12% (stent). Comp: 2 vs 0. Catheter uitval : 4, occlusie 2. Minder discomfort in stent groep.	
Nagino, 2007		Richtlijn						
Sharma, 2005	1b	RCT	N=150	Acute cholangitis	Nasobiliaire catheter (nbc) (n=75)	Stent (n=75)	Geen complicaties. Succes v drainage niet beïnvloed door nbc of stent. Cond: even veilig en effectief	Ook 37 ptn met maligniteit als oorzaak van biliaire obstructie

## Overwegingen

**Vraag 1: Welke vorm van decompressie geeft de beste resultaten?**

Bij instabiele patiënten of bij de aanwezigheid van geïmpacteerde stenen is het zinvol om een initiële vlotte drainage te bewerkstelligen (papillotomie danwel stent of een percutane transhepatische galwegdrainage (PTC geleide drainage)). In een electieve fase kan verwijdering van stenen uit de ductus choledochus worden verricht. Er is geen literatuur van hoge kwaliteit gevonden naar de effectiviteit, mortaliteit en morbiditeit van PTCD.

**Vraag 2: Moet bij niet-chirurgische drainage van ernstige acute cholangitis de voorkeur worden gegeven aan een nasobiliaire catheter dan wel stent?**

Gezien de (overigens zeer beperkte) kans op ernstige complicaties zoals intraperitoneale bloeding en biliaire peritonitis in geval van percutane drainage en de kortere opnameduur bij endoscopische drainage, heeft endoscopische ten opzichte van percutane drainage de voorkeur (Nagino 2007).

**Vraag 3: Moet bij patiënten met cholangitis zonder choledocholithiasis ook een papillotomie worden verricht?**

Bij een septische patient met stollingsafwijkingen, die een contra-indicatie voor papillotomie vormen, maar wel een ERC kunnen ondergaan, kan een ERC met alleen endoprothese overwogen worden (of nasobiliaire drain).

## Acute biliaire pancreatitis

### Uitgangsvraag

1. Dienen alle patiënten met acute biliaire pancreatitis een ERC met papillotomie te ondergaan in de vroege fase?
2. Wanneer dient een ERC met papillotomie verricht te worden indien de indicatie hiertoe is gesteld?
3. Is na ERC met papillotomie bij een acute biliaire pancreatitis cholecystectomie noodzakelijk en op welke termijn?

### Aanbeveling

Niveau A	<p>Een ERC met papillotomie bij acute biliaire pancreatitis moet worden verricht bij:</p> <p>Elke acute biliaire pancreatitis, ongeacht de (voorspelde) ernst met cholangitis: binnen 24 uur</p> <p>Ernstige pancreatitis zonder cholangitis: Gezien de controverse in de literatuur kan de richtlijn commissie geen concrete aanbeveling doen in afwachting van de resultaten van de landelijke gerandomiseerde studie.</p> <p>Milde pancreatitis zonder cholangitis: alleen bij aangetoonde choledocholithiasis (electief).</p>
Niveau A	Een geplande cholecystectomie, waarbij timing afhankelijk is van de ernst van de acute biliaire pancreatitis, wordt geadviseerd om recidief klachten te voorkomen.
Niveau D	Bij patiënten met ernstige comorbiditeit volstaat een ERC met papillotomie.
Niveau C	Cholecystectomie moet worden uitgesteld bij patiënten met ernstige biliaire pancreatitis met peripancreatische collecties tot de collecties of zijn opgelost of na 6 weken, indien de collecties persisteren.
Niveau A	Op grond van recente literatuur is het optimale tijdstip voor het verrichten van een cholecystectomie bij patienten met een milde biliaire pancreatitis op de meest mogelijk vroege termijn. Een cholecystectomie binnen 72 uur voorkomt recidief biliaire klachten en leidt niet tot hogere peri-operatieve morbiditeit.

### Inleiding

Het valt buiten het bereik van deze richtlijn het gehele beeld van acute pancreatitis te behandelen. Deze richtlijn is gericht op de behandeling van acute biliaire pancreatitis. Voor verdere informatie zie de Richtlijn Acute Pancreatitis 2013 van de International Association of Pancreatology (IAP).

### Conclusies

**Vraag 1: Dienen alle patiënten met acute biliaire pancreatitis een ERC met papillotomie te ondergaan in de vroege fase?**

Niveau 1a	Er is geen bewijs dat ERC met papillotomie, ongeacht de voorspelde ernst van de pancreatitis, in de vroege fase bij alle patiënten significant de mortaliteit of morbiditeit beïnvloedt (Tse 2012).
-----------	---

**Vraag 2: Wanneer dient een ERC met papillotomie verricht te worden indien de indicatie hiertoe is gesteld?**

Niveau 1a	Voor patiënten met biliaire pancreatitis met cholangitis leidt een spoed ERC binnen 24 uur met papillotomie en drainage tot reductie van complicaties (Tse 2012).
Niveau 2a	Het is niet duidelijk of bij patienten met een ernstige biliaire pancreatitis zonder cholangitis, een ERC met papillotomie tot minder complicaties en mortaliteit leidt (Petrov 2008, van Santvoort 2009, Tse 2012).
Niveau 1a	Bij een milde acute biliaire pancreatitis zonder teken van cholangitis reduceert een ERC met papillotomie niet de incidentie van vroege complicaties, noch de mortaliteit (Petrov 2008, Tse 2012).

**Vraag 3: Is na ERC met papillotomie bij een acute biliaire pancreatitis cholecystectomie noodzakelijk en op welke termijn?**

Niveau 4	Bij patiënten bij wie na ERC voor acute biliaire pancreatitis om medische redenen geen cholecystectomie kan worden verricht, wordt het doen van alleen een papillotomie als adequaat beschouwd ter preventie van recidief pancreatitis.
Niveau 3	Een vroege cholecystectomie bij patienten met een ernstige biliaire pancreatitis leidt tot een hogere incidentie van geïnfecteerde peripancreatische collecties (Heider 2006, Nealon 2004).
Niveau 2a	Cholecystectomie verricht pas na 6 weken vanaf het ontstaan van een milde biliaire pancreatitis is geassocieerd met een hoog risico op vroegtijdige heropname wegens recidief biliaire klachten, met name recidief biliaire pancreatitis (van Baal 2012).
Niveau 1b	Bij patiënten met een milde biliaire pancreatitis leidt een cholecystectomie binnen 48 uur vanaf opname tot een kortere opnameduur, ongeacht het verdwijnen van buikpijn of laboratoriumuitslagen en met schijnbaar geen invloed op de technische moeilijkheidsgraad of het aantal peri-operatieve complicaties (Aboulian 2010, Da Costa 2014).

### Samenvatting literatuur

Acute pancreatitis wordt gekenmerkt door aanwezigheid van 2 van de 3 van de volgende criteria:

1. Bovenbuikpijn
2. Serum amylase of lipase > 3x de bovenlimiet van normaal

### 3. Tekenken van pancreatitis op beeldvorming (CT, MRI, echografie)

De pancreatitis is waarschijnlijk biliair als galstenen of sludge worden aangetoond. Een ALAT van > 150 U/L binnen 48 uur na het ontstaan van symptomen onderscheidt biliaire pancreatitis van andere oorzaken van pancreatitis met een positief voorspellende waarde van meer dan 85%, mits de patiënt geen pre-existent gestoorde leverbiochemie heeft of bekend is met alcoholabusus (Liu 2005).

Van belang voor de keuze van behandeling is het voorspellen van de ernst van acute pancreatitis, zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose. Echter, het voorspellen van een ernstig beloop in een vroeg stadium van acute pancreatitis is met de huidige scoringssystemen (Ranson criteria, Glasgow/Imrie criteria, Apache II, SIRS en MODS) niet betrouwbaar.

Klinische beoordeling en bewaking met speciale aandacht voor het mogelijk optreden van respiratoire, renale en cardiovasculaire complicaties is essentieel (IAP guidelines 2013).

## Referenties

(Aboulian 2010) Aboulian A, Chan T, Yaghoubian A, Kaji A, Putnam B, Neville A et al. Early cholecystectomy safely decreases hospital stay in patients with mild gallstone pancreatitis: a randomized prospective study. Ann Surg 2010;251(4):615-9.

(van Baal 2012) van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis. Ann Surg 2012;255(5):860-6.

(da Costa 2014) da Costa DW. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a randomized controlled multi-center trial. Abstract UEGW 2014.

(Heider 2006) Heider TR, Brown A, Grimm IS, Behrns KE. Endoscopic sphincterotomy permits interval laparoscopic cholecystectomy in patients with moderately severe gallstone pancreatitis. J Gastrointest Surg 2006;10(1):1-5.

(Liu 2005) Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Wong Y, Poon RT et al. Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography. Aliment Pharmacol Ther 2005;22(5):423-31.

(Working Group IAP/APA 2013) IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology 2013;13(4 Suppl 2):e1-15

(Morris 2014) Morris S, Gurusamy KS, Patel N, Davidson BR. Cost-effectiveness of early laparoscopic cholecystectomy for mild acute gallstone pancreatitis. Br J Surg 2014;101(7):828-35.

(Nealon 2004) Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. Ann Surg 2004;239(6):741-9.

(Petrov 2008) Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, van Erpecum KJ, Gooszen HG. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis. Ann.Surg. 2008;247

(van Santvoort 2009) van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, Boermeester MA, Fischer K, Bollen TL et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. Ann.Surg.2009;250(1):68-75.

(Tse 2012) Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. Cochrane Database Syst Reviews 2012;16(5):CD009779

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparator	Resultaat	Opmerkingen
Aboulian, 2010	1b	RCT	N=50	Leeftijd 18-100 jr met milde biliaire pancreatitis	Vroege cholecystectomie (<48 u na opname) (n=25)	Latere cholecystectomie (n=25)	Opnameduur 3,5 (95%CI 2,7-4,3) vs 5,8 (95%CI 3,8-7,9)	Voornamelijk spaanse ptn, single center, klein aantal ptn
van Baal, 2012	2a	Systematic review met meta-analyse	N=998 uit 8 cohort studies en 1 RCT	Pubmed, EMBASE, Cochrane. Cohort ptn welke een cholecystectomie ondergingen na milde biliaire pancreatitis. Info over uitkomsten: tijd tussen herstel van acute pancreatitis en cholecystectomie, aantal recidief biliaire events voorafgaand aan de cholecystectomie, complicaties tijdens de cholecystectomie	Interval cholecystectomie	Index cholecystectomie	N=483 (48%) index cholecystectomie, 515 (52%) interval cholecystectomie na 40 dagen (mediaan; 19-58 dagen). Voor interval chol n=95 (18%) ptn heropname voor recidief biliaire klachten (0 vs 18%, p<0.0001), waaronder recidief biliaire pancreatitis (n=43), acute cholecystitis (n=17), biliaire koliek (n=35). Ptn na ERCP hadden minder recidieven (10 vs 24%, p=0.001), vooral minder recidief biliaire pancreatitis. Geen verschil in operatie complicaties, conversie en mortaliteit.	Slechts 1 RCT en 8 cohort studies. Baseline karakteristieken kon in 74% van de ptn niet vergeleken worden.
da Costa, 2014		Congres abstract						
Heider, 2006	3	Retrospective case-serie	N=30	Pancreatitis zonder orgaanfalen	Nvt	Nvt	Geen recurrente biliaire pancreatitis	Alle pt hadden ERCP gehad
Liu, 2005	3	Retrospective case serie	N=139	Eerste episode van pancreatitis	Nvt	Nvt	Vrouw; lft>58 jaar en ALAT > 150 U/L onafhankelijke variabele voor biliaire oorzaak van de pancreatitis	
Working Group IAP/APA, 2013		Richtlijn						
Morris, 2014		Kosten-effectiviteit studie						
Nealon, 2004	3	Retrospective case serie	N=151	Matige tot ernstige pancreatitis	Nvt	Nvt	Toename incidentie infectie van collecties na vroege cholecystectomie (< 3 wk)	

Petrov, 2008	2a	Systematische review met meta-analyse	N=450 uit 3 RCTs	RCT; acute biliaire pancreatitis zonder tekenen van acute cholangitis	Vroege ERCP (<72 uur) met of zonder endoscopische sphincterotomie	Conservatieve behandeling met selectieve ERCP met of zonder endoscopische sphincterotomie	Geen verschil in complicaties (RR 0,76; 95%CI 0,41-1,04, p=0,38) en mortaliteit (RR 1,13; 95%CI 0,23-5,63, p=0,88). Ernst van pancreatitis heeft geen invloed	
van Santvoort, 2009	2b	Prospective multicenter cohort	N=153	Acute voorspeld ernstige biliaire pancreatitis	Vroege ERCP (<72 uur) (n=81)	Conservatieve behandeling (n=72)	ERCP minder complicaties bij ptn met cholestase (25% vs. 54%, p=0,020; OR 0,35; 95%CI 0,13-0,99). Bij ptn zonder cholestase geen verschil (45% vs. 41%, p=0,814; OR 1,36; 95%CI 0,49-3,76). Bij beiden geen verschil in mortaliteit.	
Tse, 2012	1a	Systematische review met meta-analyse	N=664 uit 5 RCTs	RCT; acute biliaire pancreatitis; subgroep ernstige acute biliaire pancreatitis	Vroege routinematische ERCP (<72 uur)	Vroege conservatieve behandeling met of zonder selectief gebruik van de ERCP strategie	Geen verschil in mortaliteit (RR 0,74; 95%CI 0,18-3,03); lokale en systemische complicaties (RR 0,86; 95%CI 0,52-1,43 en RR 0,59; 95%CI 0,31-1,11). Ernst van pancreatitis heeft geen invloed. Pancreatitis met cholangitis. Wel verschil in mortaliteit (RR 0,20; 95%CI 0,06-0,68) en in lokale en systemische complicaties (RR 0,45; 95%CI 0,20-0,99 en RR 0,37; 95%CI 0,18-0,78)	

## Overwegingen

### Vraag 2: Wanneer dient een ERC met papillotomie verricht te worden indien de indicatie hiertoe is gesteld?

Er is momenteel een landelijke gerandomiseerde studie gaande bij patiënten met een voorspeld ernstige acute biliaire pancreatitis zonder cholangitis met de vraag of ERC met papillotomie gepaard gaat met minder mortaliteit en morbiditeit dan conservatieve behandeling.

### Vraag 3: Is na ERC met papillotomie bij een acute biliaire pancreatitis cholecystectomie noodzakelijk en op welke termijn?

Een cholecystectomie binnen 3 dagen na opname bij patiënten met milde acute biliaire pancreatitis is kosten-effectief gebleken, maar een dergelijke strategie vergt in praktijk een aanzienlijke herverdeling van de operatiecapaciteit en middelen (Morris 2014).

## Galwegletsels

### Uitgangsvraag

1. Wat is de incidentie van galwegletsels?
2. Hoe worden galwegletsels gediagnosticeerd en geklassificeerd?
3. Is het routinematig intra-operatief cholangiogram zinvol ter preventie van het galwegletsel?
4. Wat is de behandeling van galwegletsels?

### Aanbeveling

Niveau B	De behandeling van galwegletsels dient bij voorkeur te geschieden in een multidisciplinair team, bestaande uit ervaren chirurgen, MDL-artsen en radiologen
	<b>Bij het peroperatief ontdekte galwegletsel:</b>
Niveau C	Als tijdens de cholecystectomie een galwegletsel wordt ontdekt en er bestaat geen weefselverlies, is het sluiten van het defect door middel van een end to end anastomose over een T-drain een goede optie, mits verricht door een op dit gebied ervaren chirurg en na een cholangiogram. Bij afwezigheid van ervaring op dit gebied wordt geadviseerd om peroperatief overleg te plegen met een expertise centrum.
Niveau D	Als tijdens de cholecystectomie een galwegletsel wordt ontdekt met weefselverlies kan direct een hepaticojejunostomie worden verricht door een hierin ervaren chirurg. Bij afwezigheid van ervaring op dit gebied wordt geadviseerd om per-operatief overleg te plegen met een expertise centrum.
	<b>Bij het postoperatief ontdekte galwegletsel:</b>
Niveau C	Bij gallekage bestaat de initiële behandeling uit subhepatische drainage en sepsisbehandeling.
Niveau D	Diagnostische laparotomie of laparoscopie zijn gecontra-indiceerd.
Niveau C	Na classificatie van het galwegletsel dient de patiënt te worden overlegd met een kliniek met ervaring.
Niveau C	Bij een type D galwegletsel dient reconstructieve chirurgie uitgesteld te worden tot 6-8 weken na de initiële cholecystectomie.
Niveau C	Een galwegletsel type A dient te worden behandeld door het verlagen van de drukgradiënt tussen ductus choledochus en duodenum. Dit kan worden bereikt door een stent, nasobiliaire drain en / of papillotomie. Er is geen bewijs van hoge kwaliteit welke een voorkeur aantoont van een van de mogelijkheden cq combinaties. Een galwegletsel type B en C dient bij voorkeur te geschieden door middel van endoscopische stenting (type B zonder strictuur) en stenting met dilatatie (met tenminste 2 stents van 10 French) tot 12 maanden (type B met strictuur-type C), met periodieke stent wisselingen. Indien toch gekozen wordt voor een electieve operatie, dient ook hier een periode van 6-8 weken uitstel aangehouden te worden, zeker bij een type B letsel met lekkage.

## Conclusies

### Vraag 1: Wat is de incidentie van galwegletsels?

Niveau 2a	De incidentie van galwegletsels bij laparoscopische cholecystectomie varieert tussen 0,04-1,5% (Eikermann 2012, Törnqvist 2012). De incidentie bij open cholecystectomie varieert tussen de 0-0.5% (Downs 1996, Flum 2003, Gerritsen 1990, Keus 2006a, Keus 2006b, Russel 1996).
Niveau 4	Omdat er momenteel geen bewijs is van hoge kwaliteit, is het niet duidelijk of de incidentie van galwegletsels bij alternatieve endoscopische technieken (zoals Single Incision Laparoscopic Cholecystectomy (SILS) en transvaginale cholecystectomie (TVC)) hoger of lager is dan bij conventionele laparoscopische cholecystectomie.

### Vraag 2: Hoe worden galwegletsels gediagnosticeerd en geclassificeerd?

Niveau 4	Het initiële onderzoek bij verdenking op galwegletsel bestaat uit laboratoriumonderzoek (leukocytose, cholestatische leverenzymstoornissen, bilirubine-stijging) en echografie, waarbij gekeken wordt naar de aanwezigheid van een vochtcollectie of gedilateerde galwegen (Bergman 1996, Eikermann 2012).
Niveau 3	Een ERC leidt in tenminste 90% tot vaststelling van het type galwegletsel (Barkun 1993, Prat 1997).
Niveau 3	De intra-operatieve cholangiografie leidt in 80% tot vaststelling van het type galwegletsel (Alvarez 2014, Barkun 1993, Prat 1997).
Niveau 2b	Voor de uiteindelijke diagnose en classificatie van het galwegletsel worden zowel MRC, ERC en/of PTC gebruikt (Bujunda 2003, Chaudhary 2002, Khalid 2001, Ragozzino 2004, Yeh 1999).

### Vraag 3: Is het routinematiq intra-operatief cholangiogram zinvol ter preventie van galwegletsel?

Niveau 3	Een routinematiq intra-operatief cholangiogram ter preventie van galwegletsel is controversieel (Eikermann 2012). Op basis van de huidige literatuur wordt het routinematiq intra-operatief cholangiogram ter preventie van galwegletsel niet zinvol geacht (Ford 2012, Giger 2011, Sheffield 2013).
----------	--

### Vraag 4: Wat is de behandeling van galwegletsels?

Niveau 3	De endoscopische behandeling van type A, B en C letsels hebben een lange termijn succespercentage van respectievelijk 94%, 90-80% en 50% (Bergman 1996, Bergman 2001, Costamagna 2001).
Niveau 3	Bij het type D letsel is alleen chirurgische reconstructie mogelijk (Bergman 1996).
Niveau 3	De lange termijn resultaten na biliodigestieve reconstructie zijn succesvol in 70% (Al-Ghnaniem 2002, Gerritsen 1990).
Niveau 3	Locale ontsteking/sepsis, uitgebreid galwegletsel, verwijzing naar een tertiair centrum na therapeutische interventies en een acuut (<6 wk) herstel zijn onafhankelijke risicofactoren voor een slechter vroeg en laat resultaat na chirurgische reconstructie (Huang 2003, de Reuver 2007, Pitt 2013, Sahajpal 2010, Sarno 2012, Walsh 2007).
Niveau 2b	De mortaliteit is in de eerste 2 jaar na chirurgische reconstructie van een galwegletsel verhoogd (Flum 2003). De 10-jarige overleving van patiënten met galwegletsel behandeld door een multidisciplinair team is niet significant slechter in vergelijking met de leeftijd gematchte algemene Nederlandse populatie (de Reuver 2007).
Niveau 2b	Poging tot herstel door de primaire operateur geeft een slechtere overleving (Flum 2003, Mjaland 1998).
Niveau 2b	De morbiditeit bij herstel van het letsel in onervaren handen is met 60% veel hoger dan bij een herstel van het letsel in ervaren handen (Flum 2003, Huang 2003, Misra 2004, Stewart 1995).

## Samenvatting literatuur

Een galwegletsel wordt gedefinieerd als: *elk letsel inclusief lekkage van het intrahepatische galwegsysteem en de ductus cysticus*. Er is sprake van een complicatie met potentieel grote gevolgen voor de patiënt.

Slechts 42% van de letsels wordt tijdens de primaire operatie herkend. Het is aangetoond dat er een stijging in het aantal galwegletsels is opgetreden sinds de introductie van de laparoscopische cholecystectomie.

## Referenties

(Al Ghnaniem 2002) Al Ghnaniem R, Benjamin IS. Long-term outcome of hepticojejunostomy with routine access loop formation following iatrogenic bile duct injury. Br J Surg 2002;89(9):1118-24.

(Alvarez 2014) Alvarez FA, de Santibanes M, Palavecino M, Sanchez Claria R, Mazza O, Arbues G et al. Impact of routine intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy on bile duct injury. Br J Surg 2014;101:677-684.

(Barkun 1993) Barkun JS, Fried GM, Barkun AN, Sigman HH, Hinckley EJ, Garzon J et al. Cholecystectomy

without operative cholangiography. Implications for common bile duct injury and retained common bile duct stones. Ann Surg 1993;218(3):371-7.

(Bergman 1996) Bergman JJ, van den Brink GR, Rauws EA, de Wit L, Obertop H, Huibregtse K et al. Treatment of bile duct lesions after laparoscopic cholecystectomy. Gut 1996;38(1):141-7.

(Bergman 2001) Bergman JJ, Burgemeister L, Bruno MJ, Rauwels EAJ, Gouma DJ, Tytgat GNJ, Huibregtse K. Long-term follow-up after biliary stent placement for postoperative bile duct stenosis. Gastrointest Endosc 2001;54:154-61.

(Bismuth 2001) Bismuth H, Majno PE. Biliary strictures: classification based on the principles of surgical treatment. World J Surg 2001;25(10):1241-4.

(Bujanda 2003) Bujanda L, Calvo MM, Cabriada JL, Orive V, Capelastegui A. MRCP in the diagnosis of iatrogenic bile duct injury. Nmr in Biomedicine 2003;16(8):475-8.

(Chaudhary 2002) Chaudhary A, Negi SS, Puri SK, Narang P. Comparison of magnetic resonance cholangiography and percutaneous transhepatic cholangiography in the evaluation of bile duct strictures after cholecystectomy. Br J Surg. 2002;89(4):433-6.

(Costamagna 2001) Costamagna G, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V. Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. Gastrointest Endosc 2001;54:162-8.

(Downs 1996) Downs SH, Black NA, Devlin HB, Narang P. Systematic review of the effectiveness and safety of laparoscopic cholecystectomy. Ann R Coll Surg Engl 1996;78:241-323.

(Eikermann 2012) Eikermann M, Siegel R, Broeders I, Dziri C, Fingerhut A, Gutt C et al. Prevention and treatment of bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). Surg Endosc 2012;26(11):3003-39.

(Ejaz 2014) Ejaz A, Spolverato G, Kim Y, Dodson R, Sicklick JK, Pitt HA et al. Long-term health-related quality of life after iatrogenic bile duct injury repair. J Am Coll Surg 2014

(Flum 2003) Flum DR, Cheadle A, Prela C, Dellinger EP, Chan L. Bile duct injury during cholecystectomy and survival in medicare beneficiaries. JAMA 2003;290(16):2168-73.

(Gerritsen 2003) Gerritsen JJGM. Benigne galwegstrictuur en galwegreconstructie. Proefschrift, 1990 Universiteit van Amsterdam.

(Ford 2012) Ford JA, Soop M, Du J, Loveday BP, Rodgers M. Systematic review of intraoperative cholangiography in cholecystectomy. Br J Surg 2012;99(2):160-7.

(Giger 2011) Giger U, Ouassi M, Schmitz SF, Krähenbühl S, Krähenbühl L. Bile duct injury and use of cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 2011;98(3):391-6.

(Huang 2003) Huang CS, Lein HH, Tai FC, Wu CH. Long-term results of major biliary educt injury associated with laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003;17(9):1362-7.

(Keus 2006a) Keus, F, de Jong JAF, Gooszen HG, van Laarhoven CJHM. Small-incision versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholezystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD004788.

(Keus 2006b) Keus, F, de Jong JAF, Gooszen HG, van Laarhoven CJHM. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholezystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD006231.

(Khalid 2001) Khalid TR, Casillas VJ, Montalvo BM, Centeno R, Levi JU. Using MR cholangiopancreatography to evaluate iatrogenic biliary educt injury. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(6):1347-52.

(Landman 2012) Landman MP, Feuer ID, Moore DE, Zaydfudim V, Pinson CW. The long-term effect of bile duct injuries on health-related quality of life: a meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2013;15(4):252-9.

(Misra 2004) Misra S, Melton GB, Geschwind JF, Venbrux AC, Cameron JL, Lillemoe KD. Percutaneous management of biliary educt strictures and injuries associated with laparoscopic cholecystectomy: a decade of experience. *J Am Coll Surg*. 2004;198(2):218-26.

(Mjaland 1998) Mjaland O, Adamsen S, Hjelmquist B, Ovaska J, Buanes T. Cholecystectomy rates, gallstone prevalence, and handling of biliary educt injuries in Scandinavia. A comparative audit. *Surg Endosc*. 1998;12(12):1386-9.

(Neuhaus 2000) Neuhaus P, Schmidt SC, Hintze RE, Adler A, Veltzke W, Raakow R et al. Classification and treatment of biliary educt lesions following laparoscopic cholecystectomy. *Chirurg* 2000;71(2):166-73.

(Park 2004) Park MS, Kim KW, Yu JS, Kim MJ, Kim KW, Lim JS et al. Early biliary complications of laparoscopic cholecystectomy: evaluation on T2-weighted MR cholangiography in conjunction with mangafodipir trisodium-enhanced 3D T1-weighted MR cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(6):1559-66.

(Pitt 2013) Pitt HA, Sherman S, Johnson MS, Hollenbeck AN, Lee J, Daum MR et al. Improved outcomes of bile duct injuries in the 21st century. *Ann Surg* 2013;258(3):490-9.

(Prat 1997) Prat F, Pelletier G, Ponchon T, Fritsch J, Meduri B, Boyer J et al. What role can endoscopy play in the management of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy? *Endoscopy* 1997;29(5):341-8.

(Ragazzino 2004) Ragazzino A, De Ritis R, Mosca A, Iaccarino V, Imbriaco M. Value of MR cholangiography in patients with iatrogenic bile duct injury after cholecystectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(6):1567-72.

(Russell 1996) Russell JC, Walsh SJ, Mattie AS, Lynch JT. Bile duct injuries, 1989-1993. A statewide experience. Connecticut Laparoscopic Cholecystectomy Registry. Arch Surg 1996;131(4):382-8.

(de Reuver 2007) de Reuver PR, Grossman I, Busch OR, Obertop H, van Gulik TM, Gouma DJ. Referral pattern and timing of repair are risk factors for complications after reconstructive surgery for bile duct injury. Ann.Surg. 2007;245(5):763-70.

(de Reuver 2007) de Reuver PR, Rauws EA, Bruno MJ, Lameris JS, Busch OR, van Gulik TM. Survival in bile duct injury patients after laparoscopic cholecystectomy: a multidisciplinary approach of gastroenterologists, radiologists, and surgeons. Surgery 2007;142(1):1-9.

(Sahajpal 2010) Sahajpal AK, Chow SC, Dixon E, Greig PD, Gallinger S, Wei AC. Bile duct injuries associated with laparoscopic cholecystectomy. Arch.Surg. 2010;145(8):757-63.

(Sarno 2012) Sarno G, Al-Sarira AA, Ghaneh P, Fenwick SW, Malik HZ, Poston GJ. Cholecystectomy-related bile duct and vasculobiliary injuries. Br.J.Surg. 2012;99(8):1129-36.

(Sheffield 2013) Sheffield KM, Riall TS, Han Y, Kuo YF, Townsend CM, Goodwin JS. Association between cholecystectomy with vs without intraoperative cholangiography and risk of common duct injury. JAMA 2013;310(8):812-20.

(Stewart 1995) Stewart L, Way LW, Meyers WC. Bil educt injuries during laparoscopic cholecystectomy: Factors that influence the results of treatment. Archives of Surgery 1995;130(10):1123-9.

(Strasberg 1995) Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. J.Am.Coll.Surg. 1995;180(1):101-25.

(Törnqvist 2012) Törnqvist B, Strömberg C, Persson G, Nilsson M. Effect of intended intraoperative cholangiography and early detection of bile duct injury on survival after cholecystectomy: population based cohort study. BMJ 2012;11:345

(Walsh 2007) Walsh RM, Henderson JM, Vogt DP, Brown N. Long-term outcome of biliary reconstruction for bile duct injuries from laparoscopic cholecystectomies. Surgery 2007;142(4):450-6.

(Way 2003) Way LW, Stewart L, Gantert W, Liu K, Lee CM, Whang K et al. Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: analysis of 252 cases from a human factors and cognitive psychology perspective. Ann.Surg. 2003;237(4):460-9.

(Yeh 1999) Yeh TS, Jan YY, Tseng JH, Hwang, TL, Jeng LB, Chen MF. Value of magnetic resonance cholangiopancreatography in demonstrating major bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy. Br.J.Surg. 1999;86(2):181-4.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparator	Resultaat	Opmerkingen
Downs, 1996	2a	Systematic review	15 RCT's en 21 cohort studies	Studies die LC met OC of SIC vergelijken; beschrijvende studies na LC	LC	OC en SIC	Galwegletsels gerapporteerd in 0-5,6%	Trend naar meer galwegletsels na LC, echter te weinig power en geen goede kwaliteit studies
Eikermann, 2012		Syst review tav richtlijn	671 studies geïncludeerd waarvan 18 RCT's	Volwassen ptn met galwegletsel tijdens LC; <20% van de ptn had een open procedure en er was een subgroep analyse gedaan voor de LC groep; Engels of Duits; Syst review, RCT, controlled trial, cohort studie, case control studie, case serie ≥ 6 ptn				Europese richtlijn
Flum, 2003	2b	Prospec-tieve cohort studie	N=1.570.361	Opeenvolgende patiënten met sympt. cholecystolithiasis	Soort reconstructie niet beschreven		Prevalentie galwegletsel 0,5% risico op sterfte na reconstr. door primaire operateur 11% hoger dan ervaren chirurg	Geen class of type, letsel aangeven, soort reconstructie niet beschreven
Gerritsen, 1990	2b	Proefschrift, review van observatieel onderzoek		Engelstalige, Franstalige en Duitse literatuur over galwegletsels	OC		Prevalentie galwegletsel 0,5%	
Keus, 2006a	1a	Cochrane syst review	N = 58 RCT's	Ptn met sympt. cholecystolithiasis	LC	OC en SIC	Incidentie letsels: SIC vs OC: geen galwegletsels gemeld	
Keus, 2006b	1a	Cochrane syst review	N = 58 RCT's	Ptn met sympt. cholecystolithiasis	LC	OC	Incidentie galwegletsels LC vs OC: 0,2% beide	
Russell, 1996	3	Retrospec-tieve case serie	N = 30211	Connecticut Laparoscopic Cholecystectomy Registry	LC	OC	Major BDI van 0,04% (.89) à 0,24% (.91) à 0,11% (.93)	Learning curve
Törnqvist, 2012	2a	Prospectieve cohort studie	N=51041	GallRiks, Zweedse registratie van galsteen chirurgien ERCP	IOCG		Incidentie 1,5%. Ptn met galwegletsel hebben verminderde kans op overleving	

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparator	Resultaat	Opmerkingen
Alvarez, 2014	3	Retrospectieve case series	N=11.423 ptn met lap chol en IOC	Alle ptn met galwegletsel	IOC	ERC of MRC	Sens 79%; spec 100%	Strasberg classificatie
Barkun, 1993	3	Prospectieve case serie	N=1300	Opeenvolgende patiënten die LC ondergaan voor sympt. cholecystolithiasis	IOC	ERC	ERC in 90% succesvol, IOC 74%	IOC 24 min. meer operatietijd
Bergman, 1996	3	Retrospec-tieve case serie	N=53	Galwegletsel na LC	Nvt	Nvt	Classificatie voor galwegletsels	Complicatie vroege behandeling 80%, reconstructie na 8-12 wkn 17%
Bismuth, 2001	4	Review					Bismuth classificatie en behandelmethode	
Bujunda, 2003	3	Beschrijvend diagnostische test studie	N=10	Verdenking op postoperatief galwegletsel	MRC	ERC	ERC: 2x geen diagnose, 5x geen behandelplan. MRCP: correcte diagnose bij alle patiënten	Kleine n, geen blinderig van de onderzoekers
Chaudhary, 2002	1b	Diagnostische test studie	N=26	Operatie voor structuur na cholecystectomie	MRC	PTC	4x diagnose wel gesteld met MRC, niet met PTC	Kleine n, wel goed opgezette studie
Eikermann, 2012		Syst review tav richtlijn	671 studies geïncludeerd waarvan 18 RCT's	Volwassen ptn met galwegletsel tijdens LC; <20% van de ptn had een open procedure en er was een subgroep analyse gedaan voor de LC groep; Engels of Duits; Syst review, RCT, controlled trial, cohort studie, case control studie, case serie ≥ 6 ptn				Europese richtlijn
Khalid, 2001	3	Beschrijvend diagnostische test studie	N=10	Verdenking op galwegletsel na chirurgie	MRC	ERC, PTC, operatie en follow-up	MRC in alle gevallen juiste diagnose en classificatie (Bismuth)	Kleine n, meerdere gouden standaarden gebruikt
Neuhaus, 2000	3	Retrospec-tieve case serie	N=108	Ptn met verdenking galwegletsel postoperatief	LC		Incidentie galwegletsels na LC 0,2%-1,28% Nieuwe classificatie en behandelmethode	Classificatie en behandelmethode level 4 evidence
Prat, 1997	3	Retrospectief beschrijvend	N=119	Opeenvolgende ptn verwiesen voor ERC naar 5 centra na LC		ERC	ERC succesvol in 97,5%	Retrospectief
Ragozzino, 2004	3	Beschrijvend diagnostische test studie	N=19	Verdenking galwegletsel na LC en OC	MRC	ERC, PTC, CT en operatie	MRC alle 16 letsel succesvol gediagnosticeerd	Kleine n, meerdere gouden standaarden gebruikt
Strasberg, 1995	4	Review	OC: N=25.544	Pooling van verschillende artikelen	LC	OC	Incidentie OC=0,7% alle letsel, 0,32% major BDI Incidentie LC=0,85% alle letsel, 0,52% major BDI	Uitleg dissectie driehoek van Calot
Way, 2003	3	Retrospec-tieve case serie	N=252	Galwegletsel na LC	LC		97% van letsel door verkeerde interpretatie van het beeld	Classificatie volgens Stewart Way
Yeh, 1999	3	Beschrijvend diagnostische test studie	N=5	Verdenking galwegletsel na LC	MRC	ERC en/of PTC	MRC 4x juiste diagnose	Zeer klein n, 2 verschillende gouden standaarden gebruikt

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparator	Resultaat	Opmerkingen
Eikermann, 2012		Syst review tav richtlijn	671 studies geïncludeerd waarvan 18 RCT's	Volwassen ptn met galwegletsel tijdens LC; <20% van de ptn had een open procedure en er was een subgroep analyse gedaan voor de LC groep; Engels of Duits; Syst review, RCT, controlled trial, cohort studie, case control studie, case serie ≥ 6 ptn				Europese richtlijn
Ford, 2012	2a	Syst review	N=1715 in 8 studies	Medline, EMBASE, Cochrane, clinicaltrials.gov, WHO database. RCT met volwassenen	Routine IOCG	6 studies: geen IOCG bij ptn met lage verdenking choledocholithiasis 2 studies: selectieve IOCG	2 cases met galwegletsel, 13 met choledocholithiasis. Geen van de trials demonstreerde een voordeel in het detecteren van choledocholithiasis. De operatie duurde gemiddeld 16 min. langer	Onvoldoende power van de studies; Lage kwaliteit van studies
Giger, 2011	3	Retrospec-tieve cohort studie	N=31838	Database van 114 Zwitserse instellingen van pt die LC kregen wegens acute of chronische cholecystitis	IOCG	Geen IOCG	Inc BDI 0,3% (101 pt). Geen verschil tussen groepen met en zonder IOCG in BDI incidentie	Retrospectief
Sheffield, 2013	3	Retrospec-tieve cohort studie	N=92932	Texas Medicare Files	IOCG	Geen IOCG	40,4% onderging IOCG en 0,30% had galwegletsel, 0,21% bij ptn met IOCG en 0,36% bij ptn zonder IOCG. Na controle voor confounders, geen verschil in galwegletsel	Retrospectief, alleen ptn 66 jr of ouder, galwegletsel gedefinieerd als zijnde hebben ondergaan hepaticojeuno-stomie, milde galwegletsel dus niet meegenomen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparator	Resultaat	Opmerkingen
Al-Ghnaniem, 2002	3	Retrospec-tieve case serie	N=33	Ptn met iatrogenen galwegletsel	Hepaticojejunostomie en accesloop		Resultaat goed, acces loop gebruikt voor radiologie vooral bij Bismuth 3 en 4	1 operateur, Bismuth calcs, follow-up 80 mnd
Bergman, 1996	3	Retrospec-tieve case serie	N=53	Galwegletsel na LC	Nvt	Nvt	Classificatie voor galwegletsels	Complicatie vroege behandeling 80%, reconstructie na 8-12 wkn 17%
Bergman, 2001	3	Retrospec-tieve case serie	N=74	Postoperatieve galwegstenose	ERCP	Nvt	Vroege complicaties in 14 pt (2 doden). In 80% van de gevallen succesvol. Recurrente stenose in 20%.	Retrospectief, klein cohort
Costamagna, 2001	3	Retrospec-tieve case serie	N=45	Postoperatieve biliaire stricturen	ERCP met stents	Nvt	Vroege complicaties in 9%, stent occlusie in 18%. 89% succesvol	Retrospectief, kleine n. Follow-up 12 mnd
Flum, 2003	2b	Prospectieve cohort studie	N=1.570.361	Opeenvolgende patiënten behandeld door LC	Soort reconstructie niet beschreven		Prevalentie galwegletsel 0,5% risico op sterfte na reconstructie door primaire operateur 11% hoger dan door ervaren chirurg. Minder letsets bij gebruik IOCG	Geen class, of type letsel aangegeven, soort reconstructie niet beschreven
Gerritsen, 1990	2b	Proefschrift, review van observatieve onderzoek		Engelstalige, Franstalige en Duitse literatuur over galwegletsels	OC		Prevalentie galwegletsel 0,5%	
Huang, 2003	3	Prospectieve case serie	N=25	Patiënten met primair herstel galwegen of redo	Roux-Y anastomose		Reconstructie door onervaren chirurg ( $p=0,02$ ), verhoogd AF ( $p=0,01$ ) en inflammatie ( $p=0,04$ ) zijn risicofactoren	Kleine n, Strassberg classificatie
Misra, 2004	3	Prospectieve case serie	N=51	Patiënten met galwegletsel	Stentplaatsing via PTC N=47		Succespercentage 58,8. Bij stents korter dan 4 mnd sign. meer restenosen	Bismuth class, onduidelijke criteria operatie of stent

Mjaland, 1998	3	Prospectieve case serie	N=28.892	Data van Zweedse registratie	Wisselend in elk land	Landen onderling vergeleken	Incidentie Scandinavië 0,7%	
Pitt, 2013	3	Retrospec-tieve case serie	N=528	BDI	Nvt	Nvt	96% succesvol endoscopisch. Vaker succesvol voor chirurgie in de meest recente jaren en pt die meer dan 6 jr behandeld worden middels stent werden.	
De Reuver, 2007	2b	Prospectieve cohort studie	N=500	Ptn met galwegletsel	Multidisciplinaire behandeling		10 jaar overlevingskans in BDI ptn is niet significant verschillend tot normale NL populatie. BDI is geassocieerd met ernstige morbiditeit en hoge schadeclaims. Het schadelijke effect kann worden voorkomen door een multidisciplinair team	Alleen referral ptn naar AMC
De Reuver, 2007	3	Retrospec-tieve case serie	N=151 uit 500 ptn	Ptn met galwegletsel die chirurgische reconstructie ondergingen	Roux-en-Y hepatico-jejunostomy		Uitgebreid galwegletsel (OR 3,7; 95%CI 1,32-10,34), secundaire verwijzing (OR 4,35; 95%CI 1,12-16,76) en herstel in de acute fase na galwegletsel (OR 5,44; 95%CI 1,2-24,43) zijn onafhankelijke negatieve voorspellers voor de uitkomst na reconstructieve chirurgie voor galwegletsel.	Tertiair centrum
Sarno, 2012	3	Retrospec-tieve case serie	N=63	Ptn met galwegletsel type E (Strassberg E of type E biliaire strictuur)	Roux-en-Y hepatico-jejunostomy		Vasculaire galwegletsel (HR 7,79, 95%CI 2,80-21,70) en sepsis (HR 4,82, 95%CI 1,69-13,68)	Kleine n
Sahajpal, 2010	3	Retrospectieve case series	N=69	Ptn met galwegletsel na LC	Verschillende soorten hersteloperaties		BDI reparatie in intermediate periode (72 uur-6 wk) geassocieerd met strictuur tov acute of uitgestelde operatie	Strasberg classificatie; slechts univariate analyse uitgevoerd
Stewart, 1995	3	Retrospec-tieve case serie	N=88	Ptn met galwegletsel na LC	Verschillende soorten hersteloperaties		Niet succesvol door: incomplete excisie littekenweefsel, niet-absorbeerbaar hechtmateriaal, 2 lagige anastomose, infectie, herstel door primaire operateur	Herstel door ervaren chirurg betere prognose
Walsh, 2007	3	Retrospec-tieve case serie	N=84 uit 144	Ptn met galwegletsel die een biliaire-enterale reconstructie ondergingen	Biliaire-enterale reconstructie waaronder revisies van eerdere hersteloperaties		Letselniveau en tijdspit van herstel voorspelt risico op strictuur	Data niet getoond. Gemiddelde follow-up 67 maanden

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparator	Resultaat	Opmerkingen
Ejaz, 2014	2b	Cohort studie	N = 167	Behandeld voor ernstige galwegletsels (laceraties en transecties)	Combinatie vragenlijst van SF-36 en GQLI		62 ptn stuurde vragenlijst terug	Mediane follow-up 169 maanden. Beperkte response rate
Landman, 2012	2a	Meta-analysis	6 studies	Studies mbt HRQoL bij pt met BDI	Nvt	Nvt	Met name effect op mentale gezondheid OR 38 (95% CI 19-77)	

## Overwegingen

### Vraag 1: Wat is de incidentie van galwegletsels?

De ware incidentie van galwegletsels is niet bekend door onderrapportage en retrospectieve studies. Factoren die een rol spelen zijn: leercurve effect, slecht overzicht, anatomische variaties en het onvoldoende consequent behalen van de "critical view of safety" (Eikermann 2012).

## Vraag 2: Hoe worden galwegletsels gediagnosticeerd en geclassificeerd?

Een letsel van de galwegen kan per-operatief, direct post-operatief en op een later tijdstip herkend worden.

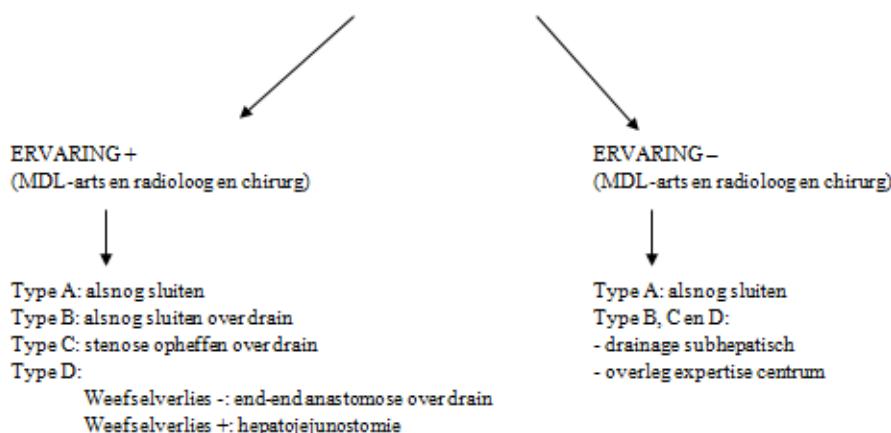
Na diagnose van het letsel, dient afhankelijk van de complexiteit, overleg met een expertise centrum plaats te vinden. Een onderlinge vergelijking van de literatuurgegevens wordt bemoeilijkt door de toepassing van verschillende classificatiesystemen van het galwegletsel (Bergman 1996, Bismuth 2001, Eikermann 2012, Neuhaus 2000, Strasberg 1995, Way 2003).

De MRC wordt wijdverbreid gebruikt voor de niet-invasieve beeldvorming van de galwegen. Er zijn geen publicaties van kwaliteit waarbij de MRC met andere beeldvorming wordt vergeleken bij de evaluatie van galwegletsels na cholecystectomie. Een MRC heeft in tegenstelling tot een ERC het voordeel, dat niet invasief ook volledig afgesloten delen van de galwegen kunnen worden afgebeeld (Park 2004).

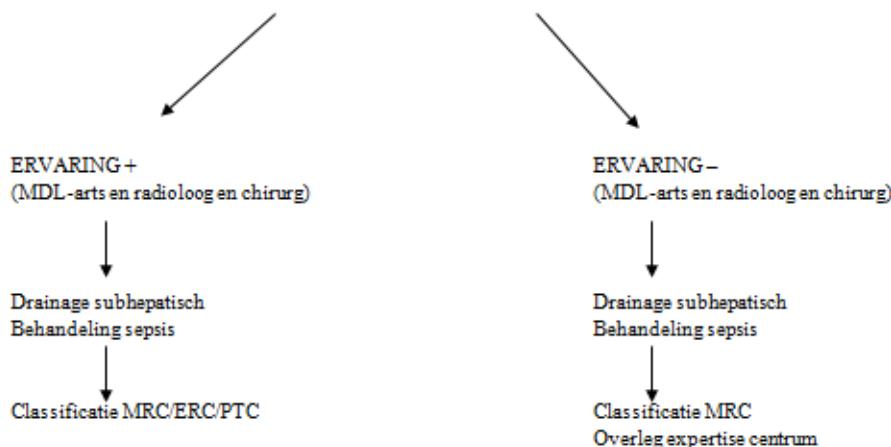
De commissie heeft de Amsterdam classificatie (Bergman 1996) aangehouden aangezien in dit schema classificatie direct gekoppeld kan worden aan de behandeling. De literatuur is, voor zover mogelijk, herleid naar dit schema:

## VERMOEDEN GALWEGLETSEL PEROPERATIEF

Classificatie (peroperatief cholangiogram)



## VERMOEDEN GALWEGLETSEL POSTOPERATIEF (op basis van kliniek, lab, echo)



### THERAPIE

- Type A: endoscopische stenting + of - papillotomie
  - of alleen papillotomie (alleen bij zeer geringe lekkage)
  - (nasobiliaire drain + of - papillotomie)
- Type B: (alleen lekkage): endoscopische stenting (+ papillotomie)
  - (ook stenose): dilatatie met tenminste 2-tal stents (+ papillotomie)
- Type C: endoscopische dilatatie + stenting (tenminste 2-tal stents)(+ papillotomie)
- Type D: hepatojejunostomie: na 6-8 weken.

### Amsterdam classificatie:

- A: lekkage ductus cysticus of ductus van Luschka
- B: lekkage ductus hepato-choledochus met of zonder strictuur
- C: strictuur zonder gallekage
- D: complete transectie ductus hepato-choledochus met of zonder weefselverlies

## Vraag 4: Wat is de behandeling van galwegletsels?

De behandeling is afhankelijk van de aard, locatie en omvang van het letsel van het galwegsysteem. Daarnaast spelen het moment van herkenning en de eventuele voorafgaande therapie een rol. De ervaring van de behandelaar is van belang voor het uiteindelijke resultaat. Bij een partiële transectie of totale transectie zonder opgetreden weefselverlies, kan mits de ervaring aanwezig is, direct herstel worden verricht over een (T-)drain. Alvorens de drain te verwijderen moet worden overwogen eerst de continuïteit te waarborgen door bij ERC een voerdraad te passeren. Als dan de drain wordt verwijderd is het plaatsen van een of meerdere stents aan te bevelen om stenosering te voorkomen / behandelen van deze meestal zeer graciele galwegen.

Kwaliteit van leven speelt een belangrijke rol bij patiënten met een galwegletsel en galwegreconstructie. Een galwegletsel heeft een nadelig effect op met name de mentale gezondheid van de kwaliteit van leven (Ejaz 2014, Landman 2012).

## De galblaaspoliep, het onverwachte galblaascarcinoom en routine PA onderzoek

### Uitgangsvraag

1. Met welke frequentie dient een galblaaspoliep vervolgd te worden?
2. Wanneer is er bij een galblaaspoliep een indicatie tot een cholecystectomie?
3. Welke consequenties moeten worden verbonden aan het vinden van een galblaascarcinoom bij patiënten die een (laparoscopische) cholecystectomie ondergaan wegens galstenen?
4. Heeft het uitvoeren van routine PA onderzoek zin op een peroperatief als normaal beoordeelde galblaas?

### Aanbeveling

Niveau C	Wanneer achteraf bij toeval een galblaascarcinoom wordt ontdekt, is uitsluitend bij Tis en T1a, of bij T3/T4 een afwachtend beleid zonder twijfel gerechtvaardigd. In geval van T1b wordt een aanvullende lymfadenectomie geadviseerd, bij T2 in combinatie met een leverbedresectie, indien chirurgische expertise daarvoor aanwezig is.
Niveau C	Bij peroperatieve verdenking op een galblaascarcinoom met lokale doorgroei wordt geadviseerd tot een open cholecystectomie, met lymfadenectomie en partiële leverbedresectie.
Niveau C	Het is niet zinvol routinematiig de galblaas histologisch te onderzoeken bij een peroperatief normale ogende galblaas.

### Inleiding

Het valt buiten het bereik van deze richtlijn het gehele beeld van galblaascarcinoom te behandelen. Deze richtlijn is gericht op de behandeling van het onverwachte galblaascarcinoom. Voor verdere informatie zie de richtlijn Galweg- en Galblaascarcinoom (2013) op Oncoline.

### Conclusies

#### **Vraag 1: Met welke frequentie dient een galblaaspoliep vervolgd te worden?**

Niveau 2a	Het lijkt gerechtvaardigd bij toeval gevonden galblaaspoliepen van $\leq 5$ mm niet te vervolgen. Op grond van de beschikbare literatuur is er geen consensus over de mate en duur van follow-up voor galblaaspoliepen tussen de 5 en 10 mm (Wiles 2014).
-----------	---

#### **Vraag 2: Wanneer is er bij een galblaaspoliep een indicatie tot een cholecystectomie?**

Niveau 2b	Galblaaspoliepen $< 10$ mm hebben een benigne natuurlijk beloop (Colecchia 2008).
Niveau 3	Bij verdenking op een galblaaspoliep van $\geq 10$ mm wordt geadviseerd om een cholecystectomie uit te voeren (Ito 2009).

### Vraag 3: Welke consequenties moeten worden verbonden aan het vinden van een galblaascarcinoom bij patiënten die een (laparoscopische) cholecystectomie ondergaan wegens galstenen?

Niveau 3	<p>Voor patiënten bij wie de postoperatieve classificatie een Tis of T1a galblaascarcinoom betreft, volstaat de cholecystectomie in combinatie met follow-up. Voor patiënten met een T1b galblaascarcinoom leidt een aanvullende lymfadenectomie tot een overlevingswinst van 22%. Het nut van een aanvullende leverbedresectie bij occult T1b galblaascarcinoom is niet bewezen (Glauser 2010, Goetze 2008, Hari 2012, Lee 2011, Kraas 2002, Romano 2001, Yoon 2014, You 2008).</p> <p>Bij een onverwacht T2 galblaascarcinoom verbetert een radicale re-resectie (leverbed- en lymfeklierdissectie) de overleving (Fuks 2011, Glauser 2010, Goetze 2008).</p> <p>Bij T3 en T4 galblaascarinomen geeft een re-resectie geen toename in overleving (Fuks 2011, Glauser 2010, Goetze 2008).</p>
Niveau 3	Bij verdenking op een galblaascarcinoom tijdens laparoscopische cholecystectomie heeft conversie naar open cholecystectomie geen bewezen waarde (Box 1999, Kraas 2002, Kwon 2008, Pearlstone 1998, Ricardo 1997, Susuki 1998, Zhang 2009 Z'graggen 1998).
Niveau 3	Bij patiënten met een onverwacht galblaascarcinoom leidt een resectie van de 'trocar site' niet tot een verbeterde overleving (Fuks 2013, Maker 2012).

### Vraag 4: Heeft het uitvoeren van routine PA onderzoek zin op een peroperatief als normaal beoordeelde galblaas?

Niveau 2a	Bij afwezigheid van macroscopische afwijkingen van het galblaaspreparaat lijkt het gerechtvaardigd om geen PA onderzoek uit te voeren (Deng, 2014, Swank 2013, Vliet 2013)
Niveau 2a	Routine histologisch onderzoek brengt geen verandering in de behandeling en uitkomst van patiënten met een galblaascarcinoom (Swank 2013)

### Samenvatting literatuur

Er zijn enkele specifieke aandoeningen te onderscheiden zoals patiënten met een porselein galblaas (Khan 2011), een galblaassteen groter dan 3 cm (Lowenfels 1989) of een galblaaspoliep groter dan 1 cm (Cha 2011), waarbij een cholecystectomie valt te overwegen wegens de verhoogde kans op de ontwikkeling van een galblaascarcinoom.

Galblaascarinomen worden peroperatief vaak niet herkend. De prevalentie van het onverwachte galblaascarcinoom tijdens of na cholecystectomie wegens cholezystolithiasis is in West Europa 0,4% (95% CI 0,3-0,6) (Swank 2013). Tweederde van alle galblaascarinomen wordt op deze wijze vastgesteld. Het postoperatieve beleid bij deze patiënten hangt af van de stadiëring van het galblaascarcinoom.

### Referenties

(Box 1999) Box JS, Edge SB. Laparoscopic cholecystectomy and unsuspected gallbladder carcinoma. Semin Surg Oncol 1999;16(4):327-31.

(Cha 2011) Cha BH, Hwang JH, Lee SH, Kim JE, Cho JY, Kim H et al. Pre-operative factors that can predict neoplastic polypoid lesions of the gallbladder. World.J.Gastroenterol. 2011;17(17):2216-22.

(Colecchia 2008) Colecchia A, Larocca A, Scaioli E, Bacchi-Reggiani ML, Di Biase AR, Azzaroli et al. Natural history of small gallbladder polyps is benign: Evidence from a clinical and pathogenic study. Am.J.Gastroenterol. 2008;104(3):624-9.

(Deng 2014) Deng YL, Xiong XZ, Zhou Y, Shrestha A, Li FY, Cheng NS. Selective histology of cholecystectomy specimens is it justified? J Surg Res. 2014

(French 2013) French DG, Allen PD, Ellsmere JC. The diagnostic accuracy of transabdominal ultrasonography needs to be considered when managing gallbladder polyps. Surg Endosc 2013;27(11):4021-5.

(Fuks 2011) Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, Bachellier P, Raventos A, Pruvot FR et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 study group. World.J.Surg. 2011;35(8):1887-97.

(Fuks 2013) Fuks D, Regimbeau JM, Pessaux P, Bachellier P, Raventos A, Mantion G. Is port-site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? J.Visc.Surg. 2013;150(4):277-84.

(Glauser 2010) Glauser PM, Strub D, Käser SA, Mattiello D, Rieben F, Maurer CA. Incidence, management, and outcome of incidental gallbladder carcinoma: analysis of the database of the Swiss association of laparoscopic and thoracoscopic surgery. Surg.Endosc. 2010;24(9):2281-6.

(Goetze 2008) Goetze TO, Paolucci V. Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma. Ann.Surg. 2008;247(1):104-8.

(Goetze 2008) Goetze TO, Paolucci V. Immediate re-resection of T1 incidental gallbladder carcinomas: a survival analysis of the German Registry. Surg.Endosc. 2008;22(11):2462-5.

(Hari 2012) Hari DM, Howard JH, Leung AM, Chui CG, Sim MS, Bilchik AJ. A 21-year analysis of stage I gallbladder carcinoma: is cholecystectomy alone adequate? HPB 2013;15(1):40-8.

(Ito 2009) Ito H, Hann LE, DAngelica M, Allen P, Fong Y, Dematteo RP et al. Polypoid lesions of the gallbladder: Diagnosis and followup. J.Am.Coll.Surg. 2009;208(4):570-5.

(Kahn 2011) Kahn ZS, Livingston EH, Huerta S. Reassessing the need for prophylactic surgery in patients with porcelain gallbladder: case series and systematic review of the literature. Arch Surg 2011;146(10):1143-7.

(Kraas 2002) Kraas E, Frauenschuh D, Farke S. Intraoperative suspicion of gallbladder carcinoma in laparoscopic surgery: what to do? Dig.Surg. 2002;19(6):489-93.

(Kwon 2008) Kwon AH, Imamura A, Kitade H, Kamiyama Y. Unsuspected gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. *J.Surg.Oncol.* 2008;97(3):241-5.

(Lee 2011) Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SW. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World.J.Gastroenterol.* 2011;17(2):174-80.

(Lowensfels 1989) Lowensfels AB, Walker AM, Althaus DP, Townsend G, Domellöf L. Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: an interracial study. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):50-4.

(Maker 2012) Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, Kuk D, Gonen M, Fong Y et al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *Ann.Surg.Oncol.* 2012;19(2):409-17.

(Misra 2003) Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol.* 2003;4(3):167-76.

(Pearlstone 1998) Pearlstone DB, Curley SA, Feig BW. The management of gallbladder cancer: before, during, and after laparoscopic cholecystectomy. *Semin.Laparosc.Surg.* 1998;5(2):121-8.

(Ricardo 1997) Ricardo AE, Feig BW, Ellis LM, Hunt KK, Curley SA, MacFadyen BV Jr et al. Gallbladder cancer and trocar site recurrences. *Am.J.Surg.* 1997;174(6):619-22.

(Susuki 1998) Susuki 1998, Kimura T, Ogawa H. Is laparoscopic cholecystectomy hazardous for gallbladder cancer? *Surgery* 1998;123(3):311-4.

(Swank 2013) Swank HA, Mulder IM, Hop WC, van de Vijver MJ, Lange JF, Bemelman WA. Routine histopathology for carcinoma in cholecystectomy specimens not evidence based: a systematic review. *Surg.Endosc.* 2013

(Vliet 2013) Vliet van JLP, Gulik van TM, Verbeek PCM. Is it necessary to send gallbladder specimens for routine histological examination after cholecystectomy? The use of macroscopic examination. *Dig.Surg.* 2013;30(4-6):472-5.

(Wiles 2014) Wiles R, Varadpande M, Muly S, Webb J. Growth rate and malignant potential of small gallbladder polyps Systematic review of evidence. *Surgeon* 2014;12(4):221-226.

(Yoon 2014) Yoon JH, Lee YJ, Kim SC, Lee JH, Song KB, Hwang JW et al. What is the better choice for T1b gallbladder cancer: simple versus extended cholecystectomy. *World J Surg* 2014

(You 2008) You DD, Lee HG, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Ann.Surg.* 2008;247(5):835-8.

(Zhang 2009) Zhang WJ, Xu GF, Zou XP, Wang WB, Yu JC, Wu GZ et al. Incidental gallbladder carcinoma diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. *World.J.Surg.* 2009;33(12):2651-6.

(Zgraggen 1998) Zgraggen K, Birrer S, Maurer CA, Wehrli H, Klaiber C, Baer HU. Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma. *Surgery* 1998;124(5):831-8.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Index test	Referentie test	Resultaat	Opmerkingen
Box, 1999	4	Review	USA	Patiënten met cholecystectomie en onverwacht galblaascarcinoom	Nvt	Nvt	Nvt	Besprekking van scenario's van peri- en postoperatieve vastelling van galblaas-carcinoom
Cha, 2011	3	Retrospec-tieve case serie	N=210 opeenvolgende ptn	Galblaaspoliep $\geq$ 10 mm	Nvt	Nvt	N=146 geen neoplasie; n= 64 (30,5%) neoplasie. Factoren voor neoplasie: 65 $\geq$ jaar OR 2,27; DM OR 2,64; poliep $\geq$ 15 mm OR 4,94. Ook geassocieerd met maligniteit	Retrospectief, Aziatische studie.
Colecchia, 2008	2b	Prospectieve case-control	N=56 met galblaaspoliep $\leq$ 10 mm, n=30 gematchte galsteen patiënten, 30 controles.	Ptn met galblaaspoliep $\leq$ 10 mm	Galblaaspoliep $\leq$ 10 mm	Galsteen, geen afwijkingen	91% geen verandering tijdens follow-up	Follow-up slechts 5 jaar. Grootste poliep 8 mm in 2 ptn.
Deng, 2014	3	Retrospective case series	N=14.369 ptn die cholecystectomie ondergingen	Galblaaspreparaten tussen sept 2008 en sept 2013 na electieve cholecystectomie	Nvt	Nvt	Prevalentie galblaascarc 0,32%, 61% T1a, T1b galblaasca, anderen hadden preoperatief al verdenking	Retrospectief, Aziatisch cohort.
French, 2013	3	Retrospec-tieve case control	N=103740 echo verslagen; n=6612 galblaaspoliep N=13278 pathologie verslagen; n=159 poliep	Echoverslagen galblaas en histologieverslagen van galblaas	Transabdomi-nale echo	Histopathologie	Sens 50%; spec 98%; +PV 10; -PV 100	
Fuks, 2011	3	Retrospec-tieve case serie	N=218 uit Franse registratie	Ptn met onverwacht galblaascarcinoom	Nvt	Nvt	Re-resectie verbeterde overleving bij T2 en T3 galblaasca, CBD resectie verbeterde de overleving niet, maar wel morbiditeit	Retrospectief
Fuks, 2013	3	Retrospec-tieve case control	Franse registratie n=218 met galblaasca, n=148 ondergingen re-resectie	Onverwacht galblaasca die re-resectie ondergingen met genezing tot doel	Trocarsite resectie (n=54)	Geen trocar resectie (n=94)	54 resectie trocar site, 94 geen. Slechts in 1 ptn met T3 tumor met metastasen. Geen toename in overleving. 8% hernia	Kleine n, retrospectief
Glauser, 2010	3	Retrospec-tieve case serie	Zwitserse registratie n=69 uit n=89 ptn met galblaasca uit 30.960	Onverwacht galblaasca	Re-resectie met galblaasbed en lymfeklier resectie	Simpele cholecystectomie	Inc 0,28%. Re-resectie geeft betere overleving voor T2, T3. T2 geen verbetering	T2 maar 2 ptn.
Goetze, 2008	3	Retrospec-tieve case control	Prospectieve database met onverwacht galblaasca, n=439	Pt met T2 galblaasca of hoger. 85 van 200 T2 reresectie. 32 van 85 T3 reresectie. 6 van 33 T4 reresectie.	Onmiddellijke re-resectie	Geen re-resectie	5 jaars overleving voor T2 bij re-resectie van 35% naar 55%. Geen meerwaarde voor T3/T4.	
Goetze, 2008	3	Retrospec-tieve case control	Prospectieve database met onverwacht galblaasca n=83 uit 502	T1a en T1b galblaasca patiënten	Onmiddellijke re-resectie	Geen re-resectie	Geen meerwaarde voor 5 T1a ptn die re-resectie ondergingen, wel voor 23 T1b ptn. Recidief 3x minder.	
Hari, 2012	3	Retrospec-tieve case serie	Nationale database USA. N=1115 T1 uit N=2788 met galblaasca	Patiënten met T1 galblaasca	Cholecystec-tomie	Chol met lymfeklier-dissectie, radicale cholecystectomie	Na mediaan van 22 maanden 25,8% overleden aan galblaascarcinoom. 5 jaars overleving voor alleen chol. 50%, met lymfeklierdissectie 70% en radicaal 79%. Dus alleen chol inadequaat.	44,2% overleden aan onbekende oorzaak, retrospectief, geen comorbiditeit meegenomen.

Ito, 2009	3	Retrospec-tieve case serie	N=417. N=94 had buikklachten. 94% had poliep ≤10 mm; 7% > 10 mm	Ptn met galblaaspoliep op echografie	Nvt	Nvt	N=143 ptn toonde 8 groei. Cholecyst-ectomie 58% pseudopoliep of geen poliep 32%. 10% neoplastische poliep. Slechts 1 ptn met carcinoma in situ 14 mm	USA ptn, retrospectief
Kahn, 2011	3	Retrospec-tieve case serie	N=13 uit 1200 cholecystectomies	Porcelein galblaas	Nvt	Nvt	Ongeveer 3% kans op carcinoom in porcelein galblaas	Kleine n
Kraas, 2002	3	Retrospec-tieve case series, willekeurig	Berlijn 1990-2001 N=7130 cholecystectomieen	Ptn met cholecystectomie	Nvt	Nvt	Incidentie van galblaascarcinoom 47/130=0,66% Hiervan 17 verwachte en 30 onverwachte carcinomen	Advies tot endobag gebruik bij verdenking (level 4 evidence)
Kwon, 2008	3	Retrospec-tieve case serie	N=38 uit 1793 opeenvolgende ptn die LC ondergingen	Ptn met onverwacht galblaasca	Nvt	Nvt	Geen verschil in overleving tussen galblaasca gediagnosticeerd tijdens of na LC	
Lee, 2011	3	Syst review van retrospec-tieve studies	29 studies uit 2312 potentiele artikelen. N=1266 met galblaasca waarvan n=706 T1a, n=560 T1b	Alleen Engelstalige artikelen. Alle studies waarin T1a en T1b galblaasca histologisch zijn bewezen, chirurgisch interventie beschreven	Nvt	Nvt	N=590 T1a, N=375 T1b simpele chol. Voor T1a 100% 5-jarige overleving. Lymfeklier metastasen bij 10.9% van T1b en bij 1,8 van T1a ptn. 1.1% van T1a en 9.3% van T1b gingen dood door recidief	Simpele cholecystectomie voor T1a. Voor T1b nog onduidelijk.
Lowensfels, 2011	3	Retrospec-tieve case serie	N=1676 vrouwen	Cholecystectom ie verslagen van vrouwen	Nvt	Nvt	RR 9.2 op galblaascarcinoom bij stenen > 3 cm tov stenen < 1 cm	Retrospectief
Maker, 2012	3	Retrospec-tieve case control	Tussen 1992-2009 113 ptn	Onverwacht galblaasca na LC welke chirurgische re-resectie ondergingen.	Trocarsite resectie (n=69)	Geen trocar site resectie (n=44)	Trocarsite metastasen (incid 19%) alleen in ptn met T2 of T3 tumoren en gecorreleerd met de ontwikkeling van peritoneaal metastasen. Geen verschil in overleving of recidief ziekte.	
Misra, 2003	4	Review	Nvt	Nvt	Nvt	Geen	Incidentie getallen wereldwijd	TNM classificatie en behandelings-overzicht
Pearlstone, 1998	4	Review	Texas	Patiënten met cholecystectomie en galblaascarcinoom	Nvt	Nvt	Nvt	Bij per operatieve verdenking: -conversie naar open inspectie -trocar site recidief getallen onbetrouwbaar -excisie van trocar site t.t.v. extended cholecystectomie gebaseerd op theoretische oncologische behandelings-principes
Ricardo, 1997	3	Retrospec-tieve case series, willekeurig	Texas, N=93	Patiënten met galblaascarcinoom na cholecystectomie	Nvt	Nvt	Geen verschil in trocar site recidief tussen LC vs OC vs LC + open conversie	
Romano, 2001	4	Review	Italië	Patiënten met cholecystectomie en galblaascarcinoom	Nvt	Nvt	Nvt	Bij per operatieve verdenking: conversie Tis en T1: cholecystectomie T2 en hoger: conversie naar open procedure (direct of in 2 <sup>e</sup> tempo): exploratie + eventueel cholecystectomie en radicale resectie
Susuki, 1998	3	Case-control	N=30	Galblaascarcinoom die cholecystectomie ondergingen	LC	Open	Prognose slechter bij LC	

Swank, 2013	2a	Syst review en meta-analyse	N=30 artikelen waarvan 20 Europese en 10 Aziatische	Studie die de resultaten van routine histopathologie beschreven	Nvt	Nvt	Mediane prevalentie Europa 0,4%. 65% verdenking pre- of peroperatief. 72% van ptn onderging geen verdere behandeling.	Retrospecieve studies geïncludeerd, vaak beperkt data beschikbaar en methoden beperkt beschreven
Tantia, 2009	3	Retrospec-tieve case serie	N=3205 opeenvolgend	Ptn die een LC ondergingen	Nvt	Nvt	Incidentie 19/3205=0,59%. Gemiddelde leeftijd 56 jaar. Allemaal T1/2.	2 ptn loss to followup.
Van Vliet, 2013	3	Retrospec-tieve case serie	N=1375	Ptn die een cholecystectomie ondergingen	Nvt	Nvt	0,4% galblaasca. Allen hadden macroscopisch afwijkingen	Retrospectief single centre
Yoon, 2014	3	Retrospectief case-control	N=54 met T1b uit 805 galblaasca ptn	T1b galblaascarcinoom	Simple cholecystec-tomie (n=36)	Uitgebreide cholecystec-tomie (n=18)	Geen verschil in 5-jaarsoverleving. Echter lymfeklier metastasen in simpele chol groep	Aziatische studie
You, 2008	3	Retrospec-tieve case control	N=52 uit 290 met galblaasca	Ptn met T1a (n=27) of T1b (n=25) galblaasca	Nvt	Nvt	Geen verschil in locoregionale recidieven, metastasen of overleving tussen met of zonder resectie van aangrenzend orgaan.	Retrospectief, klein n, follow-up 3-145 maanden, mediaan 37,5
Z'graggen, 1998	2b	Prospectieve case control studie, opeenvolgend	Zwitzerland, N=10925	Cholecystectomie patiënten in 82 Zwitserse chirurgische instituten	Nvt	Nvt	Incidentie 37/10925=0,34% postoperatief onverwacht galblaascarcinoom	'Port-site' recidief mogelijk hoger in patiënten met peroperatief perforatie (40% vs 9%; p=0,13) 'port-site' recidief echter sterk gecorreleerd aan gedissemineerde ziekte
Zhang, 2009	3	Retrospec-tieve case serie	Uit n=10.466 LC ptn, 20 ptn met galblaasca	Ptn met galblaasca	Nvt	Nvt	Incidentie onverwacht galblaasca 0,19%. Geen verschil in overleving tussen galblaasca tijdens operatie of postoperatief ontdekt.	Kleine n

## Overwegingen

### Vraag 1: Met welke frequentie dient een galblaaspoliep vervolgd te worden?

Transabdominale echo heeft een beperkte sensitiviteit (50%) en positief voorspellende waarde (10,5%) voor galblaaspoliepen. Dit duidt erop dat de kans om een galblaaspoliep te missen even groot is als te detecteren en een galblaaspoliep aangetoond op de echo vaak niet gevonden wordt bij histopathologie (French 2013).

### Vraag 2: Wanneer is er bij een galblaaspoliep een indicatie tot een cholecystectomie?

Met name patiënten met een galblaaspoliep  $\geq 10$  mm ouder dan 65 jaar, met diabetes mellitus of met een poliep  $\geq 15$  mm hebben een verhoogde kans op neoplastische poliepen (Cha 2011).

### Vraag 4: Heeft het uitvoeren van routine PA onderzoek zin op een peroperatief als normaal beoordeelde galblaas?

Een beeld van een acute of chronische cholecystitis kan niet beschouwd worden als een normaal galblaaspreparaat en dient PA onderzocht te worden.

## Intraperitoneaal galsteenverlies

### Uitgangsvraag

1. Hoe vaak treedt intraperitoneaal galsteenverlies op?
2. Wat zijn de complicaties van intraperitoneaal verloren galstenen?

### Aanbeveling

Niveau C	Er is geen indicatie tot het uitgebreid opsporen van intraperitoneaal verloren galstenen.
----------	---

### Conclusies

#### Vraag 1: Hoe vaak treedt intraperitoneaal galsteenverlies op?

Niveau 2a	De incidentie van intraperitoneaal galsteenverlies is minimaal 20% (Brockman 2002, Schafer 1998).
-----------	---

#### Vraag 2: Wat zijn de complicaties van intraperitoneaal verloren galstenen?

Niveau 2a	De meest beschreven complicaties van intraperitoneaal zijn abcesvorming (intra-abdominaal en buikwand) en fisteling (Woodfield 2004).
Niveau 3	De incidentie van specifieke, door verloren galstenen veroorzaakte complicaties varieert van 0,5 tot 1,4% (Schafer 1998, Tumer 2005, Woodfield 2004).

### Referenties

(Brockmann 2002) Brockmann JG, Kocher T, Senninger NJ, Schurmann GM. Complications due to gallstones lost during laparoscopic cholecystectomy: An analysis of incidence, clinical course, and management. *Surg.Endosc.* 2002;16(8):1226-32.

(Schafer 1998) Schader M, Suter C, Klaiber C, Wehrli H, Frei E, Krahenbuhl L. Spilled gallstones after laparoscopic cholecystectomy A relevant problem? A retrospective analysis of 10,174 laparoscopic cholecystectomies. *Surg.Endosc.* 1998;12(4):305-9.

(Tumer 2005) Tumer AR, Yuksek YN, Yasti AC, Gozalan U, Kama NA. Dropped gallstones during laparoscopic cholecystectomy: the consequences. *World J.Surg.* 2005;29(4):437-40.

(Woodfield 2004) Woodfield JC, Rodgers M, Windsor JA. Peritoneal gallstones following laparoscopic cholecystectomy Incidence, complications, and management. *Surg.Endosc.* 2004;18(8):1200-7.

### Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparator	Resultaat	Opmerkingen
Brockmann, 2002	2a	Syst review van beschrijvende studies	N=91	Lap. chol. en complicaties agv stenen	Lap. chol.		Galblaas perforatie: 8-40%. Spill v stenen: 0-20%. Terugvinden in 63%. Complicaties: abces (intra-abd: 60,4%; buikwand: 14,3) of fistel (12%).	Niet beschreven hoeveel personen de literatuur hebben beoordeeld.
Schafer, 1998	3	Retrospectieve case serie	N=10174	581 ptn waarbij galsteenverlies is opgetreden	Lap. chol.		Verloren stenen: 5,7%. Ernstige compl: 0,08%. Associate acute cholecystitis met complicaties	Retrospectief uit prospectieve database.
Turner, 2005	3	Prospectieve case serie	N=1528	Symptomatische cholezystolithiasis	Lap. chol.		Spill: 3,8%. Complicaties in 12% in 58 ptn met verlies van galstenen.	
Woodfield, 2004	2a	Syst review van beschrijvende studies	6 studies	Symptomatische cholezystolithiasis	Lap. chol.		Perforatie: 18,3%. Verlies van galstenen: 7,3%. Complicaties agv peritoneale galsteen: 27 (2,3%) in geval van verlies van stenen.	Niet beschreven hoeveel personen de literatuur beoordeeld hebben.

## Overwegingen

Tijdens een cholecystectomie treedt soms galblaasperforatie met verlies van galstenen op. In enkele gevallen kunnen verloren galstenen worden teruggevonden. Het is de vraag in hoeverre intraperitoneaal achtergebleven galstenen aanleiding geven tot complicaties.

### Vraag 1: Hoe vaak treedt intraperitoneaal galsteenverlies op?

Waarschijnlijk is er sprake van onderrapportage van het intraperitoneaal verlies van galstenen.

## Persisterende klachten na cholecystectomie

### Uitgangsvraag

Persisterende klachten na cholecystectomie.

### Aanbeveling

Er zijn voor deze module geen overwegingen opgesteld.

### Samenvatting literatuur

Bij een deel van de patiënten persisteren de pre-operatieve klachten na cholecystectomie of komen de klachten na een korte symptoomvrije periode terug. Het postcholecystectomie syndroom is hiervoor een oude verzamelnaam, welke tegenwoordig vervangen is door meer specifieke oorzaken. Als belangrijkste oorzaken moet worden gedacht aan choledocholithiasis of een primaire andere diagnose dan symptomatisch galsteenlijden zoals prikkelbare darm syndroom, functionele dyspepsie, gallige duodenogastrische reflux, sphincter van Oddi dyskinesie, het 'irritable bile ducts syndrome.'

In de literatuur worden incidenties van persistende pijn na cholecystectomie beschreven tot 33% (Lamberts 2013).

### Referenties

(Lamberts 2013) Lamberts MP, Lugtenberg M, Rovers MM, Roukema AJ, Drenth JPH, Westert GP et al. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. Surg.Endosc 2013;27(3):709-18.

### Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparator	Resultaat	Opmerkingen
Lamberts 2013	2a	Syst review	Medline en EMBASE: 38 cohort studies	Ptn met symptomatische cholecystolithiasis die een electieve cholecystectomie hebben ondergaan	Vragenlijsten, interviews	Nvt	Tot 41% van de ptn ervaart buikpijn postcholecystectomie; Tot 33% persisteert de pijn; tot 14% ontstaat er een nieuwe pijn	Grote variatie in uitkomst tussen studies door oa gebruik van verschillende meetinstrumenten

### Overwegingen

De oorzaak, ernst en afname van pijn en andere symptomen na een cholecystectomie varieert tussen patiënten. Deze aparte functionele ziektebeelden vallen niet onder de richtlijn en zijn in deze richtlijn derhalve niet verder uitgewerkt.

## Sludge galsteenlijden

### Uitgangsvraag

1. Wat zijn de risicofactoren voor het ontstaan van sludge?
2. Wat is het natuurlijk beloop van sludge?
3. Welke profylactische maatregelen zijn mogelijk om het ontstaan van sludge in geval van verhoogd risico tegen te gaan?

### Aanbeveling

Niveau C	Sludge moet beschouwd worden als galsteenequivalent en verdient dezelfde behandeling als cholecystolithiasis.
Niveau A	Ter voorkoming van sludgevorming dient gewichtsreductie de 1,5 kg / week niet te overschrijden. Overwogen moet worden om minimaal 7 gram vet in de voeding per dag op te nemen of ter profylaxe 300-1200 mg ursodeoxycholzuur / 24 uur te gebruiken.

### Conclusies

#### Vraag 1: Wat zijn de risicofactoren voor het ontstaan van sludge?

Niveau 3	Naast de gebruikelijke oorzaken voor galsteenvorming worden de volgende risicofactoren erkend als oorzaak voor het ontstaan van sludge: Zwangerschap, gewichtsverlies, totaal parenterale voeding en gebruik van somatostatine analogen (Broomfield 1988, Ko 2005, Messing 1983, Newman 1995, Schiffman 1991).
----------	--

#### Vraag 2: Wat is het natuurlijk beloop van sludge?

Niveau 3	Sludge kan verdwijnen, asymptomatisch voortbestaan, of symptomen en/of complicaties geven (vooral pancreatitis) (Ko 2005, Lee 1988, Lee 2014, Messing 1983, Keizman 2007).
----------	--

#### Vraag 3: Welke profylactische maatregelen zijn mogelijk om het ontstaan van sludge in geval van verhoogd risico tegen te gaan?

Niveau 1a	300-1200 (mediaan 750) mg ursodeoxycholzuur / 24 uur is geïndiceerd ter voorkoming van sludgevorming tijdens de fase van sterke gewichtsreductie (meer dan 1,5 kg /dag) (Stokes 2014).
-----------	--

### Samenvatting literatuur

Sludge wordt gedefinieerd als neerslag van cholesterolkristallen en/of calciumbilirubinaat-granulen ingebed in mucine in de galblaas of de galwegen. De diagnose wordt meestal gesteld door de bevinding van echorijk materiaal bij echografie zonder slagschaduw. Sludge wordt beschouwd als een eerste stap naar het ontstaan van galstenen.

## Referenties

(Broomfield 1988) Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC, Bonorris GG, Silverman A, Schoenfield LJ et al. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N Engl J Med.* 1999;339(24):1567-72.

(Keizman 2007) The clinical significance of bile duct sludge: is it different from bile duct stones? Keizman D, Ish-Shalom M, Konikoff FM. *Surg Endosc.* 2007;21(5):769-73.

(Ko 2005) Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, Matsumoto AM, Lee SP. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005;41(2):359-65.

(Lee 2014) Lee YS, Kang BK, Hwang IK, Kim J, Hwang JH. Long-term outcomes of symptomatic gallbladder sludge. *J Clin Gastroenterol.* 2014

(Newman 1995) Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Levy R et al. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patientsa clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(9):2768-75.

(Shiffman 1991) Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Brewer WH, Moore EW. Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Am J Gastroenterol.* 1991;86(8):1000-5.

(Stokes 2013) Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Heptol.* 2014;13(7):S1542-3565(13)01837-5.

(Wilcox 2006) Wilcox CM, Varadarajulu S, Eloubeidi M. Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2006;63:1037-45.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparator	Resultaat	Opmerkingen
Broomfield, 1988	1b	RCT	N=68 obesen: 500 kCal diet	Baseline echografie gb	Ursodeoxycholzuur (udca) profylaxe	Placebo	In placebogroep 28% sludge na 4 weken dieet: 22% galstenen: 100% preventie in udca groep	
Keizman, 2007	3	Retrospectieve case-control	N=228	ERCP wegens verdenking choledocholithiasis	ERCP		Sludge in galwegen in 14% en vooral bij vrouwen. Terugkerende stenen bij 17% van ptn met CBD stenen en bij 16% van ptn met sludge. Geen andere risicofactoren	Follow-up: 36 ± 19 maanden
Ko, 2005	3	Prospectief case serie	N=3254 zwangeren	Baseline echografie gb	Echo 1 <sup>e</sup> /2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> trimester en 4-6 wkn postpartum		Risicofactoren stenen: Spaanse nationaliteit, > BMI voor zwangerschap, verhoogde triglyceriden	Beschrijvende studie
Lee, 1988	3	Case serie	Sludge ptn N=96	Sludge			Na 3 jaar: 60% asymptomatische sludge: 25% verdwijnen sludge, 15% stenen: 10% biliaire pijn, 3% pancreatitis	Beschrijvende studie
Lee, 2014	3	Case serie retrospectief	N=58 met galblaas sludge	Patiënten met buikpijn en sludge op echo	Nvt	Nvt	15.6% acute cholecystitis; 15.5% cholangitis; 18.4% pacnreatitis	Kleine n
Messing, 1983	3	Prospectief case serie	N = 23	Baseline echografie gb	Totale parenterale voeding		Bijna 100% sludge na 6 weken: 42% stenen 100% verdwijnen sludge na hervatten orale voeding	Beschrijvende studie, kleine n
Newman, 1995	3	Cohort	N = 103 acromegalen	Baseline echografie gb	Octreotide onderhoudsdosering		35% na gemiddeld 30 maanden: 24% stenen; 3% biliaire symptomen	
Schiffman, 1991	3	Case serie	N = 81 obesen	Baseline echografie gb	Gastric bypass		12% sludge na 6 maanden: 38% stenen In 20% verdwijnen sludge bij follow-up	
Wilcox, 2006	2a	Syst review	N=3340 abstracts	Idiopathische pancreatitis na routine evaluatie met buikecho en CT	EUS	Nvt	Sludge in 32-88% oorzaak van vermeende idiopathische pancreatitis	

## Overwegingen

### Vraag 2: Wat is het natuurlijk beloop van sludge?

Sludge is in 32-88% de oorzaak van vermeende idiopathische pancreatitis (Wilcox 2006).

## Zwangerschap en cholecystolithiasis

### Uitgangsvraag

Wat is de behandeling van symptomatische cholecystolithiasis tijdens de zwangerschap?

### Aanbeveling

Niveau C	Cholecystolithiasis tijdens de zwangerschap wordt op dezelfde wijze behandeld als buiten de zwangerschap (behalve tijdens het 1 <sup>e</sup> trimester).
----------	--

### Conclusies

Niveau 3	Conservatieve behandeling van symptomatische cholecystolithiasis geeft 38-69% kans op recidiverende symptomen, een verhoogde kans op complicaties en een langere totale opnameduur (Dhupar, 2010, Othman 2012).
Niveau 2a	Er is geen verschil aangetoond tussen laparoscopische en open cholecystectomie tijdens de zwangerschap met betrekking tot preterme baarmoedercontracties of bevallingen (Date 2008).
Niveau 2a	Er is geen bewijs over het beste trimester waarin een operatie kan plaatsvinden (Date 2008).
Niveau 2a	ERC lijkt een veilige procedure bij choledocholithiasis tijdens de zwangerschap (Date 2008, Othman 2012).

### Samenvatting literatuur

Zwangerschap is een risicofactor voor het ontwikkelen van cholesterol-galstenen en sludge. De incidentie varieert van 2-4% voor asymptomatiche cholecystolithiasis (Glasgow 1998, Ko 2005, Tsimoyiannis 1994) en van 0,16-0,8% voor symptomatische cholecystolithiasis (Affleck 1999, Glasgow 1998, Ko 2005, Lu 2004, Rollins 2004, Swisher 1994).

### Referenties

(Affleck 1999) Affleck DG, Handrahan DL, Egger MJ, Price RR. The laparoscopic management of appendicitis and cholelithiasis during pregnancy. Am.J.Surg. 1999;178(6):523-9.

(Date 2008) Date RS, Kaushal M, Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. Am.J.Surg. 2008;196(4):599-608.

(Dhupar 2010) Dhupar R, Mantia Smaldone G, Hamad GG. Is there a benefit to delaying cholecystectomy for symptomatic gallbladder disease during pregnancy? Surg.Endosc. 2010;24(1):108-12.

(Glasgow 1998) Glasgow RE, Visser BC, Harris HW, Patti MG, Kilpatrick SJ, Mulvihill SJ. Changing management of gallstone disease during pregnancy. *Surg.Endosc.* 1998;12(3):241-6.

(Ko 2005) Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, Matsumoto AM, Lee SP. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005;41(2):359-65.

(Lu 2004) Lu EJ, Curet MJ, El Sayed YY, Kirkwood KS. Medical versus surgical management of biliary tract disease in pregnancy. *Am.J.Surg.* 2004;188(6):755-9.

(Othman 2012) Othman MO, Stone E, Hashimi M, Parasher G. Conservative management of cholelithiasis and its complications in pregnancy is associated with recurrent symptoms and more emergency department visits. *Gastrointest. Endosc.* 2012;76(3):564-9.

(Rollins 2004) Rollins MD, Chan KJ, Price RR. Laparoscopy for appendicitis and cholelithiasis during pregnancy: a new standard of care. *Surg.Endosc.* 2004;18(2):237-41.

(Swisher 1994) Swisher SG, Hunt KK, Schmitt PJ, Hiyama DT, Bennion RS, Thompson JE. Management of pancreatitis complicating pregnancy. *Am.Surg.* 1994;60(10):759-62.

(Tsimogiannis 1994) Tsimogiannis EC, Antoniou NC, Tsaboulas C, Papanikolaou N. Cholelithiasis during pregnancy and lactation. Prospective study. *Eur.J.Surg.* 1994;160(11):627-31.

## Evidence tabellen

Auteur, jaartal	Mate v bewijs	Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Interventie	Comparatoren	Resultaat	Opmerkingen
Affleck, 1999	3	Retrospectief case-control	N=58 zwangeren met sympt. cholelithiasis	Operatie bij sympt. cholelithiasis tijdens zwangerschap van '90-'98'	LC (N=45)	OC (N=13)	Geen verschil in vroeggeboorte, uterusletsel, geboortegewicht en Apgarscore	Kleine n in open cholecystectomy groep, retrospectief
Date, 2008	2b	Syst review van matige kwaliteit studies	Cons vs chir bij cholecystitis 6 studies; veiligheid LC 20 reports; 9 reports over ERCP; 12 reports over bilaire pancreatitis	Management cholelithiasis; choledocholithiasis; acute pancreatitis; chirurgie LC vs open	Operatief; MRCP; LC	Conservatief; ERCP; IOC; CBD exploratie; OC	Geen verschil in incidentie pretermbevallingen of foetale mortaliteit tussen conservatief en operatief; Geen maternale of foetale mortaliteit na LC of ERCP. LC is veilig in alle trimesters; Geen verschil in foetale mortaliteit tussen cons. en chir. bij bil. pancreatitis.	Zwakke kwaliteit van de studies.
Dhupar, 2010	3	Retrospectief case-control	N=58 zwangeren met sympt. cholelithiasis	Symp. cholelithiasis tijdens zwangerschap	LC (n=19)	Conservatief (n=39)	Conservatief hogere morbiditeit.	Kleine n met daarbij 56% loss to follow-up.
Glasgow, 1998	3	Retrospectief case-control	N=47 van 29750 zwangeren	Symp. cholezystolithiasis tijdens zwangerschap	LC/OC (N=17)	Conservatieve behandeling (N=30)	Recidief symptomen 57%, geen complicaties	Retrospectief
Ko, 2005	3	Prospectief case serie	N=3254 zwangeren	Zwangerschap	Echo 1 <sup>e</sup> /2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> trimester en 4-6 wkn postpartum		Risicofactoren stenen: Spaanse nationaliteit, > BMI voor zwangerschap, verhoogde triglyceriden	Beschrijvende studie
Lu, 2004	3	Retrospectief case-control	N=76 zwangeren	Symp. cholezystolithiasis tijdens zwangerschap	LC/OC (N=10)	Conservatieve behandeling (N=53)	Recidief symptomen 38%, geen complicaties	Retrospectief
Othman, 2012	3	Retrospectief case-controle cohort	N=112 zwangeren met sympt. cholelithiasis	Symp. cholezystolithiasis tijdens zwangerschap	LC/ERCP (n=27/13, 4 ptn beide)	Conservatieve behandeling (n=68)	Sign. meer bilaire symptomen, SEH-bezoeken, opnames, sectio caesareae bij conservatieve groep. Geen verschil in geboortegewicht.	Retrospectief, single tertiair centrum.
Rollins, 2004	3	Retrospectief case serie	N=31 zwangeren met sympt. cholelithiasis	OK bij sympt. cholelithiasis tijdens de zwangerschap van '98-'02		LC (N=31)	In vergelijking met studie Affleck geen verschil	Uitbreiding van studie Affleck
Swisher, 1994	3	Retrospectief case-control	N=77 van 46075 zwangeren	Symp. cholezystolithiasis tijdens zwangerschap	OC (N=16)	Conservatieve behandeling (N=61)	69% recidief symptomen, geen complicaties	Retrospectief
Tsimoyannis, 1994	3	Prospectief case serie	N=669 zwangeren	Zwangerschap		Echo nuchter en na eten van 2 eieren gedurende ieder trimester, 7 dgn en 6 mnd na post partum	Risicofactoren: 2 of meer zwangerschappen, >BMI en verhoogde triglyceriden	Beschrijvende studie

## Overwegingen

Bij het beslissen tot operatief ingrijpen spelen allerlei aspecten een rol, zoals obstetrische complicaties bij conservatieve behandeling en wondgenezing na operatie. Het 2<sup>e</sup> trimester of begin van het 3<sup>e</sup> trimester lijken de meest geschikte perioden voor ERC en cholecystectomie, aangezien de organogenese is afgerond en de uterus nog niet te groot is.