Cholelithiasis

Adaptatie van een Duodecim-richtlijn aan de Belgische zorgcontext

Auteurs: Sophia Boone & Celine Haegeman, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. Nicolas Delvaux, Katholieke Universiteit Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2021 – 2024

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Adaptatie Duodecim-richtlijn: "Cholelithiasis". Doelgroep voor richtlijn: huisartsen (eerste lijn). Patiëntenpopulatie: volwassenen met galsteenlijden.

Achtergrond: Patiënten met cholelithiasis kunnen zich op verschillende manieren presenteren bij de huisarts. Daarom is het belangrijk dat deze weet welke diagnostische testen er dienen te gebeuren bij vermoeden van cholelithiasis en wat de waarde van deze testen is. Daarnaast kan ook de huisarts een eerste advies geven naar behandeling toe en verwijzen naar de tweede lijn waar nodig.

Doel: In het kader van deze masterthesis werd de Duodecim-richtlijn rond "Cholelitiasis" geëvalueerd en zo nodig geadapteerd naar de Belgische zorgcontext. De aanbevelingen die hieruit volgen, kunnen huisartsen informeren en bijstaan in hun klinisch redeneerproces bij patiënten met vermoeden van cholelithiasis.

Methodologie: Aan de hand van vijf klinische vragen werd de huidige richtlijn bekeken en waar nodig geadapteerd. Zoeken naar internationaal wetenschappelijk relevante richtlijnen rond deze onderzoeksvragen vormde een eerste stap in het proces. Na een initiële screening van de gevonden richtlijnen werden de meest relevante richtlijnen grondig geëvalueerd aan de hand van het AGREE-II toetsinstrument. Op basis van de vergelijking tussen de Duodecim-richtlijn en de weerhouden richtlijn werd een eerste versie van de geadapteerde aanbevelingen opgesteld. Bij de adaptatie werd gebruikgemaakt van de GRADE methodologie. Tenslotte werden deze aanbevelingen voorgelegd aan een panel van experten en op basis van de feedback die hieruit verkregen werd, kon de finale versie met geadapteerde aanbevelingen worden afgeleverd.

Resultaten: De klinische vragen die in deze thesis behandeld werden, zijn enerzijds gericht op diagnostiek: *"Welke laboratoriumtests zijn aanbevolen bij vermoeden van cholelithiase?", "Welke beeldvorming is aangewezen bij vermoeden van cholelithiase?", "Welke aanvullende onderzoeken moeten uitgevoerd worden om complicaties van cholelithiasis op te sporen?",* en anderzijds gericht op therapeutische opties: *"Welke niet-medicamenteuze adviezen kunnen worden gegeven bij symptomatische, niet-gecompliceerde cholelithiasis?" en "Welke patiënten met asymptomatische galstenen dienen behandeld te worden met cholecystectomie?".* De enige richtlijn die in aanmerking kwam voor de adaptatie van de aanbevelingen was de NICE-richtlijn "*Gallstone disease: diagnosis and management.*"

Conclusie: De adaptaties die door vergelijking met de NICE-richtlijn door ons voorgesteld worden, zijn eerder beperkt. Zowel bij de diagnostische als therapeutische vragen worden de aanbevelingen voornamelijk veralgemeend en geherformuleerd tot een effectieve aanbeveling met GRADE waardering. Het expertenpanel ging in grote mate akkoord met de aangepaste aanbevelingen. Met behulp van de feedback die via het expertenpanel werd verkregen, kwamen de definitieve aanbevelingen tot stand.

Lijst van afkortingen

NICE - National Institute of Health and Clinical Excellence
AGREE II - Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
PIPOH - Professional, Intervention, Patient, Outcome, Healthcare setting
EBP - Evidence Based Practice
GRADE - Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
MRCP - Magnetic Resonance CholangioPancreatography
EUS - Endoscopic UltraSound
ERCP - Endoscopic Retrograde CholangioPancreatography
PICO - Patient, Intervention, Control, Outcome
MESH - Medical Subject Headings
RCT - Randomised Controlled Trial
AST - Alanine-Amino-Transferase
ALT - Aspartaat-Amino-Transferase
LDH - Lactaat Dehydrogenase
Gamma-GT - Gamma-Glutamyltransferase
PTT - Protrombinetijd
FOD - Federale overheidsdienst
CT - Computer Tomografie
MRI - Magnetic Resonance Imaging
GDG - Guideline Development Group
RIZIV - Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering

Voorwoord

Deze masterthesis vormt het sluitstuk van onze Master-na-Master opleiding tot huisarts. We staan hiermee aan het einde van onze opleiding, maar evengoed aan het begin van onze verdere carrière.

Graag willen we onze dankbaarheid betuigen aan allen die rechtstreeks of onrechtstreeks bijgedragen hebben aan de totstandkoming van deze thesis. In het bijzonder wensen we onze promotor Prof. Dr. Nicolas Delvaux te bedanken voor zijn hulp en expertise. Ook het expertenpanel met Dr. Mieke Deceuninck, Dr. Dietrich De Mey, Dr. Brecht Houthoofd, Dr. An Beeckman en Dr. Evelien Van Rentergem willen we bedanken. Voorts ook onze partners, dichte familie en vrienden voor hun steun.

Inhoud

Abstract **2**
Lijst van afkortingen **3**
Voorwoord **4**
Inhoud **5**
1. Inleiding **5**
2. Methodologie **7**
3. Resultaten **9**
3.1 Overzicht finale aanbevelingen 9
3.2 Klinische vragen 10
3.2.1 Klinische vraag 1 11
Aanbevelingen 11
Beoordeling van de aanbeveling uit de NICE-richtlijn 11
Finale aanbeveling 12
3.2.2 Klinische vraag 2 15
Aanbevelingen 15
Beoordeling van aanbeveling 1 uit de NICE-richtlijn 15
Finale aanbeveling 1 16
Beoordeling van aanbevelingen 2 en 3 uit de NICE-richtlijn 18
Finale aanbeveling 2 & 3 20
3.2.3 Klinische vraag 3 24
3.2.4 Klinische vraag 4 24
Aanbevelingen 24
Beoordeling van aanbeveling 1 uit de NICE-richtlijn 24
Finale aanbeveling 1 26
Beoordeling van aanbeveling 2 uit de NICE-richtlijn 27
Finale aanbeveling 2 28
3.2.5 Klinische vraag 5 29
Aanbevelingen 29
Beoordeling van aanbeveling 1 uit de NICE-richtlijn 30
Finale aanbeveling 1 31
Beoordeling van aanbeveling 2 uit de NICE-richtlijn 32
Finale aanbeveling 2 33
4. Discussie **36**
5. Conclusie **38**
6. Bronnen **40**
Appendices **43**
Appendix 1: Duodecim-richtlijn Cholelithiasis 43
Appendix 2: Klinische vragen en PIPOH-elementen 46
Appendix 3: Systematische literatuurstudie 48
Appendix 4: AGREE II toetsinstrument 50
Appendix 5: Inventaris aanbevelingen Duodecim/NICE-richtlijn 56
Appendix 6: Zoekstrategie 58
Appendix 7: Deelnemerslijst consensusprocedure en conflicterende belangenverklaringen 61

1. Inleiding

In Westerse landen heeft tussen de 13 en 22 procent van de bevolking galstenen. In België ziet elke huisarts gemiddeld 2 nieuwe patiënten met galklachten per 1000 contacten per jaar. Cholelithiase komt voornamelijk voor bij patiënten boven de leeftijd van 40 jaar [1].

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.

Cholelithiasis kan zich presenteren met of zonder duidelijke symptomen. De meeste patiënten hebben asymptomatische galstenen. Symptomen kunnen vaag en aspecifiek zijn of patiënten kunnen zich presenteren met biliaire kolieken. Een biliaire koliek kenmerkt zich als milde tot ernstige abdominale pijn in het rechter hypochondrium of epigastrisch, typisch intermittent van aard. Dit wordt veroorzaakt door een tijdelijke obstructie van de ductus choledochus. Andere symptomen die kunnen ontstaan zijn gerefereerde schouderpijn, nausea en braken. Complicaties zijn onder andere cholecystitis, cholangitis of pancreatitis. Differentiaal diagnostisch dient gedacht te worden aan peptische ulcera, gastro-oesofagale reflux, irritable bowel syndrome, appendicitis, hepatitis, acuut myocardinfarct en nefrolithiasis.

Omdat cholelithiasis zich zowel aspecifiek als specifiek kan presenteren en er een breed differentiaal diagnostisch landschap voor abdominale pijn bestaat, is het belangrijk om de beste methode te identificeren om de diagnose te stellen zodat patiënten ook de gepaste behandeling kunnen krijgen. Er is ook onzekerheid over de beste manier om cholelithiasis te behandelen. Er bestaan heel wat endoscopische, chirurgische en medicamenteuze behandelopties, maar het is eerder onduidelijk op welke manier bepaalde patiënten het best behandeld worden.

De adaptatie van een Duodecim-richtlijn[1] naar de Belgische zorgcontext vormt het doel van deze Masterthesis. Het is een theoretisch werkstuk dat erg focust op de praktijk. Daarom is het ook zo zinvol en waardevol hier een Masterthesis aan te kunnen koppelen. Als pas afgestudeerde artsen vallen we heel snel en vaak terug op richtlijnen om ons werk in de praktijk op een wetenschappelijk onderbouwde manier te kunnen uitvoeren.

[1] Duodecim is de Finse artsenvereniging die internationaal geaccrediteerde “EBM Guidelines” ontwikkelde, dewelke via het platform van EBPraticenet en Cebam gratis ter beschikking werden gesteld voor alle Belgische zorgverleners. Tijdens het verloop van onze Masterthesis werd de samenwerking tussen Duodecim en EBPracticenet echter stopgezet omwille van het verlopen van de accreditatie.

2. Methodologie

De redactie van EBPracticenet selecteerde Duodecim-richtlijnen voor herziening, gebaseerd op een beoordeling van de inhoud en consistentie van de aanbeveling met de toepasbaarheid in de Belgische context. In deze thesis gaat het om de richtlijn “Cholelithiasis”. Deze oorspronkelijke Duodecim-richtlijn kan teruggevonden worden in Appendix 1.

Om de herziening van de richtlijn volgens een vast stramien te laten verlopen werd een handleiding voorzien, waarin nauwkeurig de te volgen stappen werden uitgeschreven. Deze handleiding is gebaseerd op de “ADAPTE Manual and Resource Kit” [2]. Verschillende fases, de screenings-, adaptatie- en implementatiefase, worden hierbij stapsgewijs doorlopen. Een ‘matrix’ met de verschillende stappen van het proces vormde de basis van dit werkstuk. Deze werd systematisch aangevuld, waardoor zo gewenst alle stappen gereconstrueerd kunnen worden.

De screeningsfase bestond enerzijds uit het opstellen van een aantal klinische vragen (zie Appendix 2) die men in de vernieuwde richtlijn graag wilde beantwoorden. Anderzijds werden aan de hand van een systematisch literatuuronderzoek verschillende richtlijnen verzameld met belangrijke internationale aanbevelingen, aangevuld met relevante Belgische aanbevelingen en recente wetenschappelijke studies. Voor een gedetailleerd overzicht van het literatuuronderzoek wordt verwezen naar Appendix 3. De geselecteerde richtlijnen werden aan een nauwgezet beoordelingsproces onderworpen om na te gaan of de geïncludeerde richtlijnen voldoende kwalitatief en up-to-date waren om mee verder te gaan. Het AGREE-II beoordelingsinstrument dat hiervoor gebruikt werd, kan teruggevonden worden in Appendix 4. Op basis van deze evaluatie kon enkel de NICE-richtlijn rond “*Gallstone disease: diagnosis and management”* weerhouden worden voor verder gebruik [3].

Voor het ontwikkelen van de eerste versie van de geadapteerde richtlijn werd vertrokken vanuit de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn. Deze aanbevelingen werden vergeleken met de weerhouden aanbevelingen uit de NICE-richtlijn. Een overzicht van deze vergelijking is te vinden in Appendix 5. Wanneer de aanbevelingen nagenoeg overeenkwamen, dienden er geen aanpassingen te gebeuren. Indien er echter noemenswaardige verschillen tussen beide kernboodschappen bestonden, werd gekozen voor een adaptatie van de aanbeveling.

De adaptatiefase is gebaseerd op het ADAPTE Framework [2]. Dit is een internationaal aanvaard instrument dat gebruikt wordt om bestaande richtlijnen en/of aanbevelingen te adapteren naar een andere context. Bij elke aanbeveling werd tevens de GRADE-methodologie toegepast. Deze methodologie laat toe om op een overzichtelijke wijze de kwaliteit van het onderliggende bewijs en de sterkte van de aanbeveling te beoordelen en te beschrijven, resulterend in een letter-cijfer combinatie.

De geadapteerde richtlijn werd ten slotte ter beoordeling voorgelegd aan een groep van experten in een consensusprocedure. De opmerkingen van deze groep werden afzonderlijk behandeld en waar nodig werden er aanpassingen in de tekst aangebracht. In Appendix 7 wordt weergegeven wie deelnam aan de consensusprocedure. Zo kwamen de definitieve, geadapteerde aanbevelingen tot stand.

3. Resultaten

3.1 Overzicht finale aanbevelingen

Bij vermoeden van symptomatische cholelithiase wordt in de eerste lijn aanbevolen leverfunctietesten uit te voeren. - GRADE 1C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Bij vermoeden van symptomatische cholelithiase wordt in de eerste lijn aanbevolen om echografie aan te vragen. - GRADE 1C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Overweeg MRCP bij vermoeden van choledocholithiase (afwijkende levertesten en/of gedilateerde galwegen op echografie) wanneer op echografie geen galwegstenen gevonden werden. - GRADE 2B

Sterkte van de aanbeveling: 2 (zwakke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: B (matig niveau van bewijskracht)

Overweeg EUS bij vermoeden van choledocholithiase wanneer MRCP geen diagnose kan stellen. - GRADE 2C

Sterkte van de aanbeveling: 2 (zwakke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Bied patiënten met symptomatische galstenen een laparoscopische cholecystectomie aan. - GRADE 1C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Voeding die pijnklachten uitlokt, dient vermeden te worden in afwachting van heelkundige behandeling. - GRADE 1C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Asymptomatische galstenen, teruggevonden bij patiënten met een normale galblaas en galwegen, behoeven geen behandeling. - GRADE 1C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Bied patiënten met symptomatische en asymptomatische galwegstenen ERCP en laparoscopische cholecystectomie aan. - GRADE 1C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

3.2 Klinische vragen

Na het doornemen van de huidige Duodecim-richtlijn “Cholelithiasis” werden vijf relevante klinische vragen opgesteld om op die manier vergelijking met andere richtlijnen te faciliteren. De corresponderende PIPOH-elementen van onderstaande klinische vragen kunnen teruggevonden worden in Appendix 2.

- Klinische vraag 1: Welke laboratoriumtests zijn aanbevolen bij vermoeden van cholelithiase?
- Klinische vraag 2: Welke beeldvorming is aangewezen bij vermoeden van cholelithiase?
- Klinische vraag 3: Welke aanvullende onderzoeken moeten uitgevoerd worden om complicaties van cholelithiasis op te sporen?
- Klinische vraag 4: Welke niet-medicamenteuze adviezen kunnen worden gegeven bij symptomatische niet-gecompliceerde cholelithiasis?
- Klinische vraag 5: Welke patiënten met asymptomatische galstenen dienen behandeld te worden met cholecystectomie?

De uitwerking van de klinische vragen werd verdeeld. Sophia nam diagnostische vragen 1, 2 en 3 voor haar rekening. Celine behandelde de therapeutische vragen 4 en 5.

Hieronder volgt per klinische vraag een overzicht van de manier waarop de finale aanbeveling tot stand is gekomen.

Ten eerste werden de samenhang, courantheid en toepasbaarheid van de aanbevelingen van de NICE-richtlijn beoordeeld.

Elke aanbeveling uit de geselecteerde richtlijn die een antwoord bood op de klinische vragen, werd afzonderlijk beoordeeld naar samenhang of consistentie. Hierbij werd vooral gekeken of de formulering van de aanbeveling strookte met het onderliggend bewijs en of de auteurs van de richtlijn het onderliggend bewijs correct geïnterpreteerd en samengevat hadden. Daarnaast werd elke aanbeveling uit de geselecteerde richtlijn beoordeeld naar courantheid, rekening houdend met recente literatuur. Voor elke onderzoeksvraag werd een aparte literatuurstudie uitgevoerd om de meest recente evidentie te includeren. Tenslotte werd de lokale toepasbaarheid binnen de Belgische zorgcontext eveneens nagekeken en beoordeeld.

Als volgende stap werden voor elke klinische vraag de aanbevelingen en hun onderbouwing geanalyseerd. Hierbij werden de verschillen in de aanbevelingen tussen de geselecteerde NICE-richtlijn en de Duodecim-richtlijn bekeken en op basis hiervan werd al dan niet gekozen voor adaptatie van de aanbeveling. De toelichting en onderbouwing van het bewijs voor het adopteren dan wel adapteren van de aanbeveling worden weergegeven.

Er wordt gemotiveerd hoe aan de hand van de GRADE-methodologie tot een bepaalde kwaliteit van bewijs en sterkte van aanbeveling gekomen werd.
Tenslotte volgt een toelichting van het resultaat van de consensusprocedure en welke invloed deze had op de finale aanbeveling.

3.2.1 Klinische vraag 1

Welke laboratoriumtests zijn aanbevolen bij vermoeden van cholelithiase?

Aanbevelingen

Uit de Duodecim-richtlijn:

> *Increased levels of ALT, ALP and bilirubin associated with an attack of pain is suggestive of bile duct stones.*

Uit de NICE-richtlijn:

> *Offer liver function tests and ultrasound to people with suspected gallstone disease.*

Beoordeling van de aanbeveling uit de NICE-richtlijn

Aanbeveling NICE: *Offer liver function tests and ultrasound to people with suspected gallstone disease.*

Samenhang

Nazicht zoekstrategie

Er werd een systematische zoekopdracht uitgevoerd in verschillende databanken (Medline, Cochrane, Embase) voor de klinische vraag: *"What is the most accurate strategy for diagnosing gallstone disease in adults suspected of the condition?"*. De periode waarin informatie gezocht werd (telkens tot februari 2014) werd vermeld, de volledige zoekstrategie met inbegrip van de verschillende Mesh-termen staat beschreven. Er bestaat tevens een review protocol per klinische vraag. PICO elementen staan weergegeven, net als inclusie- en exclusiecriteria duidelijk vermeld staan en correct zijn. Enkel RCT's, cohort studies en cross-sectioneel onderzoek werden weerhouden.

Evaluatie samenhang van de geselecteerde evidence

Per studie werd een uitgebreide *evidence* tabel of zogenaamde 'summary of findings tabel' gemaakt. Slechts 3 studies leveren informatie omtrent prognostische factoren voor choledocholithiase. De evidentie rond leverfunctietests kon niet in een meta-analyse gepoold worden, gezien elke studie een andere set aan prognostische factoren bestudeerde. Het GRADE framework werd gebruikt om de kwaliteit van evidentie te beoordelen. De kwaliteit van het bewijs van de 3 studies (1 van matige kwaliteit, 2 van zeer lage kwaliteit) werd vermeld. Er is dus consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe deze wordt samengevat door het panel.

Evaluatie interpretatie geselecteerde evidence

De drie studies vonden leverfunctietesten klinisch relevant voor de diagnose van galwegstenen zodat het panel besloot dat er voldoende evidentie was om leverfunctietests aan te bevelen ter identificatie van choledocholithiase. Er wordt niet vermeld dat elke studie een andere leverfunctietest als significante voorspeller van ziekte rapporteert. Het lijkt dus

moeilijk te zeggen welke testen er specifiek dienen te gebeuren. Hoewel het bewijs eerder van matige/zeer lage kwaliteit is, besluit het panel om toch een sterke aanbeveling te geven. De redenen hiervoor worden duidelijk aangegeven, dus is er wel consistentie tussen de interpretatie van de geselecteerde evidentie en de aanbeveling.

Courantheid

Belangrijke evidentie (tot en met augustus 2018) werd geciteerd in de richtlijn en samengevat in *evidence* tabellen (terug te vinden in Appendix G van de NICE-richtlijn). In 2018 werd er gezocht naar nieuwe evidentie ter herziening van de NICE-richtlijn. Er werd een proces toegepast om na te gaan of de richtlijn nog up-to-date was. Na evaluatie van de nieuwe evidentie omtrent diagnostiek voor galstenen werd er besloten om geen aanpassingen aan de richtlijn te doen.
Er werd een eigen literatuurstudie uitgevoerd waarbij Pubmed en Cochrane doorzocht werden. Er werden geen nieuwe RCT's, systematische reviews of meta-analyses gevonden in de periode van 01/09/2018 t.e.m. 10/08/2022 omtrent laboratoriumonderzoek bij diagnose van cholelithiasis. Voor een gedetailleerd overzicht van deze zoekopdracht zie Appendix 6.

Toepasbaarheid

Laboratoriumonderzoek is gemakkelijk toegankelijk in de eerste lijn en leverfunctietests zijn terugbetaald. Een bloedonderzoek als eerstelijns onderzoek lijkt zeker aanvaardbaar voor patiënten.

Finale aanbeveling

Bij vermoeden van symptomatische cholelithiase wordt in de eerste lijn aanbevolen leverfunctietesten uit te voeren. - GRADE 1 C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Toelichting tot de aanbeveling

Leverfunctieonderzoek is bloedonderzoek naar de verschillende functies van de lever. AST en ALT zijn twee intracellulaire enzymen die vooral voorkomen in levercellen. Ze stijgen bij levercelnecrose (zoals het geval is bij galwegobstructie met secundaire levercelbeschadiging), echter een stijging kan ook optreden bij necrose van andere cellen, bijvoorbeeld spiercellen. LDH is ook een enzym dat in levercellen voorkomt, echter de bepaling van het totale LDH is weinig specifiek.

Gamma-GT is een transfer enzyme dat vooral voorkomt in de epitheelcellen van de galwegen. Deze waarde heeft een hoge, maar niet volledige, lever- en galwegspecificiteit. De klinische betekenis is dezelfde als die van het alkalische fosfatase, maar het enzym is gevoeliger en specifieker. Gamma-GT kan stijgen bij alle lever- en galwegaandoeningen, maar de stijging is veel sterker uitgesproken bij obstructieve dan bij hepatocellulaire pathologie.
Bilirubine ontstaat bij de afbraak van hemoglobine in het reticulo-endotheliaal stelsel (lever, milt, beenmerg). Bilirubine wordt, gebonden aan albumine, naar de lever getransporteerd. De hepatocyten conjugeren bilirubine tot bilirubinediglucuronide, dat veel beter oplosbaar is dan de ongeconjugeerde bilirubine. De geconjugeerde bilirubine wordt via de gal uitgescheiden in

de darm, waar bilirubine door de darmflora omgezet wordt tot diverse bilinogenen, die de stoelgang kleuren. Een kleine hoeveelheid bilinogenen wordt gereabsorbeerd in het bloed. Het grootste gedeelte hiervan volgt een enterohepatische cyclus. Een klein deel komt in de algemene circulatie en wordt in de urine uitgescheiden. De concentratie van direct en indirect bilirubine zal verstoord worden door cholestase bij galweglijden. Vooral de excretie van direct bilirubine is gestoord, waardoor vooral directe hyperbilirubinemie optreedt.

Albumine is het belangrijkste serumeiwit en wordt gesynthetiseerd door de lever. Wanneer het gedaald is, kan dit passen bij een gedaalde synthese bij leverinsufficiëntie, vooral te wijten aan levercirrose. Het zal niet dalen bij cholelithiase.
De PTT of stollingstijd kan ook gezien worden als een test die de functie van de lever weerspiegelt. De lever produceert namelijk stollingsfactoren, nodig voor de bloedstolling. Een verlengde PTT kan betekenen dat de lever te weinig stollingsfactoren produceert en dat kan wijzen op een verminderde functie van de lever. De stollingstijd zal echter bij cholelithiase niet meteen verstoord zijn.

Basis van de aanbeveling

Inhoud en kwaliteit van het bewijs

In de NICE-richtlijn wordt aanbevolen om bij patiënten met vermoeden van galstenen leverfunctietesten aan te bieden. Dit is een sterke aanbeveling. Het panel baseerde hun beslissing voornamelijk op de resultaten van de prospectieve cohort studie van Shiozawa et al. [4]. In deze studie was de effectgrootte hoog gezien de lage betrouwbaarheidsintervallen en de grote steekproef. Het is echter onduidelijk of de onderzoekers voldoende geblindeerd waren waardoor een reëel risico op bias bestaat. Naast deze studie van matige kwaliteit waren er nog twee retrospectieve cohort studies (Barr et al. [5] en Alponat et al. [6]) van zeer lage kwaliteit die prognostische factoren bestudeerden. De resultaten van de 3 studies konden niet gepoold worden. Elk van deze studies vermeldt andere significante voorspellers voor ziekte (cfr. volgende alinea). Een antwoord op de vraag welke specifieke laboratoriumtests dienen te gebeuren, kan dus niet gevonden worden.

De studie van Shiozawa beschrijft een sensitiviteit van 98% en een specificiteit van 95%. Deze waarden zijn in hun model van toepassing voor het voorspellen van galwegstenen wanneer één of meer van de volgende vier factoren aanwezig zijn: stijging van alkalische fosfatase, amylase, totaal bilirubine of een dilatatie van de hoofdgalweg > 8mm [4]. Het model van Barr daarentegen meet gamma-GT, amylase en de diameter van de hoofdgalweg. De waarden worden in een vergelijking geplaatst en wanneer de uitkomst ≥ 0 is, worden galwegstenen vermoed, dit met een sensitiviteit van 87% en een specificiteit van 71% [5]. Bij de studie van Alponat ten slotte werden AST, de diameter van de hoofdgalweg en aanwezigheid van cholangitis als predictieve factoren bekeken. De Odds Ratio's voor deze factoren waren respectievelijk 2,9, 2,9 en 5,3 [6].

Het panel van NICE besloot dat deze tests als eerstelijns aanpak (samen met echografie) aangeraden dienen te worden, mede gezien de wijdverspreidheid en het lage risico voor de patiënt. De NICE-richtlijn maakt in een appendix zelf een GRADE beoordeling op per studie en per klinische vraag naar studiedesign, risico op bias, indirectheid, inconsistentie en imprecisie.

Gezien het gaat om observationele studies en gezien de (belangrijkste) studie van Shiowaza et al. een bestaand risico op bias heeft, werd besloten tot een laag niveau van bewijskracht [4].

Beoordeling van de aanbeveling

Kosten

De kosteneffectiviteit van het bepalen van leverfunctietesten werd niet specifiek nagegaan in de NICE-richtlijn. De kostprijs voor het uitvoeren van de testen AST, ALT, gamma-GT, alkalisch fosfatase en bilirubine (totaal, direct en indirect) samen bedraagt 21,50 euro, wat in België volledig wordt terugbetaald door de mutualiteit.[2]

Balans tussen voor- en nadelen

Leverfunctietesten kunnen via een normale bloedafname bepaald worden. Dit houdt een laag risico voor de patiënt in. Het kan voor de patiënt wat ongemak geven, er kan een hematoom ontstaan of de patiënt kan een vagale reactie krijgen. Dit lijkt echter niet op te wegen tegen de pijn of de complicaties die kunnen optreden door de aandoening zelf. De voordelen overtreffen dus de nadelen.

Waarden en voorkeuren

Het lijkt geen probleem dat patiënten een bloedafname dienen te ondergaan om cholelithiasis te kunnen diagnosticeren. Angst voor naalden, jonge leeftijd of moeilijk aan te prikken venen kunnen belemmerende factoren zijn.

Toepasbaarheid

Er zijn geen problemen naar toepasbaarheid van de aanbeveling in de Belgische zorgcontext. Laboratoriumonderzoek van het bloed kan snel en in elke huisartsenpraktijk gebeuren, de resultaten zijn enkele uren later reeds bekend.

Vergelijking met oorspronkelijke Duodecim-richtlijn

De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn wordt aangepast. De aanbeveling wordt inhoudelijk weinig gewijzigd, maar de beschrijving wordt omgezet in een effectieve aanbeveling waarbij voor de algemene term leverfunctietesten wordt gekozen gezien de studies geen duidelijke preferentiële tests naar voor schuiven.

Consensusprocedure

De aanbeveling werd voorgelegd aan de groep van experten (zie Appendix 7). Zij brachten een belangrijke nuance aan, namelijk dat het woord ‘symptomatisch’ ontbrak. Een terrechte bedenking, aangezien bij asymptomatische cholelithiase geen verder onderzoek noodzakelijk is. Er werd dan ook besloten om het woord ‘symptomatisch’ toe te voegen aan de aanbeveling.

[2] Deze informatie werd verkregen bij Labo Medina Aalter.

3.2.2 Klinische vraag 2

Welke beeldvorming is aangewezen bij vermoeden van cholelithiase?

Aanbevelingen

Uit de Duodecim-richtlijn:

> *Ultrasonography is the investigation of choice for the diagnosis of both uncomplicated and complicated cases.*
>
> *Investigations in specialized care*
>
> - *o MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography) is performed if bile duct stones are suspected.*
> - *o ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) may be used both for the diagnosis and extraction of common bile duct stones.*

Uit de NICE-richtlijn:

Als antwoord op deze klinische vraag konden drie aanbevelingen uit de NICE-richtlijn weerhouden worden.

1. *Offer liver function tests and <u>ultrasound</u> to people with suspected gallstone disease.*

2. *Consider magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) if ultrasound has not detected common bile duct stones but the: bile duct is dilated and/or liver function test results are abnormal.*

3. *Consider endoscopic ultrasound (EUS) if MRCP does not allow a diagnosis to be made.*

Beoordeling van aanbeveling 1 uit de NICE-richtlijn

<u>Aanbeveling 1 NICE:</u> *Offer liver function tests and <u>ultrasound</u> to people with suspected gallstone disease.*

Samenhang

<u>Nazicht zoekstrategie</u>

Er werd een systematische zoekopdracht uitgevoerd in verschillende databanken (Medline, Cochrane, Embase) voor de klinische vraag: *"What is the most accurate strategy for diagnosing gallstone disease in adults suspected of the condition?"*. De periode waarin informatie gezocht werd (telkens tot februari 2014) werd vermeld, de volledige zoekstrategie met inbegrip van de verschillende Mesh-termen staat beschreven. Er bestaat tevens een review protocol per klinische vraag. PICO elementen staan weergegeven, net als inclusie- en exclusiecriteria duidelijk vermeld staan en correct zijn. Enkel RCT's, cohortstudies en cross-sectioneel onderzoek werden weerhouden.

<u>Evaluatie samenhang van de geselecteerde evidence</u>

Per studie werd een uitgebreide *evidence* tabel of zogenaamde 'summary of findings tabel' gemaakt. Waar mogelijk werd de data gepoold in een meta-analyse. Het GRADE framework werd gebruikt om de kwaliteit van evidentie te beoordelen. De kwaliteit van het bewijs van de

verschillende studies werd vermeld. Er was één studie van zeer lage kwaliteit omtrent echografie bij galblaasstenen, er waren vijf studies van lage kwaliteit over echografie bij galwegstenen en drie studies van zeer lage kwaliteit met evidentie rond echografie bij cholecystitis. Er is consistentie tussen de geselecteerde evidentie in de studies rond echografie en hoe deze worden samengevat door het panel.

Evaluatie interpretatie geselecteerde evidence

De consistentie tussen de samenvatting van de evidentie en de aanbeveling is niet optimaal, de aanbeveling is eerder gebaseerd op consensus. Het is wel duidelijk hoe het panel de evidentie gebruikt heeft om tot de aanbeveling te komen. Er wordt duidelijk beargumenteerd waarom echografie als eerstelijns aanpak (naast leverfunctietests) wordt aangeraden om galstenen te diagnosticeren, namelijk wegens de accuraatheid, de wijdverspreide toepassing en de lage kost voor de patiënt.

Courantheid

Belangrijke evidentie (tot en met augustus 2018) werd geciteerd in de richtlijn en samengevat in *evidence* tabellen (terug te vinden in Appendix G van de NICE-richtlijn). In 2018 werd er gezocht naar nieuwe evidentie ter herziening van de NICE-richtlijn. Er werd een proces toegepast om na te gaan of de richtlijn nog up-to-date was. Na evaluatie van de nieuwe evidentie omtrent diagnostiek voor galstenen werd er besloten om geen aanpassingen aan de richtlijn te doen.
Er werd een eigen literatuurstudie uitgevoerd waarbij Pubmed en Cochrane doorzocht werden in de periode van 01/09/2018 t.e.m. 10/08/2022. 7 resultaten werden gevonden omtrent beeldvorming bij de diagnose van cholelithiasis. Geen enkele van deze studies bestudeert echter de waarde van echografie, zodat deze resultaten geen invloed zullen hebben op de aanbeveling. Voor een gedetailleerd overzicht van deze zoekopdracht zie Appendix 6.

Toepasbaarheid

Echografie is eveneens gemakkelijk toegankelijk in de eerste lijn. Er kan verwezen worden naar zowel privé radiologen als radiologen in het ziekenhuis. Echografie geeft geen nevenwerkingen, geen stralingsbelasting en is dus veilig voor de patiënt. In het weekend kan echografie soms moeilijker beschikbaar zijn wanneer de radioloog van wacht zich niet in het ziekenhuis bevindt.

Finale aanbeveling 1

Bij vermoeden van symptomatische cholelithiase wordt in de eerste lijn aanbevolen om echografie aan te vragen. - GRADE 1C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Toelichting tot de aanbeveling

Een echografie van het abdomen wordt gebruikt om de buikorganen te visualiseren. De lever, milt, pancreas, galblaas, nieren en blaas worden onderzocht door gebruik te maken van geluidsgolven. Idealiter gebeurt het onderzoek nuchter. Vooral kalkhoudende stenen zullen zichtbaar zijn op echografie.

Basis van de aanbeveling

Inhoud en kwaliteit van het bewijs

In de NICE-richtlijn wordt echografie, naast leverfunctietesten, aanbevolen bij patiënten met vermoeden van galstenen. Dit is een sterke aanbeveling. Het panel baseert zich hierbij op een aantal studies.

Ahmed et al. publiceerden een prospectieve cohort studie van zeer lage kwaliteit die stelt dat echografie nuttig is om galblaasstenen te detecteren, maar niet om ze uit te sluiten [7]. Deze studie is onderhevig aan enkele downgraders. Zo is er een risico op bias aangezien inclusie- en exclusiecriteria niet beschreven staan. De populatie werd onvoldoende gedefinieerd en het is onduidelijk of de onderzoekers geblindeerd werden bij de interpretatie van de onderzoeksresultaten. Ook de directheid van de studie kan in twijfel getrokken worden aangezien het onduidelijk is of de geselecteerde populatie voldoende geschikt was om de vooropgestelde onderzoeksvraag te beantwoorden. Tenslotte is er ook sprake van imprecisie gezien 1 van de betrouwbaarheidsintervallen een ondergrens had onder 0,50. Het NICE panel vond de resultaten van deze studie niet betrouwbaar, uit hun eigen ervaringen vonden ze dat echografie zowel sensitief als specifiek is.

Voor galwegstenen waren er vijf studies (Jovanovic et al., Regan et al., Rickes et al., Sugiyama et al., Sugiyama et al.) van lage kwaliteit met voldoende hoge specificiteit en sensitiviteit waarbij echografie als goede test beschouwd wordt [8–12]. De resultaten van deze prospectieve cohort studies werden gepoold. Sensitiviteits- en specificiteitswaarden komen dan respectievelijk op 70% en 88%. Ook in deze studies is er echter een bestaand risico op bias. Selectiebias is mogelijk aangezien de manier waarop patiënten geselecteerd werden onduidelijk was. In de meeste van deze studies werd niet aangegeven of de onderzoekers geblindeerd waren en er waren verschillende exclusiecriteria in de studies. Ook is er sprake van inconsistentie aangezien er een grote variatie in schatting van sensitiviteit en specificiteit bestaat tussen de individuele studies. Het NICE panel was wel akkoord met de bevindingen, ze besloten dat echografie klinisch relevant is voor de diagnose van galwegstenen.

Tenslotte waren er drie studies (De Vargas et al., Hakansson et al., Park et al.) van zeer lage kwaliteit die evidentie rond echografie voor de diagnose van cholecystitis beschrijven (voldoende hoge sensitiviteit en specificiteit, echter de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval voor sensitiviteit is minder dan 0,50) [13–15]. De gepoolde sensitiviteit bedraagt 71%, de specificiteit 88%. In de studie van Hakansson werd de helft van de geschikte patiënten geëxcludeerd omdat ze zich presenteerden buiten de kantooruren waardoor er een potentieel risico op selectiebias bestaat [14]. In de studie van Park was het dan weer onduidelijk hoe de deelnemers geselecteerd werden [15]. De geschatte effecten van de drie studies variëren sterk waardoor er ook sprake is van inconsistentie. De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval voor sensitiviteit was onder 0,50 waardoor er ook sprake is van imprecisie. Ook in de studie van De Vargas zijn gelijkaardige downgraders te vinden [13]. Het NICE panel vond dat hier lagere sensitiviteitswaarden voor de test geaccepteerd konden worden gezien het zeer lage risico en het routine gebruik van echografie. Daarnaast vermelden ze dat de geïncludeerde studies voor meta-analyse slechts kleine steekproeven hadden waardoor de brede betrouwbaarheidsintervallen eerder door een tekort aan statistische power dan aan een gebrek aan sensitiviteit zouden kunnen worden toegeschreven.

Ook de FOD Volksgezondheid stelt dat echografie geïndiceerd is als basisonderzoek bij de diagnose van galblaasstenen (graad van aanbeveling B, gebaseerd op gedegen experimentele of observationele studies) [16]. Lithiase van de ductus choledochus kan echter niet altijd worden uitgesloten.

Gezien het ook hier gaat om observationele studies met telkens aanwezigheid van één of enkele downgraders werd beslist tot een laag niveau van bewijskracht.

Beoordeling van de aanbeveling

Kosten

Het honorarium voor een basischografie door een radioloog bedraagt 24,14 euro waarvan 21,66 euro terugbetaald wordt. Patiënten met een verhoogde tegemoetkoming krijgen het volledige bedrag terugbetaald en dienen dus geen remgeld te betalen.[3]

Balans tussen voor- en nadelen

Echografie geeft geen nevenwerkingen, geen stralingsbelasting en is dus veilig voor de patiënt. Er lijken weinig nadelen verbonden te zijn aan dit onderzoek. Sensitiviteit en specificiteit zijn afhankelijk van het type galstenen dat men wenst te onderzoeken. De voordelen indien echografie een diagnose kan stellen, overtreffen duidelijk de nadelen.

Waarden en voorkeuren

Zoals beschreven geeft echografie geen nevenwerkingen, noch stralingsbelasting. Eventueel kan het verplaatsen naar een radioloog als een belemmering aanzien worden door patiënten. Andere moeilijkheden zijn factoren die de interpretatie van de echografie bemoeilijken, zoals obesitas.

Toepasbaarheid

Echografie is gemakkelijk toegankelijk en wijdverspreid in België, zowel bij privé radiologen als bij radiologen in het ziekenhuis. Een echografie kan in de eerste lijn snel verkregen worden en radiologen zijn hiervoor degelijk opgeleid. Op de spoedgevallendienst in het weekend kan de toegankelijkheid tot echografie beperkter zijn door afwezigheid van de radioloog van wacht in het ziekenhuis.

Vergelijking met oorspronkelijke Duodecim-richtlijn

De inhoud van de aanbeveling wordt niet gewijzigd, er wordt echter gekozen voor een andere formulering zodat er een duidelijke aanbeveling bestaat.

Consensusprocedure

Ook deze aanbeveling werd voorgelegd aan de groep van experten (zie Appendix 7). Dezelfde nuance als bij het aanbevelen van leverfunctietesten dient gesteld te worden. Zodoende werd het woord ‘symptomatisch’ toegevoegd aan de aanbeveling. Asymptomatische cholelithiase noodzaakt namelijk geen verder onderzoek.

Beoordeling van aanbevelingen 2 en 3 uit de NICE-richtlijn

Aanbevelingen 2 & 3 NICE:

[3] Deze informatie werd verkregen via de site van het RIZIV (NomenSoft).

- *Consider magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) if ultrasound has not detected common bile duct stones but the: bile duct is dilated and/or liver function test results are abnormal.*
- *Consider endoscopic ultrasound (EUS) if MRCP does not allow a diagnosis to be made.*

Samenhang

Nazicht zoekstrategie

Er werd een systematische zoekopdracht uitgevoerd in verschillende databanken (Medline, Cochrane, Embase) voor de klinische vraag: *"What is the most accurate strategy for diagnosing gallstone disease in adults suspected of the condition?"*. De periode waarin informatie gezocht werd (telkens tot februari 2014) werd vermeld, de volledige zoekstrategie met inbegrip van de verschillende Mesh-termen staat beschreven. Er bestaat tevens een review protocol per klinische vraag. PICO elementen staan weergegeven, net als inclusie- en exclusiecriteria duidelijk vermeld staan en correct zijn. Enkel RCT's, cohort studies en cross-sectioneel onderzoek werden weerhouden.

Evaluatie samenhang van de geselecteerde evidence

Per studie werd een uitgebreide *evidence* tabel of zogenaamde 'summary of findings tabel' gemaakt. Waar mogelijk werd de data gepoold in een meta-analyse. Het GRADE framework werd gebruikt om de kwaliteit van evidentie te beoordelen. De kwaliteit van het bewijs van de verschillende studies werd vermeld. Andere beeldvormingstechnieken (CT, cholescintigrafie, CT cholangiografie, EUS, MRCP, MRI) werden naar evidentie geëvalueerd en besproken. Er waren acht studies van matige kwaliteit over MRCP bij de diagnose van galwegstenen. Voor het gebruik van EUS bij galwegstenen waren er drie studies van lage kwaliteit. Ook hier is er dus consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe deze wordt samengevat en geïnterpreteerd door het panel.

Evaluatie interpretatie geselecteerde evidence

Er wordt duidelijk geformuleerd waarom het panel MRCP verkiest als tweedelijns- en EUS als derdelijns diagnostisch onderzoek voor cholelithiase. Het is dus duidelijk hoe de evidentie gebruikt werd om tot de aanbeveling te komen. Ook hier speelt consensus een belangrijke rol, vooral bij het bepalen in welke volgorde de onderzoeken moeten worden aanbevolen.

Courantheid

Belangrijke evidentie (tot en met augustus 2018) werd geciteerd in de richtlijn en samengevat in *evidence* tabellen (terug te vinden in Appendix G van de NICE-richtlijn). In 2018 werd er gezocht naar nieuwe evidentie ter herziening van de NICE-richtlijn. Er werd een proces toegepast om na te gaan of de richtlijn nog up-to-date was. Na evaluatie van de nieuwe evidentie omtrent diagnostiek voor galstenen werd er besloten om geen aanpassingen aan de richtlijn te doen.

Er werd een eigen literatuurstudie uitgevoerd waarbij Pubmed en Cochrane doorzocht werden in de periode van 01/09/2018 t.e.m. 10/08/2022. 7 resultaten werden gevonden omtrent beeldvorming bij de diagnose van cholelithiasis. Slechts 1 studie bevat bruikbare evidentie. Het betreft de studie van Suzuki et al. waarbij 50 patiënten met vermoeden van galwegstenen, die niet gezien werden op een initiële CT scan, bestudeerd werden [17]. EUS toonde een sensitiviteit van 100% en specificiteit van 88,2%. MRCP respectievelijk 33,3% en 84,6%. EUS

lijkt dus superieur tov MRCP. Dit werd echter ook reeds door het NICE panel gesteld, maar omwille van andere redenen verkoos men in de richtlijn toch MRCP als tweedelijns onderzoek en EUS als derdelijns onderzoek. De resultaten van deze studie zullen de aanbevelingen bijgevolg weinig veranderen. Voor een gedetailleerd overzicht van deze zoekopdracht zie Appendix 6.

Toepasbaarheid

De redenen van het panel om MRCP als tweedelijns onderzoek en EUS als derdelijns onderzoek te verkiezen lijken ook in de Belgische zorgcontext gegrond te zijn. De enige problematiek die zich misschien stelt, is dat de wachttijden voor MRCP kunnen oplopen.

Finale aanbeveling 2 & 3

Overweeg MRCP bij vermoeden van choledocholithiase (afwijkende levertesten en/of gedilateerde galwegen op echografie) wanneer op echografie geen galwegstenen gevonden werden. - GRADE 2B

Sterkte van de aanbeveling: 2 (zwakke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: B (matig niveau van bewijskracht)

Overweeg EUS bij vermoeden van choledocholithiase wanneer MRCP geen diagnose kan stellen. - GRADE 2C

Sterkte van de aanbeveling: 2 (zwakke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Toelichting tot de aanbeveling

Bij MRCP worden de galwegen in beeld gebracht door middel van een sterk magnetisch veld en radiogolven. Een computer vormt uit deze signalen een beeld van het lichaam. Hierdoor kunnen afwijkingen of stenen in galblaas en galwegen gevisualiseerd worden. Er worden dus geen röntgenstralen gebruikt. Het onderzoek dient nuchter te gebeuren. De magnetische straling kan een geïmplanteerd medisch apparaat ontregelen. Metalen voorwerpen of metaalsplinters in het lichaam kunnen zich verplaatsen en zo schade aanrichten.

Een echo-endoscopie is een gastroscopie die wordt uitgevoerd met een speciale endoscoop. Met behulp van dit toestel met minicamera en echoprobe worden de maag, galwegen en pancreas beter in beeld gebracht. Het onderzoek dient nuchter te gebeuren, het vereist een lichte sedatie en gebeurt daarom via een daghospitalisatie.

Basis van de aanbeveling

<u>Inhoud en kwaliteit van het bewijs</u>

In de NICE-richtlijn wordt aangeraden om MRCP onderzoek te overwegen indien echografie geen galwegstenen in het licht kon stellen, maar de echografie wel gedilateerde galwegen toonden of leverfunctietesten afwijkend waren. Daarnaast bevelen ze aan om EUS te overwegen als MRCP geen diagnose kan stellen. Dit zijn zwakke aanbevelingen.

Er waren acht studies (Chan et al., Regan et al., Soto et al., Griffin et al., Kondo et al., Stiris et al., Sugiyama et al., Holzknecht et al.) van matige kwaliteit over MRCP bij de diagnose van galwegstenen [9,12,18–23]. De meta-analyse die werd uitgevoerd toonde voldoende robuuste sensitiviteit en specificiteit, respectievelijk 83% en 90%. Het betreft prospectieve cohorte studies met potentiële selectiebias gezien de methoden voor patiëntenselectie onduidelijk waren. Daarnaast werd in de meeste studies niet duidelijk gemaakt of de onderzoekers geblindeerd werden en werden er verschillende exclusiecriteria gehanteerd. Het NICE panel vond dat MRCP als klinisch bruikbaar kon worden gezien en daarom aanbevolen dient te worden.

Voor het gebruik van EUS bij galwegstenen waren er drie studies (Kondo et al., Polkowski et al., Sugiyama et al.) van lage kwaliteit waarbij de meta-analyse zeer hoge sensitiviteit en specificiteit toonde, namelijk beiden 94%, de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval voor specificiteit viel echter onder 0,50 waardoor er sprake was van imprecisie en dus onzekerheid over de klinische bruikbaarheid [11,21,24]. Daarnaast was er ook in deze studies potentiële bias aangezien er enerzijds niet vermeld werd of de onderzoekers geblindeerd werden ter interpretatie van de onderzoeksresultaten, anderzijds verschilden de exclusiecriteria in de drie studies. Het panel vond dat de resultaten niet stroken met de klinische realiteit. Volgens hen wordt de accuraatheid van EUS onderschat omdat ERCP als referentie gebruikt wordt en er gevallen zijn die op EUS als vals positief worden beschouwd, maar op ERCP als vals negatief.

Andere beeldvormingstechnieken (CT, cholescintigrafie, CT cholangiografie, MRI) werden door het NICE panel ook naar evidentie geëvalueerd en besproken. Echter deze technieken werden als inferieur beschouwd en daarom niet aanbevolen.

FOD Volksgezondheid vermeldt niet welk onderzoek de voorkeur geniet. Ze stellen dat MRI en MRCP de beste niet-invasieve beeldvormingstechnieken voor de evaluatie van galweglijden zijn, zowel voor de diagnose van intra- of extrahepatische galwegstenen als voor primaire scleroserende cholangitis, cholangiocarcinoom en pancreaskopcarcinoom. Ze stellen dat MRI/MRCP geïndiceerd is bij patiënten met vermoeden van lithiase vooraleer eventuele therapeutische ERCP met papillotomie wordt uitgevoerd. Voor echo-endoscopie stellen ze dan weer dat het een zeer goede methode is voor het evalueren van laaggelegen en kleine obstructieve letsels (zoals een lithiase van de ductus choledochus) [16].

De aanbeveling om MRCP te overwegen als tweedelijns beeldvormend onderzoek, dus na echografie, is gebaseerd op observationele studies van matige kwaliteit met weinig downgrading waardoor gekozen wordt voor een matig niveau van bewijskracht. Gezien de imprecisie bij de observationele studies rond EUS wordt hier besloten tot een laag niveau van bewijskracht.

Beoordeling van de aanbeveling

Kosten

De kostprijs voor een MRCP, uitgevoerd in ambulante setting, bedraagt 158,83 euro. Patiënten met een verhoogde tegemoetkoming dienen geen remgeld te betalen. Het remgeld voor een gewone gerechtigde bedraagt 2,48 euro. Daarbij werden de kosten voor het consultancehonorarium voor de radioloog en een forfaitair honorarium niet in rekening

gebracht. Tijdens hospitalisatie wordt enkel de kost voor MRCP aangerekend zonder bijkomende honoraria en wordt ook voor een gewone gerechtigde het onderzoek volledig terugbetaald. Daarnaast heb je natuurlijk hospitalisatiekosten (ligdagen, forfaits) die hier moeilijk in rekening te brengen zijn.
Voor echo-endoscopie was het moeilijker om het juiste nomenclatuurnummer te vinden. De kostprijs van “een onderzoek van de gal- en pancreaswegen door middel van endoscopie” bedraagt 142,14 euro en wordt, ongeacht de code van de gerechtigde, volledig betaald door de mutualiteit. Vermoedelijk zullen hier zeker nog extra kosten in rekening gebracht moeten worden: honoraria, forfaits, ligdagen.[4]

Balans tussen voor- en nadelen

De voordelen van MRCP lijken de bevinding dat EUS een effectievere methode is om galstenen te diagnosticeren te overtreffen. MRCP kan namelijk ambulant gebeuren, er is geen sedatie vereist (en dus ook geen hospitalisatie) en er is een second look mogelijk door een collega radioloog/gastro-enteroloog. Met andere woorden, er zijn te veel nadelen aan EUS om dit als tweedelijns onderzoek voor te stellen. Dit onderzoek is namelijk invasiever met complicaties als perforatie of zelfs mortaliteit, er is sedatie en dus soms hospitalisatie vereist, een second look is niet mogelijk en de uitvoerder moet technisch sterk opgeleid zijn. Het onderzoek is afhankelijk van de operator.

Waarden en voorkeuren

Het lijkt erop dat MRCP makkelijker kan gebeuren, veiliger is en meer aanvaard zou worden door patiënten. Zoals beschreven kan het ambulant en zonder sedatie gebeuren wat geen begeleiding van de patiënt noodzaakt en dus ook geen hospitalisatie. Echter, bij bepaalde metalen implantaten of claustrofobie is MRCP niet geschikt. Voor EUS moet de patiënt gesedeerd worden en kan hij achteraf een onaangenaam gevoel ter hoogte van de keel ervaren door passage van de endoscoop. Wanneer de patiënt niet begeleid kan worden, is hospitalisatie noodzakelijk. Zoals beschreven zijn complicaties mogelijk met in zeer zeldzame gevallen zelfs mortaliteit.

Daarnaast lijkt het plausibel dat de waarden en voorkeuren kunnen verschillen tussen patiënten waarbij ook de snelheid van het onderzoek een verschil kan spelen. Wanneer een patiënt opgenomen is, kan het zijn dat de patiënt verkiest om in het ziekenhuis te verblijven tot de oorzaak van het probleem bekend is. Hier zou je kunnen vermoeden dat EUS sneller zal worden uitgevoerd dan MRCP aangezien de patiënt opgenomen zal zijn op dienst gastro-enterologie en men daar een druk op de bedbezetting ervaart. Anderen zullen dan weer verkiezen om zo snel mogelijk naar huis te keren en zullen het niet vervelend vinden om ambulant terug te komen voor een MRCP indien de klachten dit toelaten. Dit is voor oudere patiënten echter vaak minder praktisch gezien de verminderde mobiliteit.

Toepasbaarheid

In België zijn er heel wat ziekenhuizen met MRI toestellen, in dat opzicht is MRCP een onderzoek dat wijdverspreid kan worden aangevraagd. Een bedenking hierbij is dat de wachttijden voor MRCP onderzoek kunnen oplopen aangezien ze niet overal elke dag worden uitgevoerd. EUS kan echter niet door elke gastro-enteroloog uitgevoerd worden, wat in drukke

[4] Deze informatie werd verkregen via financieelinfopunt@azgroeninge.be. Mevrouw Heidi Labarque stelde een kostenraming op.

periodes ook kan zorgen voor lagere toegankelijkheid. Er werd gezocht naar data omtrent het aantal MRCP's of EUS onderzoeken die worden uitgevoerd in België op Sciensano en healthybelgium, maar deze data konden niet teruggevonden worden.

Vergelijking met oorspronkelijke Duodecim-richtlijn

De aanbeveling wordt veralgemeend, gewijzigd en opnieuw concreter geformuleerd. MRCP wordt gekozen als tweedelijns onderzoek. ERCP wordt hier buiten beschouwing gelaten aangezien dit in België niet als diagnostisch onderzoek, maar enkel als therapeutisch onderzoek gebruikt wordt.

Consensusprocedure

Tijdens het voorleggen van deze aanbevelingen aan het expertenpanel kwamen een aantal interessante opmerkingen naar boven. Ten eerste is het belangrijk te vermelden dat men MRCP of EUS enkel zal overwegen wanneer we argumenten hebben om te denken aan choledocholithiase. De oorspronkelijke aanbevelingen die wij voorstelden waren "Overweeg MRCP als tweedelijns beeldvormend onderzoek" en "Overweeg EUS wanneer MRCP geen diagnose kan stellen". De formulering werd gewijzigd gezien er toch wel diagnostische elementen nodig zijn om MRCP te gaan overwegen, zijnde afwijkende leverfunctietesten en/of gedilateerde galwegen op echografie.

Daarnaast stelde het panel de vraag naar de plaats van CT onderzoek in de uitwerking van cholelithiase. In de praktijk in België is het namelijk eerder de gang van zaken om bij een inconclusieve echografie eerst een CT onderzoek aan te vragen. Dit wordt enerzijds gedaan omwille van praktische redenen. In acute situaties op spoedgevallen zal MRCP onderzoek namelijk niet meteen toegankelijk zijn. Anderzijds kunnen er andere aandoeningen in het differentiaal diagnostisch landschap aanwezig zijn, die beter te diagnosticeren zijn via CT. De opmerking kwam dat CT geen stenen of sludge zal tonen, echter kunnen andere belangrijke zaken in het licht gesteld worden, bijvoorbeeld een letsel ter hoogte van de pancreas.

De keuze om EUS na MRCP aan te bevelen werd gevolgd. EUS is invasiever en vermoedelijk ook duurder. Hier echter zal beschikbaarheid ook een belangrijke rol spelen bij de diagnostiek. Welk onderzoek is het snelst te verkrijgen tijdens opname? Het theoretisch voordeel van EUS bestaat erin dat in eenzelfde sedatie meteen een therapeutische ERCP uitgevoerd zou kunnen worden. Dit wordt evenwel niet samen terugbetaald, waardoor EUS in dat geval niet kan worden aangerekend. Dit is nefast voor een ziekenhuis dat geen financieel verlies wil draaien bij het gebruik van dure apparatuur.

Als we de evidentie omtrent het gebruik van CT bij cholelithiase bekijken dan zien we dat voor cholecystitis er enkel een kleine studie van lage kwaliteit bestaat met onbetrouwbaar resultaat (ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval voor specificiteit valt onder 0,50). Er zijn drie studies (Soto et al., Sugiyama et al., Tseng et al.) van matige kwaliteit voor het gebruik van CT bij choledocholithiasis [11,19, 25]. De meta-analyse toonde voldoende hoge sensitiviteit en specificiteit, doch CT maakt gebruik van ioniserende straling en de sensitiviteits- en specificiteitswaarden (respectievelijk 76% en 90%) waren lager dan bijvoorbeeld MRCP (respectievelijk 83% en 90%). Er bestaan dus veiligere tests met hogere specificiteit en sensitiviteit waardoor CT niet wordt aanbevolen. In het achterhoofd houden we wel dat in de

praktijk CT toch vaak zal gebeuren. Het aanbevelen van MRCP blijft dan ook een zwakke aanbeveling.

3.2.3 Klinische vraag 3

Welke aanvullende onderzoeken moeten uitgevoerd worden om complicaties van cholelithiasis op te sporen?

De NICE-richtlijn geeft hierop geen antwoord. De enige aanbeveling die we kunnen weerhouden: *Refer people for further investigations if conditions other than gallstone disease are suspected.* In de NICE-richtlijn staat echter beschreven dat complicaties van cholelithiase, zoals cholecystitis en pancreatitis, onder de noemer van 'gallstone disease' vallen.
Gezien complicaties per definitie in de tweede lijn behandeld worden en vaak urgent zijn, lijkt het minder relevant om in de eerste lijn exact te weten welke onderzoeken er moeten gebeuren. Daarnaast gebeurt er bij abdominale pijn in de praktijk van de huisarts vaak een eerste oriënterend labo gezien de brede differentiaaldiagnose. Vandaar de keuze om deze klinische vraag als niet relevant voor de eerste lijn te beschouwen en ze aldus tijdens het proces te schrappen. Een nieuw literatuuronderzoek naar deze diagnostische technieken zou, na overleg met de promotor, te uitgebreid zijn en valt buiten de scope van dit werk.

3.2.4 Klinische vraag 4

Welke niet-medicamenteuze adviezen kunnen worden gegeven bij symptomatische niet-gecompliceerde cholelithiasis?

Aanbevelingen

Uit de Duodecim-richtlijn

> *Patients with repeated episodes of biliary pain should be operated on within a few months, those with severe symptoms even more urgently.*
>
> *Pain-triggering foods should be avoided while waiting for the operation.*

Uit de NICE-richtlijn
Als antwoord op deze klinische vraag konden twee aanbevelingen uit de NICE-richtlijn weerhouden worden.

1. *Offer laparoscopic cholecystectomy to people diagnosed with symptomatic gallbladder stones.*

2. *Advise people to avoid food and drinks that triggers their symptoms until they have their gallstones or gallbladder removed.*

Beoordeling van aanbeveling 1 uit de NICE-richtlijn

Aanbeveling 1: *Offer laparoscopic cholecystectomy to people diagnosed with symptomatic gallbladder stones.*

Samenhang

Nazicht zoekstrategie

Er werd een systematische zoekopdracht uitgevoerd in verschillende databanken tot februari 2014 met als review question "*Which strategies should be used for managing symptomatic gallbladder stones?"* Zowel de volledige zoekstrategie rond de aanpak van galblaas- en galwegstenen, met gebruik van verschillende Mesh-termen als het review protocol kan worden teruggevonden. 210 referenties werden weerhouden, waarvan 47 referenties voldeden aan de inclusiecriteria. 15 referenties waren gerelateerd aan 9 RCT's die specifiek de focus legden op de vergelijking tussen verschillende strategieën voor de aanpak van symptomatische cholelithiasis (waaronder 6 referenties over 1 RCT die de vergelijking maakte tussen laparoscopische cholecystectomie en conservatief beleid).

Evaluatie samenhang van de geselecteerde evidence

Binnen de review question werd gefocust op verschillende strategieën voor de aanpak van symptomatische cholelithiasis. Voor deze klinische vraag is het vooral nuttig te kijken naar de vergelijking tussen een conservatief beleid enerzijds en laparoscopische cholecystectomie anderzijds. Slechts één *underpowered* studie [26–29] die weerhouden werd, voldeed hiervoor aan de inclusiecriteria. Deze studie toonde aan dat ziekteprogressie significant lager was bij patiënten aan wie cholecystectomie werd aangeboden. Er was echter geen statistisch significant verschil tussen de groepen wanneer gekeken werd naar noodzaak aan heropname of mortaliteit. Andere relevante eindpunten, zoals noodzaak tot aanvullende interventies of duur van verblijf in het ziekenhuis, werden niet gerapporteerd.

Evaluatie interpretatie geselecteerde evidence

Het GDG panel was van mening dat deze resultaten impliceren dat conservatief beleid enkel geschikt is als tijdelijke optie, aangezien patiënten bij wie werd afgewacht, zich vaak alsnog galkolieken of *events* voordoen. Het panel is het er ook over eens dat laparoscopische cholecystectomie een relatief veilige procedure is en dat de risico's op ziekteprogressie globaal genomen groter zijn dan de risico's die gepaard gaan met dit type ingreep.
Hoewel er dus uit slechts één studie, dewelke geen significant verschil toonde op harde eindpunten, evidentie werd bekeken, deed het GDG panel een sterke aanbeveling, eerder op basis van expertise van het panel zelf.

Courantheid

Belangrijke evidentie (tot en met augustus 2018) werd geciteerd in de richtlijn en samengevat in *evidence* tabellen (terug te vinden in Appendix G van de NICE-richtlijn). In 2018 werd er gezocht naar nieuwe evidentie ter herziening van de NICE-richtlijn. Er werd een proces toegepast om na te gaan of de richtlijn nog up-to-date was. Na evaluatie van de nieuwe evidentie werd er besloten om geen aanpassingen aan de richtlijn te doen.

Er werd een eigen literatuurstudie uitgevoerd waarbij Pubmed, Embase en Cochrane doorzocht werden in de periode van september 2018 tot en met november 2022. Voor een gedetailleerd overzicht van deze zoekopdracht zie Appendix 6. Deze zoekopdracht kon geen relevante publicaties opsporen met betrekking tot deze onderzoeksvraag.

Toepasbaarheid

Laparoscopische cholecystectomie is een heelkundige procedure die in België zeer frequent wordt toegepast [30].

Finale aanbeveling 1

Biedt patiënten met symptomatische galstenen een laparoscopische cholecystectomie aan.
- GRADE 1 C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)
Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Toelichting tot de aanbeveling

Een laparoscopische cholecystectomie is een heelkundige ingreep waarbij de galblaas wordt verwijderd door middel van een kijkoperatie (laparoscopie). Dit is in België een frequent uitgevoerde ingreep [30].

Basis van de aanbeveling

Inhoud en kwaliteit van het bewijs

Het bewijs ter ondersteuning van deze aanbeveling is eerder beperkt en gebaseerd op één underpowered studie [26–29], dewelke geen significant verschil kon aanduiden op harde eindpunten bij vergelijking tussen een conservatief beleid en een heelkundige ingreep van het voorgestelde type. Desondanks wordt er een sterke aanbeveling gedaan omwille van het feit dat de ingreep als relatief veilig wordt beschouwd, zeker ten opzichte van de risico's op ziekteprogressie e.g. cholecystitis, cholangitis en pancreatitis. Deze aanbeveling wordt voornamelijk ondersteund door expert opinion en consensus.

Beoordeling van de aanbeveling

Kosten

De kosten die gepaard gaan met een laparoscopische cholecystectomie worden onder meer bepaald door de ligduur in het ziekenhuis, in de meeste gevallen bedraagt dit 1 tot 2 nachten. De geraamde kostprijs voor cholecystectomie in verschillende Belgische ziekenhuizen varieert van €2115 tot €2845[5]. In geval van complicaties kan deze prijs oplopen.

Balans tussen voor- en nadelen

De nadelen die gepaard gaan met deze ingreep zijn de nadelen die men ook ziet bij andere heelkundige of laparoscopische ingrepen. Met name algemene complicaties zoals nabloedingen, wondinfecties en diepe veneuze trombose komen voor. Verder is er ook een tijdelijke arbeidsongeschiktheid gelinkt aan deze ingreep.

Zonder galblaas kan je normaal leven. De galblaas is immers vooral een opslagplaats voor gal, het is eigenlijk een tussenstation tussen de lever en de dunne darm. Ook zonder galblaas blijft de lever gal produceren in normale hoeveelheden en is er met andere woorden geen invloed op de vertering en opname van voedingsmiddelen.

De nadelen zijn globaal genomen minder groot dan de voordelen. Er kan namelijk geen recidief optreden wanneer de galblaas wordt weggenomen.

Waarden en voorkeuren

[5] Deze informatie werd verkregen via de kostenraming tools van volgende ziekenhuizen: UZ Leuven, AZ Delta, AZ Sint-Maarten.

Naargelang de ernst van de symptomen zal een patiënt al dan niet geneigd zijn zich te laten opereren. Dit blijft een persoonlijke keuze. De patiënt kan er ook voor kiezen zich conservatief te laten opvolgen. In dat geval moet hij/zij goed op de hoogte zijn van de risico's en mogelijke gevolgen. Daarbij is het belangrijk aan de patiënt te vermelden dat naar de toekomst toe een ingreep zich alsnog kan opdringen.

Toepasbaarheid

Laparoscopische cholecystectomie is een ingreep die binnen de Belgische zorgcontext makkelijk kan uitgevoerd worden. Er zijn voldoende abdominale chirurgen die deze ingreep uitvoeren.

Vergelijking met de oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling

De oorspronkelijke aanbeveling wordt in beperkte mate aangepast. Globaal genomen komt de aanbeveling overeen, maar de formulering wordt algemener zonder onderscheid in ernst van symptomen of het repetitief karakter van de klachten.

Consensusprocedure

De consensusgroep ging unaniem akkoord met de geadapteerde aanbeveling en formuleerde geen aanvullingen.

Beoordeling van aanbeveling 2 uit de NICE-richtlijn

Aanbeveling 2: *Advise people to avoid food and drinks that triggers their symptoms until they have their gallstones or gallbladder removed.*

Samenhang

Nazicht zoekstrategie

Er werd een systematische zoekopdracht uitgevoerd in verschillende databanken tot februari 2014 met als review question: "*What are the information and education needs of patients and carers of people with gallstone disease?"* Zowel de volledige zoekstrategie met gebruik van verschillende Mesh-termen als het review protocol kan worden teruggevonden. 61 referenties werden weerhouden, waarvan amper 5 studies voldeden aan de in- en exclusiecriteria zoals beschreven in het review protocol. Er werd kwalitatief onderzoek en ook een aantal surveys weerhouden, hetgeen bij deze vraag relevant is.

Evaluatie samenhang van de geselecteerde evidence

De review question is veel breder, maar door de richtlijnontwikkelaars (*GDG* panel*)* werd op dieet gefocust. Dit ondanks het feit dat de gevonden studies hier weinig (tot geen) informatie over konden aanbrengen. De studies waren bovendien ook van zeer lage kwaliteit en hadden te kampen met zware beperkingen. Door de patiënt vertegenwoordigers werden dieetmaatregelen als belangrijkste topic aangevoerd en dit werd door het panel ook beschouwd als specifiek voor galsteenpathologie (in tegenstelling tot andere topics waarover informatie werd gevonden vb. postoperatieve werkhervatting of post anesthesie amnesie). Daarom werd ervoor gekozen om vooral te focussen op dieet gerelateerde aanbevelingen. Aangezien dieet als interventie voor galsteenlijden in geen enkele weerhouden studie werd geëvalueerd, werd de discussie gebaseerd op de ervaring en kennis van het panel en een expert diëtist.

Evaluatie interpretatie geselecteerde evidence

Niet van toepassing aangezien de aanbeveling werd geformuleerd op basis van expert opinion en kennis van het GDG panel.

Courantheid

Belangrijke evidentie (tot en met augustus 2018) werd geciteerd in de richtlijn en samengevat in *evidence* tabellen (terug te vinden in Appendix G van de NICE-richtlijn). In 2018 werd er gezocht naar nieuwe evidentie ter herziening van de NICE-richtlijn. Er werd een proces toegepast om na te gaan of de richtlijn nog up-to-date was. Na evaluatie van de nieuwe evidentie werd er besloten om geen aanpassingen aan de richtlijn te doen.

Er werd een eigen literatuurstudie uitgevoerd waarbij Pubmed, Embase en Cochrane doorzocht werden in de periode van september 2018 tot en met november 2022. Voor een gedetailleerd overzicht van deze zoekopdracht zie Appendix 6. Hierbij werd één systematische review (Cha BH et al. 2019 [31]) gevonden die relevante evidentie aanbracht met betrekking tot de review question. Deze review toonde een significante dosis afhankelijke risicoreductie op galsteenlijden bij alcoholconsumptie. Volgende verklaringen voor het protectieve effect van alcohol werden gegeven: daling van de cholesterol saturatie, stijging van high-density lipoproteïne door reductie van cholesteryl ester transfer proteïne en gestegen galblaasmotiliteit.

Toepasbaarheid

Voedingsgerelateerd advies in het kader van galsteenlijden kan beschouwd worden als een universeel gegeven. Doch is het ook patiëntspecifiek. Daarom worden geen specifieke voedingsmiddelen genoemd, maar spreekt men over het vermijden van *pain triggering foods and drinks*, hetgeen voor iedere patiënt kan verschillen.

Finale aanbeveling 2

Voeding die pijnklachten uitlokt, dient vermeden te worden in afwachting van heelkundige behandeling. - GRADE 1 C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Toelichting tot de aanbeveling

Welke voeding pijnklachten uitlokt, is sterk verschillend van patiënt tot patiënt. Voedingsmiddelen die hierbij vaker genoemd worden zijn onder meer vetrijke producten, uien, koffie en cafeïnehoudende dranken [32].

Basis van de aanbeveling

Inhoud en kwaliteit van het bewijs

Er is weinig tot geen evidentie die deze aanbeveling staaft. Toch kan er gesproken worden over een sterke aanbeveling op basis van *expert opinion* en consensus.

De evidentie uit de *systematic review* die uit het eigen literatuuronderzoek naar voren kwam en dewelke een beschermende rol voor alcoholconsumptie aantoonde, werd niet omgezet in

een aanbeveling [31]. Dit aangezien het advies om alcohol te drinken ter preventie van galsteenlijden, heel wat nadelige effecten met zich mee kan brengen, met name verslaving en alcoholgerelateerde lichamelijke en psychische problemen.

Beoordeling van de aanbeveling

Kosten

Er zijn geen kosten verbonden aan deze interventie. Door het vermijden van pijnklachten zou kunnen gesteld worden dat ook minder pijnstilling noodzakelijk is en dat de interventie op die manier kosteneffectief is. Dit is echter een niet onderbouwde stelling (interpretatie van de auteur).

Balans tussen voor- en nadelen

De voordelen overtreffen de nadelen. Het betreft een makkelijk te introduceren aanpassing aan het dieet. Tenzij een dieet hierdoor erg restrictief wordt (e.g. wanneer veel verschillende voedingsmiddelen de klachten uitlokken) worden er geen nadelen aan deze aanbeveling gekoppeld.

Waarden en voorkeuren

Patiënten zullen in de meeste gevallen de dieet aanbeveling opvolgen aangezien het gaat om voeding die klachten uitlokt. Vaak zullen patiënten hier uit zichzelf reeds mee starten.

Toepasbaarheid

Deze aanbeveling valt makkelijk in de praktijk om te zetten. Advies rond dieet en pijn uitlokkende voeding kan makkelijk en snel gegeven worden. Taal vormt hier de grootste barrière.

Vergelijking met de oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling

Geen aanpassing aan de oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling, deze kan integraal overgenomen worden.

Consensusprocedure

De consensusgroep ging unaniem akkoord met de originele aanbeveling en formuleerde geen aanvullingen.

3.2.5 Klinische vraag 5

Welke patiënten met asymptomatische galstenen dienen behandeld te worden met cholecystectomie?

Aanbevelingen

Uit de Duodecim-richtlijn

> *Asymptomatic gallstones need not be treated, since the surgical risk (albeit small) counterbalances the theoretical prognostic benefit (with the exceptions of a totally calcified "porcelain" gallbladder which is associated with an increased risk of cancer, and of immunosuppressive medication).*

Uit de NICE-richtlijn

Als antwoord op deze klinische vraag konden twee aanbevelingen uit de NICE-richtlijn weerhouden worden.

1. *Reassure people with asymptomatic gallbladder stones found in a normal gallbladder and normal biliary tree that they do not need treatment unless they develop symptoms.*

2. *Offer bile duct clearance and laparoscopic cholecystectomy to people with symptomatic or asymptomatic common bile duct stones.*

Beoordeling van aanbeveling 1 uit de NICE-richtlijn

Aanbeveling 1: *Reassure people with asymptomatic gallbladder stones found in a normal gallbladder and normal biliary tree that they do not need treatment unless they develop symptoms.*

Samenhang

Nazicht zoekstrategie

Er werd een systematische zoekopdracht uitgevoerd in verschillende databanken tot februari 2014 met als review question "*Which strategies should be used for managing asymptomatic gallbladder stones?"*. Het doel van deze vraag was voornamelijk een antwoord bieden op de vraag of profylactische behandeling zou moeten aangeboden worden aan patiënten met asymptomatische galstenen ter preventie van het optreden van symptomen in de toekomst.
Zowel de volledige zoekstrategie rond de aanpak van galblaas- en galwegstenen, met gebruik van verschillende Mesh-termen als het review protocol kan worden teruggevonden. 210 referenties werden weerhouden, waarvan 47 referenties voldeden aan de inclusiecriteria. Geen van deze 47 referenties voldeed echter aan de criteria voor deze specifieke klinische vraag.

Evaluatie samenhang van de geselecteerde evidence

Er werd geen evidentie weerhouden. Geen enkele referentie werd weerhouden om antwoord te kunnen bieden op deze review question. Het GDG panel nam de verschillende therapeutische opties, waaronder cholecystectomie, in overweging en besloot hierbij op basis van expert opinion en kennis dat er geen behandeling moet aangeboden worden bij asymptomatische galstenen.

Evaluatie interpretatie geselecteerde evidence

Niet van toepassing aangezien de aanbeveling werd geformuleerd op basis van *expert opinion* en consensus van het GDG panel.

Courantheid

Er werd geen evidentie weerhouden.

Er werd een eigen literatuurstudie uitgevoerd waarbij Pubmed, Embase en Cochrane doorzocht werden in de periode van september 2018 tot en met november 2022. Voor een gedetailleerd overzicht van deze zoekopdracht zie Appendix 6. Deze kon evenmin relevante studies/publicaties opsporen met betrekking tot de onderzoeksvraag.

Toepasbaarheid

Het advies van het panel uit de NICE-guideline is toepasbaar op de Belgische zorgcontext.

Finale aanbeveling 1

Asymptomatische galstenen, teruggevonden bij patiënten met een normale galblaas en galwegen, behoeven geen behandeling. - GRADE 1C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Toelichting tot de aanbeveling

Asymptomatische galstenen behoeven geen behandeling. In de NICE-richtlijn wordt hier een voorwaarde aan gekoppeld: in geval van een normaal aspect van de galblaas en galwegen. De Duodecim-richtlijn specificeert dit en geeft als uitzondering op de aanbeveling dat deze niet geldt in geval van een porseleingalblaas of bij immunosuppressieve medicatie. Omdat deze specificatie niet door de NICE-richtlijn kan onderbouwd worden, zou het beter zijn om ook een algemener advies te geven. Met betrekking tot patiënten die onder immuunsuppressieve therapie staan, zijn de risico's op complicaties van galstenen maar ook de risico's op complicaties van heelkunde groter. Een individuele afweging van de risico-baten dient hierbij uitgevoerd te worden en de beslissing kan dan niet gemaakt worden op basis van een algemeen geldende richtlijn.

Basis van de aanbeveling

Inhoud en kwaliteit van het bewijs

De aanbeveling wordt niet ondersteund door evidentie, maar is gestoeld op *expert opinion* en consensus. Het betreft wel een sterke aanbeveling.

Beoordeling van de aanbeveling

Kosten

Er zijn geen kosten verbonden aan een conservatief beleid.
Patiënten dienen wel goed geïnformeerd te worden. Zij hoeven geen stappen te ondernemen tenzij ze symptomen ontwikkelen. Zo kunnen nodeloze kosten in verband met opvolging (e.g. kosten verbonden aan bloedafnames of echografisch nazicht) vermeden worden.

Balans tussen voor- en nadelen

Hoewel cholecystectomie wordt beschouwd als een veilige en effectieve behandeling voor galstenen, is het risico op complicaties door deze ingreep groter dan het risico op spontane complicaties bij patiënten met asymptomatische galstenen.

Ook voor andere behandelopties zoals perorale oplosmiddelen (type ursodeoxycholzuur) of lithotripsie (echografisch verbrijzelen van galstenen) is er geen plaats bij asymptomatische galstenen omwille van de beperkte voordelen ten opzichte van nadelen en/of kostprijs.

Waarden en voorkeuren

Patiënten zullen in uitzonderlijke gevallen vragende partij zijn voor een preventieve ingreep. Op dat moment is het belangrijk de patiënt goed te informeren over de voor- en nadelen van een conservatieve houding ten opzichte van een heelkundige ingreep.

Toepasbaarheid

De aanbeveling is van toepassing op het gros van de patiënten. Zoals steeds dient bij patiënten met bijzondere of uitgebreide medische voorgeschiedenis een individuele afweging gemaakt te worden. Ook bij atypische bevindingen op beeldvorming, e.g. met vermoeden van onderliggende maligniteit, kan afgeweken worden van deze algemene aanbeveling.

Vergelijking met de oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling

De oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling wordt aangepast naar een algemenere verwoording die bij de NICE-richtlijn teruggevonden wordt. In plaats van concreet te spreken over een porseleingalblaas en beperkingen bij patiënten onder immuunsuppressieve therapie, wordt aan de aanbeveling toegevoegd dat deze geldt in geval van een normaal aspect van de galblaas en -wegen.

Consensusprocedure

De consensusgroep ging unaniem akkoord met de geadapteerde aanbeveling en formuleerde geen aanvullingen.

Beoordeling van aanbeveling 2 uit de NICE-richtlijn

Aanbeveling 2: *Offer bile duct clearance and laparoscopic cholecystectomy to people with symptomatic or asymptomatic common bile duct stones.*

Samenhang

Nazicht zoekstrategie

Er werd een systematische zoekopdracht uitgevoerd in verschillende databanken tot februari 2014 met als review question "*Which strategies should be used for managing common bile duct stones?".* Zowel de volledige zoekstrategie rond de aanpak van galblaas- en galwegstenen, met gebruik van verschillende Mesh-termen als het review protocol kan worden teruggevonden. 210 referenties werden weerhouden, waarvan 47 referenties voldeden aan de inclusiecriteria. Hiervan werden 24 referenties betreffende 24 RCT's geïncludeerd voor deze review question, omdat zij specifiek het beleid bij lithiasis in de ductus choledochus ("*common bile duct stones"* of galwegstenen*)* vergeleken.

Evaluatie samenhang van de geselecteerde evidence

Evidentie uit 8 RCT's van lage tot zeer lage kwaliteit toonde aan dat er geen significant verschil was tussen ERCP en conservatief beleid in het geval van galwegstenen wat betreft belangrijke uitkomsten. Enkele studies concludeerden echter wel dat ERCP in bepaalde gevallen (bij complicaties zoals cholangitis, acute pancreatitis en biliaire obstructie) de klinische uitkomsten kan verbeteren.

Evaluatie interpretatie geselecteerde evidence

Bij vergelijking tussen conservatief beleid en ERCP waren er geen significante verschillen. Het GDG panel was echter van mening dat ERCP een veilige procedure is, die in toenemende mate gebruikt wordt en dat vooral patiënten met complexe pathologie gebaat kunnen zijn bij ERCP ten opzichte van een conservatieve houding.

Bovendien is bij galwegstenen het risico op ernstige complicaties (e.g. pancreatitis, cholangitis) bij een conservatief beleid beduidend groter dan bij cholelithiasis beperkt tot de galblaas.

Courantheid

Belangrijke evidentie (tot en met augustus 2018) werd geciteerd in de richtlijn en samengevat in *evidence* tabellen (terug te vinden in Appendix G van de NICE-richtlijn). In 2018 werd er gezocht naar nieuwe evidentie ter herziening van de NICE-richtlijn. Er werd een proces toegepast om na te gaan of de richtlijn nog up-to-date was. Na evaluatie van de nieuwe evidentie werd er besloten om geen aanpassingen aan de richtlijn te doen.

Er werd een eigen literatuurstudie uitgevoerd waarbij Pubmed, Embase en Cochrane doorzocht werden in de periode van september 2018 tot en met november 2022. Voor een gedetailleerd overzicht van deze zoekopdracht zie Appendix 6. Hierbij werd via Pubmed één relevante guideline/recommendation teruggevonden [33]. Deze vermeldt dat huidige richtlijnen voor asymptomatische galwegstenen ERCP aanbevelen als eerste keuze. Desondanks zijn er risico's verbonden aan ERCP, deze risico's zouden moeten vergeleken worden met de risico's van een natuurlijk beloop bij asymptomatische galwegstenen. De incidentie ratio van ERCP-gerelateerde complicaties is bovendien hoger post-ERCP (voornamelijk wat betreft pancreatitis) bij asymptomatische galwegstenen in vergelijking met symptomatische galwegstenen.

Toepasbaarheid

Het advies van het panel uit de NICE-richtlijn is toepasbaar op de Belgische zorgcontext.

Finale aanbeveling 2

Biedt patiënten met symptomatische en asymptomatische galwegstenen ERCP en laparoscopische cholecystectomie aan. - GRADE 1 C Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling) Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Toelichting tot de aanbeveling

In de NICE-richtlijn wordt een onderscheid gemaakt tussen gewone galstenen en galwegstenen, met als belangrijkste verschil het beleid bij asymptomatische lithiasis. In geval van asymptomatische galwegstenen wordt voorgesteld toch behandeling aan te bieden, waar dit niet het geval is bij asymptomatische lithiasis in de galblaas.

De behandeling is ook verschillend aangezien bij lithiasis in de galblaas het voldoende is om de galblaas zelf te verwijderen. In geval van galwegstenen dient naast het verwijderen van de galblaas ook een galweg uitruiming te gebeuren. Praktisch gezien gebeurt dat via ERCP, een endoscopische manier om de galwegen in beeld te brengen waarbij ook therapeutisch kan ingegrepen worden. Deze therapie bestaat uit het openleggen van de papil van Vater of van de sfincter van Oddi (papillotomie) met de extractie van stenen.

Basis van de aanbeveling

Inhoud en kwaliteit van het bewijs

Het bewijs ter ondersteuning van deze aanbeveling is eerder beperkt en kon geen significant verschil aantonen op harde eindpunten bij vergelijking tussen een conservatief beleid en een heelkundige ingreep van het voorgestelde type. Desondanks wordt er een sterke aanbeveling gedaan omwille van het feit dat de ingreep als relatief veilig wordt beschouwd, zeker ten opzichte van de risico's op ziekteprogressie e.g. cholecystitis, cholangitis en pancreatitis. Deze aanbeveling wordt voornamelijk ondersteund door expert opinion en consensus.

Beoordeling van de aanbeveling

Kosten

De geraamde kostprijs voor een ERCP behandeling varieert tussen €3093-4069[6]. In geval van complicaties kan deze prijs oplopen.

Balans tussen voor- en nadelen

Voornaamste risico's verbonden aan ERCP zijn een per- of postoperatieve bloeding, acute pancreatitis en dunne darmperforatie. Globaal wordt het optreden van alle verwikkelingen samen geschat op ongeveer vijf procent [34]. Het risico op ernstige complicaties bij het spontane verloop van galwegstenen wordt groter ingeschat.

Waarden en voorkeuren

Naargelang de ernst van de symptomen zal een patiënt al dan niet geneigd zijn zich te laten opereren. Dit blijft een persoonlijke keuze. De patiënt kan er ook voor kiezen zich conservatief te laten opvolgen. In dat geval moet hij/zij goed op de hoogte zijn van de risico's en mogelijke gevolgen, dewelke (zoals reeds vermeld) beduidend groter worden ingeschat bij galwegstenen dan bij lithiase in de galblaas. Daarbij is het belangrijk aan de patiënt te vermelden dat naar de toekomst toe een ingreep zich alsnog kan opdringen.

Toepasbaarheid

ERCP is beschikbaar in verscheidene ziekenhuizen[7] in België.

Vergelijking met de oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling

In de oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling wordt geen melding gemaakt van de andere aanpak van galwegstenen in vergelijking met cholelithiasis beperkt tot de galblaas. Op basis van de evidentie en expert opinion hieromtrent kan het echter aangewezen zijn deze aanbeveling toe te voegen, daar er toch een verschillende aanpak nodig is in geval van asymptomatische galwegstenen.

Consensusprocedure

De consensusgroep ging unaniem akkoord met de geadapteerde aanbeveling en formuleerde geen aanvullingen.

[6] Op basis van de kostenraming tool van AZ Rivierenland Bornem.

[7] Onder meer in UZ Gent, UZ Leuven, St-Andries Tielt, GZA ziekenhuizen Antwerpen, ZOL, Imelda Bonheiden, AZ Rivierenland Bornem, AZ Delta, UZA (niet limitatieve lijst). Dit werd aan de hand van een Google-search teruggevonden.

4. Discussie

Voor deze Masterthesis hebben wij, als twee onervaren onderzoekers, de Duodecim-richtlijn rond cholelithiasis onder de loep genomen. Tijdens dit intensieve proces konden we steunen op een gedetailleerde handleiding en de begeleiding van onze promotor. Vanwege ons gebrek aan ervaring kunnen we niet beweren dat we een volledige revisie van de genoemde richtlijn hebben uitgevoerd. Desalniettemin geven onze geadapteerde aanbevelingen op een onderbouwde manier de richting aan voor een vernieuwde richtlijn, specifiek gericht op de Belgische zorgcontext.

Het opdelen van de klinische vragen in een diagnostisch en een therapeutisch luik stelde ons in staat om ons elk afzonderlijk te concentreren op deze specifieke domeinen. Hierdoor konden we de relevantie van de aanbevelingen voor elk aspect van de zorgverlening nauwkeurig beoordelen.

Een belangrijk aandachtspunt is dat we ons voor dit vergelijkingsproces uitsluitend hebben gericht op de NICE-richtlijn. Onze eigen, aanvullende literatuurstudie heeft weinig aanvullende informatie opgeleverd of het bewijs van deze studies was van overwegend lage kwaliteit. Dit beperkte ons vermogen om goed onderbouwde aanbevelingen te doen. Veel van de aanbevelingen hebben dan ook een GRADE-beoordeling B of C, gezien ze voornamelijk gebaseerd zijn op lage kwaliteit studies of zelfs slechts op algemene consensus. Het gaat vaak wel om sterke aanbevelingen gezien het afwegen van de voor-en nadelen, waarden en voorkeuren van de patiënt telkens een positieve uitkomst had.

Het is relevant om te weten dat onze klinische praktijk gestuurd wordt door richtlijnen die aanbevelingen maken met eigenlijk beperkte evidentie of zelfs voornamelijk op consensus gebaseerd zijn.

Voor de aanbeveling omtrent diagnostiek met leverfunctietesten hebben we niet kunnen specificeren welke leverfunctietests er idealiter worden bepaald. De studies bestuderen verschillende predictieve factoren voor cholelithiasis. Hierdoor blijft de aanbeveling eerder algemeen en vaag.

Wat beeldvorming betreft, is het duidelijk dat echografie het onderzoek van eerste keuze is. Echter wat daarna volgt, zal sterk afhangen van de context waarin de patiënt zich presenteert. Zoals beschreven in de consensus-procedure komen praktijk en aanbeveling hier niet altijd overeen. Hoewel MRCP en EUS geacht worden betere onderzoeken te zijn bij het diagnosticeren van choledocholithiasis, zal op spoedgevallen sneller gekozen worden voor CT onderzoek gezien de beschikbaarheid en de brede differentiaaldiagnose die gepaard kan gaan bij een atypische presentatie van choledocholithiasis. Toch werd de aanbeveling niet gewijzigd omdat er geen evidentie is die CT-grafisch onderzoek als valabel alternatief ziet bij cholelithiasis.

Bij de aanbevelingen die zich richten tot het therapeutische luik, is er zeer weinig wetenschappelijke onderbouwing. Deze aanbevelingen zijn hoofdzakelijk gestoeld op consensus. Tijdens de consensus procedure viel het ook op dat hier heel weinig tot geen

opmerkingen of aanvullingen werden gedaan door het expertenpanel. Zeker voor de specialisten kwamen deze aanbevelingen over als erg vanzelfsprekend. Dit lijkt erop te wijzen dat consensus en ervaring vaak doorwegen en dat onderliggende studies in deze gevallen vaak ontbreken of van lage kwaliteit zijn. Dit zou verklaard kunnen worden door het feit dat wetenschappelijke fondsen en financiële middelen tegenwoordig vaak en meer ingezet worden voor zogenoemd baanbrekend onderzoek, bijvoorbeeld op gebieden waar nog geen goede therapeutische opties voorhanden zijn.

Ondanks deze beperkingen zijn we erin geslaagd om een zorgvuldige herziening en adaptatie van de Duodecim-richtlijn voor cholelithiasis te bewerkstelligen. Door gebruik te maken van gestandaardiseerde methodologieën zoals het ADAPTE Framework en de GRADE-methodologie, en door de betrokkenheid van een expertgroep bij de consensusprocedure, hebben we vertrouwen in de kwaliteit en relevantie van onze geadapteerde aanbevelingen.

5. Conclusie

In dit onderzoek werd de Duodecim richtlijn “cholelithiasis” geadapteerd aan de Belgische context. Dit verliep volgens een strakke vooropgelegde procedure. Deze procedure werd uitgebreid beschreven in de sectie methodologie. De NICE-richtlijn werd na een systematische literatuurzoektocht geselecteerd als basis voor de nieuwe aanbevelingen. Beide richtlijnen werden onderworpen aan een zorgvuldig proces om na te gaan of ze voldoende kwalitatief en up-to-date waren. De nieuwe aanbevelingen en het bewijs dat hiertoe leidde werden voorgelegd aan een panel bestaande uit experten. Dit panel keurde de geadapteerde aanbevelingen. Een overzicht van de finale aanbevelingen kan hieronder worden teruggevonden.

Bij vermoeden van symptomatische cholelithiase wordt in de eerste lijn aanbevolen leverfunctietesten uit te voeren. - GRADE 1C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Bij vermoeden van symptomatische cholelithiase wordt in de eerste lijn aanbevolen om echografie aan te vragen. - GRADE 1C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Overweeg MRCP bij vermoeden van choledocholithiase (afwijkende levertesten en/of gedilateerde galwegen op echografie) wanneer op echografie geen galwegstenen gevonden werden. - GRADE 2B

Sterkte van de aanbeveling: 2 (zwakke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: B (matig niveau van bewijskracht)

Overweeg EUS bij vermoeden van choledocholithiase wanneer MRCP geen diagnose kan stellen. - GRADE 2C

Sterkte van de aanbeveling: 2 (zwakke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Bied patiënten met symptomatische galstenen een laparoscopische cholecystectomie aan. - GRADE 1C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Voeding die pijnklachten uitlokt, dient vermeden te worden in afwachting van heelkundige behandeling. - GRADE 1C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Asymptomatische galstenen, teruggevonden bij patiënten met een normale galblaas en galwegen, behoeven geen behandeling. - GRADE 1C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

Bied patiënten met symptomatische en asymptomatische galwegstenen ERCP en laparoscopische cholecystectomie aan. - GRADE 1C

Sterkte van de aanbeveling: 1 (sterke aanbeveling)

Niveau van bewijskracht: C (laag niveau van bewijskracht)

6. Bronnen

1. Gezondheid en Wetenschap [Internet]. Available from: https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/galstenen
2. The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. [Internet]. 2009. Available from: https://g-i-n.net/
3. NICE. Gallstone disease. NICE Clinical guideline 188 [Internet]. London. 2014 [cited 2024 Mar 19]. Available from: http://www.nice.org.uk/guidance/cg188
4. 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.
5. Barr LL, Frame BC, Coulanjon A. Proposed criteria for preoperative endoscopic retrograde cholangiography in candidates for laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc. 1999 Aug;13(8):778–81.
6. 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 Sep;11(9):928–32.
7. Ahmed M, Diggory R. The correlation between ultrasonography and histology in the search for gallstones. Ann R Coll Surg Engl. 2011 Jan;93(1):81–3.
8. Jovanović P, Salkić NN, Zerem E, Ljuca F. Biochemical and ultrasound parameters may help predict the need for therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with a firm clinical and biochemical suspicion for choledocholithiasis. Eur J Intern Med. 2011 Dec;22(6):e110-4.
9. Regan F, Fradin J, Khazan R, Bohlman M, Magnuson T. Choledocholithiasis: evaluation with MR cholangiography. AJR Am J Roentgenol. 1996 Dec;167(6):1441–5.
10. Rickes S, Treiber G, Mönkemüller K, Peitz U, Csepregi A, Kahl S, et al. Impact of the operator's 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 Jul;41(7):838–43.
11. Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. Gastrointest Endosc. 1997 Feb;45(2):143–6.
12. Sugiyama M, Atomi Y, Hachiya J. Magnetic resonance cholangiography using half-Fourier acquisition for diagnosing choledocholithiasis. Am J Gastroenterol. 1998 Oct;93(10):1886–90.
13. De Vargas Macciucca M, Lanciotti S, De Cicco ML, Coniglio M, Gualdi GF. Ultrasonographic and spiral CT evaluation of simple and complicated acute cholecystitis: diagnostic protocol assessment based on personal experience and review of the literature. Radiol Med. 2006 Mar;111(2):167–80.
14. Håkansson K, Leander P, Ekberg O, Håkansson HO. MR imaging in clinically suspected acute cholecystitis. A comparison with ultrasonography. Acta Radiol. 2000 Jul;41(4):322–8.
15. Park MS, Yu JS, Kim YH, Kim MJ, Kim JH, Lee S, et al. Acute cholecystitis: comparison of MR cholangiography and US. Radiology. 1998 Dec;209(3):781–5.
16. FOD Volksgezondheid - Richtlijnen voor het goed gebruik van medische beeldvorming [Internet]. 2014. Available from: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/richtlijnen_medische_beeldvorming_pc.pdf
17. Suzuki M, Sekino Y, Hosono K, Yamamoto K, Kawana K, Nagase H, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of computed tomography-negative common bile duct stone: Prospective

randomized controlled trial. Dig Endosc Off J Japan Gastroenterol Endosc Soc. 2022 Jul;34(5):1052–9.
18. Chan YL, Chan AC, Lam WW, Lee DW, Chung SS, Sung JJ, et al. Choledocholithiasis: comparison of MR cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. Radiology. 1996 Jul;200(1):85–9.
19. Soto JA, Alvarez O, Múnera F, Velez SM, Valencia J, Ramírez N. Diagnosing bile duct stones: comparison of unenhanced helical CT, oral contrast-enhanced CT cholangiography, and MR cholangiography. AJR Am J Roentgenol. 2000 Oct;175(4):1127–34.
20. Griffin N, Wastle ML, Dunn WK, Ryder SD, Beckingham IJ. Magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of choledocholithiasis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 Jul;15(7):809–13.
21. Kondo S, Isayama H, Akahane M, Toda N, Sasahira N, Nakai Y, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. Eur J Radiol. 2005 May;54(2):271–5.
22. Stiris MG, Tennøe B, Aadland E, Lunde OC. MR cholangiopancreaticography and endoscopic retrograde cholangiopancreaticography in patients with suspected common bile duct stones. Acta Radiol. 2000 May;41(3):269–72.
23. Holzknecht N, Gauger J, Sackmann M, Thoeni RF, Schurig J, Holl J, et al. Breath-hold MR cholangiography with snapshot techniques: prospective comparison with endoscopic retrograde cholangiography. Radiology. 1998 Mar;206(3):657–64.
24. 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 Nov;45(5):744–9.
25. Tseng C-W, Chen C-C, Chen T-S, Chang F-Y, Lin H-C, Lee S-D. Can computed tomography with coronal reconstruction improve the diagnosis of choledocholithiasis? J Gastroenterol Hepatol. 2008 Oct;23(10):1586–9.
26. Vetrhus M, Søreide O, Solhaug JH, Nesvik I, Søndenaa K. Symptomatic, non-complicated gallbladder stone disease. Operation or observation? A randomized clinical study. Scand J Gastroenterol. 2002 Jul;37(7):834–9.
27. M. V, O. S, I. N, K. S. Acute Cholecystitis: Delayed Surgery or Observation. A Randomized Clinical Trial. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2003 Jan 1;38(9):985–90. Available from: https://doi.org/10.1080/00365520310004056
28. Vetrhus M, Søreide O, Eide GE, Solhaug JH, Nesvik I, Søndenaa K. Pain and quality of life in patients with symptomatic, non-complicated gallbladder stones: results of a randomized controlled trial. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2004 Jan 1;39(3):270–6. Available from: https://doi.org/10.1080/00365520310008502
29. Schmidt M, Søndenaa K, Vetrhus M, Berhane T, Eide GE. A Randomized Controlled Study of Uncomplicated Gallstone Disease with a 14-Year Follow-Up Showed that Operation Was the Preferred Treatment. Dig Surg [Internet]. 2011 Jul 9;28(4):270–6. Available from: https://doi.org/10.1159/000329464
30. Cholecystectomie - Naar een gezond België [Internet]. [cited 2024 Mar 19]. Available from: https://www.gezondbelgie.be/nl/medische-praktijkvariaties/spijsverteringsstelsel/lever-en-galblaas/cholecystectomie-nl
31. Cha BH, Jang M-J, Lee SH. Alcohol Consumption Can Reduce the Risk of Gallstone Disease: A Systematic Review with a Dose-Response Meta-Analysis of Case-Control and Cohort Studies. Gut Liver. 2019 Jan;13(1):114–31.
32. Galstenen en een galblaasoperatie, voedingsadviezen | Jeroen Bosch Ziekenhuis [Internet]. [cited 2024 Mar 19]. Available from: https://www.jeroenboschziekenhuis.nl/behandelingen/galstenen-en-een-galblaasoperatie-voedingsadviezen#paragraph-specific-department-information-54881
33. Saito H, Kadono Y, Shono T, Kamikawa K, Urata A, Nasu J, et al. Remaining issues

of recommended management in current guidelines for asymptomatic common bile duct stones. World J Gastroenterol. 2021 May;27(18):2131–40.
34. ERCP-onderzoek van het gal-en pancreaskanaal. Informatiefolder voor patiënten UZ Leuven.
35. Gutt C, Schläfer S, Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease. Dtsch Arztebl Int. 2020 Feb;117(9):148–58.
36. Littlefield A, Lenahan C. Cholelithiasis: Presentation and Management. J Midwifery Womens Health. 2019 May;64(3):289–97.

Appendices

Appendix 1: Duodecim-richtlijn Cholelithiasis

EBM Guidelines
9.9.2019 • Latest change 25.1.2022
Anne Mattila

Essentials

- Identify patients whose pain is caused by gallstones and offer appropriate surgery.
- Complications are rare in asymptomatic gallstones, and surgery is not usually recommended E.
- Acute cholecystitis and other complications of cholelithiasis (obstructive jaundice, suppurative cholangitis, empyema or gangrene of the gallbladder, enterobiliary fistula, gallstone ileus) should be treated as soon as possible after the onset of the symptoms A.
- Patients with cholelithiasis often have other illnesses (e.g. peptic ulcer, gastro-oesophageal reflux disease, lactose intolerance, coeliac disease, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, pancreatitis or even cancer). Any symptoms suggestive of the above illnesses usually warrant endoscopic, laboratory or imaging studies before surgery.

Risk factors

- Age
- Female sex
- Hereditary disposition
- Obesity
- Past deliveries
- Diabetes
- Hypothyroidism (especially common bile duct stones)
- Diseases of the ileum
- Total parenteral nutrition
- Intense weight loss

Clinical manifestation

- Two-thirds of patients with gallstones are asymptomatic.
    - The pain often radiates into the shoulders or back. An attack is often accompanied by nausea and vomiting.
        - Biliary pain lasting more than 12 hours with accompanying fever or jaundice is indicative of acute cholecystitis or cholangitis.

Diagnosis

- Ultrasonography is the investigation of choice E for the diagnosis of both uncomplicated (videos 1 2) and complicated cases. It detects stones in the gall bladder with over 90% sensitivity, but its sensitivity in detecting common bile duct stones is only 25%.
- Increased levels of ALT, ALP and bilirubin associated with an attack of pain is suggestive of bile duct stones E, although about 40–60% of ERCPs, carried out on elevated liver enzymes alone, turn out to be normal.

- In addition to physical examination, CRP and liver function tests (ALT, ALP, bulirubin) are performed to diagnose cholecystitis and to assess of its severity; pancreatitis 1 is ruled out by determining pancreatic amylase and performing abdominal ultrasonography.
- Investigations in specialized care
  - MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography) is performed if bile duct stones are suspected.
  - ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) may be used both for the diagnosis and extraction of common bile duct stones.

Complications

- Acute cholecystitis: biliary pain lasting more than 12 hours, fever and increased CRP
- Acute cholangitis: high fever, pain and jaundice
- Acute pancreatitis: severe pain, increased plasma pancreatic amylase (and urine trypsinogen-2 or urine amylase), increased values in liver function tests, history
- Jaundice
- Carcinoma of the gall bladder
- Gallstone ileus (a large gallstone passes into the duodenum through a cholecystoduodenal fistula and obstructs the bowel). The clinical picture is typical of intestinal obstruction. Plain abdominal x-ray may show air in the bile ducts.

Treatment

- Ever older patients and patients in ever poorer general health can be succesfully treated with either the conventional operative measures or with the new less invasive methods (radiological and endoscopic techniques).
- In an increasing number of cases, the removal of the gallbladder and of common bile duct stones can be performed through laparoscopic approach E. The benefits of this method include shorter hospitalization time and shorter sick leave. A laparoscopic cholecystectomy must sometimes be converted to open surgery in the middle of the procedure.
- Common bile duct stones can be removed with the ERCP method. In elderly patients and in patients with poor general health it is in some cases possible to leave the gallbladder in situ. However, up to half of these patients will continue to experience attacks of pain, which will eventually lead to cholecystectomy in over a third of the patients.
  - **Asymptomatic gallstones** need not be treated, since the surgical risk (albeit small) counterbalances the theoretical prognostic benefit (with the exceptions of a totally calcified "porcelain" gallbladder which is associated with an increased risk of cancer, and of immunosuppressive medication).
- Patients with repeated episodes of **biliary pain** should be operated on within a few months, those with severe symptoms even more urgently. Pain-triggering foods should be avoided while waiting for the operation. NSAIDs A E or spasmolytics are given to alleviate the colicky pain (the risk of agranulocytosis associated with metamizole should be remembered).
- **Acute cholecystitis** should be treated surgically within 2–7 days from the onset of the symptoms A E. Elderly patients and those in poor general health should also be referred for surgical evaluation. Intravenous fluids and analgesics are given for initial treatment. An antimicrobial drug, such as intravenous cefuroxime 1.5 g three times daily, should be administered (the causative agent is usually *E. coli*) E.
- Patients with **acute biliary pancreatitis** must be immediately referred to hospital. Intravenous fluids and analgesics are given for initial treatment. MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography) is carried out to verify the presence of common bile

duct stones. If an impacted stone or cholangitis is detected during the urgent (within 48 hours) ERCP, a sphincterotomy and removal of the stone is carried out. Cholecystectomy is carried either during the same hospital visit or within 2 weeks to prevent the recurrence of pancreatitis.

- After cholecystectomy, recurring or residual gall stones may be removed by ERCP.
- **A jaundiced patient** must be referred to hospital for investigations and treatment within the next 24 hours.
- **Carcinoma of the gall bladder** is often an incidental finding during cholecystectomy. It is also occasionally diagnosed in patients with jaundice or other severe biliary symptoms. Individual decisions need to be made regarding further investigations and surgery.
- Dissolution therapy and other experimental methods have not become routine practice A E.

Abdominal pain after cholecystectomy

- Abdominal pain after cholecystectomy may be caused by residual or recurring stones in the biliary tract, biliary strictures or spasms. Increased concentrations of plasma ALT or alkaline phosphatase may suggest these conditions.
- The symptoms may have other than biliary aetiology, e.g. diseases of the stomach or colon (see the aforementioned list). Specialist investigations (endoscopy, imaging, laboratory investigations) should be carried out if necessary or the patient may need specialist consultation (always if laboratory tests are abnormal).

References

1. Johnson CD. ABC of the upper gastrointestinal tract. Upper abdominal pain: Gall bladder. BMJ 2001 Nov 17;323(7322):1170–3. PubMed
2. Boerma D, Rauws EA, Keulemans YC, et al. Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: a randomised trial. Lancet 2002 Sep 7;360(9335):761–5. PubMed
3. Gibney EJ. Asymptomatic gallstones. Br J Surg 1990 Apr;77(4):368–72. PubMed
4. Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. Hepatology 1995 Mar;21(3):655–60. PubMed

Previous authors:
Ilmo Kellokumpu

Last reviewed as up-to-date 9.9.2019 • Latest change 25.1.2022
Article ID: ebm00219 (009.024)

© 2022 Duodecim Publishing Company Ltd

Appendix 2: Klinische vragen en PIPOH-elementen

Een klinische vraag wordt volgens het PIPOH-principe opgesteld. De verschillende PIPOH-elementen specificeren het onderzoeksonderwerp.

Patient/**P**opulation - definitie van de patiëntenpopulatie
Interventions - welke interventie(s) worden doorgevoerd
Professionals - welke beroepsgroep komt hiermee in aanraking
Outcomes - naar welke resultaten wordt er gekeken
Healtcare setting - in welke setting speelt de interventie zich af

De corresponderende PIPOH-elementen per klinische vraag zijn hieronder weergegeven.

Vraag 1 Welke laboratoriumtests zijn aangewezen bij vermoeden van cholelithiasis?

P volwassen mannen en vrouwen met biliaire koliek pijn en/of hevige aanhoudende pijn in het rechter hypochondrium
I laboratoriumonderzoek
P huisartsen
O diagnose
H eerste lijn

Vraag 2 Welke beeldvorming is aangewezen bij vermoeden van cholelithiasis?

P volwassen mannen en vrouwen met biliaire koliek pijn en/of hevige aanhoudende pijn in het rechter hypochondrium
I medische beeldvorming
P huisartsen
O diagnose
H eerste lijn

Vraag 3 Welke aanvullende onderzoeken moeten worden uitgevoerd om complicaties van cholelithiasis op te sporen?

P patiënten met symptomatische galstenen
I laboratoriumonderzoek/medische beeldvorming
P huisartsen
O detectie complicatie
H eerste lijn (bij nader inzicht eerder tweede lijn, cfr. tekst)

Vraag 4 Welke niet-medicamenteuze adviezen kunnen worden gegeven bij symptomatische niet-gecompliceerde cholelithiasis?

P patiënten met symptomatische niet-gecompliceerde galstenen (exclusie: patiënten met cholangitis, cholecystitis, pancreatitis, cholangiocarcinoom)
I medicamenteuze behandeling
P huisartsen
O symptoomreductie
H eerste lijn

Vraag 5 Welke patiënten met asymptomatische galstenen dienen behandeld te worden met cholecystectomie?

P patiënten met asymptomatische galstenen
I cholecystectomie
P huisartsen/spoedartsen/abdominaal chirurgen
O vermijden complicaties/nadelen van chirurgie
H eerste lijn/tweede lijn

Appendix 3: Systematische literatuurstudie

Aan de hand van de verschillende klinische vragen werd een systematische zoektocht uitgevoerd naar bestaande, kwalitatieve richtlijnen waarop de aanbevelingen konden gebaseerd worden.

Er werd gezocht naar zowel internationale richtlijnen, als Belgische EBM-informatie in de databanken van Guidelines International Network (G-I-N), Cochrane, NICE Clinical Knowledge Summaries, KCE (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg), HGR (Hoge Gezondheidsraad), FOD Volksgezondheid, RIZIV, Minerva, Domus Medica, NHG, en Farmaka BCFI.

De samenvatting van de resultaten en details van deze zoektocht staan weergegeven in onderstaande tabel.

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Toelichting	Datum
G-I-N	cholelithiasis, biliary pain, biliary colic	0		15/03/22
	gallstones	2 > 1 weerhouden	enkel NICE-richtlijn weerhouden, want andere is Duitstalige richtlijn	15/03/22
Guideline.gov	cholelithiasis	45 > 0 weerhouden	geen relevante richtlijnen, niet over topic	15/03/22
	gallstones	69 > 0 weerhouden	geen richtlijnen	15/03/22
Evidence.nhs.uk	cholelithiasis	228 waarvan 45 "guidances" > initieel 8 weerhouden > 1 definitief	BSG-richtlijn specifiek over galwegstenen weerhouden, 6 CKS topics (niet weerhouden omwille van reeds gevonden NICE-richtlijn), 1 richtlijn specifiek over asymptomatische galstenen (niet weerhouden gezien te nauw)	15/03/22
Trip Database	cholelithiasis	271 > initieel 3 weerhouden > 1 definitief	1 Amerikaanse richtlijn (niet weerhouden gezien context), NICE-richtlijn (idem GIN), 1 BMJ Best Practice (niet weerhouden wegens niet toegankelijk)	15/03/22
KCE	cholelithiasis, gallstones	0		15/03/22
HGR-CSS	cholelithiasis, gallstones	0		15/03/22
Minerva	cholelithiasis, gallstones	0		15/03/22
Farmaka	cholelithiasis, gallstones	0		15/03/22
Riziv	cholelithiasis, gallstones	0		15/03/22
Bcfi	cholelithiasis, galstenen	0	info over ursodeoxycholzuur	15/03/22
FOD Volksgezondheid	galstenen	1	richtlijn over beeldvorming	15/03/22
Sneeuwbalmethode		3 > 2 definitief weerhouden	EASL, WSES, JSG (Japanse richtlijn dus niet weerhouden)	27/03/22

Na het toepassen van inclusie- en exclusiecriteria werden finaal 4 relevante richtlijnen weerhouden.

- Gallstone disease: diagnosis and management. - NICE - 2014
- Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. - EASL[8] - 2016
- Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS) - BSG[9] - 2017
- 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculous cholecystitis - WSES[10] - 2020

Omdat zowel de richtlijn van BSG als die van WSES door hun respectievelijke focus op galwegstenen en op cholecystitis, geen antwoord konden bieden op onze klinische vragen rond cholelithiasis, werden deze niet verder weerhouden voor de volgende stappen.

[8] EASL: European Association for the Study of the Liver (CH)
[9] BSG: British Society of Gastroenterology (UK)
[10] WSES: World Society of Emergency Surgery

Appendix 4: AGREE II toetsinstrument

De weerhouden richtlijnen uit het literatuuronderzoek werden op basis van het AGREE II-instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) beoordeeld met als doel voor elke aanbeveling uit elke richtlijn na te gaan of deze voldoende actueel, consistent met onderliggend bewijs en toepasbaar is in de Belgische context.

Het AGREE II toetsinstrument is een internationaal instrument voor richtlijnontwikkelaars en gebruikers om de methodologie en transparantie van richtlijnontwikkeling te beoordelen en om hiermee de kwaliteit van richtlijnen te bevorderen. Het bestaat uit 23 items verdeeld over zes domeinen, gevolgd door twee globale scorende items (zie tabel). Elk domein beoordeelt een aparte dimensie van de kwaliteit van de richtlijn. Elk item wordt gescoord op een zevenpuntsschaal waarbij 1 staat voor “zeer oneens” en 7 voor “zeer eens”. Score 1 wordt gegeven indien er geen informatie beschikbaar is die relevant is voor dit item of als de informatie zeer slecht gerapporteerd staat. Score 7 wordt gegeven indien de kwaliteit van de verslaggeving uitzonderlijk goed is en als aan alle criteria wordt voldaan die beschreven staan in de toelichting bij het item.

Domein	Item	Toelichting
Onderwerp en doel	1	Het doel van de richtlijn is specifiek beschreven.
	2	De vraag/vragen die in de richtlijn aan de orde komt/komen, is/zijn specifiek beschreven.
	3	De populatie (patiënten/algemene bevolking) waarop de richtlijn van toepassing is, is specifiek beschreven.
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	De leden van de werkgroep die de richtlijn heeft ontwikkeld, komen uit alle relevante beroepsgroepen.
	5	Het perspectief en de voorkeuren van de doelpopulatie (patiënten/algemene bevolking) zijn nagegaan.
	6	De beoogde gebruikers van de richtlijn zijn duidelijk benoemd.
Methodologie	7	Er zijn systematische methoden gebruikt om te zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal.
	8	De criteria voor het selecteren van het wetenschappelijk bewijs zijn duidelijk beschreven.
	9	De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs zijn beschreven.
	10	De gebruikte methoden om de aanbevelingen op te stellen, zijn duidelijk beschreven.
	11	Gezondheidswinst, bijwerkingen en risico’s zijn overwogen bij het opstellen van de aanbevelingen.
	12	Er bestaat een expliciet verband tussen de aanbevelingen en het onderliggende bewijsmateriaal.
	13	De richtlijn is voor publicatie door externe experts beoordeeld.

	14	Een procedure voor herziening van de richtlijn is vermeld.
Helderheid en presentatie	15	De aanbevelingen zijn specifiek en ondubbelzinnig.
	16	De verschillende beleidsopties zijn duidelijk vermeld.
	17	De kernaanbevelingen zijn gemakkelijk te herkennen.
Toepassing	18	De richtlijn beschrijft de bevorderende en belemmerende factoren bij het toepassen van de richtlijn.
	19	De richtlijn geeft advies en/of hulpmiddelen voor toepassing van de aanbevelingen in de praktijk.
	20	De mogelijke implicaties van het toepassen van de aanbevelingen voor de kosten en benodigde middelen zijn overwogen.
	21	De richtlijn geeft criteria om te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd.
Onafhankelijkheid van de opstellers	22	De opvattingen van de financierende instantie hebben de inhoud van de richtlijn niet beïnvloed.
	23	Conflicterende belangen van leden van de richtlijnwerkgroep zijn vastgelegd en besproken.

Een gedetailleerd overzicht van de beoordelingen per richtlijn, inclusief motivatie, kan hieronder gevonden worden. Bij afwijkende resultaten tussen de twee recensenten (E1 Celine en E2 Sophia) werd naar een consensus gezocht. Enkel de NICE-richtlijn scoorde zeer goed volgens het AGREE II model. Voor het verdere proces werd dan ook enkel met deze richtlijn gewerkt.

RICHTLIJN: **Gallstone disease: diagnosis and management. (NICE)**				
	Item	**E 1**	**E 2**	**Opmerkingen**
Onderwerp en doel	1	7	7	
	2	7	7	
	3	7	7	
TOTAAL /21		21	21	
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	5	6	Leden beschreven, rol niet, geen methodologisch analist
	5	3	2	2 leden van de werkgroep zijn patiënten, verder geen info hierover
	6	4	3	Niet meer specifiek dan "clinicians", "all settings in which NHS care is received"
TOTAAL /21		12	11	
Methodologie	7	7	7	
	8	7	7	
	9	7	7	
	10	1	1	Geen informatie
	11	7	7	
	12	7	7	
	13	1	1	Geen informatie
	14	5	5	In 2018 herziening gebeurd, echter geen info over nieuwe update (herzieningstermijn, noch criteria voor herziening)
TOTAAL /56		42	42	
Helderheid en presentatie	15	7	6	
	16	6	7	
	17	5	7	Lijst met kernaanbevelingen, echter in richtlijn zelf niet duidelijk welke meest belangrijk zijn
TOTAAL /21		18	20	
Toepassing	18	1	1	Geen informatie
	19	5	5	Algoritme en samenvatting zijn enige beschikbare
	20	7	7	
	21	6	5	Er is een clinical audit tool beschikbaar voor in de praktijk, moeilijk vindbaar
TOTAAL /28		19	18	
Onafhankelijkheid van de opstellers	22	1	1	Financiering wordt niet vermeld
	23	6	5	Conflicterende belangen worden opgesomd in Appendix, maar methoden niet beschreven
TOTAAL /14		7	6	
GLOBALE		6+	6	**Opmerkingen**

BEOORDELING				
Sterk aanbevolen		**X**	**X**	
Aanbevolen (mits aanpassingen)				
Niet aanbevolen				
Onzeker				

RICHTLIJN: Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. (EASL)				
	Item	**E 1**	**E 2**	**Opmerkingen**
Onderwerp en doel	1	4	4	Doel beschreven, geen doelgroep of te verwachten uitkomst
	2	3	3	Vragen beknopt beschreven, geen duidellijke doelgroep, inteventies, uitkomsten of setting beschreven
	3	2	1	"Patients with gallstones", niet nader gespecifieerd"
TOTAAL /21		9	8	
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	2	2	Lijst beschikbaar, geen discipiline, organisatie, plaats of rol in de werkgroep beschreven
	5	1	1	Geen informatie
	6	6	5	"physicians and other healthcare workers as well as patients and interested individuals for clinical decision making proces", verder niet gespecifieerd
TOTAAL /21		19	8	
Methodologie	7	3	3	Pubmed en Cochrane tot september 2015, geen zoektermen, geen volledige zoekstrategie
	8	1	1	Geen informatie
	9	3	2	Vermelding van gebruik GRADE framework, geen uitgebreide beschrijving van methodologie, geen tabellen, niet per individuele studie bekeken
	10	1	1	Geen informatie
	11	3	2	Geen onderbouwde data per studie, doorlopende tekst, geen balans voordelen/nadelen
	12	3	3	Onder elke aanbeveling staat een sectie "comment" met opsomming/samenvatting van de resultaten waarop aanbeveling werd gebaseerd, echter geen vergelijking van data
	13	2	2	Reviewers vermeld, geen informatie over doel externe beoordeling
	14	1	1	Geen informatie
TOTAAL /56		17	15	
Helderheid en presentatie	15	5	4	Sommige aanbevelingen wel duidelijk en specifiek (bv p 151), andere veel minder gespecificeerd
	16	5	5	Onderverdelingen worden gemaakt, verschillende aanbevelingen, verschillende opties voor therapie worden opgelijst
	17	5	1	Geen kernaanbevelingen, blauwe kaders met aanbevelingen, zijn dit allemaal kernaanbevelingen?
TOTAAL /21		15	10	
Toepassing	18	1	1	Geen informatie
	19	1	1	Geen informatie
	20	2	1	Kosteneffectiviteit wordt af en toe in comments in overweging genomen
	21	1	2	Heel af en toe een tijdsinterval bij een aanbeveling
TOTAAL /28		5	5	
Onafhankelijkheid van de opstellers	22	1	1	Financiering wordt niet vermeld
	23	3	2	Verklaring van de auteurs dat er geen belangenvermenging is, geen verdere informatie
TOTAAL /14		4	3	
GLOBALE BEOORDELING		3	3	**Opmerkingen**

Sterk aanbevolen				
Aanbevolen (mits aanpassingen)		**X**		Mits bijlagen methodologie zou dit een goede richtlijn kunnen zijn
Niet aanbevolen			**X**	**Methodologisch te zwak om te gebruiken (consensus)**
Onzeker				

Appendix 5: Inventaris aanbevelingen Duodecim/NICE-richtlijn

Zowel bij de Duodecim-richtlijn als bij de weerhouden richtlijn na AGREE II (NICE) [3] werd voor elke klinische vraag de inhoud, de onderliggende evidentie en de graad van evidentie van de aanbevelingen geïnventariseerd. De tabel hieronder geeft dit weer:

	Aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn	Grade of recommendation	Aanbevelingen uit de NICE-richtlijn	Grade of recommendation
Klinische vraag 1	Increased levels of ALT, ALP and bilirubin associated with an attack of pain is suggestive of bile duct stones.	E: er is evidence maar ze doen geen uitspraak over kwaliteit van bewijs	Offer liver function tests and ultrasound to people with suspected gallstone disease.	offer: sterke aanbeveling
Klinische vraag 2	Ultrasonography is the investigation of choice for the diagnosis of both uncomplicated and complicated cases. Investigations in specialized care o MRCP is performed if bile duct stones are suspected. o ERCP may be used both for the diagnosis and extraction of common bile duct stones.	E: er is evidence maar ze doen geen uitspraak over kwaliteit van bewijs	Offer liver function tests and ultrasound to people with suspected gallstone disease.	offer: sterke aanbeveling
			Consider MRCP if ultrasound has not detected common bile duct stones but the: - bile duct is dilated and/or - liver function test results are abnormal. Consider EUS if MRCP does not allow a diagnosis to be made.	consider: zwakke aanbeveling
Klinische vraag 3	1. In addition to physical examination, CRP and liver function tests (ALT, ALP, bilirubin) are performed to diagnose cholecystitis and to assess of its severity 2.Pancreatitis is ruled out by determining pancreatic amylase and performing abdominal ultrasonography.	niet vermeld	NICE geeft hierop geen antwoord. De enige aanbeveling die we kunnen weerhouden: Refer people for further investigations if conditions other than gallstone disease are suspected.	/
Klinische vraag 4	Pain-triggering foods should be avoided while waiting for the operation.	niet vermeld	Advise people to avoid food and drink that triggers their symptoms until they have their gallstones or gallbladder removed.	advise: sterke aanbeveling
			Offer laparoscopic cholecystectomy to people diagnosed with symptomatic gallbladder stones.	offer: sterke aanbeveling
Klinische vraag 5	Asymptomatic gallstones need not be treated, since the surgical risk (albeit small) counterbalances the theoretical prognostic benefit (with the exceptions of a totally calcified "porcelain" gall bladder	niet vermeld	Reassure people with asymptomatic gallbladder stones found in a normal gallbladder and normal biliary tree that they do not need treatment unless they develop symptoms.	reassure: sterke aanbeveling

	which is associated with an increased risk of cancer, and of immunosuppressive medication).		Offer bile duct clearance and laparoscopic cholecystectomy to people with symptomatic or asymptomatic common bile duct stones.	offer: sterke aanbeveling
Klinische vraag 6	Acute cholecystitis should be treated surgically within 2–7 days from the onset of the symptoms.	A: hoge kwaliteit van bewijs	Offer early laparoscopic cholecystectomy (to be carried out within 1 week of diagnosis) to people with acute cholecystitis.	offer: sterke aanbeveling

Appendix 6: Zoekstrategie

Eigen zoekstrategie rond diagnostische vragen

Er werd een eigen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd omtrent diagnostiek bij cholelithiasis. Er werd gezocht via de databases van Pubmed en Cochrane in de periode van 01/09/2018 t.e.m. 10/08/2022. De PICO elementen die gebruikt werden voor deze zoektocht staan hieronder weergegeven.

P volwassenen met biliaire koliekpijn, cholelithiasis
I leverfunctietests, echografie
C ander laboratoriumonderzoek, ander beeldvormend onderzoek
O diagnose

Pubmed

Gezocht op 10/08/2022. Limits: Publicatie sinds 01/09/2018, “RCT”, “Systematic Review” of “meta-analyse”.

- “Cholelithiasis liver function tests” -> 2 resultaten (niet relevant bevonden op basis van titel)
- “Cholelithiasis laboratory diagnosis” -> 6 resultaten (niet relevant bevonden op basis van titel)
- “Cholelithiasis diagnosis” -> 111 resultaten (1 Spaanse paper uit Peru, niet weerhouden, toch voornamelijk behandelingsgerelateerde resultaten); na screening op titel en abstract werden volgende 5 studies van dichterbij bekeken, slechts 1 werd uiteindelijk weerhouden:
    - “Evaluation of diagnostic yield of EUS among patients with asymptomatic common bile duct dilation: systematic review and meta-analysis” -> Gaat over asymptomatische patiënten, niet weerhouden
    - “Diagnostic value of ultrasound combined with MRI in cholecystolithiasis: A protocol for systematic review and meta analysis” -> Nog niet uitgevoerde studie, een voorstel tot onderzoek, niet weerhouden
    - “Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of computed tomography-negative common bile duct stone: Prospective randomized controlled trial” -> weerhouden, cfr. tekst
    - “Agreement of emergency physician-performed ultrasound versus RADiology-performed UltraSound for cholelithiasis or cholecystitis: a systematic review” -> Andere klinische vraag, wie zal echo uitvoeren? Niet weerhouden
    - “Incidence and predictors of common bile duct stones in patients with acute cholecystitis: a systematic literature review and meta-analysis” -> Men gaat al uit van patiënten met acute cholecysititis waarbij gekeken wordt naar predictors (oa leverfunctiewaarden) voor galwegstenen: gamma GT zou meest specifieke en sensitieve marker hiervoor zijn.
- “Biliary colic diagnosis" -> 2 resultaten (niet relevant bevonden op basis van titel)

Cochrane

Gezocht op 10/08/2022. Limits: “review”.

- “Cholelithiasis” -> geen recente cochrane reviews, wel 162 trials waarvan slechts 2 over diagnostiek (beeldvorming)
    - “To compare EUS and MRCP in Detecting Choledocholithiasis in Patients of Intermediate Risk of Choledocholithiasis” -> Sensitiviteit en specificiteit van EUS en MRCP worden vergeleken in een RCT, resultaten niet gepubliceerd
    - “Early MRI in Acute Gallstone Disease” -> Geen resultaten gepubliceerd

Eigen zoekstrategie rond therapeutische vragen

Een gemeenschappelijke zoekstrategie werd opgesteld voor de verschillende *review questions* met betrekking tot aanpak (“management”) van cholecystolithiasis. Hieronder staat een oplijsting van deze review questions (NICE) en de resultaten van de zoekstrategie. Er werd via volgende databases gezocht naar relevante literatuur: Pubmed, Embase en Cochrane.

- *What are the information and education needs of patients and carers of people with gallstone disease?*
- *Which strategies should be used for managing asymptomatic gallbladder stones?*
- *Which strategies should be used for managing symptomatic gallbladder stones?*
- *Which strategies should be used for managing common bile duct stones?*

Pubmed

Gezocht op 3/11/2022. Limits: Publicatie sinds 09/2018; “humans”; “review”, “guideline”, “practice guideline”; talen: Engels

- “Cholecystolithiasis”
  Resultaten: 138 artikels, waarvan 8 artikels weerhouden op basis van titel. Na verdere evaluatie van de abstracts konden nog 2 artikels definitief weerhouden worden.

  Gutt C, Schläfer S, Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease [35] = samenvatting van de Duitse geüpdate clinical practice guidelines en vergelijking met de huidige richtlijnen van andere landen.*

  Saito H, Kadono Y, Shono T, Kamikawa K, Urata A, Nasu J, et al. Remaining issues of recommended management in current guidelines for asymptomatic common bile duct stones [33]

- “Cholecystolithiasis + management”
  Resultaten: 72 artikels, waarvan 0 artikels weerhouden op basis van titel/abstract.

- “Gallstones”
  Resultaten: 207 artikels, waarvan 6 artikels weerhouden op basis van titel. Na verdere evaluatie van de abstracts konden nog 3 artikels weerhouden worden, waarvan bij 1 artikel de full tekst niet beschikbaar was.

Gutt C, Schläfer S, Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease [35] (idem als*)

Littlefield A, Lenahan C. Cholelithiasis: Presentation and Management [36] = full text niet beschikbaar °

Saito H, Kadono Y, Shono T, Kamikawa K, Urata A, Nasu J, Imamura H, Matsushita I, Tada S. Remaining issues of recommended management in current guidelines for asymptomatic common bile duct stones [33]
= met betrekking tot *common bile duct stones "The risk of inducing early and late ERCP-related complications vs the risk of complication related to the natural history of asymptomatic CBDS cannot be balanced currently."* @

- "Gallstones + management"
  Resultaten: 121 artikels, waarvan 4 artikels weerhouden op basis van titel. Na verdere evaluatie van de abstracts konden nog 2 artikels weerhouden worden.

  Littlefield A, Lenahan C. Cholelithiasis: Presentation and Management [36] = zelfde als °

  Saito H, Kadono Y, Shono T, Kamikawa K, Urata A, Nasu J, Imamura H, Matsushita I, Tada S. Remaining issues of recommended management in current guidelines for asymptomatic common bile duct stones [33]
  = zelfde als @

Embase

Gezocht op 3/11/2022. Limits: Publicatie sinds 09/2018; "humans"; "review" or "practice guideline"; talen: Engels.

- Via "Mesh terms": ("Gallstone" [Mesh] AND "disease" [Mesh]) AND "management" [Mesh]).
  Resultaten: 66 artikels, waarvan 0 artikels weerhouden op basis van titel en abstract.

Cochrane

Gezocht op 3/11/2022. Limits: Publicatie sinds 09/2018; "review".

- "Gallstone"

  Resultaten: 6 artikels, waarvan 0 artikels weerhouden op basis van titel.

- "Gallstone management"
  Resultaten: 2 artikels, waarvan 0 artikels weerhouden op basis van titel.

Appendix 7: Deelnemerslijst consensusprocedure en conflicterende belangenverklaringen

Dr. Mieke Deceuninck - Gastro-Enteroloog in AZ Sint-Vincentius Deinze en AZ Maria Middelares

Dr. Dietrich De Mey - Abdominaal chirurg in AZ Sint-Vincentius Deinze en AZ Maria Middelares

Dr. Brecht Houthoofd - Radioloog in AZ Sint-Vincentius Deinze

Dr. An Beeckman - Huisarts in groepspraktijk Molenhoek Outer

Dr. Evelien Van Rentergem - Huisarts in groepspraktijk Molenhoek Outer

Conflicterende Belangenverklaring

Masterproef: Adaptatie Duodecim-richtlijn: "Cholelithiasis"

Ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling wordt gevraagd aan alle betrokkenen bij de totstandkoming van deze masterproef onderstaande verklaring in te vullen en te ondertekenen

Naam: DECEUNINCK MIEKE

Datum: 25/02/2024

Instructies: Vul dit formulier in om eventuele belangenconflicten te verklaren die kunnen voortvloeien uit uw betrokkenheid bij het onderzoek naar het Duodecim-project rond cholelithiasis.

Financiële Belangen:

a. Heeft u financiële belangen (bijvoorbeeld aandelen, honoraria, consultancyvergoedingen) in bedrijven die producten of diensten leveren die relevant zijn voor het onderwerp van dit onderzoek? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Persoonlijke Belangen:

a. Bent u persoonlijk betrokken bij organisaties of groepen die belang hebben bij de uitkomsten van dit onderzoek? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Professionele Belangen:

a. Heeft u professionele relaties die mogelijk uw oordeel over de resultaten van dit onderzoek kunnen beïnvloeden? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Andere Belangen:

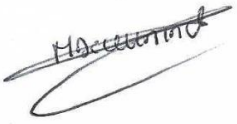
a. Zijn er andere belangen of factoren die van invloed kunnen zijn op uw vermogen om dit onderzoek objectief uit te voeren? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Verklaring:

Ik verklaar hierbij dat de bovengenoemde informatie volledig en nauwkeurig is. Ik begrijp dat het niet melden van eventuele conflicterende belangen mijn geloofwaardigheid en de integriteit van het onderzoek kan schaden.

Handtekening:



Conflicterende Belangenverklaring

Masterproef: Adaptatie Duodecim-richtlijn: "Cholelithiasis"

Ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling wordt gevraagd aan alle betrokkenen bij de totstandkoming van deze masterproef onderstaande verklaring in te vullen en te ondertekenen

Naam:
DE NEY DIETRICH

Datum:
26/10/2024

Instructies: Vul dit formulier in om eventuele belangenconflicten te verklaren die kunnen voortvloeien uit uw betrokkenheid bij het onderzoek naar het Duodecim-project rond cholelithiasis.

Financiële Belangen:

a. Heeft u financiële belangen (bijvoorbeeld aandelen, honoraria, consultancyvergoedingen) in bedrijven die producten of diensten leveren die relevant zijn voor het onderwerp van dit onderzoek? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details:

Persoonlijke Belangen:

a. Bent u persoonlijk betrokken bij organisaties of groepen die belang hebben bij de uitkomsten van dit onderzoek? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details:

Professionele Belangen:

a. Heeft u professionele relaties die mogelijk uw oordeel over de resultaten van dit onderzoek kunnen beïnvloeden? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details:

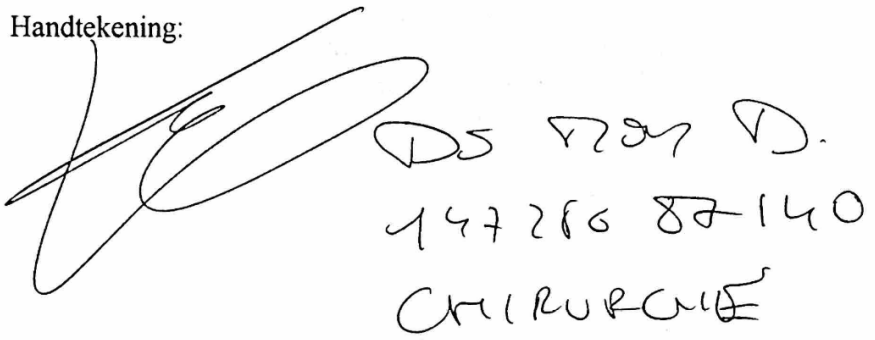
Andere Belangen:

a. Zijn er andere belangen of factoren die van invloed kunnen zijn op uw vermogen om dit onderzoek objectief uit te voeren? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details:

Verklaring:
Ik verklaar hierbij dat de bovengenoemde informatie volledig en nauwkeurig is. Ik begrijp dat het niet melden van eventuele conflicterende belangen mijn geloofwaardigheid en de integriteit van het onderzoek kan schaden.

Handtekening:



Conflicterende Belangenverklaring

Masterproef: Adaptatie Duodecim-richtlijn: "Cholelithiasis"

Ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling wordt gevraagd aan alle betrokkenen bij de totstandkoming van deze masterproef onderstaande verklaring in te vullen en te ondertekenen

Naam: MOUTHOOFD BRECHT

Datum: 26/2/24

Instructies: Vul dit formulier in om eventuele belangenconflicten te verklaren die kunnen voortvloeien uit uw betrokkenheid bij het onderzoek naar het Duodecim-project rond cholelithiasis.

Financiële Belangen:

a. Heeft u financiële belangen (bijvoorbeeld aandelen, honoraria, consultancyvergoedingen) in bedrijven die producten of diensten leveren die relevant zijn voor het onderwerp van dit onderzoek? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Persoonlijke Belangen:

a. Bent u persoonlijk betrokken bij organisaties of groepen die belang hebben bij de uitkomsten van dit onderzoek? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Professionele Belangen:

a. Heeft u professionele relaties die mogelijk uw oordeel over de resultaten van dit onderzoek kunnen beïnvloeden? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Andere Belangen:

a. Zijn er andere belangen of factoren die van invloed kunnen zijn op uw vermogen om dit onderzoek objectief uit te voeren? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Verklaring:

Ik verklaar hierbij dat de bovengenoemde informatie volledig en nauwkeurig is. Ik begrijp dat het niet melden van eventuele conflicterende belangen mijn geloofwaardigheid en de integriteit van het onderzoek kan schaden.

Handtekening:



Conflicterende Belangenverklaring

Masterproef: Adaptatie Duodecim-richtlijn: "Cholelithiasis"

Ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling wordt gevraagd aan alle betrokkenen bij de totstandkoming van deze masterproef onderstaande verklaring in te vullen en te ondertekenen

Naam: An Beeckman.

Datum: 1/3/2024

Instructies: Vul dit formulier in om eventuele belangenconflicten te verklaren die kunnen voortvloeien uit uw betrokkenheid bij het onderzoek naar het Duodecim-project rond cholelithiasis.

Financiële Belangen:

a. Heeft u financiële belangen (bijvoorbeeld aandelen, honoraria, consultancyvergoedingen) in bedrijven die producten of diensten leveren die relevant zijn voor het onderwerp van dit onderzoek? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Persoonlijke Belangen:

a. Bent u persoonlijk betrokken bij organisaties of groepen die belang hebben bij de uitkomsten van dit onderzoek? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Professionele Belangen:

a. Heeft u professionele relaties die mogelijk uw oordeel over de resultaten van dit onderzoek kunnen beïnvloeden? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Andere Belangen:

a. Zijn er andere belangen of factoren die van invloed kunnen zijn op uw vermogen om dit onderzoek objectief uit te voeren? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Verklaring:

Ik verklaar hierbij dat de bovengenoemde informatie volledig en nauwkeurig is. Ik begrijp dat het niet melden van eventuele conflicterende belangen mijn geloofwaardigheid en de integriteit van het onderzoek kan schaden.

Handtekening:



Conflicterende Belangenverklaring

Masterproef: Adaptatie Duodecim-richtlijn: "Cholelithiasis"

Ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling wordt gevraagd aan alle betrokkenen bij de totstandkoming van deze masterproef onderstaande verklaring in te vullen en te ondertekenen

Naam: Van Rentergem Ellen

Datum: 7/3/2024

Instructies: Vul dit formulier in om eventuele belangenconflicten te verklaren die kunnen voortvloeien uit uw betrokkenheid bij het onderzoek naar het Duodecim-project rond cholelithiasis.

Financiële Belangen:

a. Heeft u financiële belangen (bijvoorbeeld aandelen, honoraria, consultancyvergoedingen) in bedrijven die producten of diensten leveren die relevant zijn voor het onderwerp van dit onderzoek? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Persoonlijke Belangen:

a. Bent u persoonlijk betrokken bij organisaties of groepen die belang hebben bij de uitkomsten van dit onderzoek? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Professionele Belangen:

a. Heeft u professionele relaties die mogelijk uw oordeel over de resultaten van dit onderzoek kunnen beïnvloeden? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Andere Belangen:

a. Zijn er andere belangen of factoren die van invloed kunnen zijn op uw vermogen om dit onderzoek objectief uit te voeren? (Ja/Nee)

b. Indien ja, geef details: .....

Verklaring:

Ik verklaar hierbij dat de bovengenoemde informatie volledig en nauwkeurig is. Ik begrijp dat het niet melden van eventuele conflicterende belangen mijn geloofwaardigheid en de integriteit van het onderzoek kan schaden.

Handtekening: