

## Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen und der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 021/008 Entwicklungsstufe: 3

# Diagnostik und Therapie von Gallensteinen

## Vorwort

15 - 20% unserer Bevölkerung haben Gallensteine [1-4], und jährlich werden in Deutschland mehr als 190.000 Cholezystektomien durchgeführt [5]. Das Gallensteinleiden ist damit nach der Refluxerkrankung die gastroenterologische Erkrankung, die die höchsten Kosten verursacht [6]. Die nachfolgende Leitlinie zur Diagnostik und Therapie dieser sehr häufigen Erkrankung aktualisiert die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) aus dem Jahr 2000 [7]. Die neue Leitlinie wurde von der DGVS und der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie (DGVC) gemeinsam entwickelt. Zielgruppe der Leitlinie sind alle praktizierenden Ärztinnen und Ärzte in Deutschland, vorrangig niedergelassene und in Krankenhäusern tätige Allgemeinmediziner, Internisten und Chirurgen, deren Kooperationspartner in Qualitätszirkeln, Praxisnetzen und Klinikverbänden sowie die Kostenträger. Darüber hinaus dient die Leitlinie zur Information von Patienten und Öffentlichkeit über die angemessene medizinische Vorgehensweise bei Gallensteinerkrankungen. Die Leitlinie ist eine systematisch entwickelte ärztliche Orientierungshilfe mit Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Entscheidung, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt wird, trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Situation seines Patienten.

### Begriffsdefinitionen

**Akute Cholangitis:** Das klinische Bild der akuten steinbedingten obstruktiven Cholangitis ist geprägt durch die Charcot-Trias: Fieber, Ikterus, Oberbauchschmerz. Insbesondere bei alten oder immuninkompetenten Patienten kann die entzündliche Komponente (Fieber, Entzündungsparameter, Schmerz) fehlen oder schwächer ausgeprägt sein [14-17].

**Akute Cholezystitis:** Die akute kalkulöse (lithogene) Cholezystitis wird durch biliäre Schmerzen, die länger als 6 h anhalten, Fieber bzw. Leukozytose und Gallenblasenwandödem (Ultraschall) in Kombination mit lokalem Druckschmerz (klinisches oder sonographisch palpatorisches Murphy-Zeichen) definiert [18,19].

**Biliäre Pankreatitis:** Ein biliärer Ursprung einer Pankreatitis kann angenommen werden, wenn Gallensteine in einem bildgebenden Verfahren erkannt werden und ein Transaminasenanstieg beobachtet wird [20-23].

**Biliäre Schmerzen:** Akut einsetzende, gut erinnerte Schmerzen im Epigastrium oder rechten Oberbauch, die länger als 15 min, aber kürzer als 5 h anhalten [7,24,25].

**Komplikationen der Cholelithiasis:** Im vorliegenden Leitlinientext werden unter dem Begriff Komplikationen die akute Cholezystitis, die Gallenblasenperforation, die akute Cholangitis und die biliäre Pankreatitis, die die häufigsten klinisch relevanten Komplikationen darstellen, zusammengefasst.

**Leitlinie:** Systematisch unter Berücksichtigung der Strategien und Methoden der evidenzbasierten Medizin entwickelte, wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Entscheidungshilfe für Ärzte, andere Gesundheitsberufe und Patienten über die angemessene Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen [8,9].

**Pankreatitis:** Die Diagnose einer akuten Pankreatitis ist bei akuten Bauchschmerzen, kombiniert mit eindeutiger Erhöhung der Serumaktivitäten der Pankreasenzyme (zumeist initial mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze) zu stellen [26].

**Sentinel Event:** Sehr seltene, schwerwiegende Komplikation, der in einer differenzierten Einzelfallanalyse nachgegangen werden soll. Faktisch handelt es sich um einen Referenzbereich von 0%.

**Hinweise:** Die Leitlinienempfehlungen sind eingerahmt und **fett**, die Kommentare zu den einzelnen Empfehlungen normal gedruckt. Die Evidenzstärke, die Konsensusstärke und die Einstufung der Konsensusempfehlungen sind hinter diesen in Klammern angegeben (zur Erklärung siehe Addendum A).

## Gallenblasensteine

### Diagnostik bei Gallenblasensteinen

**1. Charakteristische Symptome für Gallenblasensteine sind, abgesehen von Komplikationen, gut erinnerte Schmerzattacken von mehr als 15 min Dauer im Epigastrium oder rechten Oberbauch, die auch in den Rücken und in die rechte Schulter ausstrahlen können; nicht selten besteht zudem Übelkeit, gelegentlich auch Erbrechen (III, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Obwohl die spezifisch charakteristische biliäre Symptome umstritten ist, gibt es derzeit keine bessere Definition [27]. Eine neuere Multicenter-Studie aus Italien bestätigt das signifikant häufigere Vorkommen der o.a. Beschwerden bei Gallensteinträgern [25]. Eine dänische Prävalenzstudie [28] beobachtete bei Männern mit Gallensteinen am häufigsten Schmerzen im rechten Unterbauch. In einer kürzlich publizierten prospektiven Studie in Norwegen [29] waren die biliären Koliken bei der Mehrzahl der Steinpatienten mit funktionellen abdominalen Beschwerden assoziiert. Dyspepsie und Blähungen sind jedoch keine steintypischen Beschwerden, da sie mindestens gleich häufig bei steinfreien Personen oder Patienten mit Reizdarmsyndrom auftreten [28,30,31] und nach Cholezystektomie häufig persistieren [32]. Nach erstmaliger Symptomatik entwickelt mehr als die Hälfte der Patienten im weiteren Verlauf neuerliche Schmerzattacken [33-36]. Allerdings reduziert sich das Risiko nach 5 beschwerdefreien Jahren auf das eines asymptomatischen Steinträgers [34], so dass Patienten mit einer Kolik, die länger als 5 Jahre zurückliegt, wieder der Gruppe asymptomatischer Steinträger zugeordnet werden. Charakteristische biliäre Symptome sind ein Indiz für ein erhöhtes Risiko, Komplikationen der Cholelithiasis zu entwickeln. Die jährliche Komplikationsrate beträgt nach einer erstmaligen Kolik 1 - 3%, beim asymptomatischen Steinträger jedoch nur 0,1 - 0,3% [35,36]. Dem Patienten mit symptomatischer Cholelithiasis wird daher nicht nur zur Verhinderung neuerlicher Schmerzattacken, sondern auch zur Verhinderung von Komplikationen zur Cholezystektomie geraten (siehe II,5).

**2. Der Nachweis oder Ausschluss einer Cholelithiasis erfolgt primär durch die standardisierte transkutane B-mode-Sonographie (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Die Sonographie ist die Methode der Wahl für die Diagnostik von Gallenblasensteinen mit einer Sensitivität > 95% [18]. Darüber hinaus kann die Sonographie einen Hinweis auf ein gleichzeitiges Gallenblasenkarzinom oder Gallenblasenpolypen geben. Die Untersuchung sollte standardisiert erfolgen. Dies erfordert den Einsatz der aktuellen Gerätetechnik durch erfahrene ärztliche Untersucher. Unabdingbar ist die komplette Darstellung der Gallenblase in variablen Schnittebenen und in zumindest zwei Patienten-Lagerungsvarianten, die um 90° zueinander versetzt sind, um das typische gravitationsabhängige Migrationsverhalten auch kleinerer Steine zu erfassen. Die Gallenblasenübersichtsaufnahme oder die Computertomographie sind allenfalls zum Ausschluss oder Nachweis kalkhaltiger Steine sinnvoll. Die orale oder intravenöse Cholangiographie zur Diagnostik von Gallensteinen werden nicht mehr angewandt.

**3. Die Sonographie ist in Kombination mit den klinischen Befunden die Methode der Wahl zum Nachweis oder Ausschluss der akuten Cholezystitis (III, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Die Sonographie hat eine hohe Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 78% für die Diagnose der akuten Cholezystitis [18,19]. Der isolierte sonographische Befund einer Gallenblasenwandverdickung (> 4 mm) ist nicht pathognomonisch für eine akute Cholezystitis. Eine Dreischichtung der Wand und ein echoarmer Flüssigkeitssaum um die Gallenblase weisen auf eine akute Cholezystitis hin; differenzialdiagnostisch kann eine Gallenblasenwandverdickung auch bei akuter Hepatitis, portaler Hypertension, Hypoproteinämie, Rechtsherzinsuffizienz, Hypoproteinämie oder Polyserositis auftreten [37,38]. Charakteristisch für die akute Cholezystitis ist das sonographisch-palpatorische Murphy-Zeichen (fokaler Schmerz unter direktem Druck). Für dieses wird ein positiver prädiktiver

Wert > 90% angegeben, der in Zusammenschau mit der Wandverdickung auf > 99% ansteigt [39]. Komplikationen wie die gedeckte oder die offene Perforation sind sonographisch gut nachweisbar bzw. auszuschließen. Die zusätzliche Darstellung durch ein weiteres Schnittbildverfahren kann in Einzelfällen sinnvoll sein. Die hepatobiliäre Funktionsszintigraphie ist in Deutschland zur Diagnostik der akuten Cholezystitis kein akzeptierter Standard.

**4. Bei außergewöhnlicher klinischer Konstellation der Cholelithiasis (z.B. familiäre Häufung, Auftreten im Kindes- und Jugendalter, intrahepatische Steine, Assoziation mit Diarrhoen) sollte eine weitere ätiologische Abklärung erfolgen (z.B. hämolytische Anämien, Gallensäurenverlustsyndrom, Medikamentenanamnese, Infektionen) (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** In diesen Situationen kann eine erweiterte Labordiagnostik Aufschlüsse zur Ätiologie der Gallensteine liefern. Insbesondere sind hereditäre Formen der Cholelithiasis auszuschließen [3]. Bei hämolytischer Anämie ist an Hämoglobinelektrophorese (Sichelzellanämie, Thalassämie), osmotische Resistenz der Erythrozyten und Blutausschlag (Sphärozytose, Elliptozytose) sowie Glukose-6-phosphatdehydrogenase- und Pyruvatkinase-Mangel zu denken. Die hämolytischen Anämien prädisponieren ebenso wie die Mukoviszidose zur Bildung "schwarzer" Pigmentsteine (Calciumbilirubinatsteine) in der Gallenblase. Auf die Mukoviszidose, bei der die Gallensteinprävalenz auf 15 - 30% im Vergleich zu 5% bei altersentsprechenden Kontrollen erhöht ist [40], können Diarrhoen und Gallensäurenverlustsyndrom hinweisen.

Generell beträgt die erbliche Komponente bei der Entstehung von Gallenblasensteinen etwa 25% [41-44]. Bei symptomatischer Cholelithiasis vor dem 40. Lebensjahr, Auftreten von biliären Schmerzen nach Cholezystektomie oder sonographischem Verdacht auf intrahepatische Mikrolithiasis bzw. Sludge kann eine mit einer ABCB4-Defizienz assoziierte Cholelithiasis vorliegen [45-47]. Diagnostisch können eine Lipidanalyse von Leber- oder Duodenalgalle und genetische Tests auf Mutationen des hepatobiliären Phospholipidtransporters ABCB4 in Forschungslabors durchgeführt werden. Bei ABCB4-Defizienz ist die Phospholipidkonzentration im Verhältnis zu den Gallensäuren- und den Cholesterinkonzentrationen in der Galle vermindert [45]. Genetische Studien konnten kürzlich nachweisen, dass häufige Varianten des ABCG8-Gens des hepatobiliären Cholesterintransporters das Risiko, Cholesteringallensteine zu entwickeln, mehr als verdoppeln [48,49]. Seltene Mutationen im ABCB11-Gen des Gallensäurentransporters können infolge niedriger Gallensäurenkonzentrationen ebenfalls zur Cholesterinsteinbildung und zur rekurrenden intrahepatischen Cholestase führen [50].

## Chirurgische Therapie bei Gallenblasensteinen

**5. Die symptomatische Cholezystolithiasis ist in der Regel eine Indikation zur Cholezystektomie (Ib, starker Konsens, A).**

**Kommentar:** Die Cholezystektomie bei symptomatischer Cholezystolithiasis sollte erfolgen, da abhängig von Intensität und Anzahl der symptomatischen Episoden etwa die Hälfte der Patienten neuerliche Koliken bekommt [51] und das Risiko, Komplikationen zu entwickeln, 1 - 3% pro Jahr beträgt [34,36,52,53]. Die randomisierte National Cooperative Gallstone Study [33] bot die Möglichkeit, den natürlichen Spontanverlauf bei Patienten zu beobachten, die keine Litholyse mit Chenodeoxycholsäure erhielten. Von diesen Patienten entwickelten 69% innerhalb von zwei Jahren erneut biliäre Symptome und 4% mussten akut cholezystektomiert werden [33].

Während die Cholezystektomie die Komplikationen der Gallenblasensteine verhindert, lässt sich das Komplikationsrisiko von in den Gallengang übergetretenen Steinen, insbesondere das der biliären Pankreatitis, auch durch die endoskopische Papillotomie verringern; falls die Gallenblase in dieser Situation funktionstüchtig und steinfrei ist, muss nicht cholezystektomiert werden (siehe III.11). Liegt die letzte Gallenkolik länger als 5 Jahre zurück, ist eine Cholezystektomie in aller Regel ebenfalls nicht erforderlich (erneut asymptomatischer Steinträger) [34]. Nach einer Cholezystektomie können abdominelle Beschwerden mit meist unspezifischem Charakter bei jedem dritten bis vierten Patienten persistieren [32,54-58].

**6. Die asymptomatische Cholezystolithiasis ist in der Regel keine Indikation zur Therapie (III, starker Konsens, B).**

**Kommentar:** Diese Empfehlung wurde von der Konsensuskonferenz in Übereinstimmung mit den Patientenvertretern in die Kategorie B eingestuft, da weder umfangreiche klinische Beobachtungen noch detaillierte Analysen prospektiver Studien zum klinischen Verlauf der asymptomatischen Cholezystolithiasis den Nutzen der Cholezystektomie bei asymptomatischen Steinträgern belegen. Zum natürlichen Verlauf der asymptomatischen Gallensteinerkrankung gibt es sieben Studien, in denen insgesamt 823 Patienten über einen Zeitraum von 2 - 25 Jahren beobachtet wurden. In diesem Zeitraum blieben 60 - 80% der Patienten asymptomatisch. Die Wahrscheinlichkeit, biliäre Symptome zu entwickeln, beträgt in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung 2 - 4% pro Jahr und halbiert sich in den folgenden Jahren auf 1 - 2% [34,36,52,59,60]. Die jährliche Inzidenz von Komplikationen liegt bei 0,1 - 0,3% [34,36]. Die Behandlung (offene Cholezystektomie) des asymptomatischen Gallenblasensteinträgers erhöht dessen Lebenserwartung nicht, da das Operationsrisiko (Letalität und Morbidität) die Wahrscheinlichkeit, Komplikationen zu erleiden, aufwiegt [35,61]. Ferner sind die Kosten geringer, wenn man sich bei asymptomatischen Gallensteinträgern bis zum Auftreten von Symptomen oder Komplikationen abwartend verhält und weder eine prophylaktische Cholezystektomie noch eine Litholyse (siehe II.13) durchführt [62]. In Ländern mit niedriger Gallenblasenkarzinomprävalenz [63] rechtfertigt das leicht erhöhte, aber immer noch sehr niedrige Gallenblasenkarzinom-Risiko bei der asymptomatischen Cholezystolithiasis nicht den Eingriff [64,65]. Auch Diabetiker bedürfen keiner prophylaktischen Therapie [66,67]. Da sich die bisherigen Kosten-Nutzen-Analysen bei asymptomatischen bzw. symptomatischen Patienten auf die offene Cholezystektomie bezogen, sind weitere Studien sinnvoll, die das höhere Lebensalter der Bevölkerung, die Lebensqualität der Patienten und die laparoskopische Cholezystektomie als aktuellen Standardeingriff berücksichtigen.

### Ausnahmen:

**a) Asymptomatische Patienten mit Porzellangallenblase sollten cholezystektomiert werden (III, starker Konsens, B).**

**Kommentar:** Diese Empfehlung wurde von den Patientenvertretern und den anderen Teilnehmern der Konsensuskonferenz aufgrund der Hinweise, dass ein relativ hoher Prozentsatz dieser Patienten ohne rechtzeitige Cholezystektomie ein Gallenblasenkarzinom entwickelt, in die Kategorie B eingestuft. Nach früheren Arbeiten findet sich in bis zu 20% aller karzinomierten Gallenblasen ein Karzinom [68], obgleich dieser Zusammenhang nicht in allen Serien bestätigt wurde [69]. Es muss allerdings zwischen homogenen Wandverkalkungen (Karzinomrate sehr niedrig) und fleckförmigen Verkalkungen (Karzinomrate 7%) unterschieden werden [70]. Bei Patienten mit homogenen Wandverkalkungen kann ggf. auf die Cholezystektomie verzichtet werden [67]. Die Porzellangallenblase kann sonographisch mit hoher Zuverlässigkeit diagnostiziert werden. Eine Bestätigung durch CT ist präoperativ empfehlenswert.

**b) Bei asymptomatischen Patienten mit Gallenblasensteinen > 3 cm Durchmesser ist eine Cholezystektomie vertretbar (IIb, starker Konsens, B).**

**Kommentar:** Bei männlichen Steinträgern mit Konkrementen > 3 cm ist das Risiko, ein Gallenblasenkarzinom zu erleiden, 9- bis 10-fach erhöht [71,72]. Obwohl Gallensteine mit einem erhöhten Risiko für ein Gallenblasenkarzinom einhergehen, sind sie generell keine Indikation zur prophylaktischen Cholezystektomie (siehe II.5). Je nach zusätzlichen Risikofaktoren müssen zwischen 67 und 769 Cholezystektomien durchgeführt werden, um ein Gallenblasenkarzinom zu verhindern [73].

**c) Patienten mit Cholezystolithiasis und Gallenblasenpolypen  $\geq$  1 cm sollten unabhängig von der Symptomatik cholezystektomiert werden (IIb, starker Konsens, B).**

**Kommentar:** Die Prävalenz von Gallenblasenpolypen liegt zwischen 1% und 7% [74-77], in Deutschland beträgt sie 1,5% [78]. Die Adenom-Prävalenz liegt unter 5% [76,79]. In mehreren großen Studien [76,77,80-83] hatten Polypen  $\geq$  1 cm Durchmesser eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit, neoplastischer Genese (Adenome) zu sein, und in bis zu 50% das Risiko, ein Karzinom zu tragen [76,77,80-83], so dass diese Patienten cholezystektomiert werden sollten. Bei Polypen < 1 cm Durchmesser war das Karzinomrisiko deutlich geringer [84,85]. Falls die Patienten jedoch gleichzeitig biliäre Symptome oder weitere Risikofaktoren für eine Adenomentwicklung (Alter > 50 Jahre, solitäre Polypen, Gallensteine) haben, kann auch in diesen Fällen eine Cholezystektomie durchgeführt werden [76,82,86]. Bei Polypen > 18 - 20 mm sollte wegen des signifikanten Malignitätsrisikos primär die offene Cholezystektomie erwogen werden [79,83,86,87]. Bei Polypen < 1 cm, die nicht operiert werden, sollten sonographische Verlaufskontrollen vorgenommen werden (zunächst alle 6 Monate, später jährlich, wenn keine Größenzunahme vorliegt) [77,83]. Während der Sonographie sind Gallenblasenpolypen durch Umlagern des Patienten von Gallenblasensteinen zu differenzieren. Das Vorliegen von mehr als einem Polypen spricht gegen ein Adenom und für das Vorliegen von Cholesterinpolypen. Farbduplexsonographisch gelingt mitunter der für Adenome typische Nachweis von Gefäßen in der Polypenbasis [88]. Gallenblasenpolypen können mit der Endosonographie präziser als mit der transkutanen Sonographie erfasst werden (87 - 97% versus 52 - 76%) [89,90]. Bei Gallenblasenpolypen > 5 mm, die in der transkutanen Sonographie suspekt sind, kann die Endosonographie daher zur Abgrenzung von einem Gallenblasenkarzinom hilfreich sein. Die Situation von polypoiden Gallenblasenveränderungen ohne gleichzeitige Cholezystolithiasis wurde im Konsensus nicht berücksichtigt.

**d) Bei großen abdominalen Eingriffen (z.B. malabsorptive/restriktive Adipositaschirurgie, ausgedehnte Resektion bei Morbus Crohn, radikale Gastrektomie mit Lymphadenektomie) kann eine simultane Cholezystektomie auch bei asymptomatischen Steinen vorgenommen werden (III, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Das Risiko für Gallenblasensteinträger nach malabsorptiver/restriktiver Adipositaschirurgie symptomatisch zu werden bzw. Komplikationen zu entwickeln, beträgt 10 bis 15% [91,92], so dass die prophylaktische Cholezystektomie zu erwägen ist. Obgleich bei M. Crohn, insbesondere nach mehreren Darmresektionen [93,94], und nach radikaler Gastrektomie mit Lymphadenektomie [95,96] das Steinrisiko wahrscheinlich erhöht ist, wird in dieser Situation bei steinfreier Gallenblase die Cholezystektomie nicht generell empfohlen [97]. Das Steinrisiko steigt insbesondere nach Ileozökalresektion, bei Kurzdarmsyndrom mit weniger als 120 cm und bei längerfristiger parenteraler Ernährung an [98]. Während die Nierentransplantation [99-101] und wahrscheinlich auch die kombinierte Pankreas-/Nieren-Transplantation [102] keine Indikation zur prophylaktischen Cholezystektomie darstellen, senkt diese bei asymptomatischen Gallenblasensteinträgern nach der Herztransplantation die Letalität und ist kosteneffektiv [102,103].

**7. Die laparoskopische Cholezystektomie ist die Standardtherapie für die symptomatische Cholezystolithiasis; dies schließt die akute Cholezystitis und in der Regel auch Gallenblasensteine mit anderen Komplikationen ein (Ia, starker Konsens, A).**

Die laparoskopische Cholezystektomie ist weltweit zum Standardeingriff geworden. Mehr als 93% aller Cholezystektomien werden heute laparoskopisch begonnen, die Konversionsrate auf die offene Cholezystektomie beträgt 4 - 7% [104-107]. Die aktuelle Metaanalyse [108] randomisierter Studien, die beide Verfahren verglichen [109-143], zeigt für die laparoskopische Cholezystektomie identische Komplikationsraten bei einer im Mittel um 3 Tage kürzeren Krankenhaus-Verweildauer und einer um 3 Wochen kürzeren Rekonvaleszenz. Dies spiegelt sich in Kostenanalysen wider, die für die stationäre Behandlung beim laparoskopischen Verfahren um 18% niedrigere Kosten als bei offener Cholezystektomie ermittelten [144]. Auch im historischen Vergleich sind die aktuellen Komplikationsraten (Gallenleck 0,4 - 1,5%, Wundinfektion 1,3 - 1,8%, Pankreatitis 0,3%, Blutung 0,2 - 1,4%) geringer als bei der offenen Cholezystektomie [5,104,107]. Nachdem eine große Metaanalyse 1996 [145] noch einen Trend zu mehr Gallengangsverletzungen vermutete, ist die Gallengangsverletzungsrate nach Cholezystektomie heute verfahrensunabhängig niedrig (0,2 - 0,4%) [107,108,146,147]. Eine Überlegenheit eines der Verfahren kann in diesem Zusammenhang wegen mangelnder Vergleichbarkeit der Kollektive weder aus der gegenwärtigen Literatur noch aus den aktuellen Daten der Erhebung der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS) abgeleitet werden. In der BQS-Erhebung 2005 wurden bei 0,14% der laparoskopisch begonnenen Cholezystektomien eine Okklusion oder Durchtrennung des Ductus hepatocholedochus gemeldet [147]. Randomisierte kontrollierte Studien zeigen, dass auch die akute Cholezystitis laparoskopisch operiert werden kann [148-150], wobei Operationszeit, Risiken und Konversionsraten höher liegen als bei der elektiven Cholezystektomie. In der deutschen Studie [148] führte die laparoskopische Cholezystektomie im Vergleich zur offenen Cholezystektomie zu einer Verkürzung der Krankenhaus-Verweildauer von 8,5 auf 5,8 Tage und zu einer Abnahme der Gesamt-Komplikationsrate von 22,4% auf 12,4%. Bei manifester portaler Hypertension und bei Leberzirrhose im Child-Stadium A/B ist die laparoskopische Cholezystektomie einer offenen Operation möglicherweise überlegen [151], wohingegen bei Child C-Patienten [152] - möglicherweise aber auch bereits bei Patienten mit einem MELD-Score 8 [153] - unabhängig vom Verfahren das Komplikationsrisiko der Cholezystektomie besonders hoch ist. Auf die laparoskopische Cholezystektomie sollte primär zugunsten der offenen Cholezystektomie beim dringenden Verdacht auf ein (fortgeschrittenes) Gallenblasenkarzinom verzichtet werden. Das Vorliegen eines Mirizzi-Syndroms - sofern es präoperativ erkannt wurde - ist nicht per se eine Kontraindikation gegen das laparoskopische Vorgehen; allerdings sollte gerade bei Mirizzi II (Fistel zwischen Gallenblase und Ductus hepaticus) eine hohe Bereitschaft zur Konversion bestehen [154,155]. Die randomisierten kontrollierten Studien, welche die laparoskopische Cholezystektomie mit der Mini-Laparotomie-Cholezystektomie (Laparotomie < 8 cm) verglichen, fanden keine Unterschiede zwischen beiden Verfahren hinsichtlich Komplikationsraten, Krankenhaus-Verweildauer und Rekonvaleszenzzeiten [111,156-167]. Ein weiteres neues Verfahren, die Mini-laparoskopische Cholezystektomie, führte in randomisierten Studien in der Hand erfahrener laparoskopischer Chirurgen bei tendenziell längeren OP-Zeiten etwas seltener zu postoperativen Schmerzen als die laparoskopische Cholezystektomie [168-173].

### Therapie bei akuter Cholezystitis

**8. Die akute Cholezystitis ist eine Indikation zur frühelektiven laparoskopischen Cholezystektomie (möglichst innerhalb von 72 h nach Diagnosestellung) (Ia, starker Konsens, A).**

**Kommentar:** Die akute Cholezystitis ist die häufigste Komplikation des Gallensteinleidens. Bei 90% der Patienten mit akuter Cholezystitis ist die Ursache ein passagerer oder dauerhafter Verschluss des Ductus cysticus durch einen Gallenstein. Berichte in den 70er-Jahren zeigten bereits, dass in der Regel die frühe Operation innerhalb von 1 - 5 Tagen nach Diagnosestellung gegenüber der Spätoperation (nach 6 - 8 Wochen) für den Patienten Vorteile hat. Fünf randomisierte Studien belegten eine deutlich kürzere Krankenhaus-Verweildauer bei der frühelektiven Cholezystektomie im Vergleich zur Spätoperation (11 versus 20 Tage), geringere Kosten sowie eine Verringerung der Morbidität und Letalität (0% versus 2,6%) [174-178]. Nach diesen Studien folgten vier weitere randomisierte kontrollierte Studien [179-182], die bei insgesamt 388 Patienten die frühe und die späte Cholezystektomie (> 6 Wochen) für das laparoskopische Vorgehen verglichen (Tab. 1). Metaanalysen dieser Studien bestätigten die Vorteile der frühelektiven laparoskopischen Cholezystektomie [183]. Die Krankenhaus-Verweildauer ist bei der Spätoperation drei Tage länger, und es mussten 17,5% der Patienten während der präoperativen Wartephase notfallmäßig operiert werden [183]. Das frühe operative Vorgehen erhöht nicht die Komplikationsrate (13,1% versus 17,8%) im Vergleich zur späten Cholezystektomie [184]. Die Konversionsrate bei der akuten Cholezystitis beträgt 16,4 - 20,3% [183,185] und liegt damit deutlich höher als bei der elektiven Operation nach symptomatischer Cholezystolithiasis (siehe II.7). Bis zur Operation sollte der Patient konservativ durch Flüssigkeitssubstitution, Antibiotikagabe und Elektrolytausgleich behandelt werden. Die Operation sollte bald nach der Feststellung der Narkose- und Operationsfähigkeit erfolgen, da die Konversionsraten eher niedriger und der Krankenhausaufenthalt eher kürzer sind, je früher operiert wird [186]. Die konservative Therapie der akuten Cholezystitis ist zwar möglich, allerdings kommt es nach alleiniger konservativer Behandlung bei über einem Drittel dieser Patienten zu Komplikationen oder Notaufnahmen wegen biliärer Schmerzen, und bei 30% wird im weiteren Verlauf eine Cholezystektomie erforderlich [187,188]. Alternativ kann bei älteren Patienten (> 65 Jahre) oder erhöhtem Operationsrisiko (ASA-Risikoklasse  $\geq$  III; s. ) eine perkutane Drainage der Gallenblase (Cholezystostomie) mit niedrigen Letalitäts- und hohen Erfolgsraten erwogen werden [187,189,190]. Kann wegen zu später Diagnosestellung oder aus anderen medizinischen Gründen (zu hohes OP-Risiko) der Patient nicht frühelektiv innerhalb der ersten 1 - 5 Tage operiert werden [191], sollte die Cholezystektomie dann im Intervall erst nach 6 Wochen erfolgen [192]. Bei 10 bis 30% der Patienten mit akuter Cholezystitis treten schwere Komplikationen wie Gallenblasengangrän, -empyem oder -perforation auf [149,193,194]. In diesen Situationen kann ein präoperatives CT hilfreiche Informationen liefern. Fisteln zwischen der Gallenblase und dem Gastrointestinaltrakt entwickeln sich bei weniger als 1% aller Gallensteinpatienten. Klinisch kann sich eine biliodigestive Fistel durch aufsteigende Cholangitis oder Gallensäurenverlustsyndrom manifestieren. In der Regel (60%) handelt es sich um cholezystoduodenale Fisteln, die oft asymptomatisch sind. Wenn größere Steine durch die Fisteln abgehen, kann es zum Bild des Gallensteinileus kommen, insbesondere im terminalen Ileum [195]. Der Nachweis der Aerobilie ist diagnostisch wegweisend für eine biliodigestive Fistel. Zur weiteren Diagnostik sind Magnetresonanztomographie mit Magnetresonanztomocholangiographie (MRC) und endoskopische Verfahren geeignet.

**Tabelle 1: Randomisierte kontrollierte Studien zur früh- versus spätelektiven laparoskopischen Cholezystektomie bei akuter Cholezystitis**

Studie	Land	Operation	N	Letalität	Komplikationen	Operationsdauer	Konversionsrate	Krankenhaus-verweildauer	Gallen-gangs-verletzungen
				(%)	(%)	(min)	(%)	(Tage)	(%)
Cai et al. 1998 [180]	China	Früh	53	0	9,4	123	20,8	7,6	0
		Spät	51	0	6,5	107	23,9	11,6	0
Lo et al. 1998 [179]	China	Früh	49	0	13,3	135	10,4	6,0	0
		Spät	50	0	29,3	105	20,0	11,0	2,2
Johansson et al. 2003 [181]	Schweden	Früh	74	0	17,6	98	31,1	5,0	0
		Spät	71	0	10,1	100	29,0	8,0	1,5
Kolla et al. 2004 [182]	Indien	Früh	20	0	20,0	104	25,0	4,1	5,0
		Spät	20	0	15,0	93	25,0	10,1	0

### Präoperative Diagnostik

**9. Folgende diagnostische Maßnahmen sind vor einer Cholezystektomie notwendig: transkutane B-mode Sonographie sowie Bestimmung von Cholestaseenzymen ( $\gamma$ -GT, AP), ALT, Bilirubin, Lipase, Gerinnungsparametern (INR, PTT) und kleinem Blutbild (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Die präoperative Sonographie dient dem Nachweis bzw. dem Ausschluss der Cholezystolithiasis mit und ohne Komplikationen. Obgleich erfahrene Untersucher unter Einsatz des Farbdopplers darüber hinaus aberrante und pathologische Gefäßverläufe (z.B. Varianten der arteriellen Versorgung, Topographie der mittleren Lebervene, Kollateralkreisläufe) erkennen können [196-200], ist dieses zur präoperativen Risikoeinschätzung hilfreiche Verfahren nicht zwingend erforderlich.

Die präoperative Bestimmung von Cholestaseenzymen, Transaminasen und Bilirubin ist notwendig, um den Verdacht auf Gallengangssteine oder eine vorbestehende Leberkrankheit weitgehend auszuschließen [201,202]. Keine Operation sollte ohne Kenntnis der Gerinnungsparameter (INR, PTT) durchgeführt werden. Ein präoperatives Blutbild gehört zum Standard, um bei möglichen Komplikationen (Blutung, postoperative Entzündung) den Verlauf beurteilen zu können.

Bei jüngeren Patienten ohne Begleitkrankheiten kann auf eine präoperative Röntgenthoraxaufnahme verzichtet werden [203], bei älteren Patienten mit vorbestehenden Krankheiten des Herzens oder der Lungen sollten jedoch präoperativ eine Thoraxaufnahme und ein EKG durchgeführt werden. Eine Ösophagogastroduodenoskopie ist vor einer geplanten Cholezystektomie nicht generell erforderlich [204,205]. Sie sollte jedoch dann durchgeführt werden, wenn eine Ulkusanamnese besteht, der Patient nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) einnimmt oder uncharakteristische Beschwerden im Oberbauch bestehen. Bei Verdacht auf das gleichzeitige Vorhandensein von Gallengangssteinen sind präoperativ weitere diagnostische Maßnahmen (endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC), Endosonographie oder MRC) indiziert, deren Einsatz in den Empfehlungen III.3 und III.6 behandelt wird. Eine Routine-ERC vor Cholezystektomie wird nicht empfohlen.

## Therapie bei Gallenblasenkarzinom

**10. Wird postoperativ ein Carcinoma in situ (Tis) oder ein Mukosakarzinom (T1a) festgestellt, ist die Entfernung der Gallenblase ausreichend (IIa, starker Konsens, A).**

**Kommentar:** Bei 0,2 - 0,4% der Cholezystektomien findet sich ein Gallenblasenkarzinom. Der Anteil der zum Zeitpunkt der Diagnose potenziell resektablen Gallenblasenkarzinome liegt bei 10 - 30% mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 10 - 60 % nach R0-Resektion [206,207]. Bei einem kleinen Gallenblasenkarzinom (T1a) mit serosanahem Sitz ist eine lymphogene Metastasierung selten (< 2,5%). Es reicht deshalb in der Regel die Cholezystektomie aus. Bezüglich des therapeutischen Vorgehens im Tumorstadium T1b (Infiltration der Muscularis) besteht derzeit kein Konsens [206]. Obgleich es in retrospektiven Analysen [208,209] und im Zentralregister für okkulte Gallenblasenkarzinome (siehe IV.3) Hinweise gibt, dass eine Nachresektion (siehe II.10) im Stadium T1b einen prognostischen Vorteil besitzt, bietet die Datenlage keine Grundlage, um dieses Vorgehen generell zu empfehlen [210-216].

**11. Falls nach Cholezystektomie wegen Cholezystolithiasis postoperativ ein Tumor im Stadium  $\geq$  T2 nachgewiesen wird, ist grundsätzlich eine Reoperation mit kurativem Ansatz indiziert (III, starker Konsens, C). Die Wirksamkeit adjuvanter Therapiemaßnahmen nach R0-Resektion oder einer postoperativen medikamentösen Therapie bzw. Strahlentherapie nach R1- und R2-Resektion ist bisher für das Gallenblasenkarzinom nicht bewiesen (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Gallenblasenkarzinome zeigen eine frühe lymphogene Metastasierung. Bei T2/T3-Tumoren (Infiltration des perimuskulären Bindegewebes bzw. Perforation der Serosa) wird daher in der Regel eine radikale Nachresektion, ggf. als Bisegmentektomie (Segmente IVb und V), angeschlossen [214,215]. Dadurch ließ sich bei T2-Tumoren in japanischen Studien das 5-Jahresüberleben von 19 - 40% auf 61 - 90% anheben [206,215-218]. Es sollte eine Lymphadenektomie, die das Ligamentum hepatoduodenale bis zum Truncus coeliacus umfasst und primär prognostischen Wert besitzt, angeschlossen werden [219]. Nach einer laparoskopischen Cholezystektomie mit postoperativer Karzinomdiagnose ist zu beachten, dass die Gefahr von Impfmastasen besteht, weshalb empfohlen wird, die Trokareinstichkanäle zu exzidieren [220-222]. Obgleich in einer kontrollierten randomisierten Studie aus Japan eine Chemotherapie mit Mitomycin C und 5-Fluorouracil das 5-Jahresüberleben bei Patienten nach Resektion eines Gallenblasenkarzinoms verlängerte [223], fehlen größere prospektive Studien, um den Wert der adjuvanten Therapie beurteilen zu können [206,224]. Patienten mit fortgeschrittenen Gallenblasenkarzinomen sollten daher in klinische Studien eingebracht werden.

## Therapie in der Schwangerschaft

**12. Im ersten und zweiten Trimenon einer Schwangerschaft kann eine laparoskopische Cholezystektomie bei dringlicher Indikation durchgeführt werden (III, starker Konsens, C). Patientinnen mit gleichzeitig vorliegenden Gallenblasen- und Gallengangssteinen, die nach der Gallengangssanierung asymptomatisch sind, sollten erst *post partum* cholezystektomiert werden (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Gallenblasen-Sludge oder Gallensteine bilden sich bei je 5% der Schwangeren aus, und 1,2% der Schwangeren entwickeln biliäre Schmerzen [225]. Asymptomatische Steinträgerinnen werden nicht behandelt (siehe II.5). Allerdings wird bei diesen Patientinnen häufig im ersten Jahr nach der Schwangerschaft eine Cholezystektomie nötig [226]. Die Schwangerschaft ist grundsätzlich keine Kontraindikation zur Cholezystektomie [227-229]. Ein konservatives Vorgehen bei symptomatischen Patientinnen führte in einer retrospektiven Analyse bei bis zu 40% der Patientinnen noch während der Schwangerschaft zum Rezidiv der Beschwerden [230]. Die aktuelle Datenlage und Erfahrungswerte zeigen, dass auch im ersten Trimenon bei dringlicher Indikation eine laparoskopische Cholezystektomie sicher durchgeführt werden kann [231-233]. Der intraabdominelle Druck sollte hierbei unter 12 - 14 mmHg liegen, und es sollte intraoperativ ein fetales Monitoring erfolgen [234,235]. Im dritten Trimenon sollte die Indikation wegen der Gefahr der Auslösung vorzeitiger Wehen und der beengten Verhältnisse sehr streng gestellt werden. Für alle in der Literatur berichteten laparoskopischen Cholezystektomien lag die fetale Sterblichkeit bei 4%; bei der offenen Cholezystektomie betrug sie 5% [235].

## Konservative Therapie der Gallenblasensteine

**13. Die Litholyse mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) kann in Einzelfällen bei symptomatischen Gallenblasensteinen ohne Komplikationen mit leichten und/oder seltenen Koliken durchgeführt werden; zuvor muss der Patient insbesondere auf das hohe Rezidivsteinrisiko aufmerksam gemacht werden (Ia, starker Konsens, A).**

**Kommentar:** Die Metaanalyse von Studien zur Litholyse mit UDCA [236] ergab akzeptable Therapieerfolge (Steinfreiheit bis zu 60% nach 6 Monaten) vor allem bei Patienten mit einer funktionstüchtigen Gallenblase und multiplen röntgen-negativen Cholesterinsteinen < 5 - 10 mm [236], wobei die konservative Therapie heute wegen der besseren Ergebnisse nur bei Konkrementen < 5 mm erwogen werden sollte (siehe II.14). Für die Litholyse kommen insbesondere Patienten mit hohem Operationsrisiko infrage. Heute wird zur Litholyse die Monotherapie mit UDCA empfohlen, da sie bei vergleichbarer Effektivität [237] nicht mit den möglichen Nebenwirkungen der Chenodeoxycholsäure (Anstieg der Transaminasen durch Lebertoxizität, leichter Anstieg des LDL-Cholesterins im Serum) belastet ist. Auch treten Durchfälle deutlich seltener unter Monotherapie mit UDCA als unter der Kombination von UDCA und Chenodeoxycholsäure auf. Möglicherweise kann eine niedrig dosierte UDCA-Therapie (2 x 150 mg/Tag) die Inzidenz dyspeptischer Beschwerden bei Patienten mit Gallensteinen reduzieren [238,239]. Die zunächst in einer japanischen Kohortenanalyse aufgefallene, von der Litholyse unabhängige Verminderung des Risikos biliärer Schmerzen oder einer akuten Cholezystitis [240] konnte in einer aktuellen Studie in den Niederlanden nicht bestätigt werden; hier hatte UDCA bei Patienten auf der Warteliste zur Cholezystektomie keinen Nutzen [51].

**14. Für die Litholyse mit UDCA eignen sich Patienten mit kleinen ( $\leq$  5 mm), nicht kalkhaltigen Steinen in einer sich ausweislich der sonographischen Untersuchung gut kontrahierenden Gallenblase (Ib, starker Konsens, A). Als Dosis werden mindestens 10 mg UDCA/kg/Tag empfohlen (Ib, starker Konsens, A). Die Therapie sollte nach sonographisch verifizierter Steinfreiheit noch für 3 Monate fortgesetzt werden (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Eine funktionstüchtige Gallenblase mit durchgängigem Ductus cysticus ist die Voraussetzung für die medikamentöse Litholyse [241]. Dies kann durch eine Sonographie mit Reizmahlzeit (Ejektionsfraktion  $\geq$  60%) geprüft werden [242]. Sonographisch haben im Lumen "schwebende" nicht verkalkte Cholesterinsteine typischerweise keinen Kuppenreflex und somit keinen Schallschatten [243]. Bei Verkalkungen und mit zunehmender Dichte der Steine (CT, Gallenblasenzielaufnahme) nehmen die Erfolgsraten der Litholyse ab; das CT ist zum Nachweis von Verkalkungen am sensitivsten [244]. Laborchemisch sollten vor der Litholyse mit UDCA Cholestaseenzyme ( $\gamma$ -GT, AP), ALT und ein kleines Blutbild bestimmt werden. Die UDCA-Dosis sollte mindestens 10 mg/kg pro Tag betragen, am besten als abendliche Einzeldosis [245]. Das Therapieansprechen sollte sonographisch überprüft werden. Obgleich bei größeren Steinen (6 - 10 mm) die Erfolgsrate deutlich geringer ist und nur 40% dieser Patienten steinfrei werden [246], kann auch bei diesen größeren Steinen der Versuch einer konservativen Therapie vertretbar sein.

**15. Bei neuerlichen Symptomen nach erfolgreicher Therapie muss eine Sonographie durchgeführt werden (IV, starker Konsens, C). Bei symptomatischem Steinrezidiv ist in der Regel die Cholezystektomie indiziert (IV, starker Konsens, C). Bei asymptomatischen Patienten ist der Nutzen von Kontrolluntersuchungen nicht belegt (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Ein Steinrezidiv kann mit sehr hoher Spezifität und Sensitivität sonographisch diagnostiziert werden. Da diese Patienten offensichtlich eine hohe Prädisposition zur Steinentstehung besitzen [247], wird bei ihnen keine erneute konservative Therapie empfohlen. Beim symptomatischen Steinrezidiv sollte daher zur Cholezystektomie geraten werden. Bei asymptomatischen Rezidivsteinpatienten ist der Wert einer prophylaktischen konservativen oder operativen Therapie nicht belegt. Aus diesem Grund sind auch keine regelmäßigen sonographischen Kontrollen nach erfolgreicher konservativer Therapie erforderlich.

**16. Aufgrund der schlechteren Langzeitergebnisse hat sich die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) der Gallenblasensteine im Vergleich zur laparoskopischen Cholezystektomie nicht bewährt (IIa, starker Konsens, A).**

**Kommentar:** Mehrere Studien belegen die hohe Rezidivrate im Langzeitverlauf (25 - 64% nach 5 Jahren) [248-255]. In den aktuellen Studien mit dem längsten Follow-up steigt sie auf 54 - 80% nach 10 Jahren weiter an [247,256,257]. Gute Gallenblasenkontraktilität, solitäre Steine, BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> und UDCA-Prophylaxe verzögern die Rezidivsteinbildung, verhindern sie jedoch nicht [247,254-261]. Die Mehrzahl der Rezidivsteine ist symptomatisch und ein Drittel der Patienten muss im Mittel nach 3 Jahren cholezystektomiert werden [262]. Hinsichtlich der Kosten ist die ESWL der laparoskopischen Cholezystektomie unterlegen [263,264].

**17. Die Litholyse mit Methyl-Ter-Butyl-Ether (MTBE) zur Behandlung von Gallenblasensteinen ist obsolet (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Bei der Litholyse mit MTBE kann eine weitgehende Steinfreiheit meistens innerhalb einiger Tage erzielt werden, doch ist die Rezidivrate bei dieser Therapieform sehr hoch (70% innerhalb von 3 Jahren). Auch bietet dieses sehr nebenwirkungsreiche Verfahren hinsichtlich der Krankenhaus-Verweildauer gegenüber der laparoskopischen Cholezystektomie keinen Vorteil [265-267].

## Prävention von Gallenblasensteinen

**18. In Situationen, die infolge Gewichtsreduktion mit hohem Risiko zur Bildung von Gallenblasensteinen einhergehen (z.B. Reduktionsdiät, Adipositaschirurgie), kann das Steinrisiko durch UDCA vermindert werden (Ib, starker Konsens, A). Die Dosis sollte mindestens 500 mg/Tag betragen, und die Therapie sollte bis zur Gewichtsstabilisierung fortgeführt werden (Ib, starker Konsens, A).**

**Kommentar:** Adipositas per se und insbesondere abdominelle Adipositas prädisponieren zur Gallensteinbildung und erhöhen das Risiko für eine Cholezystektomie wegen symptomatischer Gallensteine [4,268,269], während körperliche Aktivität steinprotektiv ist [270-273]. Bei rascher Gewichtsreduktion (> 1,5 kg/Woche) unter Reduktionsdiät steigt das Steinrisiko signifikant an [274-277]; Gewichtsschwankungen ("Weight cycling") sind ein unabhängiger Risikofaktor [270,278,279]. Mehrere randomisierte kontrollierte Studien [274,280-285] konnten zeigen, dass das Steinrisiko unter Reduktionsdiät mit rascher Gewichtsabnahme, nach Magenbypass oder nach Anlage eines Magenbandes durch die Einnahme von UDCA verringert wird (Tab. 2). Nach Studienlage wird mit einer Dosis, die niedriger als bei der Litholyse mit UDCA liegt, maximal 6 Monate behandelt (Tab. 2). Eine Entscheidungsbaumanalyse zeigt, dass die medikamentöse Prävention mit UDCA die Kosten senkt [286].

**Tabelle 2: Randomisierte kontrollierte Studien zur Steinprophylaxe mit Ursodeoxycholsäure bei Gewichtsreduktion**

Studie	Intervention	Mittleres Gewicht (kg)	UDCA (mg/d)	Dauer Monate	UDCA		Placebo	
					Steine/N	Steine (%)	Steine/N	Steine (%)
Broomfield et al. 1988 [274]	520 kcal/d	126	1200	4	0/19	0	5/19	26
Williams et al. 1993 [280]	Magenbanding		10 (mg/kg)		0/27	0	8/34	24
Worobetz et al. 1993 [281]	Magenbanding	143	1000	3	0/10	0	6/14	43
Sugarman et al. 1995 [283]	Magenbypass	140	300	6	7/53	13	18/56	32
			600		1/61	2		
			1200		4/63	6		
Shiffman et al. 1995 [282]	520 kcal/d	128	300	3	15/185	8	57/202	28
			600		7/201	3		
			1200		4/200	2		
Wudel et al. 2002 [284]	Magenbypass	159	600	6	7/15	47	7/11	64
Miller et al. 2003 [285]	Magenbanding	136	500	6	5/64	8	18/60	30

## Therapie der biliären Kolik

**19. Die Therapie der biliären Kolik erfolgt mit Spasmolytika (z.B. NButylscopolamin i.v.) in Kombination mit peripher wirksamen Analgetika (z.B. Diclofenac [Ib, starke Konsens, A], Indometacin [IIa, starker Konsens, A], Metamizol [IIa, starker Konsens, A], Paracetamol [IV, starker Konsens, C]); bei schwerer Symptomatik können Opiatderivate (z.B. Pethidin, Buprenorphin i.v.) indiziert sein (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Bei der Behandlung der akuten Gallenkolik muss zwischen der unmittelbar erforderlichen medikamentösen Schmerztherapie und der kausalen Therapie (siehe II.6) unterschieden werden. Zur analgetischen Therapie der biliären Kolik werden Spasmolytika in Kombination mit Analgetika eingesetzt. Schwächer wirksame Analgetika, z.B. Metamizol [287] oder Paracetamol, können ausreichen, oder aber es werden stärker analgetisch wirksame Opiatderivate benötigt. Am besten eignen sich Pethidin und Buprenorphin, da sie den Sphincter Oddi weniger kontrahieren als Morphin [288-290]. Außer mit den angegebenen Medikamenten sind Gallenkoliken aber auch mit Nitroglyzerin, das den Sphincter relaxiert, erfolgreich behandelt worden [291]. Es ist gezeigt worden, dass NSAR wie Diclofenac (z.B. 75 mg i.m.) [292,293] oder Indometacin (z.B. 50 mg i.v. oder 275 mg Supp.) [294,295] bei der biliären Kolik eine gute analgetische Wirksamkeit haben. Neuere randomisierte kontrollierte Studien zeigen, dass durch die Gabe von NSAR in der o.a. Dosis auch die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf einer biliären Kolik eine akute Cholezystitis zu entwickeln, gesenkt werden kann [293,296]. Ob die "traditionelle" Behandlung der biliären Kolik oder die Therapie mit NSAR zu einer effizienteren Schmerzlinderung führen, kann gegenwärtig aufgrund fehlender vergleichender Studien nicht entschieden werden. Die Wertigkeit verschiedener Medikamentenkombinationen wurde bisher ebenfalls nicht ausreichend untersucht.

## Gallengangssteine

### Diagnostik bei Gallengangssteinen

**1. Der anamnestisch-klinisch initiierte Nachweis oder Ausschluss einer Choledocholithiasis erfolgt transkutan sonographisch mit mäßiger diagnostischer Genauigkeit (IIa, Konsens, B).**

**Kommentar:** Die Choledocholithiasis ist mittels des transkutanen Ultraschalls schwieriger als die Cholezystolithiasis nachzuweisen, so dass in Studien wechselnde Sensitivitäten zwischen 38% und 82% berichtet wurden [297-303]. Im klinischen Alltag gelingt häufig keine komplette Darstellung der extrahepatischen Gallengänge bis zur Papille. Ein sonographisch erweiterter Ductus choledochus ist ein indirektes diagnostisches Kriterium bei Choledocholithiasis (zu Normwerten siehe III.6 und Tab. 3) [304,305]. Es sollte eine standardisierte sonographische Untersuchung durch erfahrene Untersucher unter Einsatz der aktuellen hochauflösenden Gerätetechnik erfolgen [303].

**Tabelle 3: Kriterien für eine simultane Choledocholithiasis bei Cholezystolithiasis**

**Hohe Wahrscheinlichkeit einer simultanen Choledocholithiasis**

1. Sonographisch erweiterter Gallengang (> 7 - 10 mm) + Hyperbilirubinämie + erhöhte  $\gamma$ -GT / ALT
2. Gallengang > 10 mm + Gallenblasensteine + Koliken
3. Direkter sonographischer Steinnachweis im Gallengang

**Mäßige Wahrscheinlichkeit einer simultanen Choledocholithiasis**

Keine hohe oder niedrige Wahrscheinlichkeit

**Niedrige Wahrscheinlichkeit einer simultanen Choledocholithiasis**

1. Gallengang normal weit
2. Cholestaseparameter normwertig

**2. Bei Verdacht auf Choledocholithiasis sind die Bestimmung von Bilirubin, Cholestaseenzymen ( $\gamma$ -GT, AP), ALT, Bilirubin und Lipase unerlässlich (Ia, Konsens, A). Vor endoskopischen Eingriffen sind die Bestimmung von Gerinnungsparametern (INR, PTT) und kleinem Blutbild notwendig (IV, Konsens, C).**

**Kommentar:** In Metaanalysen erwiesen sich vor allem das klinische Bild der Cholangitis, der im Ultraschall sichtbare Stein, Ikterus, Hyperbilirubinämie und ein sonographisch dilatiertes Gallengang als starke Hinweise auf Choledocholithiasis [201,306]. Weitere Studien zeigten darüber hinaus auch den prädiktiven Stellenwert einer Erhöhung der Transaminasen und der Cholestaseenzyme (AP,  $\gamma$ -GT) [307-320]. Vorhersagemodelle für Gallengangssteine, die auf diesen Parametern basieren, können eine hohe Genauigkeit erreichen, wurden aber nur in wenigen Fällen in einer unabhängigen Kohorte validiert [202] (siehe III.6). Wenn keiner der aufgeführten klinischen oder biochemischen Indikatoren vorliegt, hat dies den gleichen negativen prädiktiven Wert wie eine ERC ohne Steinnachweis [321]. Bei erhöhter Serumlipase ist an eine biliäre Pankreatitis zu denken (siehe III.13).

**3. Wenn der direkte sonographische Nachweis oder Ausschluss von Gallengangssteinen nicht gelingt, bestimmen die klinischen Symptome und die Zeichen der biliären Abflussbehinderung den Einsatz der weiteren diagnostischen Maßnahmen, der sich auch nach ihrer Verfügbarkeit richtet (IIb, Konsens, B).**

**Kommentar:** Bei hochgradigem Verdacht auf Gallengangssteine ist die ERC indiziert, da sie auch die gleichzeitige therapeutische Intervention erlaubt (endoskopische Papillotomie und Steinextraktion). Die ERC hat für die Choledocholithiasis eine Sensitivität und Spezifität > 90% [299,300,322-325]. Da die Prävalenz von Gallengangssteinen bei Patienten mit Cholezystolithiasis altersabhängig zwischen 5 und 15% liegt [326,327], setzte eine generelle Empfehlung zum Ausschluss von Gallengangssteinen vor einer Cholezystektomie mittels ERC zu viele Patienten unnotig den Risiken dieses diagnostischen Verfahrens aus. Cholangitis, Ikterus und sonographischer Nachweis von Gallengangssteinen sind die besten prädiktiven Hinweise auf das Vorliegen einer Choledocholithiasis bei Cholezystolithiasis [201]. Weitere gute diagnostische Indikatoren sind eine sonographische Dilatation der Gallengänge und eine Hyperbilirubinämie [201,311] (zur Definition hoch- bzw. niedriggradiger Verdacht auf Cholangiolithiasis siehe III.6). Bei zweifelhaftem Befund bzw. möglichen Gallengangssteinen sollte, wenn möglich, die Endosonographie oder alternativ eine MRC vorgeschaltet werden. Sind beide Verfahren zeitnah nicht verfügbar, muss die Entscheidung zur Durchführung der ERC von der Situation des Patienten abhängig gemacht und ggf. von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt werden. Die höchste Sensitivität für Steine im Ductus hepatocholedochus weist die Endosonographie auf. Sie ist wesentlich risikoärmer als die diagnostische ERC und besitzt bei entsprechender Untersuchererfahrung eine nahezu 100%ige Sensitivität sowie eine hohe Spezifität (> 93%) zum Nachweis bzw. Ausschluss von Gallengangssteinen, insbesondere auch für kleinere (< 5 mm) und präpapilläre Konkremente [298-300,328-344]. Die Ergebnisse der Endosonographie sind von der Steingröße und dem Gallengangsdurchmesser unabhängig. Die MRC weist insgesamt eine vergleichbare mediane Sensitivität (85 - 93%) und Spezifität (94 - 96%) auf, wobei ihre Aussagefähigkeit für Konkremente < 5 mm und damit die Beurteilung einer Mikrolithiasis aber eingeschränkt sind [301,306,325,332,334-336,341,342,345-372]. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse [372] von fünf randomisierten kontrollierten Studien [332,334-336,342] mit insgesamt 301 Patienten fand zwischen Endosonographie und MRC keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität (93% versus 85%) und Spezifität (96% versus 93%) für die Diagnose von Gallengangssteinen. Zur Darstellung der Anatomie und/oder zum Nachweis von Gallengangssteinen kann auch die intraoperative Cholangiographie durchgeführt werden [107,373], obgleich deren nicht selektiver Einsatz in Deutschland nicht empfohlen wird [104,106,374,375].

**Therapie der Gallengangssteinen**

**4. Symptomatische Gallengangssteine sind eine Behandlungsindikation (III, starker Konsens, B). Asymptomatische Gallengangssteine können ebenfalls behandelt werden (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Die erste Empfehlung wurde von der Konsensuskonferenz in die Kategorie B eingestuft, um aufgrund der Häufigkeit potenziell letaler Komplikationen der symptomatischen Choledocholithiasis eine stärkere als optionale Empfehlung zu geben. Gallengangssteine werden entweder primär im Gallengang gebildet (meist braune Pigmentsteine) oder sind aus der Gallenblase in den Gallengang eingewandert (primäre Cholesterinsteine), wo sie an Größe erheblich zunehmen können (zumeist Pigmentsteine mit einem Cholesterinkern) [376-379]. Die Prävalenz von Gallengangssteinen liegt bei symptomatischen Steinträgern wahrscheinlich zwischen 10 und 20% [380-384] und bei nicht ikterischen Patienten mit sonographisch nicht erweiterten Gallenwegen unter 5 bis 10% [385]. Die Daten zum natürlichen Verlauf von Gallengangssteinen belegen, dass symptomatische Gallengangssteine bei mehr als 50% der Patienten im Verlauf erneut Koliken verursachen und bei einem Viertel auch Komplikationen nach sich ziehen [326,376,386]. Asymptomatische Gallengangssteine scheinen im Verlauf benigner zu sein als symptomatische Gallengangssteine. Auch wenn langfristige prospektive Daten bisher fehlen, so lassen kurzfristige Analysen [327,385,387] und langfristige retrospektive Studien [388] den Schluss zu, dass weniger als die Hälfte der Patienten mit asymptomatischen Gallengangssteinen symptomatisch werden und mehr als 20% der Steine spontan abgehen. Daraus ergibt sich, dass asymptomatische Gallengangssteine behandelt werden können, aber nicht zwingend behandelt werden müssen. Spontane Steinpassagen in den Darm sind vermutlich häufig, besonders wenn die Steine klein sind [387,389]. Stuhluntersuchungen nach ESWL von Gallenblasensteinen haben gezeigt, dass Steine bis zu 8 mm Durchmesser die Papilla Vateri spontan passieren können [390].

**5. Bei cholezystektomierten Patienten mit symptomatischen Gallengangssteinen sollte eine endoskopische Steinextraktion nach Papillotomie vorgenommen werden (IIa, starker Konsens, A). Altersgrenzen für die Papillotomie lassen sich nicht begründen (IIa, starker Konsens, A).**

**Kommentar:** Die endoskopische Papillotomie (EPT; Synonyme: endoskopische Sphinkterotomie, EST oder ES) wurde erstmalig im Jahre 1974 durchgeführt [391]. Ihre Resultate bei der Behandlung von Gallengangssteinen sind mit denen der offenen Gallengangschirurgie vergleichbar [392-394]. Letalität und Morbidität sind bei der EPT jedoch geringer. Jüngere und ältere Patienten haben nach der derzeitigen Datenlage, auch im Langzeitverlauf, eine ähnliche Komplikationsrate [395-398].

**6. Bei Patienten mit gleichzeitig vorliegenden Gallenblasen- und Gallengangssteinen wird ein therapeutisches Splitting empfohlen (III, starker Konsens, C). In Zentren mit hoher Expertise kann eine laparoskopische Cholezystektomie mit laparoskopischer Choledochusrevision erfolgen (Ib, starker Konsens, A).**

**Kommentar:** Als mögliche Optionen bieten sich grundsätzlich sowohl die prä-, die intra- und die postoperative ERC als auch die intraoperative Cholangiographie mit laparoskopischer Gallengangsrevision an [313,375,399-410]. Bei sehr hoher Wahrscheinlichkeit einer gleichzeitigen Choledocholithiasis bleibt die präoperative EPT und Steinextraktion die wichtigste Behandlungsoption und wird auch in > 85% der deutschen Kliniken bevorzugt [411]. Alle Teilnehmer der Konsensuskonferenz sprachen sich für eine Empfehlung zum therapeutischen Splitting aus, auch wenn sich in den letzten Jahren die Datenlage zur laparoskopischen Gallengangsrevision verbessert hat [412]. Die EPT und die Cholezystektomie sollten nicht am selben Tag erfolgen, um postinterventionelle Komplikationen vor Operationsbeginn ausschließen zu können. Beim primär offenen, konventionellen Vorgehen ist die operative Choledochusrevision in Metaanalysen [412,413] effizienter als die präoperative ERC und EPT [394,414-419]. Die Rate an zurückgelassenen Steinen liegt bei 6,7% [412]. Allerdings gelten schwere Cholangitis und höheres Risikoprofil des Patienten als Einschränkung. Daher sollte immer die individuelle Situation berücksichtigt werden. Anzustreben ist eine möglichst zeitnahe Gesamtbehandlung. Bei mäßiger Wahrscheinlichkeit einer Choledocholithiasis ist die präoperative ERC nicht Standard, sondern je nach Verfügbarkeit sollten weniger invasive Verfahren vorgeschaltet werden. Sowohl die Endosonographie als auch die MRC besitzen eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Entdeckung von Gallengangssteinen [321,370,371] (siehe III.3), so dass dann bei positivem Steinnachweis die präoperative EPT mit Gallengangsrevision angestrebt werden

kann.

Die intraoperative Gallengangsdarstellung und gegebenenfalls laparoskopische transzystische Gallengangsrevision setzt eine hohe Expertise voraus, die sich darin ausdrückt, dass laparoskopische Gallengangsrevisionen nicht nur fallweise, sondern regelmäßig in mindestens zweistelliger Zahl pro Jahr vorgenommen werden. Als Operationstechniken werden eine transzystische Gallengangsexploration oder eine laparoskopische Choledochotomie durchgeführt. In zwei prospektiven randomisierten Studien [420,421] und deren Metaanalysen [412,413] unterschieden sich bei 347 Patienten Erfolgsraten, Morbidität und Letalität nicht zwischen therapeutischem Splitting und laparoskopischer Gallengangsrevision, allerdings lagen die Komplikationsraten in diesen Studien bei endoskopischer Intervention mit 13 - 19% sehr hoch (16 - 18% beim operativen Vorgehen). Bei Patienten mit niedrigem Risiko (ASA I - II [s. Tab. 5] und leichtgradiger Cholangitis lag die Krankenhaus-Verweildauer bei transzystischer Gallengangsrevision um bis zu 3 Tage niedriger [420].

Die Frage, ob die postoperative ERC der laparoskopischen Gallengangsrevision gleichwertig ist, wurde in zwei weiteren prospektiven randomisierten Studien bei 166 Patienten untersucht [412,422,423]. Vorteil des einzeitigen laparoskopischen Vorgehens sind die kürzere Krankenhaus-Verweildauer und ein geringerer Ressourcenverbrauch [405,422,424], nachteilig sind die höhere Rate an Gallenlecks [423] und die eingeschränkte Erfahrung mit diesem Verfahren, für das auch eine entsprechende technische Ausrüstung einschließlich eines flexiblen Choledochoskops erforderlich ist. Aufgrund der wahrscheinlich hohen spontanen Abgangsrate für kleine Gallengangskonkremente [385] (siehe III.4), erscheint zudem ein Verzicht auf eine laparoskopische Gallengangsrevision bzw. eine frühe postoperative ERC bei Steinen < 5 mm möglich [425].

In mehreren Studien wurde auch die Machbarkeit der intraoperativen ERC demonstriert [402,408,410,426-430]. Allerdings bleibt dieses Verfahren trotz erleichtertem Gallengangszugang über einen durch den Chirurgen transzystisch prograd bis zur Papille eingeführten Draht logistisch sehr aufwändig und kann nicht abschließend beurteilt werden.

Falls eine Choledocholithiasis unwahrscheinlich ist, sind ERC, Endosonographie oder MRC vor einer Cholezystektomie nicht indiziert. Wenn die Wahrscheinlichkeitskriterien eingehalten werden, ist die Routine-Cholangiographie intraoperativ nicht notwendig [431,432].

Die Kriterien für die Wahrscheinlichkeit einer simultanen Choledocholithiasis sind in Tab. 3 dargestellt. Bei Auswertung der Studien [202,307-318,320,336,433-436] und auch Metaanalysen [201] ergeben sich drei Konstellationen, die für eine hohe Wahrscheinlichkeit (67 - 93%) gleichzeitiger Gallenblasen- und Gallengangssteine sprechen (Tab. 3): Erstens ein sonographisch erweiterter Gallengang (> 7 - 10 mm) [437] bei gleichzeitig erhöhten Bilirubin-, AST- und ALT-Werten [201,202], zweitens ein sonographisch > 10 mm erweiterter Gallengang bei gleichzeitigen Gallenblasensteinen und Koliken und drittens der direkte sonographische Nachweis eines Gallengangssteins.

Eine niedrige Wahrscheinlichkeit einer simultanen Cholezysto- und Choledocholithiasis ergibt sich bei sonographisch normal weiten Gallengängen ohne Erhöhung der Cholestasewerte [321,438]. Kriterien für eine mäßige Wahrscheinlichkeit ergeben sich dementsprechend dann, wenn weder Kriterien der hohen noch der niedrigen Wahrscheinlichkeit erfüllt werden (Tab. 3).

**Tabelle 5: ASA-Klassifikation**

ASA I	Normaler, gesunder Patient
ASA II	Patient mit leichten Allgemeinerkrankungen
ASA III	Patient mit schweren Allgemeinerkrankungen und Leistungsminderung
ASA IV	Patient mit einer inaktivierenden Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
ASA V	Moribunder Patient, von dem nicht erwartet wird, dass er die nächsten 24 Stunden überlebt, sei es mit oder ohne Intervention

**7. Falls die endoskopische transpapilläre Therapie nicht möglich ist, bieten sich eine perkutan-transhepatische oder eine chirurgische Behandlung an (III, Konsens, C).**

**Kommentar:** Die perkutan-transhepatische Cholangiographie (PTC) und Steinbehandlung kann bei Misslingen des endoskopisch-retrograden Vorgehens oder bei endoskopisch nicht erreichbarer Papille alternativ zum operativen Vorgehen bei Choledocholithiasis therapeutisch eingesetzt werden [439,440]. Die Komplikationsraten (Hämobilie, Pneumothorax, Gallenleck in die Bauchhöhle) der interventionell-therapeutisch erweiterten PTC sind höher als die der ERC und EPT [441-443]. Bei größeren Steinen müssen auch bei der PTC oft adjuvante Lithotripsieverfahren eingesetzt werden [444-446]. Die Option der chirurgischen Choledochusrevision steht in diesen Fällen mindestens gleichwertig zur Verfügung, zumal im Verlauf meistens eine Cholezystektomie indiziert ist.

**8. Bei Misslingen (auch unter Einsatz der mechanischen Lithotripsie) der endoskopischen oder perkutan-transhepatischen Steinextraktion sollten adjuvante Lithotripsieverfahren (extrakorporale Stoßwellenlithotripsie, ESWL), intrakorporale Laserlithotripsie oder elektrohydraulische Lithotripsie (EHL) eingesetzt werden (III, starker Konsens, C). Bei gleichzeitiger Cholezystolithiasis sollte die chirurgische Alternative früh erwogen werden (Ib, starker Konsens, A).**

**Kommentar:** Als Maßnahme der Wahl bei großen, endoskopisch primär schwer zu extrahierenden Steinen gilt die mechanische Lithotripsie [447-449]. Als adjuvante Lithotripsieverfahren beim Versagen der mechanischen Lithotripsie wurden die ESWL, die intrakorporale Laserlithotripsie und die EHL entwickelt. Hinsichtlich der Fragmentationseffizienz zeigten kleinere randomisierte kontrollierte Studien diskrete Vorteile der Laserlithotripsie [450,451]. Die Ergebnisse der EHL in großen Patientenserien aus Zentren sind mit denjenigen der ESWL [452-458] und der Laserlithotripsie vergleichbar [459-463]. Da sich die adjuvanten Lithotripsieverfahren hinsichtlich ihrer Effizienz und ihrer Komplikationsraten nicht wesentlich unterscheiden, sollten sie je nach lokaler Verfügbarkeit und Erfahrung eingesetzt werden. Die Litholyse von Gallengangssteinen mit über eine nasobiliäre Sonde infundierte Monoocctanoïn-, MTBE- oder Gallensäuren-/EDTA-Lösungen wird wegen der geringen Erfolgs- und der hohen Nebenwirkungsraten [464,465] nicht empfohlen.

**9. Vor Steinextraktion sollte in der Regel eine Papillotomie durchgeführt werden (Ia, starker Konsens, A).**

**Kommentar:** Nur in Ausnahmefällen kann die Steinextraktion nach endoskopischer Ballondilatation (EBD) erwogen werden, z.B. bei Gerinnungsdefekten, Immundefekten, oder bei schwieriger Anatomie (Bil-Magen). Die Erfolgsrate der Steinextraktion ist nach EBD geringer als nach EPT (90,1% versus 95,3%) und das Pankreatitiserisiko - insbesondere bei jüngeren Patienten mit nicht oder wenig dilatiertem Gangsystem - doppelt so hoch (8,6 versus 4,3%) [466-478]. Die endoskopische Papillotomie mit mechanischer Lithotripsie muss zusätzlich sicher beherrscht werden, weil nach EBD häufiger Steinimpaktionen auftreten, die anderweitig nicht zu beneben sind (20,0% versus 13,3%) [467,469,473,475,479]. Blutungen (0,1% versus 4,8%) und Infektionen (2,5% versus 5,0%) sind nach EBD seltener als nach EPT [478]. Die Letalitätsrate beider Verfahren unterscheiden sich in der Metaanalyse [478] nicht signifikant (EPT: 0,3%, EBD: 0,7%).

**10. Bei Hochrisikopatienten mit endoskopisch nicht entfernbaren Gallengangssteinen ist als Primärversorgung die Einlage einer Endoprothese angezeigt (Ib, starker Konsens, A).**

**Kommentar:** Bei Hochrisikopatienten (z.B. ASA IV; s. Tab. 5) kann alternativ zur Steinextraktion der Gallefluss durch endoskopisch platzierte Gallengangsprothesen wieder hergestellt werden. Hierzu liegen eine randomisierte Studie [480] und mehrere Kohortenstudien vor [481-488], die - zumindest bei Hochrisikopatienten - Vorteile für die vorübergehende Platzierung einer Endoprothese ergaben [489]. Neuere Studien zeigen, dass im weiteren Verlauf möglichst eine definitive endoskopische und/oder chirurgische Versorgung erfolgen sollte [439,490]. Eine Begleittherapie mit UDCA kann möglicherweise die Steinextraktion zu einem späteren Zeitpunkt erleichtern [483]. Vor allem aufgrund des Risikos von rezidivierenden Cholangitiden im Langzeitverlauf sollte die Indikation zur Einlage einer Gallengangsprothese bei Gallengangssteinen daher auf die o.a. Patienten beschränkt bleiben und interdisziplinär mit den Chirurgen abgesprochen werden.

**11. Nach erfolgreicher endoskopischer oder perkutaner Gallengangsanierung sollte bei Cholezystolithiasis unter Risikoabwägung möglichst innerhalb von 6 Wochen cholezystektomiert werden (Ib, starker Konsens, A). Eine funktionstüchtige steinfreie Gallenblase muss nicht entfernt werden (III, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Bei Cholezystolithiasis, unabhängig davon, ob sich die Gallenblase retrograd bei der ERC darstellt oder nicht, wurde bereits früher aufgrund des erhöhten Risikos von Komplikationen in den Folgejahren (15% der Patienten entwickeln im weiteren Verlauf von 5 Jahren eine akute Cholezystitis [35]) eine Cholezystektomie angeraten, wenn es die perioperative Risikoabschätzung erlaubt [394,417]. Neue prospektive, randomisierte Multicenterstudien [491,492], die zwischen laparoskopischer Cholezystektomie nach endoskopischer Gallengangsanierung und abwartendem Verhalten verglichen, bestätigen, dass das abwartende Verhalten mit einer deutlich höheren Komplikationsrate (Koliken 20% versus 5%; Cholezystitis 6% versus 0%; Cholangitis 15% versus 6%) [492] und häufigeren Notfallingriffen verbunden ist (N otfallcholezystektomie 37% versus 0%; Notfall-ERC 10% versus 0%) [491]. Auch liegt die Konversionsrate während der laparoskopischen Cholezystektomie zur offenen Operation signifikant höher.

Das Studiendesign der europäischen Multicenter-Studie war so geplant, dass die Cholezystektomie innerhalb von sechs Wochen nach der endoskopischen Gallengangsanierung erfolgte; in der Wait and see-Gruppe lag sie im Median bei 11 Wochen [491]. Es fand die mehrheitliche Zustimmung der

Konsensuskonferenz (74%), dass der Patient vor der Cholezystektomie auch entlassen werden kann.

Eine prospektive japanische Studie bei 1042 Patienten [493] und Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit funktionstüchtiger, steinfreier Gallenblase [258] erlauben den Schluss, dass nach erfolgreicher EPT und Steinextraktion aufgrund des auch im Langzeitverlauf sehr geringen Risikos erneuter biliärer Komplikationen ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt ist; randomisierte kontrollierte Studien liegen zu dieser Frage jedoch nicht vor.

## Therapie bei akuter Cholangitis

**12. Die (obstruktive) steinbedingte akute Cholangitis sollte so rasch wie möglich (bei septischen Zeichen Notfallmäßig) durch endoskopische Beseitigung des Steines behandelt werden (Ib, starker Konsens, A). Eine antibiotische Begleittherapie ist angezeigt (Ib, starker Konsens, A). Gelingt die Steinentfernung nicht, müssen eine nasobiliäre Sonde oder ein Stent eingelegt werden (IIb, starker Konsens, B). Falls das transduodenale Vorgehen misslingt, ist eine perkutane Drainage angezeigt (IIb, starker Konsens, B).**

**Kommentar:** Bei der Cholangitis zeigte sich in einer randomisierten Studie ein signifikanter Vorteil des endoskopischen gegenüber dem operativen Vorgehen hinsichtlich der Komplikationen und der Letalität [15]. Deshalb gilt das endoskopische Vorgehen heute nach wie vor als Therapie der Wahl. Falls zunächst keine endoskopische Steinentfernung erfolgt, sind bei drohender mechanischer Obstruktion der Gallenwege sofortige Drainagemaßnahmen unerlässlich, wobei nasobiliäre Sonde und Stent gleichwertig sind [484,494,495]. Die nasobiliäre Sonde ermöglicht die Gewinnung von Galle für mikrobiologische Untersuchungen und ggf. Spülungen [14,17]. Eine systemische antibiotische Therapie soll, ergänzend zur Beseitigung des biliären Abflusshindernisses, septische Komplikationen verhindern und hat sich in mehreren Studien bei Gallengangsobstruktion bewährt [16,496-498]. Gelingt es auf endoskopischem Weg nicht, die Papilla Vateri oder den Gallengang zu erreichen, ist der perkutan-transhepatische Zugang mit Anlage einer perkutantranshepatischen Cholangio-Drainage (PTCD) eine Alternative. Große Gallengangssteine können mit den gleichen Fragmentationsmethoden, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme der Cholangioskopie, zerkleinert und entfernt werden, wie dies für den transduodenalen Zugang gilt. Die Erfolgsrate für die Behandlung von Steinen in den Gallengängen mit perkutan-transhepatischer Cholangioskopie beträgt 90 - 99 %, die Komplikationsrate ist etwas höher als bei EPT [442,443]. In Fällen, in denen die Papille endoskopisch zwar einstellbar, jedoch nicht intubierbar ist, kann ein kombiniertes perkutanes und endoskopisches Vorgehen indiziert sein (so genanntes Rendezvous-Verfahren), bei dem ein perkutan platzierter Führungsdraht endoskopisch aufgenommen wird und als Schiene für die weitere, dann endoskopische Intervention verwendet werden kann. Kann die steinbedingte Gallengangsobstruktion nicht behoben werden, muss perkutan-transhepatisch interveniert werden. Steht dieses Verfahren nicht zur Verfügung, sollte der Patient in ein Zentrum verlegt werden. Von Teilnehmern der Konsensuskonferenz wurde darauf hingewiesen, dass nach Versagen der endoskopischen Therapie alternativ zur perkutanen Intervention auch eine operative Revision erwogen werden kann. Es bestand kein Konsens darüber, ob bei steinbedingter eitriger Cholangitis auch nach Steinentfernung vorübergehend die Anlage einer nasobiliären Sonde erfolgen sollte.

## ERC/Papillotomie bei biliärer Pankreatitis

**13. Bei der biliären Pankreatitis mit Cholestase/Ikterus und/oder Zeichen einer Cholangitis ist eine ERC/Papillotomie mit Steinextraktion nach Maßgabe der klinischen Dringlichkeit so rasch wie möglich, bei Cholangitis innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme, indiziert (Ia, starker Konsens, A).**

**Kommentar:** Beim Vorliegen einer Cholangitis oder schweren biliären Pankreatitis ist der Wert einer möglichst raschen endoskopischen Intervention gesichert (Tab. 4) [499-502]. In einer aktuellen Studie [503], die frühe und elektive ERC verglich und in der Metaanalyse [502] noch nicht berücksichtigt wurde, wurden bei 72% der Patienten im ERC-Arm Gallengangssteine nachgewiesen und entfernt; Patienten mit Cholangitis waren ausgeschlossen, > 90% der Patienten wurden im Verlauf des stationären Aufenthaltes cholezystektomiert, und es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich Organversagen, Komplikationen und Mortalität [503]. Es bestand in Anlehnung an Studien [15,500,504] Konsens, dass diese innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme erfolgen sollte. Der Schweregrad der akuten Pankreatitis wird nach der Atlanta-Klassifikation definiert [505,506].

**Tabelle 4: Randomisierte kontrollierte Studien zur endoskopischen Intervention bei akuter biliärer Pankreatitis**

Studie	Intervention	N	Zeit bis zur ERC	Schwere-grad der Pankre-atitis	Steine	Erfolgs-rate / ERC-Rate	Kompli-kationen	RRR	NNT	Morta-lität	RRR	NNT
			(h)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Neoptolemos et al. 1988 [499]	Früh	59	< 72	44 (modif. Glasgow)	85	90	16,9	50	6	1,7	79	16
	Selektiv	62	> 120			23	33,9			8,1		
Fan et al. 1993 [500]	Früh	97	< 24	42 (Ranson)	38	90	17,5	39	9	5,2	44	25
	Selektiv	98				28	28,6			9,2		
Fölsch et al. 1997 [501]	Früh	126	< 72	22 (modif. Glasgow)	46	95	46,0	20	20	11,1	-77	-21
	Selektiv	127				20	50,9			6,3		
Oria et al. 2007 [503]	Früh	68	< 72	36 (APACHE II)	72	97	21,6	-19	-25	5,9	-195	-26
	Selektiv	51				4	17,6			2,0		

**14. Bei unkomplizierter biliärer Pankreatitis und abklingender Cholestase/Pankreatitis kann auf eine ERC verzichtet werden (Ib, Konsens, A). Insbesondere kann von einer ERC abgesehen werden, wenn Endosonographie oder MRC keinen Steinnachweis ergeben haben (IV, Konsens, C).**

**Kommentar:** Bei leichter biliärer Pankreatitis ist keine umgehende endoskopische Intervention erforderlich [501,502,504,507], zumal > 80% der Steine innerhalb einer Woche spontan abgehen [508,509]. Dennoch gilt auch für die leichte biliäre Pankreatitis, dass eine Cholelithiasis beseitigt werden sollte, um ein Pankreatisrezidiv zu verhindern. Zum genauen Zeitpunkt der Intervention liegen keine ausreichenden Daten vor [510]. Falls die Patienten mit leichter biliärer Pankreatitis cholezystektomiert werden (siehe III.15), muss keine präoperative ERC durchgeführt werden. Es sollten jedoch weitere bildgebende Verfahren (Endosonographie, MRC, intraoperative Cholangiographie) je nach individueller Situation erwogen werden. Die klinische Anwendbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie aus den USA [511], die bei Patienten mit leichter biliärer Pankreatitis eine kürzere Krankenhaus-Verweildauer bei post- im Vergleich zu präoperativer ERC ergaben, ist zweifelhaft, da Patienten mit Cholangitis ausgeschlossen wurde, die Randomisierung erst am 4. Tag des Krankenhausaufenthalts erfolgte und intraoperative eine Routine-Cholangiographie durchgeführt wurde, ohne die in beiden Armen die Kosten vergleichbar waren [511]. Bei fraglicher Indikation zur ERC (sonographisch kein eindeutiger Nachweis von Gallengangssteinen, Fehlen einer Cholangitis) oder bei unklarer Ätiologie wird die Durchführung einer Endosonographie oder MRC empfohlen. Die Datenlage lässt keine eindeutige Überlegenheit einer der beiden Methoden erkennen, so dass die Methodenwahl von den lokalen Gegebenheiten abhängt [300,323,325,512-515]. Ziel der weiterführenden Diagnostik durch Endosonographie oder MRC muss es auch sein, eine andere Ursache der Pankreatitis im Bereich der Papille oder der Pankreasgänge (z.B. einen Tumor) auszuschließen.

**15. Bei gegebener Indikation zur Cholezystektomie sollte diese erst nach Abklingen der Pankreatitis erfolgen (III, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Nach Möglichkeit sollte die (laparoskopische) Cholezystektomie (ggf. mit intraoperativer Cholangiographie) nach Abklingen der Pankreatitis erfolgen; dieses Vorgehen vermindert die Rate an septischen Komplikationen [516,517]. Falls der klinische Verlauf es zulässt, sollte die Cholezystektomie im Rahmen desselben stationären Aufenthaltes erfolgen [518-522], da die Wartezeit auf eine elektive Cholezystektomie mit einem signifikanten Risiko für ein Pankreatisrezidiv einhergeht [523,524]. Bei peripankreatischem Flüssigkeitsverhalt oder Pseudozysten wurde ein Zeitraum von 6 Wochen vorgeschlagen, nach dem die Cholezystektomie erst sicher durchgeführt werden kann [517]. Falls eine EPT wegen der biliären Pankreatitis durchgeführt wurde, verhindert diese sehr wahrscheinlich eine erneute biliäre Pankreatitis oder verringert zumindest das Pankreatisrisiko erheblich [524-527], so dass die Indikation zur Cholezystektomie nach EPT nur mit den möglichen Komplikationen von Seiten der Gallenblasensteine zu begründen ist. Zu dieser Problematik fehlen ausreichende prospektive Daten. Bei älteren Patienten und/oder hohem Operationsrisiko (ASA  $\geq$  IV; s. Tab. 5) kann von der Cholezystektomie auch bei Gallenblasensteinen abgesehen werden, wenn eine EPT durchgeführt wurde [524-527]. Bei "idiopathischer" akuter Pankreatitis ist nach Ausschluss anderer Ursachen der Pankreatitis (Alkohol, Stoffwechselstörungen, hereditäre Pankreatitis) die Cholezystektomie auch bei sonographisch steinfreier Gallenblase als Therapieoption erwogen worden, da eine Mikrolithiasis ursächlich zugrunde liegen könnte [339,343,528-530]. Obgleich auch durch UDCA (10 mg/kg/d) das Pankreatisrisiko in dieser Situation gesenkt wird [528,531], hat dieses Vorgehen den Nachteil einer lebenslangen Behandlung. Es kommt insbesondere bei älteren Patienten mit hohem Operationsrisiko infrage. Ob bei asymptomatischen kleinen



Gallenblasensteinen (< 5 mm), für die ebenfalls ein höheres Pankreatitisrisiko als bei großen Steinen nachgewiesen wurde [532], eine prophylaktische Cholezystektomie sinnvoll ist [533], müsste durch eine prospektive Studie geklärt werden. Ohne solche Daten gilt auch in dieser Situation, dass asymptomatische Gallenblasensteine nicht behandelt werden.

## Diagnostik und Therapie bei intrahepatischen Gallensteinen

**16. Bei Verdacht auf intrahepatische Gallensteine ist die transkutane B-mode-Sonographie die diagnostische Methode der ersten und die MRC die Methode der zweiten Wahl (III, Konsens, C).**  
**17. Asymptomatische intrahepatische Steine müssen nicht grundsätzlich behandelt werden (III, Konsens, C). Bei symptomatischen intrahepatischen Steinen sollte die Therapieentscheidung patientenbezogen interdisziplinär getroffen werden (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Die Sonographie hat gegenüber der diagnostisch intendierten ERC Vorteile, da bei dieser lithogene Abbrüche der intrahepatischen Gallenwege durch die meist nicht kalzifizierten Konkremente in aller Regel nicht in Erscheinung treten. Darüber hinaus birgt die ERC die Gefahr der Cholangitisinduktion, so dass nicht invasive Verfahren zur Diagnostik vorzuziehen sind. Die Sonographie erlaubt zuverlässig die Darstellung der Steine und die Diagnose prästenotischer Erweiterungen der Gallengänge. Die MRC ist ebenfalls der ERC bei der Diagnostik der intrahepatischen Steine überlegen (Sensitivität 97% versus 59%); auch intrahepatische biliäre Strikturen werden zuverlässig entdeckt (Spezifität 97%, Sensitivität 93%) [364,534,535]. Mittels CT können dilatierte Gänge und Strikturen sowie Leberabszesse dargestellt werden, obgleich die Steine häufig direkt nicht zur Darstellung kommen [535]. Die ERC und PTC haben ihre primäre Bedeutung für die anschließende Therapieplanung. Asymptomatische intrahepatische Steine werden im Verlauf von 15 Jahren nur bei 11,5% der Patienten im Mittel nach 3,4 Jahren symptomatisch. Die häufigsten Symptome sind Koliken, Cholangitis und Leberabszess, seltener Cholangiokarzinome [536]. Aus diesem Grund ist das abwartende Verhalten gerechtfertigt. Bei symptomatischen Steinen ist die interdisziplinäre Therapieplanung sinnvoll [537]. Der Langzeiterfolg der Chirurgie ist insbesondere dann gegeben, wenn der Befall auf einzelne periphere Lebersegmente und einen Leberlappen begrenzt ist [538]. Bei diffuser Verteilung der intrahepatischen Steine sind modifizierte perkutane transhepatisch cholangioskopische Verfahren mit Lithotripsie und Gallengangs dilatationen sinnvoll [535,539-543].

## Therapie in der Schwangerschaft

**18. Symptomatische Gallengangssteine werden in der Gravidität primär durch endoskopische Papillotomie und Steinetraktion therapiert (III, starker Konsens, C). Falls eine Verwendung von Röntgenstrahlen erforderlich ist, stellt diese bei Beachtung der Strahlenschutzrichtlinien auch im ersten Trimenon keine absolute Kontraindikation dar (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Mehrere Studien haben die Sicherheit der ERC in der Schwangerschaft nachgewiesen [544-548]. Die Untersuchung sollte durch einen erfahrenen Untersucher erfolgen, wobei eine Ultraschall-gesteuerte Untersuchung helfen kann, die Strahlenbelastung vollständig zu vermeiden [549]. Die Ermittlung der Strahlendosis basiert auf dem 3-Stufen-Konzept, wobei bis 20 mSv (Stufe I) eine Dosisabschätzung und Protokollierung durch den Arzt ausreichend ist [550]. Da eine Durchleuchtung a.p. bei normaler Konstitution zu einer Uterusdosis von 24 mSv/min führt, sollten die Durchleuchtungszeiten möglichst kurz gehalten und keine Röntgenaufnahmen angefertigt werden [550]. Eine schwangere Patientin sollte während der ERC auf die linke Körperseite gelagert werden, um eine Hypotonie in Rückenlage und eine Okklusion der Vena cava zu vermeiden. Bei der EPT ist zu beachten, dass die der Uterus nicht zwischen Spinkterotom und Elektrode liegt.

## Prävention von Gallengangssteinen

**19. Es gibt keine gesicherte medikamentöse Prävention der Entstehung von Rezidivsteinen in den Gallengängen (III, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Rezidivsteine im Gallengang sind zumeist Pigmentsteine, mit hervorgehoben durch bakterielle Besiedelung der Gallengänge. Sie werden bei 5–20% der Patienten nach EPT beobachtet und können im Regelfall erneut endoskopisch entfernt werden [551-556]. Eine gesicherte prophylaktische Therapie besteht derzeit nicht. Erste Arbeiten zeigten keinen Nutzen einer medikamentösen Prophylaxe. Ältere, nicht überprüfte Daten zu einer UDCA-Behandlung zeigten bei einer kleinen Patientengruppe und kurzem Follow-up eine leichte Reduktion der Rezidivrate [557].

## Qualitätssicherung

**1. Cholezystektomien, die unter der Hauptdiagnose einer nicht bösartigen Erkrankung der Gallenblase oder der Gallengänge oder einer akuten Pankreatitis durchgeführt werden, sind dokumentationspflichtig (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung, BQS) (IV, starker Konsens, A).**

**Kommentar:** Diese Empfehlung wurde von der Konsensuskonferenz in die Kategorie A eingestuft, da eine Dokumentationspflicht besteht, die auf der externen vergleichenden Qualitätssicherung der deutschen Krankenhäuser nach § 137 SGB V basiert. Die Daten werden von der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (<http://www.bqs-online.de/> (externer Link)) zentral erfasst und jährlich ausgewertet (Tab. 6). Cholezystektomien, die im Rahmen größerer abdominaler Eingriffe durchgeführt werden, fallen nicht hierunter; die Aufnahme dieser Cholezystektomien in die Qualitätssicherung wird im Rahmen des BQS-Verfahrens zur Diskussion gestellt.

**Tabelle 6: Qualitätsindikatoren der Cholezystektomie 2005 [5,147]**

Prozessqualität		
Präoperative Diagnostik bei extrahepatischer Cholelithase	14.083/14.817	95,05%
Erhebung eines histologischen Befundes	163.623/167.263	97,82%
Ergebnisqualität		
Eingriffsspezifische Komplikationen	6.333/171.611	3,69%
Okklusion oder Durchtrennung des <i>Ductus Hepatobiliary</i>	264/171.611	0,15%
Periphere Gallengangsverletzung	591/171.611	0,34%
Residualstein im Gallengang	908/171.611	0,53%
Blutung	2.083/171.611	1,21%
Postoperative Wundinfektionen		
Alle Patienten	2.625/171.611	1,53%
Patienten der ASA-Risikoklasse 0	656/100.472	0,65%
Allgemeine postoperative Komplikationen	6.443/171.611	3,75%
Reinterventionsrate		
Alle Patienten	3.509/171.611	2,04%
Patienten mit laparoskopisch begonnener Operation	2.613/155.907	1,68%
Letalität		
Alle Patienten	1.135/171.611	0,66%
Patienten der ASA-Risikoklassen I-III	664/169.135	0,39%
Patienten mit laparoskopisch begonnener Operation	426/155.907	0,27%

**2. Die folgenden Qualitätsindikatoren sollten für die Cholezystektomie erfüllt werden (Zielbereiche in Klammern):**

- Erhebung eines histologischen Befundes (100%)
- Durchführung präoperativer Diagnostik bei Zeichen der extrahepatischen Cholestase (100%)
- Rate eingriffsspezifischer behandlungsbedürftiger Komplikationen (Blutung, periphere Gallengangsverletzung, Okklusion oder Durchtrennung des Ductus hepatocholedochus, Residualstein im Gallengang) ( $\leq 95\%$ -Perzentile)
- Okklusion oder Durchtrennung des Ductus hepatocholedochus (Sentinel Event)
- Rate allgemeiner behandlungsbedürftiger postoperativer Komplikationen ( $\leq 95\%$ -Perzentile)
- Reinterventionsrate bei laparoskopisch begonnener Cholezystektomie ( $\leq 2\%$ )
- Letalität in den ASA-Risikoklassen I - III (Sentinel Event)

(IV, starker Konsens, C).

**Kommentar:** Bezüglich der Heranziehung der Konversionsrate bei laparoskopisch begonnener Cholezystektomie und der Rate fraglicher Indikationen als Qualitätsindikatoren konnte kein Konsens erzielt werden. Die Erfassung der stationären Wiederaufnahmerate als Qualitätsparameter ist aufgrund mangelnder Verfügbarkeit von Daten derzeit nicht möglich. Die Letalität aller in der BQS-Erhebung 2005 erfassten Cholezystektomien lag bei 0,66%; bei Patienten der Risikoklassen ASA I - III (s. Tab. 5) betrug sie 2005 0,39% (Tab. 6) [5,147].

**3. Gallenblasenkarzinome sollten dem zuständigen Krebsregister bzw. Tumorzentrum gemeldet werden (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Im Rahmen der Cholezystektomie, die ursprünglich durch das Gallensteinleiden indiziert war, kommt es relativ häufig zur Entdeckung von als okkulter Gallenblasenkarzinome. In Falle eines präoperativ nicht diagnostizierten Gallenblasenkarzinoms besteht die Möglichkeit, dieses zusätzlich im Zentralregister für okkulte Gallenblasenkarzinome der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) zu melden (<http://www.ketteler-krankenhaus.de/register/infos.htm> (externer Link)) [558]. Diese freiwillige Meldung entspricht einer weit verbreiteten Praxis (bis dato mehr als 500 gemeldete Fälle) und wird daher dem Operateur nahe gelegt.

**4. Die Teilnahme am Deutschen Papillotomieregister wird dringend empfohlen (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Das Deutsche Papillotomieregister ist eine externe Maßnahme zur Sicherung der Ergebnisqualität der EPT mittels prospektiver Datenerhebung (<http://www.papillotomieregister.de/> (externer Link)). Es ist ein Projekt der Arbeitsgemeinschaft leitender gastroenterologischer Krankenhausärzte (ALGK) und der DGVS. Die Pilotphase (Machbarkeitsstudie) hat belegt, dass relevante Daten, einschließlich technischer Details zum Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Endoskopieeinheiten, unter den Bedingungen der täglichen Praxis dokumentiert werden [559]. Ziele sind die wissenschaftlich fundierte Dokumentation bisher nicht ausreichend abgesicherter Faktoren der Ergebnisqualität der EPT und die kontinuierliche Verbesserung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der EPT. Die Daten zur Ergebnisqualität der EPT sollen Rückschlüsse auf Faktoren der Prozessqualität erlauben und Maßnahmen zur Qualitätsverbesserung initiieren.

**5. Qualitätsindikatoren für die EPT sind: Erfolgsrate der Steinextraktion, Komplikationen und Letalität (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Die Erfolgs-, Komplikations- und Letalitätsraten der EPT haben sich seit ihrer Einführung nicht nennenswert geändert. Bei mindestens 85% der Patienten lassen sich die Gallengangssteine nach EPT endoskopisch entfernen [559]. Bei Einsatz von intra- und extrakorporaler Lithotripsie kann die Erfolgsrate auf  $> 95\%$  gesteigert werden [478]. Die wesentlichen durch die EPT hervorgerufenen Komplikationen umfassen Pankreatitis (1,3 - 6,7%), Blutung (0,7 - 2,4%), Cholangitis und Sepsis (0,1 - 5,0%) sowie Perforation (0,3 - 1,1%) [478,560-567]. Komplikationen treten häufiger bei Duodenaldivertikel [568], Leberzirrhose [560] oder Dysfunktion des Sphinkter Oddi auf [560,565]. Alter  $< 60$  Jahre [560,562,564,566,569,570], weibliches Geschlecht [560], eine lange Dauer der Intervention, die schwierige Kanülierung des Gallengangs, die Precut-Sphinkterotomie und die Kombination von perkutanen und transduodenalen Interventionen erhöhen das Risiko für das Auftreten von Komplikationen [560,565]. Erfahrene Endoskopiker mit einer Frequenz von mehr als einer EPT pro Woche verursachen signifikant weniger Komplikationen [560,562]. Die Letalität der EPT beträgt in großen Serien zwischen 0,2% und 5,8% [566]; bei ausschließlicher Berücksichtigung von Gallensteinen als Indikation liegt sie mit etwa 0,2% am unteren Rand dieses Bereiches und sollte daher als Sentinel Event angesehen werden.

**6. Die endoskopische Papillotomie bei Choledocholithiasis kann bei ausgewählten Patienten ambulant durchgeführt werden (Ib, starker Konsens, B). Bei der Entscheidung zur ambulanten EPT sind prozedurenbezogene, patientenindividuelle und soziale Umfeldfaktoren bedeutend (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Mehrere Studien haben gezeigt, dass Patienten unter bestimmten Voraussetzungen direkt nach einer ERC und sogar nach EPT entlassen werden können. In der Regel wird eine stationäre Nachbeobachtung von 24 h empfohlen, da die meisten Komplikationen nach EPT erst nach 4 - 24 h auftreten [571,572]. In einer prospektiven Multicenter-Studie betrug die stationäre Wiederaufnahmerate nach ambulanter EPT 5,7% [572]. Bei Vorliegen spezifischer Risikofaktoren (Sphinkter Oddi-Dysfunktion, jüngeres Lebensalter, schwierige Kanülierung, Precut-Sphinkterotomie, Pankreasgangdarstellung, kombiniertes endoskopisch-perkutanes Vorgehen, Leberzirrhose; siehe III.5) stieg diese Rate auf 12,2% an, wohingegen sie ohne diese Risikofaktoren bei 4,2% lag [572].

**7. Outcome-Parameter nach Cholezystektomie sind: Komplikationen, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Diese Outcome-Parameter wurden überwiegend im frühpostoperativen Verlauf untersucht (siehe II.7), während für Langzeitergebnisse bisher keine ausreichenden Daten vorliegen. Patienten nach laparoskopischer Cholezystektomie haben weniger Schmerzen, eine kürzere Krankenhaus-Verweildauer und eine raschere Rekonvaleszenz [108,573]. Zukünftige Studien sollten vermehrt die perioperative Rehabilitation und den Ressourceneinsatz berücksichtigen. In den letzten Jahren wurden mehrere Studien zur Verbesserung der Lebensqualität nach laparoskopischer Cholezystektomie veröffentlicht, wobei am häufigsten der Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI) von Eypasch et al. [574] verwendet wurde [575-582]. Es liegen zwei randomisierte Studien zum Vergleich der Lebensqualität nach laparoskopischer und offener Cholezystektomie vor, wobei eine signifikante Verbesserung bereits 10 Tage nach laparoskopischer, aber erst 1 Monat nach offener Cholezystektomie festgestellt wurde [156,159]. Obgleich der Outcome insbesondere für symptomatische Patienten mit niedrigem Operationsrisiko gut ist [582], profitieren auch ältere und komorbide Patienten von der laparoskopischen Operation, wenn keine lokalen oder anästhesiologischen Kontraindikationen vorliegen [573,580]. Gallengangsverletzungen (siehe II.7) führen in prospektiven Studien trotz sehr guter objektiver Ergebnisse der überwiegend endoskopischen Therapie zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität im Langzeitverlauf [159].

**8. Die elektive laparoskopische Cholezystektomie kann bei ausgewählten Patienten ambulant durchgeführt werden (Ib, starker Konsens, A). Bei der Entscheidung zur ambulanten laparoskopischen Cholezystektomie sind prozedurenbezogene, patientenindividuelle und soziale Umfeldfaktoren bedeutend (IV, starker Konsens, C).**

**Kommentar:** Zu dieser Fragestellung liegen mehrere randomisierte kontrollierte Studien vor [583-585]. In der gut geplanten, randomisierten kontrollierten Studie aus Schweden [585] unterschieden sich Komplikationsraten und Lebensqualitätsindex nicht zwischen ambulanten Patienten und stationären Kurzliegern (N = 100); die Kosten wurden kaum gesenkt. Zwischen 1993 und 1997 stieg der Anteil ambulanter Cholezystektomien in einer retrospektiven amerikanischen Studie von 0,6% auf 48% [586]. Abhängig von den Studienkriterien kamen 40 - 60% aller Elektivpatienten für eine tageschirurgische Behandlung in Betracht [587-589]. In etwa 80% der Fälle ist die Durchführung dann tatsächlich ambulant möglich; die Wiederaufnahmerate ist mit 3,4% vertretbar gering [590]. Beachtenswert ist allerdings, dass ein hoher Anteil der Patienten (20 - 32%) retrospektiv eine stationäre Behandlung vorgezogen hätte [587,591,592]. Das Konsensus-Statement wurde von den an der Konsensuskonferenz teilnehmenden Chirurgen einstimmig befürwortet. Voraussetzung für eine ambulante Cholezystektomie sind neben patientenspezifischen Faktoren eine sorgfältige präoperative Vorbereitung und Aufklärung sowie strukturierte Nachsorgepläne.

**Addendum A: Klassifikation der Leitlinien****Tab. A1: Klassifikation der Evidenzstärke**

Ia	Systematisches Review oder Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
Ib	Mindestens eine gut geplante, randomisierte kontrollierte Studie

Ila	Mindestens eine gut geplante, kontrollierte Studie ohne Randomisierung (z.B. Fallkontrollstudie oder historischer Vergleich)
Ilb	Mindestens eine gut geplante, quasi experimentelle Studie (z.B. Fallkontrollstudie oder historischer Vergleich)
III	Gut geplante, nicht experimentelle deskriptive Studien (Fallserien, Korrelationsstudien) und Ila- bzw. Ilb-Studien mit mäßiger Qualität
IV	Berichte/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinische Erfahrung ohne explizite kritische Bewertung (physiologische Modelle, Vergleiche oder Grundsätze)

**Tab. A2: Klassifikation der Konsensstärke**

Starker Konsens	Zustimmung von $\geq 95$ % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von 75 - 95 % der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von 50 - 75 % der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von $< 50$ % der Teilnehmer

**Tab. A3: Klassifikation der Konsensempfehlungen**

Einstufung	Bedingungen
A	<b>Starke Empfehlung</b> Evidenzstärke Ia + Ib + / starker Konsens oder Konsens / direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IIa / starker Konsens / direkte Anwendbarkeit
B	<b>Empfehlung</b> Alle unter A, jedoch mit extrapolierte Anwendbarkeit Evidenzstärke Ia + Ib / mehrheitliche Zustimmung / direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IIa / Konsens / direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IIb / starker Konsens bzw. Konsens / direkte Anwendbarkeit
C	<b>Optional</b> Alle unter B, jedoch mit extrapolierte Anwendbarkeit Evidenzstärke Ia + Ib / kein Konsens / direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IIa + Ib / mehrheitliche Zustimmung / direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke III / starker Konsens bis mehrheitliche Zustimmung / direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IV / starker Konsens bzw. Konsens / direkte Anwendbarkeit

**Addendum B: Zeitlicher Ablauf der Leitlinienerstellung**

Aufgabe	Teilaufgabe	Zeitraum
<b>Initiierung</b>	Auftrag der Leitlinienkommission der DGVS	05/05
	Festlegung der zu beteiligenden Gesellschaften und Auswahl der Konferenzteilnehmer	06 - 07/05
	Anmeldung des Leitlinienprojekts bei der AWMF	07/05
	Erstellung von Suchbegriffen	08/05
	Systematische Literaturrecherche und -bewertung	09/05 - 02/06
<b>Delphi-Befragung</b>	Erstellung des Fragebogens	01/06
	Email-basierter Versand der Fragebögen und der aktuellen Literatur (Volltext)	02/06
	E-mail-basierte Beantwortung der Fragebögen	03/06
	Excel-basierte Auswertung der Fragebögen	03 - 04/06
<b>Konsensuskonferenz</b>	Erarbeiten von Vorschlägen für die Konsensempfehlungen in den Arbeitsgruppensitzungen	04/06
	Diskussion der Leitlinie mit Patientenvertretern	
	Plenarsitzung mit Abstimmung	
<b>Nachbereitung</b>	Erstellung und Versand des Leitlinienentwurfs	05 - 08/06
	Überarbeitung und Verfassen der Kommentare durch die Arbeitsgruppenvorsitzenden	09 - 12/06
	Versand der editierten Manuskripte an alle Teilnehmer	01/07
	Erfassung der Leitlinie	02/07
	Vorlage bei der Leitlinienkommission der DGVS	02/07

**Addendum C: Suchbegriffe für die MEDLINE-Literaturrecherche**

biliary pancreatitis OR gallstone pancreatitis  
 chenodeoxycholic acid AND (gallstone OR cholelithiasis)  
 cholangiopancreatography OR ERCP AND (gallstone OR cholelithiasis)  
 cholecystectomy AND (clinical trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trial)  
 cholecystitis AND (clinical trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trial)  
 cholecystostomy AND (gallstone OR cholelithiasis)  
 choledocholithiasis OR bile duct stone OR bile duct calculi  
 endosonography OR endoscopic ultrasound AND (gallstone OR cholelithiasis)  
 extracorporeal AND (gallstone OR cholelithiasis)  
 intraoperative cholangiography OR intraoperative cholangiogram AND (gallstone OR cholelithiasis)  
 lithotripsy AND (gallstone OR cholelithiasis)  
 magnetic resonance OR MRCP AND (gallstone OR cholelithiasis)  
 percutaneous AND (gallstone OR cholelithiasis)  
 sphincteroplasty OR endoscopic balloon dilation AND (gallstone OR cholelithiasis)  
 sphincterotomy AND (gallstone OR cholelithiasis)  
 ursodeoxycholic acid AND (gallstone OR cholelithiasis)

**Addendum D: Mitglieder der Arbeitsgruppen**

Arbeitsgruppe *Prävention und konservative Therapie der Cholelithiasis*

F. Lammert, G. Paumgartner (Vorsitzende), D. Klass, H.-J. Krämling, R. Kubitz, C. Pagenstecher, G. Sauter, A. Sommer, H. Wittenburg

Arbeitsgruppe *Diagnostik der Cholezysto- und Choledocholithiasis*  
L. Greiner, K. Ludwig (Vorsitzende), F.-L. Dumoulin, M. Gebel, S. Rickes, J. Textor

Arbeitsgruppe *Chirurgische Therapie der Cholezystolithiasis*  
H. Feussner, T. Sauerbruch (Vorsitzende), N. Busch, U. Beuers, A. Kautz (Patientenvertreter), V. Lange, V. Paolucci, B. Schneider

Arbeitsgruppen *Therapie der Choledocholithiasis und biliäre Pankreatitis*  
F. Hagenmüller, H. Neuhaus, M. W. Neubrand, K.-H. Kiehne (Vorsitzende), Th. P. Hüttl, K. Jessen, S. Jonas, D. Jüngst, V. Keim, M. Maier, G. Otto, H. Schild, M. Schepke, F. Schreiber, H.-J. Schulz, H. Seifert, I. van Thiel (Patientenvertreter), M. Trauner

Arbeitsgruppe *Qualitätssicherung*  
R. Bittner, J. F. Riemann (Vorsitzende), H. Barlag, H. Bauer, W. O. Bechstein, P. Büchler, P. Fröhmer, I. Gockel, R. Jakobs, A. Hirner, E. Kraas, J. Maiss, M. Sackmann

#### Addendum E: Teilnehmer

Name	Ort	Fachgesellschaft / Organisation*	Finanzielle Interessenkonflikte**
Barlag, H.	Düsseldorf	BQS	-
Bauer, H.	Berlin	DGCH, BQS, DKG	-
Bechstein, W. O.	Frankfurt a.M.	DGVC, GASL	-
Beuers, U.	München	DGVS, GASL	-
Bittner, R.	Stuttgart	DGVC	-
Busch, N.	Würselen	DGVS	-
Büchler, P.	Heidelberg	DGVC	-
Dumoulin, F.-L.	Bocholt	DGVS, GASL	-
Feussner, H.	München	DGVC	-
Frühmorgen, P.	Ludwigsburg	DGVS	-
Gebel, M.	Hannover	DGVS, DEGUM, GASL	-
Gockel, I.	Mainz	DGVC	-
Greiner, L.	Wuppertal	DGVS, ALGK, DEGUM	-
Hagenmüller, F.	Hamburg	DGVS	-
Hirner, A.	Bonn	DGVC, GASL	-
Hüttl, Th. P.	München	DGVC	-
Jakobs, R.	Wetzlar	DGVS, ALGK	-
Jessen, K.	Kiel	DGVS	-
Jonas, S.	Berlin	DGVC, GASL	-
Jüngst, D.	München	DGVS	-
Kautz, A.	Köln	DL	-
Keim, V.	Leipzig	DGVS	-
Kiehne, K.-H.	Kiel	DGVS	-
Klass, D.	Ulm	DGVS, GASL	-
Kraas, E.	Berlin	DGVC, BQS	-
Krämling, H.-J.	Düsseldorf	DGVC	-
Kubitz, R.	Düsseldorf	DGVS, GASL	-
Lammert, F.	Bonn	DGVS, GASL	-
Lange, V.	Berlin	DGVC	-
Ludwig, K.	Rostock	DGVC	-
Maier, M.	Püttlingen	DGVS, ALGK	-
Maiß, J.	Erlangen	DGVS	-
Neubrand, M. W.	Remagen	DGVS	-
Neuhaus, H.	Düsseldorf	DGVS	-
Otto, G.	Mainz	DGVC, GASL	-
Pagenstecher, C.	Bonn	GFH	-
Paolucci, V.	Offenbach	DGVC	-
Paumgartner, G.	München	DGVS, GASL	-
Rickes, S.	Halberstadt	DGVS, DEGUM	-
Riemann, J. F.	Ludwigshafen	DGVS, ALGK	-
Sackmann, M.	Bamberg	DGVS	-
Sauerbruch, T.	Bonn	DGVS, GASL	-
Sauter, G.	München	DGVS	-
Schepke, M.	Bonn	DGVS, GASL	-
Schild, H. H.	Bonn	DRG	-
Schneider, B.	Bonn	DGVC	-

Gültigkeit abgelaufen, LL wird z.Zt. überprüft

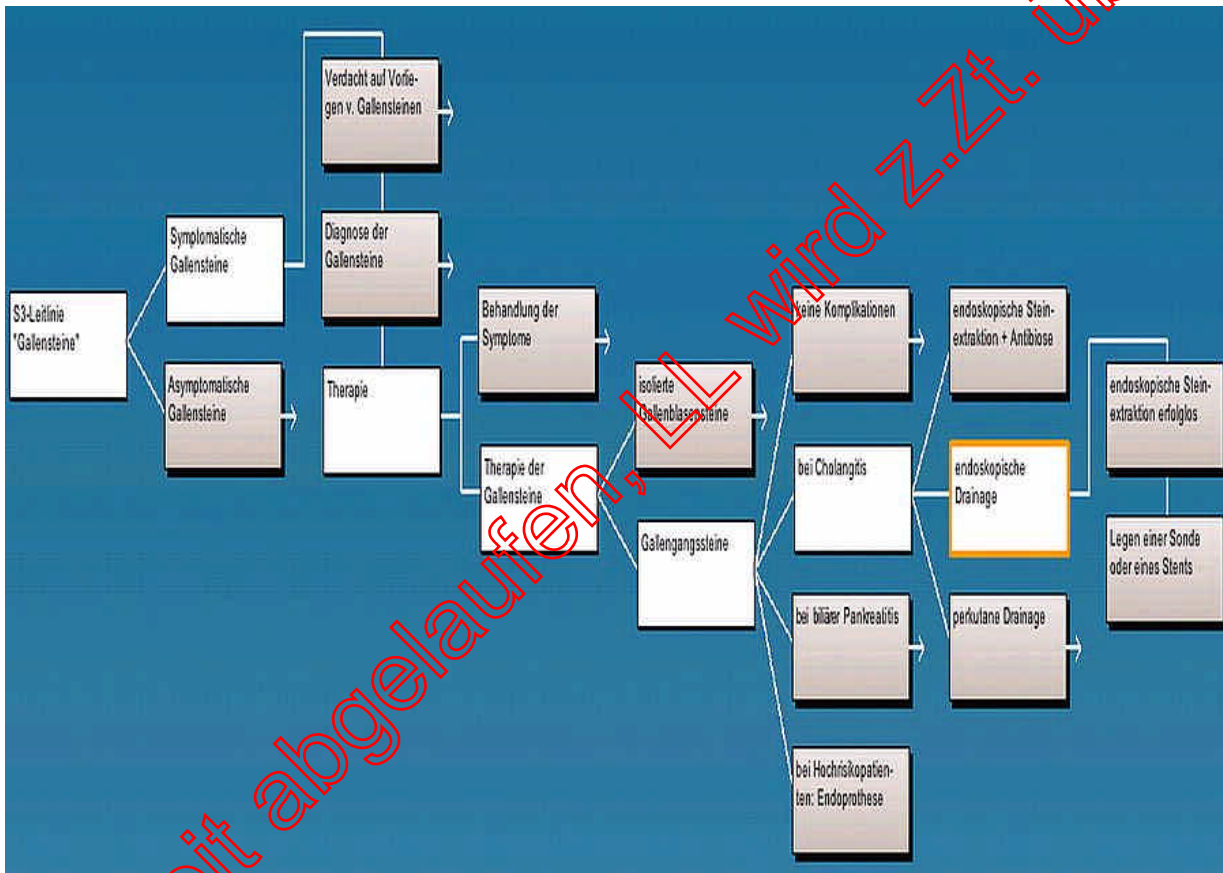
Schreiber, F.	Graz	ÖGGH	-
Schulz, H.-J.	Berlin	DGVS	-
Seifert, H.	Oldenburg	DGVS	-
Sommer, A.	Köln	DGVS	-
Textor, J.	Bonn	DRG	-
Trauner, M.	Graz	ÖGGH	-
van Thiel, I.	Köln	DL	-
Werner, J.	Heidelberg	DGVC	-
Wittenburg, H.	Leipzig	DGVS, GASL	-

\* ALGK, Arbeitsgemeinschaft leitender gastroenterologischer Krankenhausärzte; BQS, Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung, Fachgruppe Viszeralchirurgie; DEGUM, Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin; DGCH, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie; DGVC, Deutsche Gesellschaft für Viszeralchirurgie; DGVS, Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; DKG, Deutsche Krankenhausgesellschaft; DL, Deutsche Leberhilfe; DRG, Deutsche Röntgengesellschaft; GASL, Deutsche Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber; GFH, Deutsche Gesellschaft für Humangenetik; ÖGGH, Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie.

\*\* Siehe I. Methodisches Vorgehen.

## Abbildungslegende

Klinischer Entscheidungsbaum zur Diagnose und Therapie von Gallensteinen (symptomatische und asymptomatische Gallenblasen- und/oder Gallengangssteine). Die Baumstruktur wurde mit Hilfe der Methode knowledgeTools © entwickelt.



## Literatur

- Berndt H, Nürnberg D, Pannwitz H. Prävalenz der Cholelithiasis. Ergebnisse einer epidemiologischen Studie mittels Sonographie in der DDR. Z Gastroenterol 1989;27:662-666
- Krätzer W, Mason RA, Kachele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. J Clin Ultrasound 1999;27:1-7
- Lammert F, Sauerbruch T. Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005;2:423-433
- Yölzke H, Baumeister SE, Alte D, et al. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. Digestion 2005;71:97-105
- Statistisches Bundesamt. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik), Diagnosen und Prozeduren der vollstationären Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2005. Fachserie 12, Reihe 6.4. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2007
- Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. Gastroenterology 2002;122:1500-1511
- Neubrand M, Sackmann M, Caspary W, et al. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zur Behandlung von Gallensteinen. Z Gastroenterol 2000;38:449-468
- Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, et al. Das Leitlinien-Manual. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. Z Ärztl Fortbild Qual Gesundheitswes 2001;95 (Suppl. I):1-84
- Beyer M, Geraedts M, Gerlach FM, et al. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Z Ärztl Fortbild Qual Gesundheitswes 2006;99:468-492
- Hoffmann JC, Fischer I, Hohne W, Zeitz M, Selbmann HK. Methodische Basis für die Entwicklung von Konsensempfehlungen. Z Gastroenterol 2004;42:984-986
- Ollenschläger G, Kirchner H, Berenbeck C, et al. Aktuelle Initiativen zur Realisierung nationaler Leitlinien in Deutschland - eine Übersicht. Gesundheitswesen 2002;64:513-520
- Kirchner H, Fiene M, Ollenschläger G. Bewertung und Implementierung von Leitlinien. Rehabilitation 2003;42:74-82
- Breidenbach S. Transparenz von Recht durch knowledgeTools. Versicherungswissenschaftliche Studien 2003;24:131-136
- Leese T, Neoptolemos JP, Baker AR, Carr-Locke DL. Management of acute cholangitis and the impact of endoscopic sphincterotomy. Br J Surg 1986;73:988-992
- Lai EC, Mok FP, Tan ES, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. N Engl J Med 1992;326:1582-1586
- Leung JW, Ling TK, Chan RC, et al. Antibiotics, biliary sepsis, and bile duct stones. Gastrointest Endosc 1994;40:716-721
- Sharma BC, Agarwal DK, Bajjal SS, et al. Endoscopic management of acute calculous cholangitis. J Gastroenterol Hepatol 1997;12:874-876
- Shea JA, Berlin JA, Escarot JJ, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. Arch Intern Med 1994;154:2573-

2581

19. Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does this patient have acute cholecystitis? *JAMA* 2003;289:80-86
20. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1863-1866
21. Ammori BJ, Boreham B, Lewis P, Roberts SA. The biochemical detection of biliary etiology of acute pancreatitis on admission: a revisit in the modern era of biliary imaging. *Pancreas* 2003;26:e32-35
22. Lévy P, Boruchowicz A, Hastier P, et al. Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: multicentre prospective evaluation of 213 patients. *Pancreatol* 2005;5:450-456
23. Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:423-431
24. Sackmann M. Behandlung der biliären Kolik. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123:945-947
25. Festi D, Sottili S, Colecchia A, et al. Clinical manifestations of gallstone disease: evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology* 1999;30:839-846
26. Rünzi M, LAYER P, Büchler MW, et al. Therapie der akuten Pankreatitis. Gemeinsame Leitlinien. *Z Gastroenterol* 2000;38:571-581
27. Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG, et al. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:70-76
28. Jørgensen T. Abdominal symptoms and gallstone disease: an epidemiological investigation. *Hepatology* 1989;9:856-860
29. Berhane T, Vethrus M, Hausken T, Olafsson S, Sondenaa K. Pain attacks in noncomplicated and complicated gallstone disease have a characteristic pattern and are accompanied by dyspepsia in most patients: the results of a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:93-101
30. Glambeck I, Arnesjö B, Soreide O. Correlation between gallstones and abdominal symptoms in a random population. Results from a screening study. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:277-281
31. Kennedy TM, Jones RH. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. *Br J Surg* 2000;87:1658-1663
32. Weinert CR, Arnett D, Jacobs D, Kane RL. Relationship between persistence of abdominal symptoms and successful outcome after cholecystectomy. *Arch Intern Med* 2000;160:989-995
33. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med* 1984;101:171-175
34. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989;42:127-136
35. Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of gallstones. *Ann Intern Med* 1993;119:606-619
36. Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. *Hepatology* 1995;21:655-660
37. Gebel M. Die Sonographie beim Gallensteinleiden. *Chir Gastroenterol* 1989;5:469-476
38. Macheiner P, Gritzmann N. Sonographie der Streifcholezystitis - Diagnose und Differentialdiagnose. *Z Gastroenterol* 1996;34:21-26
39. Ralls PW, Colletti PM, Lapin SA, et al. Real-time sonography in suspected acute cholecystitis. Prospective evaluation of primary and secondary signs. *Radiology* 1985;155:767-771
40. Angelico M, Gandin C, Canuzzi P, et al. Gallstones in cystic fibrosis: a critical reappraisal. *Hepatology* 1991;14:768-775
41. Duggirala R, Mitchell BD, Blangero J, Stern MP. Genetic determinants of variation in gallbladder disease in the Mexican-American population. *Genet Epidemiol* 1999;16:191-204
42. Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, et al. Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg* 2002;235:842-849
43. Katsika D, Grijbovski A, Einarsson C, et al. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology* 2005;41:1138-1143
44. Puppala S, Dodd GD, Fowler S, et al. A genome-wide search finds major susceptibility loci for gallbladder disease on chromosome 1 in Mexican Americans. *Am J Hum Genet* 2006;78:377-392
45. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001;120:1459-1467
46. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, et al. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003;125:452-459
47. Fracchia M, Pellegrino S, Secreto P, et al. Biliary lipid composition in cholesterol microlithiasis. *Gut* 2001;48:702-706
48. Buch S, Schafmayer C, Völzke H, et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet* 2007;46:ePub
49. Grünhage F, Acalovschi M, Tirziu S, et al. Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP binding cassette transporter for cholesterol. *Hepatology* 2007;46:ePub
50. Van Mil SW, van der Woerd WL, van der Brugge G, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology* 2004;127:379-384
51. Venneman NG, Besselink MG, Keulemans YC, et al. Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy. *Hepatology* 2006;43:1276-1283
52. McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, Lahman E, Virshup M. The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg* 1985;202:59-63
53. Ransohoff DF, Gracie WA. Management of patients with symptomatic gallstones: a quantitative analysis. *Am J Med* 1990;88:154-160
54. Bates T, Ebbs SR, Harrison M, A'Hern RP. Influence of cholecystectomy on symptoms. *Br J Surg* 1991;78:964-967
55. Qureshi MA, Burke PE, Brindley NM, et al. Post-cholecystectomy symptoms after laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:349-353
56. Plaisier PW, van der Hul RL, Nijls HG, et al. The course of biliary and gastrointestinal symptoms after treatment of uncomplicated symptomatic gallstones: results of a randomized study comparing extracorporeal shock wave lithotripsy with conventional cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:739-744
57. Lublin M, Crawford DL, Hiatt JR, Phillips EH. Symptoms before and after laparoscopic cholecystectomy for gallstones. *Am Surg* 2004;70:863-866
58. Vethrus M, Berhane T, Soreide O, Sondenaa K. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis. *J Gastrointest Surg* 2005;9:826-831
59. Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med* 1982;307:798-800
60. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg* 1993;165:399-404
61. Ransohoff DF, Gracie WA, Wolfenson LB, Neuhouser D. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. A decision analysis to assess survival. *Ann Intern Med* 1983;99:199-204
62. Sonnenberg A, Derfus GA, Soergel KH. Lithotripsy versus cholecystectomy for management of gallstones. A decision analysis by Markov process. *Dig Dis Sci* 1991;36:949-956
63. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591-1602
64. Maringhini A, Moreau JA, Melton LJ, et al. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 1987;107:30-35
65. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1402-1410
66. Aucott JN, Cooper GS, Bloom AD, Aron DC. Management of gallstones in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1993;153:1053-1058
67. Law CHL, McKay D, Fagan VR. Gallstone disease. In: McDonald JWD, Burroughs A, Feagan BG (Hrsg.). *Evidence-based Gastroenterology and Child Health*. Blackwell Publishing, Oxford 2004, S. 311-320
68. Ashur H, Siegal B, Oland Y, Adam YG. Calcified gallbladder (porcelain gallbladder). *Arch Surg* 1978;113:594-596
69. Towfigh S, McFadden DW, Cortina GR, et al. Porcelain gallbladder is not associated with gallbladder carcinoma. *Am Surg* 2001;67:7-10
70. Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. *Surgery* 2001;129:699-703
71. Dietl A. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983;250:2323-2326
72. Lowenfels AB, Walker AM, Althaus DP, Townsend G, Domellof L. Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: an interracial study. *Int J Epidemiol* 1989;18:50-54
73. Lowenfels AB, Lindstrom CG, Conway MJ, Hastings PR. Gallstones and risk of gallbladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:77-80
74. Jørgensen T, Jensen KH. Polyps in the gallbladder. A prevalence study. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:281-286
75. Chen CY, Lu CL, Chang FY, Lee SD. Risk factors for gallbladder polyps in the Chinese population. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2066-2068
76. Okamoto M, Okamoto H, Kitahara F, et al. Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94:446-450
77. Myers RP, Shaffer EA, Beck PL. Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management. *Can J Gastroenterol* 2002;16:187-194
78. Heyder N, Gunter E, Giedl J, Obenaus A, Hahn EG. Polypoide Läsionen der Gallenblase. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115:243-247
79. Persley KM. Gallbladder polyps. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:105-108
80. Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. *Br J Surg* 1992;79:227-229
81. Mainprize KS, Gould SW, Gilbert JM. Surgical management of polypoid lesions of the gallbladder. *Br J Surg* 2000;87:414-417
82. Terzi C, Sokmen S, Seckin S, Albayrak L, Ugurlu M. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications. *Surgery* 2000;127:622-627
83. Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg* 2004;188:186-190
84. Moriguchi H, Tazawa J, Hayashi Y, et al. Natural history of polypoid lesions in the gall bladder. *Gut* 1996;39:860-862
85. Csendes A, Burgos AM, Csendes P, Smok G, Rojas J. Late follow-up of polypoid lesions of the gallbladder smaller than 10 mm. *Ann Surg* 2001;234:657-660
86. Koga A, Watanabe H, Fukuyama T. Diagnosis and operative indication for polypoid lesions of the gallbladder. *Arch Surg* 1988;123:26-29
87. Kubota K, Bandai Y, Noie T, et al. How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy? *Surgery* 1995;117:481-487
88. Nürnberg D, Ignee A, Dietrich CF. Aktueller Stand der Sonographie in der Gastroenterologie. *Biliopankreatisches System. Med Klinik* 2007;102:112-126
89. Azuma T, Yoshikawa T, Arai T, Takasaki K. Differential diagnosis of polypoid lesions of the gallbladder by endoscopic ultrasonography. *Am J Surg* 2001;181:65-70
90. Sugiyama M, Atomi Y, Yamato T. Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gall bladder lesions: analysis in surgical and follow up series. *Gut* 2000;46:250-254
91. O'Brien PE, Dixon JB. A rational approach to cholelithiasis in bariatric surgery: its application to the laparoscopically placed adjustable gastric band. *Arch Surg* 2003;138:908-912

92. Swartz DE, Felix EL. Elective cholecystectomy after Roux-en-Y gastric bypass: why should asymptomatic gallstones be treated differently in morbidly obese patients? *Surg Obes Relat Dis* 2005;1:555-560
93. Lapidus A, Bangstad M, Astrom M, Muhrbeck O. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1261-1266
94. Fraquelli M, Losco A, Visentin S, et al. Gallstone disease and related risk factors in patients with Crohn disease: analysis of 330 consecutive cases. *Arch Intern Med* 2001;161:2201-2204
95. Lindner H, Bauer H. Untersuchungen zur Gallenblasenmotilität nach totaler Gastrektomie. *Viszeralchirurgie* 2002;327:299-304
96. Kobayashi T, Hisanaga M, Kanehiro H, et al. Analysis of risk factors for the development of gallstones after gastrectomy. *Br J Surg* 2005;92:1399-1403
97. Chew SS, Ngo TQ, Douglas PR, et al. Cholecystectomy in patients with Crohn's ileitis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1484-1488
98. Thompson JS. The role of prophylactic cholecystectomy in the short-bowel syndrome. *Arch Surg* 1996;131:556-559
99. Greenstein SM, Katz S, Sun S, et al. Prevalence of asymptomatic cholelithiasis and risk of acute cholecystitis after kidney transplantation. *Transplantation* 1997;63:1030-1032
100. Melvin WS, Meier DJ, Elkhammas EA, et al. Prophylactic cholecystectomy is not indicated following renal transplantation. *Am J Surg* 1998;175:317-319
101. Jackson T, Treleaven D, Arlen D, et al. Management of asymptomatic cholelithiasis for patients awaiting renal transplantation. *Surg Endosc* 2005;19:510-513
102. Kao LS, Flowers C, Flum DR. Prophylactic cholecystectomy in transplant patients: a decision analysis. *J Gastrointest Surg* 2005;9:965-972
103. Milas M, Ricketts RR, Amerson JR, Kanter K. Management of biliary tract stones in heart transplant patients. *Ann Surg* 1996;223:747-753
104. Hüttl TP, Hrdina C, Krämlich HJ, Schildberg FW, Meyer G. Gallstone surgery in German university hospitals. Development, complications and changing strategies. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:410-417
105. Gleisberg C, Seidel JH, Bauer H, et al. Cholezystektomie. In: Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (Hrsg.). *Qualität sichtbar machen BQS-Qualitätsbenchmark 2001*. Düsseldorf 2002, S. 47-53
106. Ludwig K, Köckerling F, Hohenberger W, Lorenz D. Die chirurgische Therapie der Cholezysto-/Cholechololithiasis. Ergebnisse einer deutschlandweiten Umfrage an 859 Kliniken mit 123.090 Cholezystektomien. *Chirurg* 2001;72:1171-1178
107. Velanovich V, Morton JM, McDonald M, et al. Analysis of the SAGES outcomes initiative cholecystectomy registry. *Surg Endosc* 2006;20:43-50
108. Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006231
109. Putensen-Himmer G, Putensen C, Lammer H, et al. Comparison of postoperative respiratory function after laparoscopy or open laparotomy for cholecystectomy. *Anesthesiology* 1992;77:675-680
110. Agnifili A, Verzaro R, Colangeli A, Debernardinis G, Ibi I. Perioperative pulmonary function, pain and stress-response after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy - comparison between laparoscopy and laparotomy. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 1993;2:283-288
111. Coelho JC, de Araujo RP, Marchesini JB, Coelho IC, de Araujo LR. Pulmonary function after cholecystectomy performed through Kocher's incision, a mini-incision, and laparoscopy. *World J Surg* 1993;17:544-546
112. Garcia-Caballero M, Vara-Thorbeck C. The evolution of postoperative ileus after laparoscopic cholecystectomy. A comparative study with conventional cholecystectomy and sympathetic blockade treatment. *Surg Endosc* 1993;7:416-419
113. Trondsen E, Reiertsen O, Andersen OK, Kjaersgaard P. Laparoscopic and open cholecystectomy. A prospective, randomized study. *Eur J Surg* 1993;159:217-221
114. Berggren U, Gordh T, Grama D, et al. Laparoscopic versus open cholecystectomy: hospitalization, sick leave, analgesia and trauma responses. *Br J Surg* 1994;81:1362-1365
115. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41:471-476
116. Kjaersgaard P, Reiertsen O, Trondsen E, Rosseland AR, Larsen S. Comparison of sequential and fixed-sample designs in a controlled clinical trial with laparoscopic versus conventional cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:854-858
117. Milheiro A, Sousa FC, Manso EC, Leitao F. Metabolic responses to cholecystectomy: open vs. laparoscopic approach. *J Laparoendosc Surg* 1994;4:311-317
118. Dauleh MI, Rahman S, Townell NH. Open versus laparoscopic cholecystectomy: a comparison of postoperative temperature. *J R Coll Surg Edinb* 1995;40:116-118
119. Essen P, Thorell A, McNurlin AA, et al. Laparoscopic cholecystectomy does not prevent the postoperative protein catabolic response in muscle. *Ann Surg* 1995;222:36-42
120. Huang SM, Wu CW, Lui WY, P'Eng FK. A prospective randomised study of laparoscopic v. open cholecystectomy in aged patients with cholelithiasis. *S Afr J Surg* 1996;34:177-179
121. Koprulu G, Essen F, Pembeci K, Denkel T. Pulmonary mechanics during laparoscopic surgery. *Rev Exp Med Biol* 1996;388:643-646
122. Ortega AE, Peters JH, Incabone R, et al. A prospective randomized comparison of the metabolic and stress hormonal responses of laparoscopic and open cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1996;183:249-256
123. Rovina N, Bourous D, Tzanakis N, et al. Effects of laparoscopic cholecystectomy on global respiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:458-461
124. Gal I, Roth E, Lantos J, Varga G, Jaberansari MT. Inflammatory mediators and surgical trauma regarding laparoscopic access: free radical mediated reactions. *Acta Chir Hung* 1997;36:97-99
125. Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg* 1997;84:467-471
126. Bellon JM, Manzano L, Larrad A, et al. Endocrine and immune response to injury after open and laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg* 1998;83:24-27
127. Chumillas MS, Ponce JL, Delgado F, Viciano V. Pulmonary function and complications after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Surg* 1998;164:433-437
128. Engin A, Bozkurt BS, Ersoy E, Ogun M, Gokcora N. Stress hyperglycemia in minimally invasive surgery. *Surg Laparosc Endosc* 1998;8:435-437
129. Lujan JA, Sanchez-Bueno F, Parrilla P, et al. Laparoscopic vs. open cholecystectomy in patients aged 65 and older. *Surg Laparosc Endosc* 1998;8:208-210
130. Volpino P, Cangemi V, D'Andrea N, Cangemi B, Piat G. Hemodynamic and pulmonary changes during and after laparoscopic cholecystectomy. A comparison with traditional surgery. *Surg Endosc* 1998;12:119-123
131. Chaudhary D, Verma GR, Gupta R, Bose SM, Ganguly NK. Comparative evaluation of the inflammatory mediators in patients undergoing laparoscopic versus conventional cholecystectomy. *Aust N Z J Surg* 1999;69:369-372
132. Lausten SB, Ibrahim TM, El-Sefi T, et al. Systemic and cell-mediated immune response after laparoscopic and open cholecystectomy in patients with chronic liver disease. A randomized, prospective study. *Dig Surg* 1999;16:471-477
133. Le Blanc-Louvry I, Coquerel A, Koning E, Mailhot C, Ducrotte P. Operative stress responses reduced after laparoscopic compared to open cholecystectomy: the relationship with postoperative pain and ileus. *Dig Dis Sci* 2000;45:1703-1713
134. oskun I, Hatipoglu AR, Topaloglu A, et al. Laparoscopic versus open cholecystectomy: effect on pulmonary function tests. *Hepatogastroenterology* 2000;47:341-342
135. Demirel S, Karadayi K, Simsek S, Evrendi N, Bulgin C. Comparison of postoperative acute-phase reactants in patients who underwent laparoscopic vs open cholecystectomy: a randomized study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2000;10:249-252
136. Hendolin HI, Paakonen ME, Alhava EM, et al. Laparoscopic or open cholecystectomy: a prospective randomised trial to compare postoperative pain, pulmonary function, and stress response. *Eur J Surg* 2000;166:394-399
137. Mimica Z, Biocic M, Bacic A, et al. Laparoscopic and laparotomic cholecystectomy: a randomized trial comparing postoperative respiratory function. *Respiration* 2000;67:153-158
138. Prisco D, De Gaudio AR, Carla R, et al. Videolaparoscopic cholecystectomy induces a hemostasis activation of lower grade than does open surgery. *Surg Endosc* 2000;14:170-174
139. Galizia G, Prizio G, Veto E, et al. Hemodynamic and pulmonary changes during open, carbon dioxide pneumoperitoneum and abdominal wall-lifting cholecystectomy. A prospective, randomized study. *Surg Endosc* 2001;15:477-483
140. Hasukic S, Mesic D, Dizdarevic E, et al. Pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:163-165
141. Zulfikaroglu B, Koc M, Soran A, Isman FK, Cinel I. Evaluation of oxidative stress in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Today* 2002;32:869-874
142. Luo K, Li JS, Li J, Wang KH, Shun JM. Operative stress response and energy metabolism after laparoscopic cholecystectomy compared to open surgery. *World J Gastroenterol* 2003;9:847-850
143. Bukan M, Bukan N, Kaymakcioglu N, Tufan T. Effects of open vs. laparoscopic cholecystectomy on oxidative stress. *Tohoku J Exp Med* 2004;202:51-56
144. Bosch C, Wehrman U, Saeger HD, Kirch W. Laparoscopic or open conventional cholecystectomy: clinical and economic considerations. *Eur J Surg* 2002;168:270-277
145. Shea JA, Healey MJ, Berlin JA, et al. Mortality and complications associated with laparoscopic cholecystectomy. A meta-analysis. *Ann Surg* 1996;224:609-620
146. Ludwig K, Bernhardt B, Wilhelm L, Czarnetzki HD. Gallenwegsverletzungen bei laparoskopischer Cholezystektomie. *Viszeralchirurgie* 2002;37:61-66
147. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung. BQS-Bundesauswertung 2005 Cholezystektomie. Düsseldorf 2006, S. 1-26
148. Schiedeck TH, Schulte T, Gunarsson R, Bruch HP. Laparoskopische Cholezystektomie bei akuter Cholezystitis. *Minimal Invasive Chirurgie* 1997;6:48-51
149. Kiviluoto T, Siren J, Luukkonen P, Kivilaakso E. Randomised trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. *Lancet* 1998;31:321-325
150. Johansson M, Thune A, Nelvin L, et al. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Br J Surg* 2005;92:44-49
151. Puggioni A, Wong LL. A metaanalysis of laparoscopic cholecystectomy in patients with cirrhosis. *J Am Coll Surg* 2003;197:921-926
152. Currò G, Iapichino G, Melita G, Lorenzini C, Cucinotta E. Laparoscopic cholecystectomy in Child-Pugh class C cirrhotic patients. *JLS* 2005;9:311-315
153. Perkins L, Jeffries M, Patel T. Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1123-1128
154. Desai DC, Smink RD. Mirizzi syndrome type II: is laparoscopic cholecystectomy justified? *JLS* 1997;1:237-239
155. Yeh CN, Jan YY, Chen MF. Laparoscopic treatment for Mirizzi syndrome. *Surg Endosc* 2003;17:1573-1578
156. Barkun JS, Barkun AN, Sampalis JS, et al. Randomised controlled trial of laparoscopic versus mini cholecystectomy. *Lancet* 1992;340:1116-1119
157. Kunz R, Orth K, Vogel J, et al. Laparoskopische Cholezystektomie versus Mini-Lap-Cholezystektomie. *Chirurg* 1992;63:291-295
158. Tate JJ, Lau WY, Leung KL, Li AK. Laparoscopic versus mini-incision cholecystectomy. *Lancet* 1993;341:1214-1215
159. McMahon AJ, Russell IT, Baxter JN, et al. Laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy: a randomised trial. *Lancet* 1994;343:135-138
160. Redmond HP, Watson RW, Houghton T, et al. Immune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1994;129:1240-1246
161. McGinn FP, Miles AJ, Uglow M, et al. Randomized trial of laparoscopic cholecystectomy and mini-cholecystectomy. *Br J Surg* 1995;82:1374-1377
162. Majeed AW, Troy G, Nicholl JP, et al. Randomised, prospective, single-blind comparison of laparoscopic versus small-incision cholecystectomy. *Lancet* 1996;347:989-

- 994
163. Bruce DM, Smith M, Walker CB, et al. Minimal access surgery for cholelithiasis induces an attenuated acute phase response. *Am J Surg* 1999;178:232-234
164. Ros A, Gustafsson L, Krook H, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus minilaparotomy cholecystectomy: a prospective, randomized, single-blind study. *Ann Surg* 2001;234:741-749
165. Srivastava A, Srinivas G, Misra MC, et al. Cost-effectiveness analysis of laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy for gallstone disease. A randomized trial. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17:497-502
166. Grande M, Tucci GF, Adorisio O, et al. Systemic acute-phase response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:313-316
167. Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus smallincision cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006229
168. Schwenk W, Neudecker J, Mall J, Böhm B, Müller JM. Prospective randomized blinded trial of pulmonary function, pain, and cosmetic results after laparoscopic vs. microlaparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000;14:345-348
169. Cheah WK, Lenzi JE, So JB, Kum CK, Goh PM. Randomized trial of needlescopic versus laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2001;88:45-47
170. Bisgaard T, Klarskov B, Trap R, Kehlet H, Rosenberg J. Microlaparoscopic vs conventional laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized double-blind trial. *Surg Endosc* 2002;16:458-464
171. Huang MT, Wang W, Wei PL, Chen RJ, Lee WJ. Minilaparoscopic and laparoscopic cholecystectomy: a comparative study. *Arch Surg* 2003;138:1017-1023
172. Hsieh CH. Early minilaparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis. *Am J Surg* 2003;185:344-348
173. Sari L, Jusco D, Gobbi S, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic cholecystectomy performed with mini-instruments. *Br J Surg* 2003;90:1345-1348
174. Linden W, Sunzel H. Early versus delayed operation for acute cholecystitis. A controlled clinical trial. *Am J Surg* 1970;120:7-13
175. Lahtinen J, Alhava EM, Aukee S. Acute cholecystitis treated by early and delayed surgery. A controlled clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 1978;13:673-678
176. Jarvinen HJ, Hastbacka J. Early cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized study. *Ann Surg* 1980;191:501-505
177. Jaeger G, Rothenbühler JM, Famos M, Tondelli P. Wann soll die Cholezystektomie bei akuter Cholezystitis vorgenommen werden? *Schweiz Med Wschr* 1983;113:552-554
178. Norrby S, Herlin P, Holmin T, Sjødahl R, Tagesson C. Early or delayed cholecystectomy in acute cholecystitis? A clinical trial. *Br J Surg* 1983;70:163-165
179. Lo CM, Liu CL, Fan ST, Lai EC, Wong J. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg* 1998;227:461-467
180. Lai PB, Kwong KH, Leung KL, et al. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg* 1998;85:764-767
181. Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Gastrointest Surg* 2003;7:642-645
182. Kolla SB, Aggarwal S, Kumar A, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2004;18:1323-1327
183. Gurusamy KS, Samraj K. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005440
184. Papi C, Catarci M, D'Ambrosio L, et al. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:147-155
185. Dietzel M, Lippert H, Gastinger I, Schramm H. Die "akute Galle" - laparoskopische Cholezystektomie häufig möglich. Ergebnisse einer Multizenterstudie der Ostdeutschen Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie. *Zentralbl Chir* 2000;125:947-951
186. Madan AK, Aliabadi-Wahle S, Tesi D, Flint LM, Steinberg SM. How early is early laparoscopic treatment of acute cholecystitis? *Am J Surg* 2002;183:232-236
187. Hatzidakis AA, Prassopoulos P, Petinarakis I, et al. Acute cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy vs conservative treatment. *Eur Radiol* 2002;12:1778-1784
188. Vethrus M, Soreide O, Nesvik I, Sondenaa K. Acute cholecystitis: delayed surgery or observation. A randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:985-990
189. Ito K, Fujita N, Noda Y, et al. Percutaneous cholecystostomy versus gallbladder aspiration for acute cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *Am J Roentgenol* 2004;183:193-196
190. Akyürek N, Salman B, Yuksel O, et al. Management of acute calculous cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy followed by early laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2005;15:315-320
191. Schwesinger WH, Sirinek KR, Strodel WE. Laparoscopic cholecystectomy for biliary tract emergencies: state of the art. *World J Surg* 1999;23:334-342
192. Garber SM, Korman J, Cosgrove JM, Cohen JR. Early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Surg Endosc* 1997;11:347-350
193. Wilson RG, Macintyre IM, Nixon SJ, et al. Laparoscopic cholecystectomy as a safe and effective treatment for severe acute cholecystitis. *Br Med J* 1992;305:394-396
194. Bedirli A, Sakrak O, Sozuer EM, Kerek M, Guler I. Factors effecting the complications in the natural history of acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1275-1278
195. Clavien PA, Richon J, Burgan S, Rohner A. Gallstone ileus. *Br J Surg* 1990;77:737-742
196. Misawa T, Koike M, Suzuki K, et al. Ultrasonographic assessment of the risk of injury to branches of the middle hepatic vein during laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1999;178:418-421
197. Kebudi A, Halefoglu AM, Yetkin G, Isgor A, Goktas C. Role of preoperative color Doppler ultrasound scan in the evaluation of the risk of injury of major branches of the middle hepatic vein during laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg* 2002;87:236-239
198. Shen BY, Li HW, Chen M, et al. Color Doppler ultrasonographic assessment of the risk of injury to major branch of the middle hepatic vein during laparoscopic cholecystectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003;2:126-130
199. Yau HM, Lee KT, Kao EL, et al. Color Doppler ultrasound detection and classification of the tangential hepatic vein before laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2005;19:1377-1380
200. Zhang WZ, Shen J, Xie JX, Zhu H. Color Doppler ultrasonographic examination on the relationship between the gallbladder bed and major branch of the middle hepatic vein. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005;4:299-301
201. Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 1996;44:450-455
202. Trondsen E, Edwin B, Reiertsen O, et al. Prediction of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a prospective validation of a discriminant analysis function. *Arch Surg* 1998;133:162-166
203. Ritz J, Germer C, Buhr H. Preoperative routine chest X-ray: expensive and of little value. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1997;114:1051-1053
204. Fahlke J, Ridwelski K, Manger T, Grote R, Lippert H. Diagnostic workup before laparoscopic cholecystectomy - which diagnostic tools should be used? *Hepatogastroenterology* 2001;48:59-65
205. Zehetner J, Shamiyeh A, Wayanad W. Cholelithiasis - Update 2006. In: Neugebauer EA, Sauerland S, Fingerhut A, Millat B, Buess G (Hrsg.). EAES Guidelines for Endoscopic Surgery Twelve Years Evidence-Based Surgery in Europe. Springer, Berlin, Heidelberg 2006, S. 291-295
206. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma D. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003;4:167-176
207. Wiedmann M, Schoppmeyer K, Witzigmann H, et al. Aktuelle Diagnostik und Therapie von Gallengangs- und Gallenblasenkarzinomen. *Z Gastroenterol* 2005;43:305-315
208. Kim EK, Lee SK, Kim WW. Does laparoscopic surgery have a role in the treatment of gallbladder cancer? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:559-563
209. Shimizu T, Arima Y, Yokomuro S, et al. Incidental gallbladder cancer diagnosed during and after laparoscopic cholecystectomy. *J Nippon Med Sch* 2006;73:136-140
210. Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, et al. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 2001;88:675-678
211. Ouchi K, Mikuni J, Kikugawa Y. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:256-260
212. Yeh CN, Jan YY, Chen MF. Management of unsuspected gallbladder carcinoma discovered during or following laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 2004;70:256-258
213. Sun CD, Zhang BY, Wu Q, Lee WJ. Laparoscopic cholecystectomy for treatment of unexpected early-stage gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:253-257
214. Kraas E, Fraenkschun D, Farke S. Intraoperative suspicion of gallbladder carcinoma in laparoscopic surgery: what to do? *Dig Surg* 2002;19:489-493
215. Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K. Radical second resection provides survival benefit for patients with T2 gallbladder carcinoma first discovered after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2002;26:867-871
216. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992;215:326-331
217. Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, et al. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1997;84:200-204
218. Suzuki S, Yokoi Y, Kurachi K, et al. Appraisal of surgical treatment for pT2 gallbladder carcinomas. *World J Surg* 2004;28:160-165
219. Konje S, Nimura Y, Hayakawa N, et al. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:418-422
220. Lundberg O, Kristoffersson A. Port site metastases from gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. Results of a Swedish survey and review of published reports. *Eur J Surg* 1999;165:215-222
221. Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, Gutt C. Tumor seeding following laparoscopy: international survey. *World J Surg* 1999;23:989-995
222. Sicklick JK, Choti MA. Controversies in the surgical management of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer. *Semin Oncol* 2005;32:S112-117
223. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685-1695
224. Kubicka S. Cholangiozelluläres Karzinom und Gallenblasenkarzinom. *Z Gastroenterol* 2004;42:397-402
225. Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, Matsumoto AM, Lee SP. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005;41:359-365
226. Ko CW. Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2263-2268
227. Hiatt JR, Hiatt JC, Williams RA, Klein SR. Biliary disease in pregnancy: strategy for surgical management. *Am J Surg* 1986;151:263-265
228. McKellar DP, Anderson CT, Boynton CJ, Peoples JB. Cholecystectomy during pregnancy without fetal loss. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:465-468
229. Ghumman E, Barry M, Grace PA. Management of gallstones in pregnancy. *Br J Surg* 1997;84:1646-1650
230. Lu EJ, Curet MJ, El-Sayed YY, Kirkwood KS. Medical versus surgical management of biliary tract disease in pregnancy. *Am J Surg* 2004;188:755-759
231. Steinbrook RA, Brooks DC, Datta S. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. Review of anesthetic management, surgical considerations. *Surg Endosc* 1996;10:511-515
232. Glasgow RE, Visser BC, Harris HW, et al. Changing management of gallstone disease during pregnancy. *Surg Endosc* 1998;12:241-246
233. Cosenza CA, Saffari B, Jabbar N, et al. Surgical management of biliary gallstone disease during pregnancy. *Am J Surg* 1999;178:545-548
234. Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer EA, et al. The EAES clinical practice guidelines on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery (2002). In: Neugebauer EA, Sauerland S, Fingerhut A, Millat B, Buess G (Hrsg.). EAES Guidelines for Endoscopic Surgery Twelve Years Evidence-Based Surgery in Europe. Springer, Berlin,



- Heidelberg 2006, S. 39-85
235. Curet MJ. Laparoscopy during pregnancy. In: Scott-Conner CE (Hrsg.). *The SAGES manual Fundamentals of laparoscopy, thoracoscopy, and GI endoscopy*. Springer, New York 2006, S. 84-89
  236. May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:139-148
  237. Petroni ML, Jazrawi RP, Pazzi P, et al. Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial. *The British-Italian Gallstone Study group*. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:123-128
  238. Frigerio G. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of dyspepsia: report of a multicenter controlled trial. *Current Therapeutic Research* 1979;26:214-223
  239. Inter-Hospital Clinical Research Group (G.I.R.C.). Effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on dyspepsia in patients with gallstones or other biliary tract anomalies. *Current Therapeutic Research* 1979;26:230-233
  240. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology* 1999;30:6-13
  241. Paumgartner G. Strategies in the treatment of gallstone disease. Working team report. *Gastroenterology International* 1993;6:65-75
  242. Pauletzki J, Sailer C, Klüppelberg U, et al. Gallbladder emptying determines early gallstone clearance after shock-wave lithotripsy. *Gastroenterology* 1994;107:1496-1502
  243. Wermke W. Ultrasonic diagnosis of gallstone disease. *Z Gesamte Inn Med* 1989;44:377-382
  244. Walters JR, Hood KA, Gleeson D, et al. Combination therapy with oral ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids: pretreatment computed tomography of the gall bladder improves gall stone dissolution efficacy. *Gut* 1992;33:375-380
  245. Jazrawi RP, Pigozzi MG, Galatola G, Lanzini A, Northfield TC. Optimum bile acid treatment for rapid gall stone dissolution. *Gut* 1992;33:381-386
  246. Podda M, Zuin M, Battezzati PM, et al. Efficacy and safety of a combination of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid for gallstone dissolution: a comparison with ursodeoxycholic acid alone. *Gastroenterology* 1989;96:222-229
  247. Janssen J, Johanns W, Weickert U, Rahmatian M, Greiner L. Long-term results after successful extracorporeal gallstone lithotripsy: outcome of the first 120 stone-free patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:314-317
  248. Lanzini A, Jazrawi RP, Kupfer RM, et al. Gallstone recurrence after medical dissolution. An overestimated threat? *J Hepatol* 1986;3:241-246
  249. Petroni ML, Jazrawi RP, Goggins PM, et al. Characteristics of recurrent gallstones following non-surgical treatment: implications for retreatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3:473-478
  250. Sackmann M, Pauletzki J, Aydemir U, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid for dissolution of gallstone fragments: comparison with the combination of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid. *Hepatology* 1991;14:1136-1141
  251. Sackmann M, Niller H, Klüppelberg U, et al. Gallstone recurrence after shock-wave therapy. *Gastroenterology* 1994;106:225-230
  252. Pelletier G, Raymond JM, Capdeville R, Mosnier H, Caroli-Bosc FX. Gallstone recurrence after successful lithotripsy. *J Hepatol* 1995;21:420-423
  253. Cesmeli E, Elewaut AE, Kerre T, et al. Gallstone recurrence after successful shock wave therapy: the magnitude of the problem and the predictive factors. *Am J Gastroenterol* 1999;94:474-479
  254. Tsumita R, Sugiura N, Abe A, et al. Long-term evaluation of extracorporeal shockwave lithotripsy for cholesterol gallstones. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:93-99
  255. Rabenstein T, Radespiel-Tröger M, Höpfner L, et al. Ten years experience with piezoelectric extracorporeal shockwave lithotripsy of gallbladder stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:629-639
  256. Venneman NG, van Berge-Henegouwen GP, Portincasa P, et al. Absence of apolipoprotein E4 genotype, good gallbladder motility and presence of solitary stones delay rather than prevent gallstone recurrence after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Hepatol* 2001;35:10-16
  257. Carrilho-Ribeiro L, Pinto-Correia A, Velosa J, Carneiro De Moura M. A ten-year prospective study on gallbladder stone recurrence after successful extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:338-342
  258. Pauletzki J, Althaus R, Holl J, Sackmann M, Paumgartner G. Gallbladder emptying and gallstone formation: a prospective study on gallstone recurrence. *Gastroenterology* 1996;111:765-771
  259. Ochi H, Tazuma S, Kajihara T, et al. Factors affecting gallstone recurrence after successful extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:230-232
  260. Petroni ML, Jazrawi RP, Pazzi P, et al. Risk factors for the development of gallstone recurrence following medical dissolution. *The British-Italian Gallstone Study Group*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:695-700
  261. Tazuma S, Nishioka T, Ochi H, et al. Impaired gallbladder mucosal function in aged gallstone patients suppresses gallstone recurrence after successful extracorporeal shockwave lithotripsy. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:157-161
  262. Adamek HE, Rochlitz C, von Bubnoff AC, Schilling D, Riemann JF. Predictions and associations of cholecystectomy in patients with cholecystolithiasis treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Dig Dis Sci* 2004;49:1938-1942
  263. Sonnenberg A, Benninger J, Ell C. Kostenvergleich zwischen der laparoskopischen Cholezystektomie und der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie in der Behandlung von Gallenblasensteinen. *Dtsch Med Wochenschr* 1994;119:1532-1537
  264. Go PM, Stolk MF, Obertop H, et al. Symptomatic gallbladder stones. Costeffectiveness of treatment with extracorporeal shock-wave lithotripsy, conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995;9:37-41
  265. Neubrand M, Holl J, Sackmann M, et al. Combination of extracorporeal shock-wave lithotripsy and dissolution of gallbladder stones with methyl tert-butyl ether: a randomized study. *Hepatology* 1994;19:133-137
  266. Pauletzki J, Holl J, Sackmann M, et al. Gallstone recurrence after direct contact dissolution with methyl tert-butyl ether. *Dig Dis Sci* 1995;40:1775-1781
  267. Hellstern A, Leuschner U, Benjaminov A, et al. Dissolution of gallbladder stones with methyl-tert-butyl ether and stone recurrence: a European survey. *Dig Dis Sci* 1998;43:911-920
  268. Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, et al. Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *N Engl J Med* 1989;321:563-569
  269. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. *Gut* 2006;55:708-714
  270. Ortega RM, Fernandez-Azuela M, Encinas-Sotillos A, Andres R, Lopez-Sobaler AM. Differences in diet and food habits between patients with gallstones and controls. *J Am Coll Nutr* 1997;16:88-95
  271. Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med* 1998;128:417-425
  272. Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, et al. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med* 1999;341:777-784
  273. Miciagnagna G, Centonze S, Lecci C, et al. Diet, physical activity, and gallstones - a population-based, case-control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr* 1999;69:120-126
  274. Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC, et al. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N Engl J Med* 1988;319:1567-1572
  275. Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone formation during weight-reduction dieting. *Arch Intern Med* 1989;149:1750-1753
  276. Yang H, Petersen GM, Roth MP, Schoenfeld DA, Marks JW. Risk factors for gallstone formation during rapid loss of weight. *Dig Dis Sci* 1992;37:912-918
  277. Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med* 1995;98:115-117
  278. Syngal S, Coakley EH, Willett WC, et al. Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women. *Ann Intern Med* 1999;130:471-477
  279. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Weight cycling and risk of gallstone disease in men. *Arch Intern Med* 2006;166:2369-2374
  280. Williams C, Gowan R, Pavey BJ. A double-blind placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones during weight loss after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 1999;3:257-259
  281. Worobetz LJ, Inglis FG, Shaffer EA. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1705-1710
  282. Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V, Vickers FF. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann Intern Med* 1995;122:899-905
  283. Sugarman HJ, Brewer WH, Shiffman ML, et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am J Surg* 1995;169:91-96
  284. Wodell LJ, Wright JK, Debelak JP, et al. Prevention of gallstone formation in morbidly obese patients undergoing rapid weight loss: results of a randomized controlled pilot study. *J Surg Res* 2002;102:50-56
  285. Miller R, Hell E, Lang B, Lengauer E. Gallstone formation prophylaxis after gastric restrictive procedures for weight loss: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2003;238:697-702
  286. Shoneiber O, Biskupiak JE, Nash DB. Estimation of the cost savings resulting from the use of ursodiol for the prevention of gallstones in obese patients undergoing rapid weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:1038-1045
  287. Schmieder G, Stankov G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. Observer-blind study with metamizole versus tramadol and butylscopolamine in acute biliary colic pain. *Arzneimittelforschung* 1993;43:1216-1221
  288. Staritz M, Poralla T, Manns M, Meyer zum Büschenfelde KH. Effect of modern analgesic drugs (tramadol, pentazocine, and buprenorphine) on the bile duct sphincter in man. *Gut* 1986;27:567-569
  289. Cuer JC, Dapoigny M, Ajmi S, et al. Effects of buprenorphine on motor activity of the sphincter of Oddi in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:203-204
  290. Wu SD, Zhang ZH, Jin JZ, et al. Effects of narcotic analgesic drugs on human Oddi's sphincter motility. *World J Gastroenterol* 2004;10:2901-2904
  291. Hassel B. Treatment of biliary colic with nitroglycerin. *Lancet* 1993;342:1305
  292. Goldman G, Kahn PJ, Alon R, Wiznitzer T. Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitor. *Dig Dis Sci* 1989;34:809-811
  293. Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D, et al. Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997;113:225-231
  294. Thornell E, Jansson R, Svanvik J. Indomethacin intravenously - a new way for effective relief of biliary pain: a double-blind study in man. *Surgery* 1981;90:468-472
  295. Thornell E, Nilsson B, Jansson R, Svanvik J. Effect of short-term indomethacin treatment on the clinical course of acute obstructive cholecystitis. *Eur J Surg* 1991;157:127-130
  296. Kumar A, Deed JS, Bhasin B, Kumar A, Thomas S. Comparison of the effect of diclofenac with hyoscine-N-butylbromide in the symptomatic treatment of acute biliary colic. *ANZ J Surg* 2004;74:573-576
  297. Shim CS, Joo JH, Park CW, et al. Effectiveness of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of choledocholithiasis prior to laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy* 1995;27:428-432
  298. Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography.

- Gastrointest Endosc 1997;45:143-146
299. Sugiyama M, Atomi Y. Acute biliary pancreatitis: the roles of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surgery* 1998;124:14-21
  300. Chak A, Hawes RH, Cooper GS, et al. Prospective assessment of the utility of EUS in the evaluation of gallstone pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1999;49:599-604
  301. Varghese JC, Liddell RP, Farrell MA, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct cholangiography in the detection of choledocholithiasis. *Clin Radiol* 1999;54:604-614
  302. Cwik G, Wallner G, Ciecchanski A, et al. Endoscopic sphincterotomy in 100 patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy: ultrasound evaluation. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1225-1228
  303. Rickes S, Treiber G, Mönkemüller K, 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;41:838-843
  304. Thornton JR, Lobo AJ, Lintott DJ, Axon AT. Value of ultrasound and liver function tests in determining the need for endoscopic retrograde cholangiopancreatography in unexplained abdominal pain. *Gut* 1992;33:1559-1561
  305. Majeed AW, Ross B, Johnson AG, Reed MW. Common duct diameter as an independent predictor of choledocholithiasis: is it useful? *Clin Radiol* 1999;54:170-172
  306. Aronson N, Flamm CR, Mark D, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Evid Rep Technol Assess* 2002;50:1-369
  307. Barkun AN, Barkun JS, Fried GM, et al. Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *McGill Gallstone Treatment Group. Ann Surg* 1994;220:32-39
  308. Koo KP, Traverso LW. Do preoperative indicators predict the presence of common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy? *Am J Surg* 1996;171:495-499
  309. Onken JE, Brazer SR, Eisen GM, et al. Predicting the presence of choledocholithiasis in patients with symptomatic cholelithiasis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:762-767
  310. Santucci L, Natalini G, Sarpi L, et al. Selective endoscopic retrograde cholangiography and preoperative bile duct stone removal in patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1326-1330
  311. Alponat A, Kum CK, Rajnakova A, Koh BC, Goh PM. Predictive factors for synchronous common bile duct stones in patients with cholelithiasis. *Surg Endosc* 1997;11:928-932
  312. Kim KH, Kim W, Lee HI, Sung CK. Prediction of common bile duct stones: its validation in laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1574-1579
  313. Bergamaschi R, Tuech JJ, Braconier L, et al. Selective endoscopic retrograde cholangiography prior to laparoscopic cholecystectomy for gallstones. *Am J Surg* 1999;178:46-49
  314. Masci E, Fanti L, Mariani A, et al. Selection criteria for pre-operative endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic-laparoscopic treatment of biliary stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:781-784
  315. Prat F, Meduri B, Ducot B, et al. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests. *Ann Surg* 1999;229:362-368
  316. Sahai AV, Mauldin PD, Marsi V, Hawes RH, Hoffman BJ. Bile duct stones and laparoscopic cholecystectomy: a decision analysis to assess the roles of intraoperative cholangiography, EUS, and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1999;49:334-343
  317. Kama NA, Atli M, Doganay M, et al. Practical recommendations for the prediction and management of common bile duct stones in patients with gallstones. *Surg Endosc* 2001;15:942-945
  318. Liu TH, Consorti ET, Kawashima A, et al. Patient evaluation and management with selective use of magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography before laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 2001;234:33-40
  319. Luman W, Chan ES. Mathematical model for predicting biliary therapeutic endoscopic retrograde pancreatography (ERCP). *Dig Liver Dis* 2003;35:486-492
  320. Sari L, Costi R, Gobbi S, et al. Scoring system to predict asymptomatic choledocholithiasis before laparoscopic cholecystectomy. A matched case-control study. *Surg Endosc* 2003;17:1396-1403
  321. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, et al. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consensus State Sci Statements* 2002;19:1-26
  322. Palazzo L, Girollet PP, Salmeron M, et al. Value of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of common bile duct stones: comparison with surgical exploration and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1995;42:225-231
  323. Liu CL, Lo CM, Chan JK, et al. Detection of choledocholithiasis by EUS in acute pancreatitis: a prospective evaluation in 100 consecutive patients. *Gastrointest Endosc* 2001;54:325-330
  324. Tseng LJ, Jao YT, Mo LR, Lin RC. Over-the-wire US catheter probe as an adjunct to ERCP in the detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2001;54:720-723
  325. Moon JH, Cho YD, Cha SW, et al. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1051-1057
  326. Johnson AG, Hosking SW. Appraisal of the management of bile duct stones. *Br J Surg* 1987;74:555-560
  327. Murison MS, Gartell PC, McGinn FP. Does selective preoperative cholangiography result in missed common bile duct stones? *J R Coll Surg Edinb* 1993;38:220-224
  328. Dancygier H, Nattermann C. The role of endoscopic ultrasonography in biliary tract disease: obstructive jaundice. *Endoscopy* 1994;26:800-802
  329. Prat F, Amouyal G, Amouyal P, et al. Prospective controlled study of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common-bile-duct lithiasis. *Lancet* 1996;347:75-79
  330. Norton SA, Alderson D. Prospective comparison of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the detection of bile duct stones. *Br J Surg* 1997;84:1366-1369
  331. Canto MI, Chak A, Stellato T, Sivak MV. Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 1998;47:439-448
  332. De Ledinghen V, Lecesne R, Raymond JM, et al. Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999;49:26-31
  333. Polkowski M, Palucki J, Regula J, Tilszer A, Butruk E. Helical computed tomographic cholangiography versus endosonography for suspected bile duct stones: a prospective blinded study in non-jaundiced patients. *Gut* 1999;45:744-749
  334. Materne R, van Beers BE, Gigot JF, et al. Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2000;32:3-9
  335. Scheiman JM, Carlos RC, Barnett JL, et al. Can endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography replace ERCP in patients with suspected biliary disease? A prospective trial and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2900-2904
  336. Ainsworth AP, Rafaelsen SR, Wamberg PA, et al. Is there a difference in diagnostic accuracy and clinical impact between endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography? *Endoscopy* 2003;35:1029-1032
  337. Buscarini E, Tansini P, Vallisa D, Zambelli A, Buscarini L. EUS for suspected choledocholithiasis: do benefits outweigh costs? A prospective, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2003;57:510-518
  338. Napoleon B, Dumortier J, Keriven S, et al. Do normal findings at biliary endoscopic ultrasonography obviate the need for endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspicion of common bile duct stone? A prospective follow-up study of 238 patients. *Endoscopy* 2003;35:411-415
  339. Thorboll J, Vilmann P, Jacobsen B, Hassan H. Endoscopic ultrasonography in detection of cholelithiasis in patients with biliary pain and negative transabdominal ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:267-269
  340. Tse F, Barkun JS, Barkun AN. The selective evaluation of patients with suspected choledocholithiasis undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:437-448
  341. Aubé C, Delorme B, Yzet T, et al. MR cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasonography in suspected common bile duct lithiasis: a prospective, comparative study. *Am J Roentgenol* 2005;184:55-62
  342. Kondo S, Isayama H, Akanane M, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol* 2005;54:271-275
  343. Mirbagheri SA, Mohtamadnejad M, Nasiri J, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of biliary microlithiasis in patients with normal transabdominal ultrasonography. *J Gastrointest Surg* 2005;9:961-964
  344. Ney M, Mauffrey F, Sakai P, et al. Echo-endoscopy versus endoscopic retrograde cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis: the influence of the size of the stone and diameter of the common bile duct. *Arg Gastroenterol* 2005;42:239-243
  345. Guibaud V, Bret PM, Reinhold C, Atri M, Barkun AN. Bile duct obstruction and choledocholithiasis: diagnosis with MR cholangiography. *Radiology* 1995;197:109-115
  346. Chan A, Chan AC, Lam WW, et al. Choledocholithiasis: comparison of MR cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology* 1996;200:85-89
  347. Reuther G, Kiefer B, Tuchmann A, Pesendorfer FX. MRCholangiopankreatikographie als inzelschussprojektion: Erfahrungen und Ergebnisse bei 200 Untersuchungen. *Rofo* 1996;165:535-543
  348. Pavone P, Laghi A, Lomanto D, et al. MR cholangiography (MRC) in the evaluation of CBD tones before laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1997;11:982-985
  349. Adamek HE, Albert J, Weitz M, et al. A prospective evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected bile duct obstruction. *Gut* 1998;43:680-683
  350. Holzknecht N, Gauger J, Sackmann M, et al. Breath-hold MR cholangiography with snapshot techniques: prospective comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology* 1998;206:657-664
  351. Lomas DJ, Bearcroft PW, Gimson AE. MR cholangiopancreatography: prospective comparison of reath-hold 2D projection technique with diagnostic ERCP. *Eur Radiol* 1999;9:1411-1417
  352. Zidi SH, Prat F, Le Guen O, et al. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. *Gut* 1999;44:118-122
  353. Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:520-527
  354. Demartines N, Eisner L, Schnabel K, et al. Evaluation of magnetic resonance cholangiography in the management of bile duct stones. *Arch Surg* 2000;135:148-152
  355. Soto JA, Alvarez O, Munera F, et al. Diagnosing bile duct stones: comparison of unenhanced helical CT, oral contrast-enhanced CT cholangiography, and MR cholangiography. *Am J Roentgenol* 2000;175:1127-1134
  356. Soto JA, Barish MA, Alvarez O, Medina S. Detection of choledocholithiasis with MR cholangiography: comparison of three-dimensional fast spin-echo and single- and multisection half-Fourier rapid acquisition with relaxation enhancement sequences. *Radiology* 2000;215:737-745
  357. Stiris MG, Tennoe B, Aadland E, Lunde OC. MR cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with suspected common bile duct stones. *Acta Radiol* 2000;41:269-272
  358. Laokpessi A, Bouillet P, Sautereau D, et al. Value of magnetic resonance cholangiography in the preoperative diagnosis of common bile duct stones. *Am J Gastroenterol*

- 2001;96:2354-2359
359. Boraschi P, Gigoni R, Braccini G, et al. Detection of common bile duct stones before laparoscopic cholecystectomy. Evaluation with MR cholangiography. *Acta Radiol* 2002;43:593-598
360. Calvo MM, Bujanda L, Calderon A, et al. Role of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected choledocholithiasis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:422-428
361. Hakansson K, Ekberg O, Hakansson HO, Leander P. MR and ultrasound in screening of patients with suspected biliary tract disease. *Acta Radiol* 2002;43:80-86
362. Hussein FM, Alsumait B, Aman S, et al. Diagnosis of choledocholithiasis and bile duct stenosis by magnetic resonance cholangiogram. *Australas Radiol* 2002;46:41-46
363. Jendresen MB, Thorboll JE, Adamsen S, et al. Preoperative routine magnetic resonance cholangiopancreatography before laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Eur J Surg* 2002;168:690-694
364. Kim TK, Kim BS, Kim JH, et al. Diagnosis of intrahepatic stones: superiority of MR cholangiopancreatography over endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Roentgenol* 2002;179:429-434
365. Kim JH, Kim MJ, Park SI, et al. MR cholangiography in symptomatic gallstones: diagnostic accuracy according to clinical risk group. *Radiology* 2002;224:410-416
366. Taylor AC, Little AF, Hennessy OF, et al. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree. *Gastrointest Endosc* 2002;55:17-22
367. Urban M, Holzer B, Sebesta C, et al. Efficacy of diagnosis of mechanical cholestasis by magnetic resonance cholangiography. *World J Surg* 2002;26:353-358
368. Griffin N, Wastle ML, Dunn WK, Ryder SD, Beckingham JI. Magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of choledocholithiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:809-813
369. Kats J, Kraai M, Dijkstra AJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography as a diagnostic tool for common bile duct stones: a comparison with ERCP and clinical follow-up. *Dig Surg* 2003;20:32-37
370. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139:547-557
371. Kaltenthaler E, Vergel YB, Chilcott J, et al. A systematic review and economic evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography compared with diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Health Technol Assess* 2004;8:1-89
372. Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:248-254
373. Varadarajulu S, Eloubeidi MA, Wilcox CM, Hawes RH, Cotton PB. Do all patients with abnormal intraoperative cholangiogram merit endoscopic retrograde cholangiopancreatography? *Surg Endosc* 2006;20:801-805
374. Ludwig K, Bernhardt J, Lorenz D. Value and consequences of routine intraoperative cholangiography during cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12:154-159
375. Ludwig K, Wilhelm L, Prinz C, Bernhardt B. Die intraoperative laparoskopische Cholangiografie - Wann ist sie sinnvoll? *Zentralbl Chir* 2004;129:185-190
376. Sauerbruch T, Stellaard F, Soehendra N, Paumgartner G. Cholesteringehalt von Gallengangsteinen. *Dtsch Med Wochenschr* 1988;113:1099-1102
377. Cahalane MJ, Neubrand MW, Carey MC. Physical-chemical pathogenesis of pigment gallstones. *Semin Liver Dis* 1988;8:317-328
378. Thistle JL. Pathophysiology of bile duct stones. *World J Surg* 1998;22:1114-1118
379. Neubrand M, Sauerbruch T. Pathogenese der Choledocholithiasis. *Chir Gastroenterol* 2001;17:119-122
380. Lacaine F, Corlette MB, Bismuth H. Preoperative evaluation of the risk of common bile duct stones. *Arch Surg* 1980;115:1114-1116
381. Saltzstein EC, Peacock JB, Thomas MD. Preoperative bilirubin, alkaline phosphatase and amylase levels as predictors of common duct stones. *Surg Gynecol Obstet* 1982;154:381-384
382. Neuhaus H, Feussner H, Ungeheuer A, et al. Prospective evaluation of the use of endoscopic retrograde cholangiography prior to laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy* 1992;24:745-749
383. Houdart R, Perniceni T, Darne B, Salmeron M, Simon JF. Predicting common bile duct lithiasis: determination and prospective validation of a model predicting low risk. *Am J Surg* 1995;170:38-43
384. Welbourn CR, Mehta D, Armstrong CP, Gear MW, Eyre-Brook IA. Selective preoperative endoscopic retrograde cholangiography with sphincterotomy avoids bile duct exploration during laparoscopic cholecystectomy. *Gut* 1995;37:576-579
385. Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg* 2004;239:28-33
386. Millbourn E. Klinische Studien über die Choledocholithiasis unter besonderer Berücksichtigung des Ikterus, des Verhaltens der Diastasurie des spontanen Steinabgangs, sowie der Früh- und Spätergebnisse nach konservativer und operativer Therapie. *Acta Chir Scand* 1941;86:1-310
387. Frossard JL, Hadengue A, Amoyal G, et al. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration. *Gastrointest Endosc* 2000;51:175-179
388. Caddy GR, Kirby J, Kirk SJ, et al. Natural history of asymptomatic bile duct stones at time of cholecystectomy. *Ulster Med J* 2005;74:108-112
389. Acosta MJ, Rossi R, Ledesma CL. The usefulness of stool screening for diagnosing cholelithiasis in acute pancreatitis. A description of the technique. *Am J Dig Dis* 1977;22:168-172
390. Greiner L, Münks C, Heil W, Jakobeit C. Gallbladder stone fragments in feces after biliary extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Gastroenterology* 1990;98:1620-1624
391. Classen M, Demling L. Endoskopische Sphinkterotomie der Papilla Vateri und Steinextraktion aus dem Ductus choledochus. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;99:469-467
392. Cotton PB. Endoscopic management of bile duct stones (apples and oranges). *Gut* 1984;25:587-597
393. Miller BM, Kozarek RA, Ryan JA, Ball TJ, Traverso LW. Surgical versus endoscopic management of common bile duct stones. *Ann Surg* 1988;207:135-141
394. Targarona EM, Ayuso RM, Bordas JM, et al. Randomised trial of endoscopic sphincterotomy with gallbladder left in situ versus open surgery for common bile duct calculi in high-risk patients. *Lancet* 1996;347:926-929
395. Kautz G. Indikationen, Befunde und Komplikationen der ERCP in der Pädiatrie. *Z Gastroenterol* 1993;31:742-750
396. Deenitchin GP, Konomi H, Kimura H, et al. Reappraisal of safety of endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones in the elderly. *Am J Surg* 1995;170:51-54
397. Deans GT, Sedman P, Martin DF, et al. Are complications of endoscopic sphincterotomy age related? *Gut* 1997;41:545-548
398. Tham TC, Carr-Locke DL, Collins JS. Endoscopic sphincterotomy in the young patient: is there cause for concern? *Gut* 1997;40:697-700
399. Shuchleib S, Chousleb A, Mondragon A, et al. Laparoscopic common bile duct exploration. *World J Surg* 1999;23:698-701
400. Daradkeh S, Shennak M, Abu-Khalaf M. Selective use of perioperative ERCP in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1213-1215
401. Biffi WL, Moore EE, Offner PJ, Franciose RJ, Burch JM. Routine intraoperative laparoscopic ultrasonography with selective cholangiography reduces bile duct complications during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 2001;193:272-280
402. Iodice G, Giardiello C, Francica G, et al. Single-step treatment of gallbladder and bile duct stones: a combined endoscopic-laparoscopic technique. *Gastrointest Endosc* 2001;53:336-338
403. Lauschke H, Kaminski M, Verfurth B, Redolph J, Hirner A. Die Choledochusrevision im Zeitalter der endoskopischen Papillotomie. Indikationen und Ergebnisse. *Zentralbl Chir* 2001;126:364-368
404. Leibl BJ, Ulrich M, Scheuflitz U, et al. Selektive prä-, intra- und postoperative Gallengangiagnostik - Ein effizientes und komplikationsarmes Regime im Rahmen der laparoskopischen Cholezystektomie. Früh- und Spätergebnisse einer prospektiven Studie. *Chirurg* 2001;72:812-817
405. Urbach DR, Khajanchee VS, Itoe BA, et al. Cost-effective management of common bile duct stones: a decision analysis of the use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), intraoperative cholangiography, and laparoscopic bile duct exploration. *Surg Endosc* 2001;15:4-13
406. Meyer C, Le JV, Roh S, et al. Management of common bile duct stones in a single operation combining laparoscopic cholecystectomy and perioperative endoscopic sphincterotomy. *Surg Endosc* 1999;13:874-877
407. Thielemann F, Leun C, Naveke R, et al. Das diagnostische und therapeutische Management bei symptomatischer Cholezystolithiasis und präoperativ bestehendem Verdacht auf eine Choledocholithiasis. *Zentralbl Chir* 2002;127:987-991
408. Williams GL, Vellacott KD. Selective operative cholangiography and perioperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) during laparoscopic cholecystectomy: a viable option for choledocholithiasis. *Surg Endosc* 2002;16:465-467
409. Jany A, Hennekine S, Pessaux P, et al. Endoscopic sphincterotomy prior to laparoscopic cholecystectomy for the treatment of cholelithiasis. *Surg Endosc* 2003;17:872-875
410. Eriksson L, Lindberg B, Swahn F, Arnelo U. Intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) to remove common bile duct stones during routine laparoscopic cholecystectomy does not prolong hospitalization: a 2-year experience. *Surg Endosc* 2004;18:367-371
411. Hüttl TP, Hrdina C, Geiger TK, et al. Management der Choledocholithiasis. Umfrageergebnisse und Analyse von 8433 Gallengangsrevisionen. *Zentralbl Chir* 2002;127:282-288
412. Martin DJ, Vernon DR, Toouli J. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003327
413. Clayton ES, Connor S, Alexakis N, Leandros E. Meta-analysis of endoscopy and surgery versus surgery alone for common bile duct stones with the gallbladder in situ. *Br J Surg* 2006;93:1185-1191
414. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, Fossard DP. Prospective randomised study of preoperative endoscopic sphincterotomy versus surgery alone for common bile duct stones. *Br Med J* 1987;294:470-474
415. Stain SC, Cohen H, Tsvishoysha M, Donovan AJ. Choledocholithiasis. Endoscopic sphincterotomy or common bile duct exploration. *Ann Surg* 1991;213:627-633; discussion 633-624
416. Stiegmann GV, Goff JS, Mansour A, et al. Precholecystectomy endoscopic cholangiography and stone removal is not superior to cholecystectomy, cholangiography, and common duct exploration. *Am J Surg* 1992;163:227-230
417. Hammarström LE, Holmin T, Stridbeck H, Ihse I. Long-term follow-up of a prospective randomized study of endoscopic versus surgical treatment of bile duct calculi in patients with gallbladder in situ. *Br J Surg* 1995;82:1516-1521
418. Kapoor R, Kaushik SP, Saraswat VA, et al. Prospective randomized trial comparing endoscopic sphincterotomy followed by surgery with surgery alone in good risk patients with choledocholithiasis. *HPB Surg* 1996;9:145-148
419. Suc B, Escat J, Cherqui D, et al. Surgery vs endoscopy as primary treatment in symptomatic patients with suspected common bile duct stones: a multicenter randomized trial. *Arch Surg* 1998;133:702-708
420. Cuschieri A, Lezoche E, Morino M, et al. E.A.E.S. multicenter prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management of patients with gallstone disease and ductal calculi. *Surg Endosc* 1999;13:952-957

421. Sgourakis G, Karaliotas K. Laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus endoscopic stone extraction and laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis. A prospective randomized study. *Minerva Chir* 2002;57:467-474
422. Rhodes M, Sussman L, Cohen L, Lewis MP. Randomised trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones. *Lancet* 1998;351:159-161
423. Nathanson LK, O'Rourke NA, Martin IJ, et al. Postoperative ERCP versus laparoscopic choledochotomy for clearance of selected bile duct calculi: a randomized trial. *Ann Surg* 2005;242:188-192
424. Poulouse BK, Arbogast PG, Holzman MD. National analysis of in-hospital resource utilization in choledocholithiasis management using propensity scores. *Surg Endosc* 2006;20:186-190
425. Ammori BJ, Birbas K, Davides D, et al. Routine vs "on demand" postoperative ERCP for small bile duct calculi detected at intraoperative cholangiography. Clinical evaluation and cost analysis. *Surg Endosc* 2000;14:1123-1126
426. Basso N, Pizzuto G, Surgo D, et al. Laparoscopic cholecystectomy and intraoperative endoscopic sphincterotomy in the treatment of cholecysto-choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 1999;50:532-535
427. Meyer C, Le JV, Rohr S, et al. Management of common bile duct stones in a single operation combining laparoscopic cholecystectomy and peroperative endoscopic sphincterotomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:196-200
428. Wei Q, Wang JG, Li LB, Li JD. Management of choledocholithiasis: comparison between laparoscopic common bile duct exploration and intraoperative endoscopic sphincterotomy. *World J Gastroenterol* 2003;9:2856-2858
429. Lella F, Bagnolo F, Rebuffat C, et al. Use of the laparoscopic-endoscopic approach, the so-called "rendezvous" technique, in cholecystocholedocholithiasis: a valid method in cases with patient-related risk factors for post-ERCP pancreatitis. *Surg Endosc* 2006;20:419-423
430. Rabago LR, Vicente C, Soler F, et al. Two-stage treatment with preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared with single-stage treatment with intraoperative ERCP for patients with symptomatic cholelithiasis with possible choledocholithiasis. *Endoscopy* 2006;38:779-786
431. Metcalfe MS, Ong T, Bruening MH, et al. Is laparoscopic intraoperative cholangiogram a matter of routine? *Am J Surg* 2004;187:475-481
432. Järhult J. Is preoperative evaluation of the biliary tree necessary in uncomplicated gallstone disease? Results of a randomized trial. *Scand J Surg* 2005;94:31-34
433. Hawasli A, Lloyd L, Pozios V, Veneri R. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatogram in laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 1993;59:285-288
434. Trondsen E, Edwin B, Reiertsen O, Fagertun H, Rosseland AR. Selection criteria for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with gallstone disease. *World J Surg* 1995;19:852-856
435. Menezes N, Marson LP, deBeaux AC, Muir IM, Auld CD. Prospective analysis of a scoring system to predict choledocholithiasis. *Br J Surg* 2000;87:1176-1181
436. Katz D, Nikfarjam M, Sfakiotaki A, Christophi C. Selective endoscopic cholangiography for the detection of common bile duct stones in patients with cholelithiasis. *Endoscopy* 2004;36:1045-1049
437. Bachar GN, Cohen M, Belenky A, Atar E, Gideon S. Effect of aging on the adult extrahepatic bile duct: a sonographic study. *J Ultrasound Med* 2003;22:879-882
438. Cotton PB. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1993;165:474-478
439. Van der Velden JJ, Berger MY, Bonjer HJ, Brakel K, Lameris JS. Percutaneous treatment of bile duct stones in patients treated unsuccessfully with endoscopic retrograde procedures. *Gastrointest Endosc* 2000;51:418-422
440. Garcia-Vila JH, Redondo-Ibanez M, Diaz-Ramon C. Balloon sphincteroplasty and transpapillary elimination of bile duct stones: 10 years' experience. *Am J Roentgenol* 2004;182:1451-1458
441. Chespak LW, Ring EJ, Shapiro HA, Gordon RL, Ostroff JW. Multidisciplinary approach to complex endoscopic biliary intervention. *Radiology* 1989;170:995-997
442. Navarrete CG, Castillo CT, Castillo PY. Choledocholithiasis: percutaneous treatment. *World J Surg* 1998;22:1151-1154
443. Stage JG, Moesgaard F, Gronvall S, Stage P, Kehlet H. Percutaneous transhepatic cholelithotripsy for difficult common bile duct stones. *Endoscopy* 1998;30:289-292
444. Picus D, Weyman PJ, Marx MV. Role of percutaneous intracorporeal electrohydraulic lithotripsy in the treatment of biliary tract calculi. Work in progress. *Radiology* 1989;170:989-993
445. Bonnel DH, Liguory CE, Cornud FE, Lefebvre JF. Common bile duct and intrahepatic stones: results of transhepatic electrohydraulic lithotripsy in 50 patients. *Radiology* 1991;180:345-348
446. Hayashi N, Sakai T, Yamamoto T, Inagaki R, Ishii Y. Percutaneous transhepatic lithotripsy using a choledochoscope: long-term follow-up in 14 patients. *Am J Roentgenol* 1998;171:1387-1389
447. Demling L, Ermert H, Riemann JF, Schmolke G, Heyder N. Lithotripsy in the common bile duct using ultrasound. Preliminary in vitro experiments. *Endoscopy* 1984;16:226-228
448. Garg PK, Tandon RK, Ahuja V, Makharia GK, Batra Y. Predictors of unsuccessful mechanical lithotripsy and endoscopic clearance of large bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2004;59:601-605
449. Chang WH, Chu CH, Wang TE, Chen MJ, Lin CC. Outcome of simple use of mechanical lithotripsy of difficult common bile duct stones. *World J Gastroenterol* 2005;11:593-596
450. Jakobs R, Adamek HE, Maier M, et al. Fluoroscopically guided laser lithotripsy versus extracorporeal shock wave lithotripsy for retained bile duct stones: a prospective randomised study. *Gut* 1997;40:678-682
451. Neuhaus H, Zillinger C, Born P, et al. Randomized study of intracorporeal laser lithotripsy versus extracorporeal shock-wave lithotripsy for difficult bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 1998;47:327-334
452. Sauerbruch T, Stern M. Fragmentation of bile duct stones by extracorporeal shock waves. A new approach to biliary calculi after failure of routine endoscopic measures. *Gastroenterology* 1989;96:146-152
453. Sauerbruch T, Holl J, Sackmann M, Paumgartner G. Fragmentation of bile duct stones by extracorporeal shock-wave lithotripsy: a five-year experience. *Hepatology* 1992;15:208-214
454. Adamek HE, Buttman A, Wessbecher R, Kohler B, Riemann JF. Clinical comparison of extracorporeal piezoelectric lithotripsy (EPL) and intracorporeal electrohydraulic lithotripsy (EHL) in difficult bile duct stones. A prospective randomized trial. *Dig Dis Sci* 1995;40:1185-1192
455. Adamek HE, Maier M, Jakobs R, et al. Management of retained bile duct stones: a prospective open trial comparing extracorporeal and intracorporeal lithotripsy. *Gastrointest Endosc* 1996;44:40-47
456. Ellis RD, Jenkins AP, Thompson RP, Ede RJ. Clearance of refractory bile duct stones with extracorporeal shockwave lithotripsy. *Gut* 2000;47:728-731
457. Sackmann M, Holl J, Sauter GH, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy for clearance of bile duct stones resistant to endoscopic extraction. *Gastrointest Endosc* 2001;53:27-32
458. Adamek HE, Kudis V, Jakobs R, et al. Impact of gallbladder status on the outcome in patients with retained bile duct stones treated with extracorporeal shockwave lithotripsy. *Endoscopy* 2002;34:624-627
459. Riemann JF, Lux G, Forster P, Altendorf A. Long-term results after endoscopic papillotomy. *Endoscopy* 1983;15(Suppl. 1):165-168
460. Binmoeller KF, Brückner M, Thonke F, Soehendra N. Treatment of difficult bile duct stones using mechanical, electrohydraulic and extracorporeal shock wave lithotripsy. *Endoscopy* 1993;25:201-206
461. Ell C, Lux G, Hochberger J, Müller D, Demling L. Laserlithotripsy of common bile duct stones. *Gut* 1988;29:746-751
462. Behjou B, Prat F, Fritsch J, et al. Intra-corporeal shockwave lithotripsy in the treatment of complex lithiasis of the bile ducts. Comparison of endoscopic techniques and long-term results. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:648-654
463. Hochberger J, Bayer J, May A, et al. Laser lithotripsy of difficult bile duct stones: results in 60 patients using a rhodamine 6G dye laser with optical stone tissue detection system. *Gut* 1998;43:823-829
464. Palmer K, Hofmann V. Intraductal mono-octanoin for the direct dissolution of bile duct stones: experience in 343 patients. *Gut* 1986;27:196-202
465. Leuschner U. Topical treatment of calcified and pigment stones. *Semin Liver Dis* 1990;10:191-196
466. Minami A, Nakatsu T, Uchida N, et al. Papillary dilation vs sphincterotomy in endoscopic removal of bile duct stones. A randomized trial with manometric function. *Dig Dis Sci* 1995;40:2550-2554
467. Bergman JJ, Rabius EA, Fockens P, et al. Randomised trial of endoscopic balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones. *Lancet* 1997;349:1124-1129
468. Ochi Y, Nakawa K, Kiyosawa K, Akamatsu T. Comparing the treatment outcomes of endoscopic papillary dilation and endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:90-96
469. Amis JC, Benz C, Martin WR, Adamek HE, Riemann JF. Endoscopic papillary balloon dilation vs. sphincterotomy for removal of common bile duct stones: a prospective randomized pilot study. *Endoscopy* 2001;33:563-567
470. Bergman JJ, van Berkel AM, Bruno MJ, et al. A randomized trial of endoscopic balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones in patients with a prior Billroth II gastrectomy. *Gastrointest Endosc* 2001;53:19-26
471. Yasuda I, Tomita E, Enya M, Kato T, Moriwaki H. Can endoscopic papillary balloon dilation really preserve sphincter of Oddi function? *Gut* 2001;49:686-691
472. Natsui M, Narisawa R, Motoyama H, et al. What is an appropriate indication for endoscopic papillary balloon dilation? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:635-640
473. Fujita N, Maguchi H, Komatsu Y, et al. Endoscopic sphincterotomy and endoscopic papillary balloon dilatation for bile duct stones: A prospective randomized controlled multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2003;57:151-155
474. Vlavianos P, Chopra K, Mandalia S, et al. Endoscopic balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy for the removal of bile duct stones: a prospective randomised trial. *Gut* 2003;52:1165-1169
475. DiSario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, et al. Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology* 2004;127:1291-1299
476. Lin CK, Lai KH, Chan HH, et al. Endoscopic balloon dilatation is a safe method in the management of common bile duct stones. *Dig Liver Dis* 2004;36:68-72
477. Tanaka S, Sawayama T, Yoshioka T. Endoscopic papillary balloon dilation and endoscopic sphincterotomy for bile duct stones: long-term outcomes in a prospective randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2004;59:614-618
478. Weinberg BM, Shindy W, Lo S. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004890466. Minami A, Nakatsu T, Uchida N, et al. Papillary dilation vs sphincterotomy in endoscopic removal of bile duct stones. A randomized trial with manometric function. *Dig Dis Sci* 1995;40:2550-2554
479. Baron TH, Harewood GC. Endoscopic balloon dilation of the biliary sphincter compared to endoscopic biliary sphincterotomy for removal of common bile duct stones during ERCP: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1455-1460
480. Chopra KB, Peters RA, PA OT, et al. Randomised study of endoscopic biliary endoprosthesis versus duct clearance for bile duct stones in high-risk patients. *Lancet*

- 1996;348:791-793
481. Sommers AJ, Nagengast FM, Yap SH. Endoscopic placement of biliary endoprosthesis in patients with endoscopically unextractable common bile duct stones. A long-term follow up study of 26 patients. *Endoscopy* 1990;22:24-26
482. Peters R, Macmathuna P, Lombard M, Karani J, Westaby D. Management of common bile duct stones with a biliary endoprosthesis. Report on 40 cases. *Gut* 1992;33:1412-1415
483. Johnson GK, Geenen JE, Venu RP, Schmalz MJ, Hogan WJ. Treatment of nonextractable common bile duct stones with combination ursodeoxycholic acid plus endoprosthesis. *Gastrointest Endosc* 1993;39:528-531
484. Bergman JJ, Rauws EA, Tijssen JG, Tytgat GN, Huijbregtse K. Biliary endoprosthesis in elderly patients with endoscopically irretrievable common bile duct stones: report on 117 patients. *Gastrointest Endosc* 1995;42:195-201
485. Dalton HR, Chapman RW. Role of biliary stenting in the management of bile duct stones in the elderly. *Gut* 1995;36:485-487
486. Maxton DG, Tweedle DE, Martin DF. Retained common bile duct stones after endoscopic sphincterotomy: temporary and longterm treatment with biliary stenting. *Gut* 1995;36:446-449
487. Bowrey DJ, Fligelstone LJ, Solomon A, Thomas G, Shandall AA. Common bile duct stenting for choledocholithiasis: a district general hospital experience. *Postgrad Med J* 1998;74:358-360
488. Jain SK, Stein R, Bhuya M, Goldberg MJ. Pigtail stents: an alternative in the treatment of difficult bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2000;52:490-493
489. Cotton PB. Stents for stones: short-term good, long-term uncertain. *Gastrointest Endosc* 1995;42:272-273
490. Hui CK, Lai KC, Ng M, et al. Retained common bile duct stones: a comparison between biliary stenting and complete clearance of stones by electrohydraulic lithotripsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:289-296
491. Boerma D, Rauws EA, Keulemans YC, et al. Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: a randomized trial. *Lancet* 2002;360:761-765
492. Lau JY, Leow CK, Fung TM, et al. Cholecystectomy or gallbladder in situ after endoscopic sphincterotomy and bile duct stone removal in Chinese patients. *Gastroenterology* 2006;130:96-103
493. Ando T, Tsuyuguchi T, Okugawa T, et al. Risk factors for recurrent bile duct stones after endoscopic papillotomy. *Gut* 2003;52:116-121
494. Lee DW, Chan AC, Lam YH, et al. Biliary decompression by nasobiliary catheter or biliary stent in acute suppurative cholangitis: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2002;56:361-365
495. Sharma BC, Kumar R, Agarwal N, Sarin SK. Endoscopic biliary drainage by nasobiliary drain or by stent placement in patients with acute cholangitis. *Endoscopy* 2005;37:439-443
496. Sauter G, Ruckdeschel G, Sauerbruch T. Antibiotische Prophylaxe und Therapie infektiöser Komplikationen bei der ERCP. *Leber Magen Darm* 1992;22:173-176
497. Niederau C, Pohlmann U, Lübke H, Thomas L. Prophylactic antibiotic treatment in therapeutic or complicated diagnostic ERCP: results of a randomized controlled clinical study. *Gastrointest Endosc* 1994;40:533-537
498. Thompson BF, Arguedas MR, Wilcox CM. Antibiotic prophylaxis prior to endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with obstructive jaundice: is it worth the cost? *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:727-734
499. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988;2:979-983
500. Fan ST, Lai EC, Mok FP, et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993;328:228-232
501. Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtker R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:237-242
502. Ayub K, Imada R, Slaviv J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003630
503. Oria A, Cimmino D, Ocampo C, et al. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction. A randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;245:10-17
504. Acosta JM, Katkhouda N, Deban KA, et al. Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction: a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2006;243:33-40
505. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-590
506. Whitcomb DC. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;354:2142-2150
507. Hammarström LE, Andersson R, Stridbeck H, Ihse I. Influence of bile duct stones on patient features and effect of endoscopic sphincterotomy on early outcome of edematous gallstone pancreatitis. *World J Surg* 1999;23:12-17
508. De Waele B, Peterson T, Smekens L, Willems G. Common bile duct stones in acute biliary pancreatitis: an endoscopic study. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:248-250
509. Arbuckle J, Isla A. Acute pancreatitis - update 2006. In: Neugebauer EA, Sauerland S, Fingerhut A, Millat B, Buess G (Hrsg.). EAES Guidelines for Endoscopic Surgery Twelve Years of Evidence-based Surgery in Europe. Springer, Berlin, Heidelberg 2006;S:377-386
510. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-2400
511. Chang L, Lo S, Stable BE, et al. Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in mild to moderate gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000;231:82-87
512. Prat F, Edey J, Meduri B, et al. Early EUS of the bile duct before endoscopic sphincterotomy for acute biliary pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001;54:724-729
513. Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2005;200:869-875
514. Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Comparison of early endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of acute biliary pancreatitis: a prospective randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1238-1244
515. Makary MA, Duncan MD, Harmon JW, et al. The role of magnetic resonance cholangiography in the management of patients with gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 2005;241:119-124
516. Kelly TR, Wagner DS. Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery. *Surgery* 1988;104:600-605
517. Nealon WH, Bawduaniak J, Walsler EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg* 2004;239:741-749
518. Tate JJ, Lau WY, Li AK. Laparoscopic cholecystectomy for biliary pancreatitis. *Br J Surg* 1994;81:720-722
519. Uhl W, Müller CA, Krähenbühl L, et al. Acute gallstone pancreatitis: timing of laparoscopic cholecystectomy in mild and severe disease. *Surg Endosc* 1999;13:1070-1076
520. Schachter P, Peleg T, Cohen O. Interval laparoscopic cholecystectomy in the management of acute biliary pancreatitis. *HPB Surg* 2000;11:319-322
521. Schietroma M, Carlei F, Lezocche E, et al. Acute biliary pancreatitis: staging and management. *HepatoGastroenterology* 2001;48:988-993
522. Taylor E, Wong C. The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in mild gallstone pancreatitis. *Am Surg* 2004;70:971-975
523. Cameron DR, Goodman AJ. Delayed cholecystectomy for gallstone pancreatitis: readmissions and outcomes. *Ann R Coll Surg Engl* 2004;86:358-362
524. Hernandez V, Pascual I, Almela P, et al. Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2417-2426
525. Gislason H, Vetrhus M, Horn A, et al. Endoscopic sphincterotomy in acute gallstone pancreatitis: a prospective study of the late outcome. *Eur J Surg* 2001;167:204-208
526. Kaw M, Al-Antably Y, Kaw P. Management of gallstone pancreatitis: cholecystectomy or ERCP and endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 2002;56:61-65
527. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, et al. The role of cholecystectomy in reducing recurrent gallstone pancreatitis. *Endoscopy* 2004;36:206-211
528. Ros E, Navarro S, Borc Garcia-Puges A, Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991;101:1701-1709
529. Evans WB, Braganov P. Is empiric cholecystectomy a reasonable treatment option for idiopathic acute pancreatitis? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:356-357
530. Garg PK, Tandon RK, Madan K. Is biliary microlithiasis a significant cause of idiopathic recurrent acute pancreatitis? A long-term follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;6:75-79
531. Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F, Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: longterm results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1702-1707
532. Yenneman NG, Renooij W, Rehfeld JF, et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology* 2005;41:738-746
533. Yenneman NG, Buskens E, Besselink MG, et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 2005;100:2540-2550
534. Park DH, Kim MH, Lee SS, et al. Accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography for locating hepatolithiasis and detecting accompanying biliary strictures. *Endoscopy* 2004;36:987-992
535. Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Gallstone disease: management of intrahepatic stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1117-1137
536. Kusano T, Isa T, Ohtsubo M, Yasaka T, Furukawa M. Natural progression of untreated hepatolithiasis that shows no clinical signs at its initial presentation. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:114-117
537. Neuhaus H. Intrahepatic stones: the percutaneous approach. *Can J Gastroenterol* 1999;13:467-472
538. Di Carlo I, Sauvanet A, Belghiti J. Intrahepatic lithiasis: a Western experience. *Surg Today* 2000;30:319-322
539. Kim KH, Sung CK, Park BG, et al. Clinical significance of intrahepatic biliary stricture in efficacy of hepatic resection for intrahepatic stones. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5:303-308
540. Adamek HE, Schneider AR, Adamek MU, et al. Treatment of difficult intrahepatic stones by using extracorporeal and intracorporeal lithotripsy techniques: 10 years' experience in 55 patients. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1157-1161
541. Maetani I, Ishiguro J, Ogawa S, et al. Percutaneous choledochoscopic treatment of intrahepatic stones, including management of associated biliary stenoses. *Endoscopy* 1999;31:456-459
542. Jeng KS, Sheen IS, Yang FS. Are modified procedures significantly better than conventional procedures in percutaneous transhepatic treatment for complicated right hepatolithiasis with intrahepatic biliary strictures? *Scand J Gastroenterol* 2002;37:597-601
543. Wu YW, Jian YP, Liang JS, Zhong W, Yang ZW. The treatment of intrahepatic calculosis by applying helix hydro-jet lithotripsy under video choledochoscope: a report of 30 cases. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:355-358

544. Axelrad AM, Fleischer DE, Strack LL, Benjamin SB, al-Kawas FH. Performance of ERCP for symptomatic choledocholithiasis during pregnancy: techniques to increase safety and improve patient management. *Am J Gastroenterol* 1994;89:109-112
545. Jamidar PA, Beck GJ, Hoffman BJ, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1263-1267
546. Sungler P, Heinerman PM, Steiner H, et al. Laparoscopic cholecystectomy and interventional endoscopy for gallstone complications during pregnancy. *Surg Endosc* 2000;14:267-271
547. Tham TC, Vandervoort J, Wong RC, et al. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003;98:308-311
548. Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO, et al. Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:287-292
549. Freistühler M, Braess A, Petrides AS. Ultraschallgeleitete endoskopische Papillotomie in der Schwangerschaft bei schwerer biliärer Pankreatitis. *Z Gastroenterol* 1999;37:27-30
550. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik, Deutsche Röntgengesellschaft. Pränatale Strahlenexposition aus medizinischer Indikation. Dosisermittlung, Folgerungen für Arzt und Schwangere. DGMP, Berlin 2002, S. 1-48
551. Testoni PA, Tittobello A. Long-term efficacy of endoscopic papillo-sphincterotomy for common bile duct stones and benign papillary stenosis. *Surg Endosc* 1991;5:135-139
552. Bergman JJ, van der Mey S, Rauws EA, et al. Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients younger than 60 years of age. *Gastrointest Endosc* 1996;44:643-649
553. Lai KH, Peng NJ, Lo GH, et al. Prediction of recurrent choledocholithiasis by quantitative cholescintigraphy in patients after endoscopic sphincterotomy. *Gut* 1997;41:399-403
554. Kratzler W, Mason RA, Grammer S, et al. Difficult bile duct stone recurrence after endoscopy and extracorporeal shockwave lithotripsy. *Hepatogastroenterology* 1998;45:910-916
555. Tanaka M, Takahata S, Konomi H, et al. Long-term consequence of endoscopic sphincterotomy for bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 1998;48:465-469
556. Sugiyama M, Suzuki Y, Abe N, et al. Endoscopic retreatment of recurrent choledocholithiasis after sphincterotomy. *Gut* 2004;53:1856-1859
557. Swobodnik W, Janowitz P, Kratzler W, et al. Rezidivprophylaxe von Cholelithiasiskonkrementen nach endoskopischer Papillotomie mit Ursodeoxycholsäure. *Z Gastroenterol* 1990;28:621-625
558. Paolucci V, Neckell M, Götte T. Das "okkulte" Gallenblasenkarzinom - CAE-S/CAMIC - Zentralregister. *Zentralbl Chir* 2003;128:309-312
559. Baron TH, Petersen BT, Mergener K, et al. Quality indicators for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Gastroenterol* 2006;101:882-887
560. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-918
561. Zinsser E, Hoffmann A, Will U, Koppe P, Bossekert H. Erfolgs- und Komplikationsraten der diagnostischen und der therapeutischen endoskopischen retrograden Cholangiopancreatographie - eine prospektive Studie. *Z Gastroenterol* 1999;37:707-713
562. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10
563. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-434
564. Masci E, Toti G, Mariani A, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:417-423
565. Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, et al. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy* 2002;34:293-298
566. Christensen M, Matzen P, Schulze S, Rosenberg J. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:721-731
567. Washington M, Ghazi A. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. In: Scott-Conner CE (Hrsg.). *The SAGES manual Fundamentals of laparoscopy, thoracoscopy, and GI endoscopy*. Springer, New York 2006, S. 685-690
568. Vaira D, Dowsett JF, Hatfield AR, et al. Is duodenal diverticulum a risk factor for sphincterotomy? *Gut* 1989;30:939-942
569. Mehta SN, Pavone E, Barkun JS, Bouchard S, Barkun AN. Predictors of post-ERCP complications in patients with suspected choledocholithiasis. *Endoscopy* 1998;30:457-463
570. R1abenstein T, Schneider HT, Bulling D, et al. Analysis of the risk factors associated with endoscopic sphincterotomy techniques: preliminary results of a prospective study, with emphasis on the reduced risk of acute pancreatitis with low-dose anticoagulation treatment. *Endoscopy* 2000;32:10-19
571. Elfant AB, Bourke MJ, Alhalel R, Kortan PP, Haber GB. A prospective study of the safety of endoscopic therapy for choledocholithiasis in an outpatient population. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1499-1502
572. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Same-day discharge after endoscopic biliary sphincterotomy: observations from a prospective multicenter complication study. The Multicenter Endoscopic Sphincterotomy (MESH) Study Group. *Gastrointest Endosc* 1999;49:580-586
573. Bittner R, Ulrich M. Gallenblasensteinleiden - immer eine Operationsindikation? *Internist* 2004;53:15
574. Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinee S, et al. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg* 1995;82:216-222
575. Eypasch E, Troidl H, Wood-Dauphinee S, et al. Immediate improvement in quality of life after laparoscopic cholecystectomy. *Minima Invasive Ther Allied Technol* 1993;2:139-146
576. Sanabria JR, Clavien PA, Cywes R, Strasberg SM. Laparoscopic versus open cholecystectomy: a matched study. *Can J Surg* 1993;36:330-336
577. Kane RL, Lurie N, Borbas C, et al. The outcomes of elective laparoscopic and open cholecystectomies. *J Am Coll Surg* 1995;180:136-145
578. Plaisier PW. Incidence of persistent symptoms after laparoscopic cholecystectomy. *Gut* 1997;41:579
579. Mentess BB, Akin M, Irkorcu O, et al. Gastrointestinal quality of life in patients with symptomatic or asymptomatic cholelithiasis before and after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2001;15:1267-1272
580. Ludwig K, Patel K, Wilhelm L, Bernhardt J. Prospektive Analyse zur Outcomebewertung nach laparoskopischer versus konventioneller Cholecystektomie. *Zentralbl Chir* 2002;127:41-46
581. Topcu O, Karakayali F, Kuzu MA, et al. Comparison of long-term quality of life after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003;17:291-295
582. Quintana JM, Arostegui I, Cabriada J, Lopez de Tejada I, Perdigón L. Predictors of improvement in health-related quality of life in patients undergoing cholecystectomy. *Br J Surg* 2003;90:1549-1555
583. Curet MJ, Contreras M, Weber DM, Albrecht R. Laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:453-457
584. Keulemans Y, Eshuis J, de Haes H, de Wit LT, Gouma D. Laparoscopic cholecystectomy: day-care versus clinical observation. *Ann Surg* 1998;228:734-740
585. Johansson M, Thune A, Nelvin L, Lundell L. Randomized clinical trial of day-care versus overnight-stay laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2006;93:40-45
586. Lau H, Brooks DC. Transitions in laparoscopic cholecystectomy: the impact of ambulatory surgery. *Surg Endosc* 2002;16:323-326
587. Richardson WS, Fuhrman GS, Burch E, Bolton JS, Bowen JC. Outpatient laparoscopic cholecystectomy. Outcomes of 847 planned procedures. *Surg Endosc* 2001;15:193-195
588. Rosen MJ, Malm JA, Tarnoff M, Zucopala K, Pohsky JL. Cost-effectiveness of ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001;11:182-184
589. Maggiore D. Outpatient laparoscopic cholecystectomy: a reality. *JLS* 2002;6:369-371
590. Feussner H. Laparoskopische Eingriffe. Möglichkeiten und Grenzen der ambulanten und kurzstationären Chirurgie. *Chirurg* 2004;75:248-256
591. Lillemoe KD, Lin JW, Talamini MA, et al. Laparoscopic cholecystectomy as a "true" outpatient procedure: initial experience in 130 consecutive patients. *J Gastrointest Surg* 1999;3:44-49
592. Blatt A, Chen S. Day-only laparoscopic cholecystectomy in a regional teaching hospital. *ANZ J Surg* 2003;73:321-325

## Verfahren zur Konsensbildung:

Die vorausgegangene Konsensuskonferenz hatte die Güte der Empfehlung hauptsächlich aus der Evidenzstärke abgeleitet [7]. Unberücksichtigt blieben bei diesem Vorgehen die Konsensusstärke und klinische Algorithmen. Die neue Leitlinie beruht auf den drei Grundpfeilern Evidenzstärke, Konsensusstärke und klinische Anwendbarkeit der Studienergebnisse. Wesentliche Kriterien der Leitlinie sind ihre interdisziplinäre Erstellung unter Einbeziehung von Patientenvertretern, die systematische Literaturrecherche mit der Beurteilung ihrer Qualität und ihrer Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag sowie die interdisziplinäre Bewertung der Kernaussagen der Leitlinie nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM). Zudem wurden erstmals Qualitätsindikatoren definiert, ökonomische Auswirkungen berücksichtigt, Vorschläge zu Outcome-Analysen formuliert und Aussagen zur Verzahnung ambulanter und stationärer Versorgungsbereiche gemacht. Die methodische Grundlage für die Leitlinie waren das Leitlinien-Manual der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin [8], das Deutsche Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) [9] und die Methodik der DGVS-Konsensusempfehlungen für die Colitis ulcerosa [10]. Die Leitlinie folgt daher methodisch und organisatorisch den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften für eine evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie der Entwicklungsstufe 3 (S3-Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung). Zur weiteren Planung des Konsensusprozesses erfolgte eine Beratung durch die Ständige Kommission Leitlinien der AWMF (H.-K. Selbmann, I. Kopp). Am 22. Juli 2005 wurde das Leitlinienprojekt bei der AWMF angemeldet (AWMF-Register Nr. 021/008).

## Organisatorischer Ablauf des Konsensusprozesses

Der zeitliche Ablauf des gesamten Konsensusprozesses ist im Addendum B dargestellt. Nach Erteilung eines Auftrags an T. Sauerbruch und F. Lammert zur Aktualisierung der Leitlinie durch die Leitlinienkommission der DGVS wurde das Leitlinienprojekt im Mai 2005 bei der AWMF angemeldet (AWMF-Register-Nr. 021/008). Ein Steering-Komitee (T. Sauerbruch, F. Lammert, M. Neubrand, R. Bittner) erstellte, basierend auf dem Teilnehmerkreis der früheren Konsensuskonferenz, eine Teilnehmerliste für insgesamt fünf Arbeitsgruppen (siehe Addendum D). Dabei erfolgte die Auswahl unter Berücksichtigung folgender Kriterien:

- Versorgungsebene: Niedergelassene, Krankenhaus der Grund-, Schwerpunkt- oder Maximalversorgung
- Schlüsseldisziplin: Innere Medizin/Gastroenterologie, Chirurgie/Viszeralchirurgie, Radiologie, Humangenetik
- Hierarchische Stufe: Assistenzärztin/-arzt, Oberärztin/-arzt, Chefarzt.

Die Teilnehmer wurden den folgenden Arbeitsgruppen zugeordnet (siehe Addendum D):

- (1) Prävention und konservative Therapie der Cholelithiasis

- (2) Diagnostik der Cholezysto- und Choledocholithiasis
- (3) Chirurgische Therapie der Cholezystolithiasis
- (4) Therapie der Choledocholithiasis und der biliären Pankreatitis
- (5) Qualitätssicherung.

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE und der Cochrane Database of Systematic Reviews, wobei in MEDLINE nur deutsch- und englischsprachige Originalarbeiten ab 1999 berücksichtigt wurden. Literatur vor 1999 war bereits für die vorausgegangene Leitlinie [7] gesichtet worden. Die verwendeten Suchbegriffe finden sich im Addendum C. Die Literatur wurde allen Arbeitsgruppenmitgliedern als Volltext kopiert zur Verfügung gestellt. Zur weiteren Vorbereitung der Konferenz wurde ein elektronischer Fragebogen erstellt, der per Email zirkuliert wurde. Die Fragebögen wurden vor Beginn der Konsensuskonferenz von 83% (44/53) der teilnehmenden Ärzte beantwortet; zu jeder Frage konnten ergänzende Kommentare gemacht werden. Die statistische Auswertung erfolgte mit Excel-Software, wobei für jede Frage die Konsensusstärke, errechnet nach dem prozentualen Anteil einer Antwortmöglichkeit (siehe Addendum A), ermittelt wurde.

Im Rahmen der eigentlichen Konsensuskonferenz am 07. April 2006 in Bonn (Teilnehmer siehe Addendum E) wurden am Vormittag durch die Arbeitsgruppen Vorschläge für die Konsensusempfehlungen vorbereitet. Diese basierten auf der statistischen Fragebogenauswertung und den gesammelten anonymisierten Kommentaren und Literaturergänzungen der Experten. Am Nachmittag wurde der Konsensusvorschlag jeder Arbeitsgruppe vorgelesen, im Plenum diskutiert und über die ggf. modifizierten Konsensusempfehlungen abgestimmt. Dabei wurden die Evidenzstärke (Literatur), die klinische Anwendbarkeit und die Ergebnisse des Fragebogens (nominaler Gruppenprozess) berücksichtigt. Die Abstimmung im Plenum hatte bei Diskrepanzen Vorrang vor der e-mail-basierten Fragebogenabstimmung. Der Konsensus wurde entsprechend der aufgezeichneten Diskussion vom Steering-Komitee bearbeitet. Anschließend wurden die Kommentare zu den Leitlinien von den Vorsitzenden der Arbeitsgruppen (siehe Addendum D) erstellt und allen Teilnehmern der Leitlinienkonferenz zur Korrektur zugesandt. Das Manuskript wurde abschließend der Kommission für Leitlinien der DGVS vorgelegt und vor der Veröffentlichung durch unabhängige Experten aus dem medizinischen Bereich und Methodiker begutachtet (J.C. Hoffmann, Berlin; J.C. Arnold, Rotenburg)

#### Klassifikationen der Evidenzstärke, der Konsensusstärke, der Anwendbarkeit und der Empfehlungsstärke

Die Klassifikationen der Evidenz- und Konsensusstärken sowie der Anwendbarkeit der Konsensusempfehlungen sind dem Addendum A zu entnehmen. Die Einteilungen basieren auf dem methodischen Vorgehen der DGVS-Leitlinie zur Colitis ulcerosa [10] und einer modifizierten Klassifikation des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin, die den Empfehlungen der AWMF entspricht [8,11,12]. Empfehlungen setzen voraus, dass eine Studie und/oder eine Expertenmeinung auf die Zielpopulation der Leitlinie bzw. auf den einzelnen Patienten anwendbar sind. Diese klinische Anwendbarkeit hängt von der untersuchten Patientengruppe, den Fähigkeiten der Leistungserbringer und dem Ressourcenbedarf ab. Basierend auf den Eckfeilern Evidenzstärke, Konsensusstärke und Anwendbarkeit wurde ein Algorithmus verwendet [10], der die Empfehlungsstärke in "sehr empfehlenswert", "empfehlenswert" und "optional" einteilt. In vier Fällen wurde eine Empfehlungsstärke abweichend vom Algorithmus (Addendum A) höher eingestuft; die Begründungen für diese Abweichungen sind im zugehörigen Kommentar genannt.

#### Visualisierung und Implementierung

Die logische Handlungsstruktur der Leitlinie bzw. ihre Entscheidungsregeln wurden mit Hilfe der Methode knowledgeTools [13] überprüft und modelliert (K. Wuhrow, <http://www.knowledgetools.de/> (externer Link)). Zudem wurde eine Visualisierung der Leitlinien in Form einer Baumstruktur entwickelt, die über die Homepage der DGVS (<http://www.dgvs.de> (externer Link)) abrufbar ist. Der Arzt kann sich bei Diagnostik- und Therapieentscheidungen an diesen visualisierten Algorithmen orientieren; der Leitlinientext ist hinter jedem Entscheidungsknoten hinterlegt.

Der Leitlinientext wird in der Zeitschrift für Gastroenterologie veröffentlicht. Der Volltext mit methodischen Hinweisen und Evidenztabellen ist über die Homepage der DGVS (<http://www.dgvs.de> (externer Link)) und der AWMF (<http://www.awmf-leitlinien.de>) frei verfügbar. Eine Kurzfassung der Leitlinie wird in weiteren Medien, u.a. im Manual "Rationale Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin" der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und des Bundesverbandes Deutscher Internisten (BDI), veröffentlicht und ist über die digitale Version dieses Leitlinienwerkes ebenfalls abrufbar (<http://www1.us.elsevierhealth.com/BDI/> (externer Link)). Informationen für Patienten werden über Selbsthilfegruppen (Deutsche Leberhilfe e.V.) verbreitet. Ein weiteres Element des Implementierungskonzeptes ist die Einbringung der Leitlinien in die Aus-, Weiter- und Fortbildung von Ärzten und anderen Gesundheitsberufen durch die Mitglieder des Steering-Komitees und die Teilnehmer der Konsensuskonferenz.

#### Finanzierung

Die Leitlinienerstellung wurde durch Mittel der DGVS unabhängig von Interessengruppen finanziert. Diese Mittel wurden auf ein vom Universitätsklinikum Bonn verwaltetes Konto überwiesen. Reise- und Sekretariatskosten wurden nach den für Hochschulen in NRW gültigen Richtlinien erstattet. Es wurden keine Industriemittel verwendet, und es erfolgte keine externe Beeinflussung der Konferenzteilnehmer und Leitlinienautoren in Bezug auf die Empfehlungen und Kommentare der Leitlinie. Die Teilnehmer der Konsensuskonferenz erteilten in schriftlicher Form Auskunft zu möglichen finanziellen Interessenkonflikten und unterzeichneten eine Erklärung zur Unabhängigkeit von Interessenbindungen (siehe Addendum E). Es wurden konkrete Angaben zu Berater- und Gutachterstätigkeiten für Industrieunternehmen, finanziellen Zuwendungen und Besitz von Geschäftsanteilen der pharmazeutischen oder biotechnologischen Unternehmen sowie bezahlte Autorenschaft bei Artikeln im Auftrag pharmazeutischer oder biotechnologischer Unternehmen erbeten.

#### Gültigkeit der Leitlinie

Die Leitlinie ersetzt die bisherige Version [7] und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis zum 31.12.2012 gültig. Sollten in dieser Zeit relevante neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Therapie von Gallensteinen bekannt werden, wird die Leitlinie zu einem früheren Zeitpunkt revidiert. Tab. 7 fasst Hinweise der Teilnehmer der Konsensuskonferenz zu notwendigen zukünftigen Forschungsfeldern zusammen. Anregungen und Kommentare werden an die korrespondierenden Autoren (F. Lammert, T. Sauerbruch) als Ansprechpartner für die Aktualisierung der Leitlinie erbeten.

#### Tabelle 7: Zukünftige Forschungsfelder (Auswahl)

Nach Ansicht der Teilnehmer der Konsensuskonferenz sollten zukünftig insbesondere die folgenden Forschungsfelder bearbeitet werden, um die Therapie von Gallensteinen weiter zu verbessern:

- Identifizierung genetischer und exogener lithogener Risikofaktoren sowie neuer Präventionsstrategien
- Kosten-Nutzen-Analysen bei natürlichem Verlauf bei stummen oder wenig symptomatischen Gallenblasensteinen im Vergleich zur laparoskopischen Cholezystektomie
- Versorgungsforschung zu Langzeitresultaten der Cholezystektomie und regional unterschiedlichen Eingriffshäufigkeiten
- Studien zum Risiko biliärer Koliken und Komplikationen von asymptomatischen Gallensteinen und Gallenblasen-Sludge
- Pathogenese und Prävention von (rezidivierenden) Gallengangssteinen, Studien zur bakteriellen Besiedlung und Entzündung der Gallenwege sowie zur Antibiotikaprophylaxe
- Versorgungsforschung zur Frage der einzeitigen intraoperativen Choledochusrevision versus therapeutisches Splitting

#### Danksagung

Wir danken allen Teilnehmern der Konsensuskonferenz sowie den Mitarbeiterinnen der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn (U. Henseler, U. Moser) und des Universitätsclubs Bonn e.V. (A. Helmer, S. Jöher, K. Stüber) für die Unterstützung bei der Durchführung der Konsensuskonferenz.

#### Autoren:

F. Lammert, M. W. Neubrand, R. Bitner, H. Feussner, L. Greiner, F. Hagenmüller, K.-H. Kiehne, K. Ludwig, H. Neuhaus, G. Paumgartner, J. F. Riemann und T. Sauerbruch für die Teilnehmer der Konsensuskonferenz\*

#### Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. Frank Lammert  
 Prof. Dr. Tilmann Sauerbruch  
 Medizinische Klinik und Poliklinik I  
 Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
 Sigmund-Freud-Straße 25  
 53105 Bonn  
 Telefon: 0228 / 287-15216  
 Fax: 0228 / 287-14698  
 e-mail: [frank.lammert@ukb.uni-bonn.de](mailto:frank.lammert@ukb.uni-bonn.de), [tilmann.sauerbruch@ukb.uni-bonn.de](mailto:tilmann.sauerbruch@ukb.uni-bonn.de)

#### Ersterstellungsdatum:

03/2000

#### Letzte Überarbeitung:

07/2007

**Nächste Überprüfung geplant:**

12/2012

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Stand der letzten Aktualisierung: 07/2007

© Dt. Ges. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 17.05.2011; 07:28:18

Gültigkeit abgelaufen, LL wird z.Zt. überprüft