

Torben Jørgensen
Overlæge dr. med.

1999

Behandling af patienter med *Galdesten*

En medicinsk teknologivurdering

Statens Institut for
Medicinsk Teknologivurdering



DIKE
DANSK INSTITUT FOR KLINISK EPIDEMIOLOGI

BEHANDLING AF PATIENTER MED GALDESTEN

En medicinsk teknologivurdering

ISBN: 87-90765-07-9

© Torben Jørgensen

København 1999

Udgivet af:

DIKE

Svanemøllevej 25

2100 København Ø

Telefon 39 20 77 77

Telefax 39 20 80 10

E-mail: dike@dike.dk

Hjemmeside: www.dike.dk

og

Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering

Sundhedsstyrelsen

Amaliegade 13

Postboks 2020

1012 København K

Telefon 33 91 16 01

Telefax 33 91 70 61

E-mail: mtv@sst.dk

Hjemmeside: www.mtv-instituttet.dk

Layout og sats: Peter Dyrvig Grafisk Design

Tryk: P.J. Schmidt A/S, Vojens

Tilrettelæggelse: Komiteen for Sundhedsoplysning

Trykt med vegetabiliske farver uden opløsningsmidler
på miljøgodkendt papir.

Yderligere eksemplarer af bogen kan købes hos:

Komiteen for Sundhedsoplysning

Østbanegade 55, 5. sal

Postboks 2639

2100 København Ø

Telefon 35 26 54 00

Telefax 35 43 02 13

E-mail: kfs@sundkom.dk

Hjemmeside: www.sundkom.dk

Forsidebillede: Professor Carl Langenbuch, som i Berlin i 1882 udførte den første kolecystektomi.

Institutionelt Forord

Projektet er startet som et klinisk epidemiologisk samarbejde mellem DIKE og overlæge Torben Jørgensen under dennes ansættelse ved kir. afd. K på Bispebjerg Hospital. Der findes ved DIKE en særlig tradition for og ekspertise til at anvende data fra Landspatientregisteret til sundhedstjenesteforskning og MTV-projekter. Torben Jørgensen har en langvarig interesse for galdestensepidemiologi og kritisk forskning i relation til kirurgiske behandlingsmetoder. Dette er baggrunden for samarbejdet. Under projektets forløb arbejdede Torben Jørgensen en periode på DIKE, og projektet er afsluttet efter hans ansættelse som chef for Center for Sygdomsforebyggelse i Københavns Amt.

Den finansielle støtte er tilvejebragt fra DIKEs grundbevilling og fra Sygekassernes Helsefond.

Det blev fundet hensigtsmæssigt, at projektet udviklede sig til en medicinsk teknologivurdering (MTV), hvor klinikere, epidemiologer, statistikere og sundhedsøkonomer samarbejdede om at MTV-belyse et afgrænset klinisk felt.

I betragtning af den betydelige interesse der er for at gennemføre MTV-projekter, blev det aftalt med MTV-instituttet (Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering), at man herfra ville finansiere videreudviklingen til også at omfatte sundhedsøkonomiske og organisatoriske elementer m.v. Der blev derfor også etableret samarbejde til sundhedsøkonomerne ved Odense Universitet (Center for Helsetjenesteforskning og Socialpolitik).

Ambitionsniveauet er således gradvist blevet øget fra at være noget mere snævert klinisk epidemiologisk til at tilstræbe MTV-projektets bredde. Tyngden i rapporten er dog fortsat på det kliniske og epidemiologiske område.

DIKE og MTV-instituttet har fundet det hensigtsmæssigt at samarbejde om udgivelsen af den samlede MTV-rapport. Rapporten vil blive suppleret med videnskabelige artikler i danske og engelsksprogede tidsskrifter.

Der henvises i øvrigt til forfatterens forord

*Finn Kamper-Jørgensen, direktør
DIKE*

*Finn Børlum Kristensen, institutchef
Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering*

Forfatterens forord

Idéen til denne rapport opstod under min ansættelse som overlæge på kirurgisk gastroenterologisk afdeling K, Bispebjerg hospital. Arbejdet startede som et klinisk epidemiologisk projekt som et naturligt led i min forskning inden for galdevejssygdomme. I forbindelse med det indledende arbejde blev det tydeligt, at hele området trængte til en grundig bearbejdning, hvorfor projektet fortsatte som et egentlig MTV-projekt med det formål at skabe et grundlag for en rationel, patientvenlig og økonomisk forsvarlig behandling af patienter med galdevejssygdomme. Projektets ide blev fremlagt på et møde i Dansk Kirurgisk Selskab i foråret 1997, hvor der blev udtrykt ønske om, at rapporten kunne danne grundlag for nationale kliniske retningslinier.

Rapporten er blevet meget omfattende, da det var et ønske at inddrage så mange aspekter af behandlingen af galdevejssygdomme som muligt. For personer uden kendskab til området, kan rapporten således være tung læsning. Kapitlerne 1-4 bør læses, mens kapitlerne 5-8 kan læses hver for sig eller benyttes som opslag, idet de repræsenterer afgrænsede områder af galdevejssygdommen. Kapitlerne 9, 10 og 11 repræsenterer de øvrige aspekter i en MTV-rapport: patienten, organisationen og økonomien. Da der er medtaget meget dokumentation er dele af dette lagt over i bilag, som kan læses efter behov. Resuméet (kapitel 12) kan læses selvstændigt sammen med syntesen og rekommandationerne (kapitel 13).

Der er en række personer, som har bidraget ved tilblivelsen af denne rapport. Først vil jeg takke administrerende overlæge Johan Kjærgaard dels for hans villighed til at bevillige mig orlov i 7 måneder og dels for grundige diskussioner, gennemlæsning og kritiske kommentarer til rapporten. Ligeledes vil jeg takke min tidligere kollega på afdeling K, udviklingskonsulent Ingrid Willaing for gode diskussioner samt stringent og altid positiv kritisk gennemgang af manuskriptudkast.

Arbejdet fandt naturligt sted på Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi, som har ekspertisen vedrørende håndtering og analyse af data fra Landspatientregisteret. Forskningsleder cand. stat. Mette Madsen, DIKE har ydet en uvurderlig indsats vedrørende tolkning og analyse af data fra Landspatientregisteret samt gennem talrige diskussioner og kritisk gennemlæsning af rapporten. IT-medarbejder Lene Bjørk Nielsen, DIKE har

udført det omfattende arbejde med at bringe Landspatientregisterets data på en analyserbar form, og cand. scient. Søren Rasmussen, DIKE har på fortræffelig vis foretaget de statistiske analyser og har skrevet bilag 4 i herværende rapport. Sundhedsøkonom Jørgen Clausen fra CHS ved Odense Universitet har foretaget de økonomiske analyser. Jørgen Clausens deltaljerede økonomiske analyser danner grundlagt for kapitel 11 og bilag 5 i rapporten. Alle takkes for et godt og konstruktivt samarbejde.

I forbindelse med valideringen af Landspatientregisteret samt opgørelse af tids- og personaleforbrug ved forskellige kirurgiske og endoskopiske indgreb, har mange kirurgiske og medicinske afdelinger landet over udført et stort og effektivt arbejde, som de takkes for. Sekretær Margit Christiansen, DIKE takkes for et stort arbejdet med at styre indkaldelsen og sorteringen af spørgeskemaer og epikriser. Anne Eliassen, stud. med. Sine Wanda Jørgensen og stud. med. Jette Nielsen takkes for et grundigt arbejde i forbindelse med validering af epikriserne. Sine Wanda Jørgensen takkes desuden for det store arbejde med fotokopiering af de mange tusinde artikler, som er en del af rapportens grundlag. Sekretær Ulla Jørgensen takkes for grundig korrekturlæsning. Afdelingslæge Dina Hauge takkes for oversættelse af italienske artikler.

Direktør Finn Kamper-Jørgensen og personalet på DIKE takkes for et godt, gæstfrit og inspirerende arbejdsmiljø.

Ved udløbet af min orlovsperiode vendte jeg ikke som planlagt tilbage til min stilling på kirurgisk afdeling K, men tiltrådte en stilling som overlæge ved Center for Sygdomsforebyggelse på Glostrup hospital. Dette betød, at en stor del af rapporten skulle færdigskrives i fritiden samtidig med at mit nye arbejde ekspanderede voldsomt. Jeg vil derfor rette en særlig tak til Jytte for en enorm tålmodighed med min megen fravær i forbindelse med arbejdet med denne rapport, som strakte sig langt ud over den stipulerede tid.

Arbejdet modtog økonomisk støtte fra Helsefonden (11/249-95) samt Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering (J.nr. 3126-2-1997).

DIKE, 4. december 1998

Torben Jørgensen

Indholdsfortegnelse

1. Indledning	9
1.1 Galdesten	9
1.1.1 Forekomst af galdesten	9
1.1.2 Hvem har galdesten	9
1.1.3 Sygdomsspektret	11
1.2 Udvikling i behandling af patienter med galdesten	11
1.2.1 Kolecystektomi (fjernelse af galdeblæren)	12
1.2.2 Kolecystolithotomi (fjernelse af galdeblæresten)	13
1.2.3 Galdesalte og ESWL (medicinsk opløsning af galdesten)	14
1.2.4 Koledocholithotomi (fjernelse af sten i galdegangene)	14
1.3 Medicinsk teknologivurdering	16
2. Materiale og metode	19
2.1 Landspatientregisteret	19
2.1.1 Behandlingsforløb	19
2.1.2 Validiteten af LPR	22
2.2 Litteraturgennemgang	24
2.3 Danske populationsstudier	25
2.4 Personale- og tidsforbrug ved behandling af patienter med galdesten i Danmark	25
2.5 Landregisteret for laparoskopisk kolecystektomi	25
2.6 Analyser	26
3. Forekomst, spontanforløb og forebyggelse	28
3.1 Forekomst af galdestenssygdom i den danske befolkning	28
3.2 Spontanforløb hos personer med ubehandlede galdesten	29
3.3 Forebyggelse af galdesten	30
3.3.1 Primær forebyggelse	30
3.3.2 Sekundær forebyggelse	31
4. Behandling af patienter med benigne galdevejssygdomme i Danmark 1978-95	33
5. Behandling af patienter med ukomplicerede galdeblæresten	47
5.1 Udviklingen i Danmark 1978-95	47
5.1.1 Hyppigheden af simpel kolecystektomi	47
5.1.2 Regionale variationer i Danmark	51
5.2 Symptomer på sten i galdeblæren	60
5.3 Behandlingsindikation	63
5.4 Behandlingsmetoder	66
5.4.1 Kolecystektomi	66
5.4.2 Kolecystolithotomi	86
5.4.3 ESWL/galdesalte	87
5.4.4 Sammenligning mellem kolecystektomi, kolecystolithotomi og ESWL/galdesalte	89
5.4.5 Kolecystektomi ved acalculøse (uden galdesten) smerter	90

6. Behandling af patienter med akut kolecystit	92
6.1 Udviklingen i Danmark 1978-95	92
6.2 Behandlingsindikation	95
6.3 Behandlingsmetoder	95
6.3.1 Kolecystektomi	95
6.3.2 Kolecystolithotomi og partiel kolecystektomi	98
6.3.3 Ultralydvejledt drænage	98
6.3.4 Acalculøs kolecystit	99
7. Behandling af patienter med koledochussten	100
7.1 Udviklingen i Danmark 1978-95	100
7.2 Indikation for undersøgelse og behandling af sten i galdegangene	104
7.3 Behandlingsmetoder	106
7.3.1 Kirurgiske behandlingsmetoder	107
7.3.2 Endoskopiske behandlingsmetoder	107
7.3.3 Sammenligning mellem kirurgisk og endoskopisk behandling	108
7.3.4 30-dages mortaliteten i Danmark 1978-95	109
8. Behandling af patienter med galdestenspankreatit	111
8.1 Udviklingen i Danmark 1978-95	111
8.2 Behandlingsindikation	111
8.3 Behandlingsmetoder	111
8.3.1 Kolecystektomi	112
8.3.2 Endoskopisk behandling	113
8.3.3 Behandlingsstrategi ved galdestenspankreatit – opsummering	113
9. Patienten	115
9.1 Patientens valg af behandlingsprocedure	115
9.2 Patientens forventninger	116
9.3 Patientinformation	116
9.4 Patientens vurdering af den givne behandling	117
10. Organisationen	119
10.1 Administrative regler for behandling af patienter med galdesten i Danmark	119
10.2 Galdestensbehandlingen i Danmark	119
10.2.1 Udviklingen i Danmark 1978-95	119
10.2.2 Morbiditet og mortalitet i relation til antallet af indgreb	120
10.3 Organiseringen af uddannelsen i behandling af patienter med galdesten	120
11. Økonomien	123
11.1 Introduktion	123
11.2 Udviklingen i behandlingsomkostninger i Danmark 1978-95	124
11.2.1 Alle behandlinger for benigne galdevejssygdomme	124
11.2.2 Simpel kolecystektomi	126
11.2.3 Diskussion	127
11.3 Økonomiske modeller for galdestensbehandlinger	128
11.3.1 Behandling af patienter med sten i galdeblæren	130

11.3.2	Behandling af patienter med akut kolecystit	140
11.3.3	Behandling af patienter med sten i galdegangene	141
12.	Resumé af MTV elementerne	142
12.1	Udvikling i forekomst og behandling af patienter med galdesten	142
12.2	Materiale og metode	144
12.3	Forekomst, spontanforløb og forebyggelse	145
12.4	Den samlede behandling af galdevejssygdomme i Danmark	146
12.5	Behandling af patienter med ukomplicerede galdeblæresten	147
12.6	Behandling af patienter med akut kolecystitis	151
12.7	Behandling af patienter med sten i galdegangene	152
12.8	Behandling af patienter med galdestenspankreatitis	154
12.9	Patienten	154
12.10	Organisationen	155
12.11	Økonomien	156
13.	Syntese og rekommandationer	158
Bilag		
1	Litteratur	164
2	Landspatientregisteret	201
	<i>Udtræk fra Landspatientregisteret</i>	201
	<i>Validering af Landspatientregisteret</i>	209
	<i>Udviklingen i brug af forskellige teknologier til behandling af patienter med</i> <i>galdegangssygdom i 1978-95</i>	210
3	Litteraturgennemgang	214
	<i>Søgning af litteratur</i>	214
	<i>Kritisk vurdering af litteraturen</i>	215
	<i>Udvalgte litteraturgennemgange</i>	217
4	Statistiske analyser	235
	<i>Analyse af udvikling i operationsrater</i>	235
	<i>Regionale variationer af operationsrater</i>	240
	<i>Analyser af 30 dages dødeligheden</i>	243
	<i>Analyser af komplicerede behandlingsforløb</i>	244
	<i>Kommunernes fordeling på optageområder</i>	245
5	Økonomiske analyser	249
	<i>Omkostninger til galdevejsbehandling i Danmark</i>	249
	<i>Følsomhedsanalyser vedrørende de økonomiske modeller</i>	253
6	Definition af ord og begreber	256

1. Indledning

1.1 GALDESTEN

1.1.1 Forekomsten af galdesten

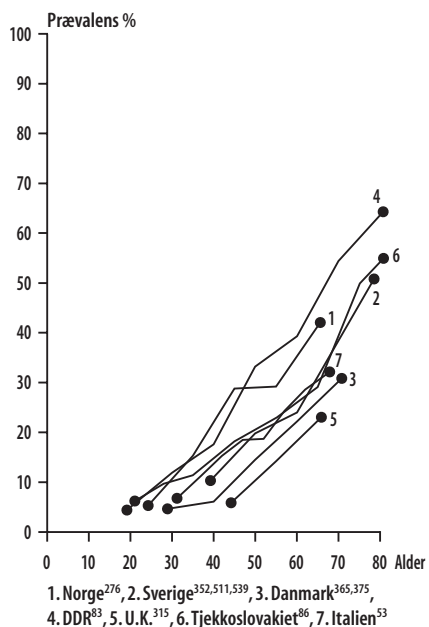
Galdesten har formentlig eksisteret lige så længe, der har været mennesker på jorden. Således er der fundet galdesten i en ægyptisk mumie (21. dynasti, ca. 1000 f.Kr.), og beskrivelsen af Alexander den Stores sidste dage (323 f.Kr.) tyder på, at han døde af akut betændelse i galdeblæren⁷³. Galdesten blev formentlig beskrevet første gang i det 6. århundrede af en græsk læge. Siden de anatomiske dissektioner startede i 1281 i Italien, blev galdesten identificeret med stigende hyppighed⁷³. Danske autopsi-studier omkring århundredeskiftet viste galdesten hos 24-33% af 60-70 årige kvinder og 16-25% af 60-70 årige mænd^{306, 346, 683}, hvilket svarede til forekomsten i det øvrige Europa¹¹⁰. I det første 10-år efter 2. Verdenskrig skete der en stigning i forekomsten af galdesten i Danmark, efterfulgt af et fald frem til midten af 80'erne^{770, 771}.

I dag er galdesten almindeligt forekommende i store dele af verden^{184, 373}. Forekomsten er størst på det amerikanske kontinent med chilenerne som den mest markante gruppe¹⁵⁸, efterfulgt af Europa, hvor Norge²⁷⁶ og det tidligere Østtyskland⁸³ fremviser den højeste hyppighed. I Rusland⁶³⁹ og Nordindien³⁹⁵ ses hyppigheder svarende til de europæiske populationer, mens forekomsten af galdesten er meget lav i Sydøstasien og Afrika^{408, 465, 859, 861}. Forekomsten af galdesten i 1980'erne i en række populationer ses i figurne 1-4 på side 10.

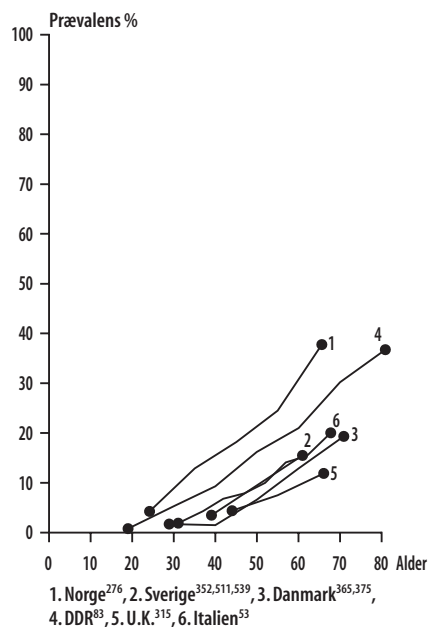
1.1.2 Hvem har galdesten?

Galdesten dannes fra stoffer i galden. De hyppigste er kolesterolsten, som består af kolesterol og galdesalte; sjældnere er pigmentsten, som består af calcium og galdefarvestof (bilirubin)³⁶². En række epidemiologiske undersøgelser har identificeret de vigtigste risikofaktorer til galdesten^{184, 373, 676}. Kvinder får dobbelt så hyppigt galdesten som mænd, hvilket især skyldes graviditeter^{366, 375}. Overvægtige mennesker danner hyppigere galdesten end normalvægtige³⁶⁹, mens motion og moderat alkoholindtagelse nedsætter tendensen til galdestensdannelse^{369, 374, 775}. Tilbøjeligheden til at danne galdesten er arvelig^{61, 367, 572}, og den seneste forskning tyder på, at personer med insulinresistens (en metabolisk tilstand som øger risikoen

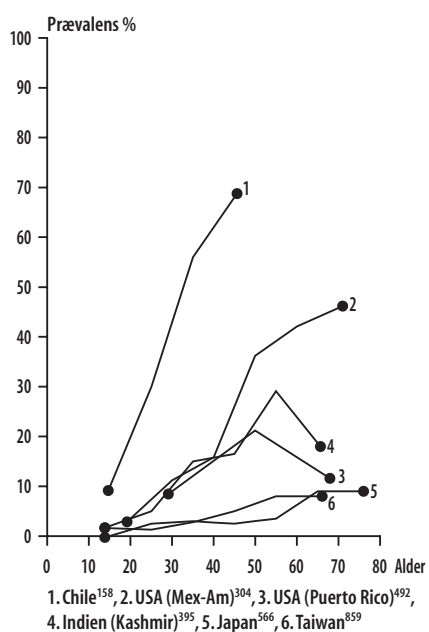
FIGUR 1
Forekomst af galdestenssygdomme i europæiske populationer. Kvinder



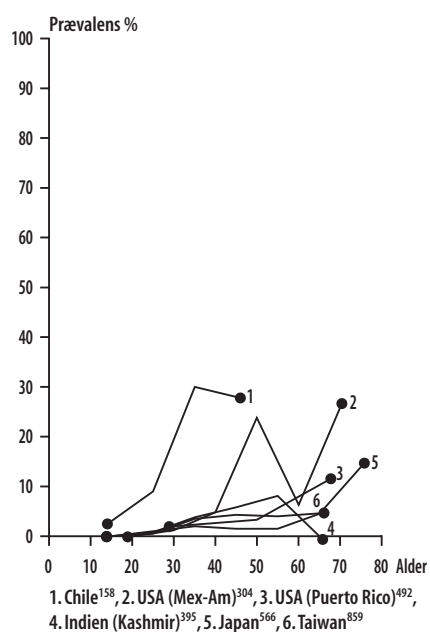
FIGUR 2
Forekomst af galdestenssygdomme i europæiske populationer. Mænd



FIGUR 3
Forekomst af galdestenssygdomme i ikke-europæiske populationer. Kvinder



FIGUR 4
Forekomst af galdestenssygdomme i ikke-europæiske populationer. Mænd



for åreforkalkning, hjertekar sygdomme, fedme og ikke-insulinkrævende sukkersyge) har en langt højere forekomst af galdesten end ikke insulinresistente³⁷². Dette er i overensstemmelse med den meget høje forekomst af galdesten hos indianere, hvor de fleste har insulinresistens⁶⁷⁷. Galdesten ses sjældent hos børn og unge, men hyppigheden tiltager med alderen^{585, 832}.

1.1.3 Sygdomsspektret

Galdestenssygdommen er en kronisk tilstand, som starter – og oftest ender – som en asymptomatisk tilstand; det vil sige en tilstand, som personen aldrig opdager. Formentlig foregår udviklingen på følgende måde:

- ❖ *Sten dannes i galdeblæren, hvor de længe – eller altid – er asymptomatiske. Små galdesten kan forsvinde igen spontant.*
- ❖ *Stenene kan give anledning til smerter, som er ubehagelige, men ufarlige.*
- ❖ *Stenene kan – efter en vis årrække – medføre komplikationer, der som regel kan behandles uden problemer og kun i sjældne tilfælde er livstruende:*
 - *Akut kolecystitis (betændelse i galdeblæren)*
 - *Koledochussten (sten i galdegangen)*
Icterus/kolangitis (gulsot/betændelse i galdegangen)
Akut pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen)
 - *Fisteldannelse, hvis en kronisk betændelse involverer naboorganerne.*

1.2 UDVIKLINGEN I BEHANDLING AF PATIENTER MED GALDESTEN

Først i det 16. århundrede begyndte læger at tillægge galdesten betydning ved symptomer som abdominal smerte, gulsot og betændelse⁷³. I princippet er der to metoder til behandling af sten i galdeblæren:

- ❖ *Fjernelse af galdeblæren med sten (kolecystektomi)*
- ❖ *Fjernelse af sten fra galdeblæren*
 - *invasiv teknik (kolecystolithotomi eller kontaktopløsning)*
 - *non-invasiv teknik (ESWL/galdesalte).*

Princippet for behandling af sten i galdegangene er fjernelse af stenene (koledocholithotomi). I det efterfølgende gives en kort beskrivelse af den historiske udvikling inden for de forskellige behandlingsformer.

1.2.1 Kolecystektomi (fjernelse af galdeblæren)

Der skelnes mellem tre teknologier: Traditionel åben kolecystektomi, kolecystektomi ved minilaparotomi og laparoskopisk kolecystektomi.

Den første kolecystektomi blev foretaget af Langenbuch i 1882 i Berlin⁴²⁹, mens den første kolecystektomi i Danmark blev foretaget af Iversen i 1887 på Københavns Kommunehospital²⁵. Fjernelse af den stenholdige galdeblære er forblevet standardbehandlingen frem til i dag. Galdeblæren blev fjernet gennem en 10-20 cm lang subcostal eller midtlinie incision (*traditionel åben kolecystektomi*). Argumentet for den store incision var, at der skulle være et godt overblik, og at hele abdomen (bughulen) skulle kunne undersøges ordentligt.

I begyndelsen af 70'erne udvikledes en teknik, hvor kirurgen fjerner galdeblæren ved hjælp af lange instrumenter gennem en 3-6 cm lang incision og således ikke har hænderne nede i abdomen (*kolecystektomi gennem minilaparotomi*)^{197, 282}. Argumentet for at benytte en minilaparotomi er at nedsætte det kirurgiske traume og dermed nedsætte længden af hospitalsopholdet og rekonvalescensen (perioden fra operationen til genoptagelse af arbejdet/tilbagevenden til fritidsaktiviteter). Det er vanskeligt at definere, hvornår der er tale om en traditionel laparotomi, og hvornår der er tale om en minilaparotomi. Foruden længden af incisionen er det blevet diskuteret, hvorvidt indgrebet også skal være muskelskånende (dvs at musklerne i abdominalvæggen ikke deles under indgrebet) for at kalde indgrebet en minilaparotomi. De fleste omtaler et indgreb som en minilaparotomi, hvis incisionen er under 6 cm, mens andre accepterer 8 cm^{483, 656} eller endog 10 cm^{435, 504}. Nogle påpeger vigtigheden af placeringen af incisionen, som bør lægges til højre i epigastriet, lige over indløbet af ductus cysticus i koledochus. Det er her den vanskelige dissektion foregår⁷⁹³. Hvis operationen under en minilaparotomi bliver teknisk vanskelig, eller der opstår andre problemer, forlænges incisionen, og dermed konverteres operationen til en traditionel åben kolecystektomi. Det er usikkert, hvornår den første kolecystektomi ved minilaparotomi blev udført i Danmark⁷³³.

I 1985 blev *laparoskopisk kolecystektomi* introduceret af Mühe i Tyskland^{545, 546}. Metoden blev videreudviklet i Frankrig af Mouret i 1987^{198, 601}. Operationen foregår ved hjælp af specielle instrumenter og videokameraudstyr, som føres gennem bugvæggen via tre eller fire trokarer ("porte") på hver ½-1 cm i diameter. Den samlede incision bliver således 3-4 cm. Argumentet for at benytte laparoskopisk kolecystektomi er – som for kolecystektomi ved minilaparotomi – at mindske det kirurgiske traume

og dermed længden af hospitalsophold og rekonvalescens. Hvis indgrebet bliver teknisk vanskeligt, eller der opstår andre problemer, konverteres operationen til åben kirurgi – som regel i form af traditionel åben kolecystektomi. Dette kræver nye instrumenter, ny incision og fjernelse af gamle instrumenter. I udlandet gav den laparoskopiske teknik hurtigt anledning til bekymring på grund af mistanke om et stigende antal galdegangslæsioner¹⁶⁶, og samtidig steg antallet af indgreb for galdesten¹⁴⁹. Laparoskopisk kolecystektomi blev indført i Danmark i januar 1991. Det første år blev en mindre andel af alle kolecystektomier udført laparoskopisk, hvilket steg til hovedparten de efterfølgende år¹⁰.

1.2.2 Kolecystolithotomi (fjernelse af galdeblæresten)

Kirurgisk fjernelse

I 1667 blev en bugvægsabsces indeholdende galdesten tømt³²², hvilket formentlig er det først beskrevne tilfælde af kolecystolithotomi i forbindelse med akut betændelse i galdeblæren. Den første operation, hvor det var planlagt at fjerne en sten fra en galdeblære, blev foretaget i 1867 i USA af Bobbs¹⁶⁹. Da Langenbuch senere gennemførte den første kolecystektomi, gik de fleste over til at fjerne galdeblæren sammen med stenene, da mange gendannede galdesten efter en kolecystolithotomi⁶⁰³. Langenbuch er citeret for at have sagt: “Galdeblæren skal fjernes – ikke fordi den indeholder sten, men fordi den danner sten”. Kolecystolithotomi havde dog fortsat sine fortalere, og helt frem til 2. Verdenskrig holdt mange kirurger i Danmark fast i kun at fjerne galdestenene^{25, 603}. I 1955 blev det beskrevet, at indgrebet kunne foregå ved en minilaparotomi⁶⁷⁰, som endog kunne foretages i lokalbedøvelse⁶⁴⁵ hos patienter, der ikke kunne tåle universel anæstesi. Senere blev der udviklet en laparoskopisk metode, hvor et skop føres gennem en 2-3 cm lang incision, suges fast på galdeblæren, som åbnes og tømmes for sten^{434, 481}. Også dette indgreb kan foregå i lokalbedøvelse. Med udviklingen af ultralydteknikken blev det muligt at punktere galdeblæren, hvilket i første omgang blev benyttet til patienter med akut kolecystitis for at bekæmpe infektionen inden eventuel senere operation⁶²³. Senere blev den sidstnævnte metode videreudviklet ved at dilatere punkturkanalen og indføre instrumenter til fjernelse af stenene eller laser/ultralydsonder til knusning af stenene^{16, 341, 386, 392, 833}. Metoden har været brugt i Danmark⁷³⁴.

Kontaktopløsning

Det har været velkendt siden forrige århundrede, at æter kan opløse gal-

desten⁸¹⁴. Methyl tertbutyl æter (MTBE) har været særlig genstand for undersøgelser, idet det forbliver i flydende form ved legemstemperatur (kogepunkt 55). MTBE indsprøjtes via et kateter, som lægges ind i galdeblæren under ultralydvejledning²². Det tager fra få timer til et par dage at opløse stenene og skylle dem ud^{207, 318}. Metoden er grundigt beskrevet af Thistle⁷⁷⁷. Metoden er forsøgt kombineret med ESWL (se næste afsnit)^{562, 597} og supplerende opløsningsmidler^{351, 553} uden større effekt. Ofte følges behandlingen op i efterforløbet med galdesalte¹⁹³. I stedet for den perkutane (og dermed invasive) adgang er der rapporteret om oplæggelse af et naso-biliært kateter (et plastikrør som føres op i galdeblæren og trækkes ud gennem næsen) i galdeblæren via ERCP og efterfølgende opløsning af galdeblæresten med MTBE²³⁴. MTBE har en række bivirkninger i form af sløvhed og kvalme. For nylig er ethyl propionat afprøvet med god effekt uden MTBE's bivirkninger. Afprøvningen omfattede dog kun fem patienter³³⁰. Det vides ikke, hvorvidt metoden har været forsøgt i Danmark.

1.2.3 Galdesalte og ESWL (medicinsk opløsning af galdesten)

Mange galdesten dannes på grund af for høj koncentration af kolesterol i forhold til galdesalte i galden³³¹. Ved at give patienter galdesalte nedsættes kolesterolkoncentrationen i galden. I 1970 startede de første behandlinger, hvor patienter med galdesten fik galdesalte med henblik på at opløse stenene¹⁷¹, men resultaterne var initialt ikke lovende⁶⁹¹ blandt andet på grund af bivirkning i form af diaré, leverpåvirkning og øgning af kolesterol i blodet²⁵⁴. I 1975 kom et nyt præparat på markedet (urso-deoxycholsyre), som umiddelbart havde større effekt og langt færre bivirkninger^{430, 672}. Behandlingen med galdesalte strækker sig over flere måneder til år⁴⁸⁵.

I 1985 blev behandlingen med galdesalte kombineret med ESWL (Ekstracorporal ShockWave Lithotripsy)⁶⁸⁰, hvor galdestenene knuses ved hjælp af lydbølger. Princippet ved ESWL er en trykbølge, som fungerer i væske. Ved et fokuseringssystem kan det sikres, at trykbølgen netop rammer galdestenen og ikke afstedkommer større læsioner af det omkringliggende væv. Denne kombination af galdesalte og ESWL har været anvendt i Danmark^{31, 47}.

1.2.4 Koledocholithotomi (fjernelse af sten i galdegangene)

Sten i galdegangene stammer stort set alle fra galdeblæren. Kirurgisk fjernelse af sten i galdegangene blev første gang foretaget i 1890 af Cour-

voisier i Basel⁷³. Standardbehandlingen blev herefter åben kirurgi med fjernelse af galdeblæren og sten i galdegangene (*traditionel åben galdegangskirurgi*). Ofte får patienterne først påvist galdegangsstenene ved hjælp af en røntgenundersøgelse af galdegangene i forbindelse med en kolecystektomi (peroperativ kolangiografi). Undertiden er der så mange sten eller så svære forandringer af galdegangen, at den må deles og sys sammen med tarmen (bilio digestiv anastomose). En opgørelse fra Danmark i perioden 1978-85 viste, at 20% af de patienter som blev kolecystektomeret, desuden fik fjernet sten fra koledochus, og yderligere 5% fik en bilio digestiv anastomose¹⁰⁶. Åben galdegangskirurgi har traditionelt været udført gennem en 10-20 cm lang subkostal eller midtlinje incision. I 1982 kom den første rapport om fjernelse af sten i galdegangene gennem en lille incision på 4-5 cm (*fjernelse af galdegangssten gennem minilaparotomi*)^{197, 532}. I 1991 kom den første rapport³⁴⁰ om fjernelse af sten i galdegangene ved hjælp af laparoskopisk kirurgi (*laparoskopisk fjernelse af sten i galdegangene*). Sidstnævnte metode er ikke taget i brug i Danmark³⁷.

Den første ERCP (*Endoskopisk Retrograd CholangioPancreaticografi*) – en kombineret endoskopisk og røntgenologisk undersøgelse, der udføres ved at en bøjelig kikkert føres gennem patientens mund ned i tolvfingertarmen, hvor galdegangen udmunder – blev præsenteret i 1970⁵⁷⁵. Senere blev der udviklet instrumenter til – via kikkerten – at udføre sphincterotomi (deling af lukkemusklen i galdegangen) og at fjerne sten fra galdegangene^{143, 383}. ERCP blev indført i Danmark i 1973^{412, 413, 491}, men teknologien spredtes kun langsomt i starten. I sidste halvdel af 80'erne tog udviklingen af ERCP-teknologien imidlertid til for at accelerere yderligere efter indførelse af laparoskopisk kolecystektomi i 1991. I forbindelse med udvikling af ERCP-teknologien fulgte en række andre behandlinger af sten i galdegangene, fx: kontaktknusning¹⁵⁶, direkte opløsning ved indførelse af diverse medikamina i galdegangen⁵⁴⁴ samt ESWL⁷³⁸. Sidstnævnte metode er benyttet i Danmark²⁴. I de tilfælde, hvor det ikke var muligt at fjerne galdestenene, blev der udviklet metoder til at oplægge dræn, så galden kunne passere¹²⁵. I stedet for en sphincterotomi er det blevet foreslået at dilatere lukkemusklen med en ballon og derefter trække stenene ud⁴⁷⁴.

For nylig er MR-scanning (magnetisk resonans), som i modsætning til ERCP er en ikke-invasiv teknik, blevet benyttet til en tre-dimensionel billedmæssig fremstilling af galdevejene (MRC) med lovende resultater⁷²⁷.

1.3 MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING

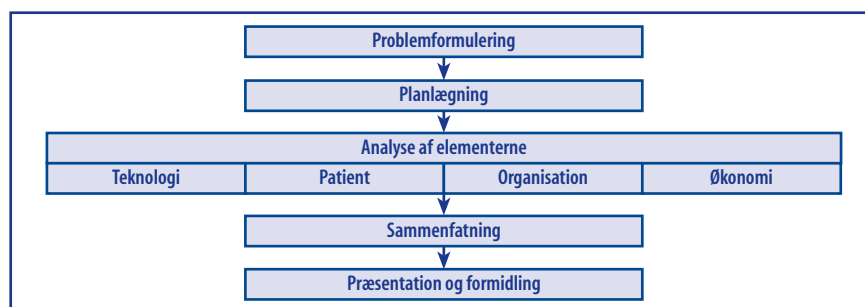
Medicinsk teknologivurdering defineres af Sundhedsstyrelsen som en al-sidig, systematisk vurdering af forudsætningerne for og konsekvenserne af at anvende medicinsk teknologi. Medicinsk teknologi omfatter alle former for diagnostik, forebyggelse, behandling og pleje af patienter, og er således ikke nødvendigvis knyttet til teknisk udstyr. Medicinsk teknologivurdering har gennem de sidste år vundet indpas i en række sundhedsvæsenet verden over. Dette er sket i takt med en voldsom stigning i den teknologiske udvikling inden for sundhedsvæsenet, patienters og sundhedspersonalets krav om evidensbaseret behandling, samt begrænsede økonomiske ressourcer inden for sundhedsområdet. Mange nye teknologier har været til gavn for patienterne, men der kan ikke altid sættes lighedstegn mellem ny teknologi og forbedret behandling.

Udbuddet af medicinsk teknologi overstiger på de fleste områder, hvad der er økonomisk dækning for i sundhedsvæsenet. Principielt er der således behov for, at enhver ny teknologi underkastes en medicinsk teknologivurdering. Den medicinske teknologivurdering er derfor et redskab til – ud fra de bredest mulige forudsætninger – at træffe beslutning om, hvilke former for medicinsk teknologi der er mest hensigtsmæssig at tilbyde i sundhedsvæsenet. En medicinsk teknologivurdering er således ikke en færdig løsning på, hvorvidt og hvordan en teknologi skal benyttes, men et beslutningsgrundlag for sundhedspersonale, administratorer og politikere.

MTV-processen omfatter ideelt fem trin, som det fremgår af figur 5.

FIGUR 5

Trinnene i teknologivurderingen



Indholdet i de fire traditionelle hovedelementer i en medicinsk teknologivurdering: teknologien, patienten, organisationen og økonomien, fremgår af fig 6-9³⁴.

FIGUR 6 Teknologien

Anvendelsesområde

- ◆ Hvad er indikationen for dens anvendelse?
- ◆ Er der enighed om indikationen?
- ◆ Hvor mange patienter angår teknologien?
- ◆ Hvilke andre relevante alternativer findes der?
- ◆ Fungerer teknologien som erstatning eller supplement til eksisterende teknologier?

Effekt

- ◆ Er det dokumenteret, at teknologien virker?
- ◆ Virker den bedre end alternativerne?
- ◆ Kan vi forvente den samme effekt hos os?

Risikovurdering

- ◆ Er der uønskede virkninger?
- ◆ Står risikoen ved teknologien i rimeligt forhold til gevinsten?

FIGUR 7 Patienten

Psykologiske forhold

- ◆ Skabes der tryghed eller utryghed?

Sociale forhold

- ◆ Påvirkes dagligdagen?
- ◆ Påvirkes arbejdsevnen?

Etiske aspekter

- ◆ Er teknologien acceptabel for patienten?
- ◆ Er den acceptabel for samfundet?

FIGUR 8 Organisationen

Struktur

- ◆ Bør teknologien centraliseres til få steder eller er decentralisering mulig?
- ◆ Ændres arbejdsfordelingen mellem sygehus og primær sundhedstjeneste?
- ◆ Skabes der nye specialfunktioner?
- ◆ Ændres visitationskriterier?

Personale

- ◆ Ændres arbejdsrutiner ved indførelse af teknologien?
- ◆ Ændres arbejdsfordelingen mellem faggrupper?
- ◆ Skal personalet efteruddannes?
- ◆ Er der beskæftigelsesmæssige konsekvenser?

Miljø

- ◆ Medfører teknologien en risiko for arbejdsmiljøet?
- ◆ Er der risiko for ydre miljø?

FIGUR 9 Økonomien

Samfundsøkonomi

- ◆ Hvor store er omkostninger og gevinster for samfundet?
- ◆ Er der en gevinst i form af forbedret sundhedstilstand?

Driftsøkonomi

- ◆ Hvor store er investerings- og drifts-udgifter?
- ◆ Er der besparelser eller indtægter?
- ◆ Hvem betaler umiddelbart for indførelsen?
- ◆ Er der økonomiske konsekvenser for andre?
- ◆ Er der økonomiske konsekvenser for patienterne?

Begrundelsen for en medicinsk teknologivurdering af galdestensområdet

De mange nye behandlingsmetoder, som blev udviklet i 70'erne og 80'erne, blev indført både i udlandet og i Danmark efter afprøvning i kliniske serier. Kun sjældent blev der foretaget randomiserede studier for at belyse teknologiernes eventuelle relevans i behandlingen af patienter med galdesten dels i forhold til hinanden, dels i forhold til de traditionelle behandlingsmetoder. Specielt inden for behandling af komplikationer til galdesten (akut kolecystitis og galdegangssten) er der udviklet mange nye teknologier.

Flere rapporter har stillet sig tvivlende over for gevinsten ved indførelse af laparoskopisk kolecystektomi, som er dyr, muligvis har afstedkommet indikationsskred og muligvis har bevirket en øget forekomst af alvorlige komplikationer til galdevejskirurgi^{194, 489}. Desuden har en række randomiserede undersøgelser rejst tvivl om værdien af ERCP i forhold til åben kirurgi ved behandling af sten i galdegangene^{394, 557, 737, 748}.

Disse forhold har gjort, at forfatteren i samarbejde med Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi (DIKE) og Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering har fundet det relevant at gennemføre en medicinsk teknologivurdering af hele galdestensområdet. Med udgangspunkt i MTV-rapporten kan der udvikles nationale retningslinier (referenceprogrammer) for diagnostik, forebyggelse og behandling af patienter med galdesten.

2. Materiale og metode

2.1 LANDSPATIENTREGISTERET

2.1.1 Behandlingsforløb

Data fra Landspatientregisteret blev benyttet til at få et overblik over udviklingen i behandling af patienter med galdesten i Danmark i perioden 1978-95. Der blev identificeret 99.803 indlæggelser fordelt på 87.007 patienter af relevans for herværende rapport (bilag 2). Som regel færdigbehandles en patient med galdesten under én indlæggelse, men undertiden indlægges en patient flere gange i samme behandlingsforløb, dels på grund af diagnostiske undersøgelser (ERCP), dels på grund af kompliceret behandlingsforløb samt komplikationer til selve behandlingen. For at identificere disse behandlingsforløb blev alle indlæggelser hos samme patient, hvor der var registreret en behandling af galdevejene, og hvor der var mindre end et år imellem en udskrivningsdato og efterfølgende indlæggelsesdato, betragtet som ét samlet behandlingsforløb. Én patient kan have flere behandlingsforløb. Blandt de 87.007 patienter blev der identificeret 90.582 behandlingsforløb – 96,3% af patienterne havde kun et, 3,2% havde to, mens 0,4% havde tre eller flere. Behandlingsforløbene opdeles i en række klinisk relevante grupper efter den indlæggelse (indexindlæggelse), som indeholder den primære behandling (indexbehandlingen). Det drejer sig om følgende indexindlæggelser (tabel 1):

Simpel kolecystektomi

Disse patienter, som udgør langt hovedparten af forløbene, får fjernet galdeblæren på grund af smerter eller betændelse. Størstedelen af patienterne har kun denne ene indlæggelse.

Kolecystektomi samt endoskopisk galdegangsbehandling under samme indlæggelse

Disse patienter har sten både i galdeblæren og galdegangene ved den første behandling eller får i forbindelse med den primære kolecystektomi en komplikation, som behandles endoskopisk under samme indlæggelse.

Kolecystektomi samt åben galdegangskirurgi under samme indlæggelse

De fleste patienter i denne gruppe får fjernet både galdeblæren og sten i

galdegangene. Gruppen omfatter også patienter, som under operationen får undersøgt koledochus nærmere (eksplorativ koledochotomi), eller som i forbindelse med en simpel kolecystektomi får en læsion af koledochus, som diagnosticeres og behandles under samme indlæggelse.

Kolecystektomi med biliodigativ anastomose

Denne gruppe består hovedsagelig af patienter med sten i både galdeblæren og galdegangene, hvor forandringerne i galdegangene er af en sådan karakter, at kirurgen skønner det nødvendigt at foretage en anastomose mellem galdegangen og tarmen. Gruppen kan også indeholde patienter, som får læderet galdegangene i forbindelse med en simpel kolecystektomi.

Endoskopisk galdegangsbehandling uden samtidig kolecystektomi

Denne gruppe består hovedsagelig af patienter, som udelukkende får fjernet sten i galdegangene. Undertiden foretages en simpel kolecystektomi under en senere indlæggelse.

Åben galdegangskirurgi uden samtidig kolecystektomi

Denne gruppe består hovedsagelig af patienter, som udelukkende får fjernet sten i galdegangene, og som tidligere har fået fjernet galdeblæren.

Biliodigativ anastomose uden samtidig kolecystektomi

Denne gruppe består af patienter, hvor forandringerne i galdegangene er af en sådan karakter, at kirurgen skønner det nødvendigt at foretage en anastomose mellem galdegangen og tarmen. Hovedparten af patienterne har en galdevejsdiagnose.

Anden behandling

Disse behandlingsforløb repræsenterer sjældne indgreb eller fejlkodninger, som gør, at patienten ikke kan rubriceres i nogle af ovenstående grupper.

Diagnostisk ERCP

Disse forløb repræsenterer patienter, som kun får foretaget en undersøgelse af galdegangene uden samtidig eller efterfølgende behandling. Det drejer sig om udredningsforløb, hvor der er mistanke om sygdomme i lever, bugspytkirtel eller galdeveje, men da der ikke foretages terapeutiske indgreb, repræsenterer de sjældent patienter med galdesten. Gruppen

er medtaget for at vise udbredelsen af denne teknologi, som ikke er uden risiko (side 107).

Hvert behandlingsforløb kan deles op i forløb, hvor indexindlæggelsen er

- ❖ *eneste indlæggelse i forløbet,*
- ❖ *forudgået eller efterfulgt af en indlæggelse med et diagnostisk indgreb (ERCP)*
- ❖ *efterfulgt af en indlæggelse medolecystektomi (kun for enkelte behandlingsforløb)*
- ❖ *efterfulgt af én eller flere indlæggelser med endoskopisk eller åben kirurgi på galdegangene inden for et år.*

Sidstnævnte kategori formodes at omfatte patienter med et kompliceret behandlingsforløb enten på grund af komplikationer til galdevejssygdommen (fx: sten i galdegangene) eller på grund af procedurerelaterede komplikationer til indexbehandlingen.

Alle behandlingsforløb er indbyrdes eksklusive og ekshaustive – det vil sige hvert patientforløb kan placeres i én og kun én kategori.

For at vurdere galdestenssygdommens samlede belastning i form af hospitalsindlæggelser blev samtlige indlæggelser (uanset behandling) i en periode på tre måneder før og et år efter indexindlæggelsen identificeret i Landspatientregisteret.

Blandt de 90.582 behandlingsforløb omfatter 12.262 udelukkende en diagnostisk ERCP uden galdevejsbehandling. I tabel 1 ses fordelingen af de resterende 78.320 behandlingsforløb.

De nærmere detaljer i bearbejdningen af data fra Landspatientregisteret fremgår af bilag 2.

TABEL 1

Fordeling af 78.320 behandlingsforløb i perioden 1978-95.

Behandlingen under index-indlæggelsen	Indlæggelser til galdevejsbehandling efter indexindlæggelsen				
	Ingen n	Diagnostisk ERCP ^a n	Kolecystectomi n	Galdegangs- behandling n	I alt % (N)
Kolecystectomi					83,8
Eneste procedure	52.132	1.535		469	69,1 (54.136)
med endoskopisk behandling	430	43		49	0,7 (522)
med åben galdegangskirurgi	8.810	329		280	12,0 (9.419)
med biliodigativ anastomose	1.414	104		25	2,0 (1.543)
Galdegangsbehandling uden kolecystektomi					12,7
Endoskopisk	5.509	941	764	394	9,7 (7.608)
åben kirurgi	969	71		46	1,4 (1.086)
med biliodigativ anastomose	1.140	160		18	1,7 (1.318)
Andre indgreb					3,4
eksploration af galdeblære	1.244		21	22	1,6 (1.287)
andre	1.155	95	67	84	1,8 (1.401)
I alt	72.803	3.278	852	1.387	(78.320)

^a: ERCP kan foregå både før og efter indexindlæggelsen.

2.1.2 Validiteten af LPR

Hvad angår galdevejsbehandling har Landspatientregisteret været landsdækkende i hele perioden bortset fra 1978 og 1979, hvor Sct. Josephs hospital i København ikke var med. Der foreligger således en mindre underrapportering (<2%) i de to første år.

For nærmere at validere oplysningerne fra Landspatientregisteret (bilag 2) er der for årene 1979, 1985 og 1993 taget en tilfældig stikprøve på ca. 10% af behandlingsforløbene samt ca. 2% af alle indlæggelser på kirurgiske afdelinger blandt patienter med en galdevejsdiagnose, men som ifølge Landspatientregisteret ikke havde modtaget nogen behandling. Desuden blev alle behandlingsforløb, hvor der var mere end en indlæggelse med galdevejsindgreb udtrukket. I alt blev 3.570 epikriser rekvireret fra landets sygehuse. Ved redaktionens afslutning er der modtaget 71% af epikriserne, som er gennemgået med henblik på en foreløbig vurdering. De væsentligste resultater er:

- ❖ Behandlingsforløbene er korrekt klassificeret i 96% af tilfældene. I de resterende 4% fik patienterne en anden galdevejsbehandling end den behandling, der var re-

gistreret i Landspatientregisteret. Der var ingen, som ikke fik foretaget en behandling af galdevejene.

- ❖ Behandlingsforløb med simpel kolecystektomi som indexbehandling ifølge Landspatientregisteret (n=682) er korrekt klassificeret i 99% af tilfældene. Den sidste procent omhandler patienter, som foruden kolecystektomi også får foretaget indgreb på galdegangene. Der var ingen, som ikke fik foretaget en kolecystektomi.*
- ❖ Hvis alle behandlingsforløb med kolecystektomi og en eller anden form for galdegangsbehandling (n=122) vurderes under et, er angivelserne i Landspatientregisteret korrekt i alle tilfælde.*
- ❖ Behandlingsforløb med endoskopisk galdegangsbehandling uden kolecystektomi (n=102) er korrekt i 95% af tilfældene. Hos de resterende 5% blev der ikke foretaget egentlig endoskopisk galdegangsbehandling, men blot en diagnostisk ERCP (1%) eller en tubulering af galdegangene uden sphincterotomi (4%).*
- ❖ Angivelse af forløb udelukkende med diagnostisk ERCP ifølge Landspatientregisteret er korrekt i 84% af tilfældene med en tydelig tendens til ringere validitet op gennem tiden. Forløbene i 1979 er korrekte i 96% af tilfældene, men kun i 80% af tilfældene i 1993. Blandt de fejlklassificerede indeholder 36% af epikriserne ingen oplysning om diagnostik eller behandling af galdevejene, mens resten fik foretaget endoskopisk behandling (sphincterotomi eller tubulering af galdegangene). Ingen fik foretaget kolecystektomi eller åben indgreb på galdegangene.*
- ❖ De indlæggelser, hvor der forekommer en galdestensdiagnose, men hvor der ikke er angivet behandlingskode, er korrekt klassificeret i 91% af tilfældene. Registreringen bliver dårligere op gennem tiden, idet der er 94% korrekt registrering i de to første år, mens der kun er 82% korrekt registrering i 1993. Blandt de fejlklassificerede fik 25% en diagnostisk ERCP, og de resterende fik foretaget endoskopisk behandling (sphincterotomi eller tubulering) af galdevejene. Ingen fik fjernet galdeblæren eller fik foretaget åbne operative indgreb på galdevejene.*

Det kan konkluderes, at Landspatientregisteret er særdeles velegnet til at vurdere forekomsten af kolecystektomi og åben galdegangskirurgi.

Hvad angår terapeutisk ERCP er der en stor underrapportering. Størrelsesordenen af denne underrapportering kan beregnes ud fra andelen med fejlklassificeret terapeutisk ERCP i de grupper, hvor de blev observeret (endoskopisk behandling uden kolecystektomi, diagnostisk ERCP og indlæggelser uden nogen behandling af galdevejene) og sammenholde denne andel med besvarelsesprocenten og det i Landspatientregisteret registrerede antal indlæggelser i pågældende kategorier. Dette giver en underrapporte-

ring af terapeutisk ERCP på 75% i 1979, 42% i 1985 og 23% i 1993. Estimaterne fra 1979 og 1985 baseres på meget små tal (da der ikke blev foretaget så mange sphincterotomier), hvorfor de er behæftet med nogen usikkerhed. Den forholdsvis lavere underrapportering i 1993 end i 1985 og 1979 skal sammenholdes med den meget højere forekomst af sphincterotomi i 1993 (n=1091) end i 1985 (n=233) og 1979 (n=63). Dette betyder, at underrapporteringen får mere vægt i 1993 end i de to andre år.

Valideringsundersøgelsen er ikke velegnet til at vurdere, hvorvidt diagnostisk ERCP er under- eller overrapporteret, idet de fleste diagnostiske ERCP'er foretages som led i en udredning og netop kun forbliver diagnostiske, hvis patienten ikke fejler noget i galdevejene. En undersøgelse af dette forhold ville kræve et udtræk af indlæggelser med hverken en galdevejsbehandling eller galdevejsdiagnose. Muligheden for at finde indlæggelser med ERCP, som ikke er registreret i LPR, vil således kræve et udtræk på yderligere adskillige tusinde epikriser. Imidlertid kan det formodes, at rapporteringsmønsteret vil være det samme som for terapeutisk ERCP, da registreringen af begge procedurer foretages af det samme personale på afdelingerne.

Når de resterende epikriser er modtaget, vil en samlet analyse af denne validering blive søgt publiceret i Ugeskrift for Læger.

2.2 LITTERATURGENNEMGANG

Med henblik på at identificere hvilken evidens, der er for den bedste behandling af de forskellige manifestationer af galdestenssygdommen, blev der foretaget en grundig gennemgang af den videnskabelige litteratur på området. Denne litteratur er i dag så omfangsrig, at det er nødvendigt at gå frem efter visse metodemæssige principper for at undgå fejlfortolkninger. Det er således væsentligt, at alle artikler vedrørende et givet emne er identificeret og vurderet efter fastlagte kriterier. Dette arbejde kan si-destilles med en videnskabelig undersøgelse. Kriterier for udvælgelse og vurdering af artikler og forskningsresultater er anført i bilag 3.

En systematisk gennemgang er foretaget over følgende emner:

- ❖ *Galdestenssygdommens naturhistorie*
- ❖ *Symptomer på sten i galdeblæren*
- ❖ *Udviklingen i kolecystektomirater siden 1978*
- ❖ *Sammenligninger af forskellige teknologier til elektiv behandling af sten i galdeblæren*

- ❖ *Randomiserede undersøgelser, hvor forskellige teknologier til behandling af sten i galdegangene sammenlignes.*

2.3 DANSKE POPULATIONSSUDIER

Ved Center for Sygdomsforebyggelse i Københavns Amt (tidligere Befolkningsundersøgelserne i Glostrup) er der siden 1982 gennemført en række studier til belysning af forekomsten af galdesten i den danske befolkning. Disse epidemiologiske data omfatter tilfældige udtræk fra befolkningen i den vestlige del af Københavns Amt. I alt er 5.936 personer blevet ultralydscannet for galdesten. En stor del er blevet undersøgt tre gange over en ti-års periode. Kohorterne er koblet til Landspatientregisteret og CPR, hvorfor der ligger en stor ressource med henblik på en nøjere beskrivelse af galdestens spontanforløb og betydningen for generel morbiditet og mortalitet. I et vist omfang benyttes upublicerede data fra disse studier, hvilket markeres med en specifik reference³⁷¹.

2.4 PERSONALE- OG TIDSFORBRUG VED BEHANDLING AF PATIENTER MED GALDESTEN I DANMARK

Med henblik på de økonomiske beregninger blev der i 1997 udsendt et spørgeskema til samtlige kirurgiske afdelinger i Danmark og udvalgte medicinsk gastroenterologiske afdelinger om personale- og tidsforbruget ved galdevejsoperationer samt ved diagnostisk og terapeutisk ERCP. Der blev ikke foretaget en rykkerprocedure. Besvarelsesprocenterne var 67% for de kirurgiske og 100% for de medicinsk gastroenterologiske afdelinger. Resultaterne af denne undersøgelse fremgår af bilag 5.

2.5 LANDSREGISTERET FOR LAPAROSKOPISK KOLECYSTEKTOMI

Landsregisteret for laparoskopisk kolecystektomi er en klinisk database under Dansk Kirurgisk Selskab med det formål at registrere alle laparoskopiske kolecystektomier i Danmark siden 1991. Databasen indeholder en række detaljerede oplysninger om patienter, hvor der er forsøgt laparoskopisk kolecystektomi. Tidligt i arbejdet med herværende rapport blev der rettet henvendelse til Landsregisteret for laparoskopisk kolecystektomi med henblik på, hvilke muligheder der var for et nærmere samarbejde. Landsregisteret omfatter en selekteret del af patientpopulationen og indeholder ikke data fra før 1991. Der bliver henvist til publikationer fra registeret i herværende rapport i en række situationer.

2.6 ANALYSER

Analyserne af data fra Landspatientregisteret omfatter perioden 1978-95. I flere tabeller og figurer er 18 års perioden delt op i fire tidsperioder: 1978-83, 1984-87, 1988-91 og 1992-95. Begrundelsen for dette valg er at opnå tilstrækkeligt stort materiale til analyserne samtidig med, at der tages hensyn til den teknologiske udvikling. Første periode repræsenterer en stabil periode, hvor galdestensbehandlingen ikke ændrede sig væsentligt, mens de to midterste perioder repræsenterer udbredelsen af ultralydvejledt drænage ved behandling af akutolecystitis og ERCP. Den sidste periode repræsenterer perioden, hvor laparoskopiskolecystektomi var indført på de fleste afdelinger i Danmark.

Beregning af rater i henhold til periode, køn og alder

Befolkningstallet i Danmark er steget fra 4.937.579 (1. januar 1978) til 5.251.027 (1. januar 1996). Samtidig er andelen af ældre steget. For at kunne sammenligne udviklingen i behandlinger over tid, er antal behandlede patienter opgjort per 100.000 og aldersstandardiseret i forhold til 1995 population. For hver af de fire tidsperioder beregnes desuden køn- og aldersspecifikke operationsrater. Ændringer i operationsrater over alder og periode analyseres nærmere ved hjælp af en statistisk model beskrevet i bilag 4. I modellen tages der højde for, at udviklingen i operationsrater over alder er forskellig for mænd og kvinder og også kan variere mellem de fire tidsperioder.

Regionale variationer

Ved estimering af de regionale variationer benyttes opdeling i de fire tidsperioder. Der beregnes for hver periode befolkningsbaserede operationsrater i geografiske områder, der med tilnærmelse kan betragtes som optageområde for et givet sygehus. Optageområderne dannes ved at se på, hvilket sygehus der udfører hovedparten af de pågældende operationer i en kommune. Sammenlægningen af de kommuner, der hovedsagelig betjenes af samme sygehus, udgør et optageområde. Hvis et sygehus lukker i en tidsperiode, lægges det sammen med det sygehus, som overtager hovedparten af patienterne. København og Fredriksberg kommune betragtes som et fælles optageområde. Der benyttes en statistisk model (poisson) til at estimere de aldersstandardiserede rater. Da optageområderne er af meget forskellig størrelse, og den statistiske usikkerhed derfor er meget forskellig, benyttes en såkaldt “random effect model”, hvor de estimerede operationsrater, der er baseret på små tal, trækkes mod lands-

gennemsnittet. De relative forskelle i operationshyppighederne, der beskrives i rapporten, er således forsigtige skøn over den regionale variation. Dette har vist sig at være en acceptabel approximativ metode¹⁰⁹. Den statistiske metode er nærmere beskrevet i bilag 4.

Mortalitet og morbiditet

Til beregning af mortaliteten og morbiditeten benyttes logistisk regressionsanalyse. Der testes for signifikante interaktioner. Resultaterne angives som odds ratio (OR) med 95% sikkerhedsgrænser. OR angiver den relative forskel i morbiditet og mortalitet mellem de grupper, der sammenlignes.

3. Forekomst, spontanforløb og forebyggelse

3.1 FOREKOMSTEN AF GALDESTENSSYGDOM I DEN DANSKE BEFOLKNING

Galdesten forekommer hyppigt i den danske befolkning. Ved at sammenligne to screeningsundersøgelser i Danmark i henholdsvis 1982-84^{365, 375} og 1991³⁷¹ ses et fald i forekomsten af galdestenssygdommen (både personer med galdesten og personer som er kolecystektomeret) på 11% (tabel 2). Faldet er ikke signifikant, men stemmer godt overens med det fald, som er observeret i Danmark siden 2. Verdenskrig^{770, 771}. Andelen af personer med galdestenssygdommen, som er kolecystektomeret, viser et ikke-signifikant fald i perioden (tabel 2), hvilket er i overensstemmelse med den faldende kolecystektomirrate i landet frem til 1991 (side 47).

TABEL 2

Aldersstandardiseret forekomst af galdestenssygdommen (både personer med galdesten og kolecystektomerede personer) samt andelen som er kolecystektomeret i et tilfældigt udsnit af den danske befolkning (N=5.936) bosat i den vestlige del af Københavns amt.

	Forekomst af galdestenssygdommen ^a			Andelen som er kolecystektomeret ^b		
	1982-84 %	1991 %	OR (95% c.i.) ^c 1991 >< 1982-4	1982-84 %	1991 %	OR (95% c.i.) ^c 1991 >< 1982-4
Mænd	7,2	6,5	0,91 (0,66-1,25)	23,3	22,2	1,07 (0,53-2,17)
Kvinder	13,7	12,0	0,88 (0,69-1,13)	38,7	31,9	0,66 (0,41-1,06)
Total	10,4	9,2	0,89 (0,73-1,08)	33,2	28,4	0,77 (0,52-1,14)

a: Forekomsten af galdesten er bestemt ved hjælp af ultralydsscanning^{365, 371, 375}.

b: Blandt dem med galdestenssygdommen.

c: Standardiseret for alder (og køn)

Ved hjælp af tidligere omtalte kohortestudier fra Center for Sygdomsforebyggelse^{371, 373} (side 25) og oplysninger fra Danmarks Statistik vedrørende alders- og kønssammensætningen af den danske befolkning, kan det estimeres, at i 1991 havde ca. 450.000 personer galdestenssygdommen, og af dem var ca. en tredjedel kolecystektomeret. Resten (ca. 300.000) havde sten i galdeblæren. Da galdesten som regel er asymptomatiske, vil stort set ingen af disse personer være klar over, at de har galdesten³⁶⁸.

3.2 SPONTANFORLØBET HOS PERSONER MED UBEHANDLEDE GALDESTEN

Som anført gennemgår nogle personer med galdesten alle faser fra en asymptomatisk tilstand over symptomer til komplikationer. Der er ikke mange publikationer vedrørende spontanforløbet af galdesten, da de fleste, som får diagnosticeret deres sten, bliver behandlet. Den tilgængelige litteratur omfatter således hovedsagelig selekterede patientkohorter (tabel 3). Selv om der i disse kohorter kan udpeges en gruppe med asymptomatiske sten, har der formentlig været en grund til, at patienterne fik undersøgt deres galdeblære, så det kan diskuteres, hvor asymptomatiske patienterne har været. Kun tre arbejder repræsenterer sikre asymptomatiske personer, idet de blev identificeret ved hjælp af en screening^{54, 220, 289}, og disse studier viser komplikationsrater på 0,2-0,8% om året. De øvrige studier, hvor det angives, at patienterne er asymptomatiske, viser komplikationer med en frekvens på 0,3-1,2% om året. Patienter med symptomgivende sten får komplikationer med en frekvens på 0,7-2,0% om året. Deltagerne i en dansk kohorteundersøgelse i 1982-84 med fem års opfølgning^{354, 371} kunne deles op i de, der vidste de havde galdesten (symptomatiske og tidligere komplikationer), de der ikke vidste, de havde galdesten (asymptomatiske) samt de, der dannede sten i fem års perioden. Den årlige komplikationsrate var henholdsvis 4%, 0,4% og 0%.

Kohorterne omfatter tilsammen godt 3.000 patienter med galdesten. En kombination af det forholdsvis lille antal og de mangelfulde oplysninger om patienterne fra starten, gør det svært at pege på, hvilke personer der er i særlig stor risiko for udvikling af komplikationer. Der ses dog en tendens til, at kvinder har en større risiko for at udvikle komplikationer end mænd. Galdeblærecancer sås hos i alt 10 personer i disse kohorter – svarende til 0,3% risiko over et forløb på op til 30 år, hvilket er negligeabelt.

Litteraturen viser således, at spontanforløbet af sten i galdeblæren er forholdsvist fredeligt. En beslutningsanalyse⁶³⁰ bekræfter da også, at der ikke er nogen større gevinst hvad angår overlevelse, ved at operere en person med galdesten efter det første smerteanfald.

TABEL 3

Opfølgning af patientkohorter med sten i galdeblæren.

Forfatter	Land	Årstal ^a	N	Opfølgning ^b	Komplikationer
Asymptomatiske galdesten					
Comfort ¹⁵²	USA	1925-34	112	15 år	4,5% (0,3%/år)
Gracie ^{c, 289}	USA	1956-69	123	11 år	2,4% (0,2%/år)
McSherry ⁵⁰⁸	USA	-	135	5 år	3,0 % (0,6%/år)
Wolpers ⁸⁵⁴	Tyskland	1950-80	145	13,5 år	16,7% (1,2%/år)
Friedmand ^{d, 251}	USA	1967-73	123	20 år	(1%/år)
Cucchiari ¹⁶⁴	USA	1982-83	125	5 år	1,6% (0,3%/år)
deFavero ^{e, 220}	Italien	1984-85	47	5 år	4,2% (0,8%/år)
Attili ^{c, 54}	Italien	1980	118	10 år	3,0% (0,3%/år)
Både asymptomatiske og symptomatiske galdesten					
Lund ⁴⁶⁹	Danmark	1936-50	296	13 år	ca. 25% (1,9%/år)
Thistle ⁷⁷⁶	USA	-	305	2 år	1,3% (0,7%/år)
Symptomatiske galdesten					
Ralston ⁶²⁹	USA	1930-45	116	22½ år	(2%/år)
Wenckert ⁸³¹	Sverige	1951-52	781	11 år	18% (1,6%/år)
McSherry ⁵⁰⁸	USA	-	556	6 år	10% (1,7%/år)
Friedmand ^{d, 251}	USA	1967-73	298	25 år	(1%/år)
Attili ^{c, 54}	Italien	1980	33	10 år	6,5% (0,7%/år)

Der blev identificeret yderligere syv studier, men informationerne var enten utilstrækkelige^{93, 564, 608, 791, 853} eller skrevet på et for denne rapport utilgængeligt sprog^{285, 639}.

a: Tidsperioden hvor kohorten blev dannet.

b: En middel follow-up tid er forsøgt estimeret.

c: Raske personer screenet for galdesten.

d: Dette studie er det eneste, som har benyttet en korrekt analysemetode (life-table analyser), hvor der tages højde for, at ikke alle patienter observeres i lige lang tid. Konsekvensen af ikke at benytte den korrekte metode er, at frekvensen af komplikationer underestimeres.

e: Sukkersygepatienter screenet for galdesten

3.3 FOREBYGGELSE AF GALDESTEN

3.3.1 Primær forebyggelse

Ved primær forebyggelse fjernes eller modificeres de risikofaktorer, som har betydning for galdestensdannelsen, således at galdesten ikke dannes. De modificerbare risikofaktorer er fedme^{42, 62, 369}, rygning^{369, 375}, manglende motion³⁷¹ samt kost med lavt indhold af fibre og højt indhold af mættede fedtsyrer^{611, 784}. De samme livsstilsfaktorer er i fokus ved forebyggelse af hjertekar sygdomme, hvor der aktuelt sker en indsats i Danmark. Ingen studier har forsøgt at dokumentere, hvorvidt ændringer i disse livsstilsfaktorer i praksis medfører et fald i forekomsten af galdesten.

Primær forebyggelse er foretaget over for overvægtige personer, som skal gennemgå et større væggtab. Disse personer er i særlig risiko for udvikling af galdesten, da en del af den overskydende kolesterol fra vægt-

tabet udskilles gennem galden³³¹. Teoretisk set burde samtidig indgift af galdesalte mindske risikoen for stendannelse. Der er fundet to randomiserede undersøgelser over dette emne. I det ene studie⁷⁰⁹ deltog patienterne (N=1.004) i et lav-kalorie vægtreduktionsprogram, mens patienterne (N=233) i det andet studie⁷⁶⁰ fik udført operativt indgreb på mavesækken (gastric by-pass) for at nedsætte fødeindtagelsen. Begge studier viser, at 600 mg ursodeoxycholsyre dagligt under selve vægttabet reducerede galdestensdannelsen til 2% sammenlignet med 28-32% i placebogruppen. Imidlertid foreligger der ikke follow-up studier til belysning af den kliniske betydning af denne forskel i galdestensdannelse. Det vides fra andre studier, at en spontan opløsning af galdestensdannelse efter vægttab ses⁴⁵¹. Ved at sikre et moderat vægttab (<1,5 kg/ugen) for den enkelte person, skulle risikoen for galdestensdannelse mindskes⁸²⁷. Dette er dog ikke afprøvet i et randomiseret design.

Patienter i langvarig parenteral ernæring (ernæring som gives direkte i blodbanen) er i høj risiko for galdestensdannelse på grund af manglende galdeblæretømning⁴⁸⁷. Der er fundet et enkelt randomiseret studie, som viser, at daglig indgift af kolecystokinin (et hormon, som forårsager sammentrækning af galdeblæren) forhindrer forstadier til galdestensdannelse under parenteral ernæring⁷¹⁵.

3.3.2 Sekundær forebyggelse

Ved sekundær forebyggelse identificeres og fjernes galdestenene, før symptomer eller komplikationer udvikles. I 60'erne blev der fra flere sider^{279,469} advokeret for profylaktisk kolecystektomi – det vil sige kolecystektomi hos personer med galdesten, men uden karakteristiske symptomer. Ved at foretage en kolecystektomi mens personen er ung og rask og endnu ikke har udviklet komplikationer til galdestenssygdommen, vil det – alt andet lige – bevirke en lavere morbiditet og mortalitet, end hvis operationen foretages, når personen er ældre, har udviklet andre sygdomme og en mere kompliceret galdevejssygdom. Da mange sten forbliver asymptomatiske ville denne fremgangsmåde medføre, at en stor andel overflødig ville blive kolecystektomeret. Et enkelt studie viser, at større tilbageholdenhed med kolecystektomi i en periode medførte en øget komplikationsrate på 22% med en øget morbiditet, men uændret mortalitet¹⁸⁷. Spørgsmålet er, om mange skal behandles med en kirurgisk procedure for at sænke den postoperative morbiditet hos få. Beslutningsanalyser baseret på litteraturen viser samstemmende for både traditionel åben kolecystektomi og laparoskopisk kolecystektomi^{222, 252, 631}, at profylaktisk kolecystektomi

medfører en let øget mortalitet. Disse resultater har medført, at profylaktisk kolecystektomi ikke anbefales i de internationale rekommandationer^{44, 45, 46}.

Der er ikke fundet artikler, som beskriver systematiske forsøg på sekundær forebyggelse med medicinsk opløsning af galdesten, selv om den medicinske behandling formentlig har størst succes, lige når stenene er dannet og endnu ikke er forkalkede. En sekundær profylakse kræver, at befolkningsgrupper screenes for galdesten, hvilket vil være meget dyrt³³¹. Identifikation af højrisikogrupper kan retfærdiggøre en selektiv screening; fx kunne screening af gravide være en mulighed. Graviditeter synes at være den største enkeltstående risikofaktor for galdestensdannelse, og i nogle studier forklares kønsforskellen i forekomst af galdesten udelukkende med graviditeter^{366, 375}, hvilket betyder, at op til halvdelen af galdesten hos kvinder kan tilskrives graviditeter. Et enkelt større studie⁷⁹² finder, at 2% dannede sten under graviditeten, men muligvis forsvinder nogle af disse sten igen efter fødslen⁸⁰². Ingen studier har vurderet muligheden for screening og efterfølgende medicinsk behandling i form af ESWL umiddelbart efter fødslen og galdesalte, når amning er ophørt. Metoden kunne vise sig cost-effektiv, hvis perspektivet er en halvering af antallet af kvinder, som senere får brug for kirurgisk behandling.

4. Behandling af patienter med benigne galdevejssygdomme i Danmark 1978-95

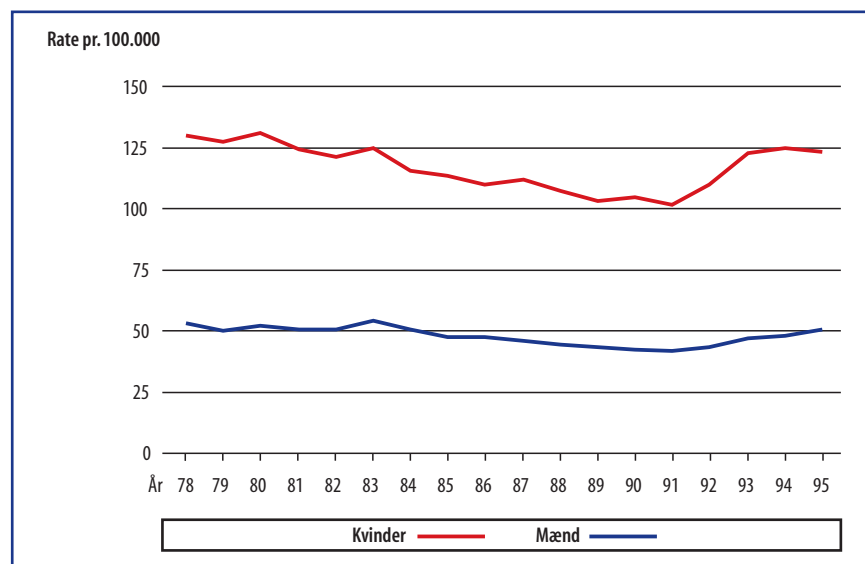
I dette afsnit betragtes samtlige 78.320 behandlingsforløb for galdevejs-sygdomme i Danmark i perioden 1978-95 under ét (fig 10) for at give et samlet billede af behandlingsmængden. Diagnostisk ERCP (N=12.262) er behandlet separat. I de efterfølgende kapitler (5-8) beskrives de enkelte hovedområder inden for galdevejsbehandling.

Behandling af galdevejssygdomme

De 78.320 behandlingsforløb svarer til 4.351 årlige behandlinger i Danmark, og af disse omfatter ca. 85% en kolecystektomi. Antallet har ikke været konstant i perioden. Fra en relativt høj rate for kvinder (fig 10) i 1978 skete der et fald på 30% (2,3% årligt) frem til 1991, hvorefter raten steg med 25% (6,3% årligt). De tilsvarende tal hos mænd (fig 10) viste et fald på 21% (1,6% årligt) fra 1978 til 1991 efterfulgt af en stigning på 22% (5,5% årligt).

FIGUR 10

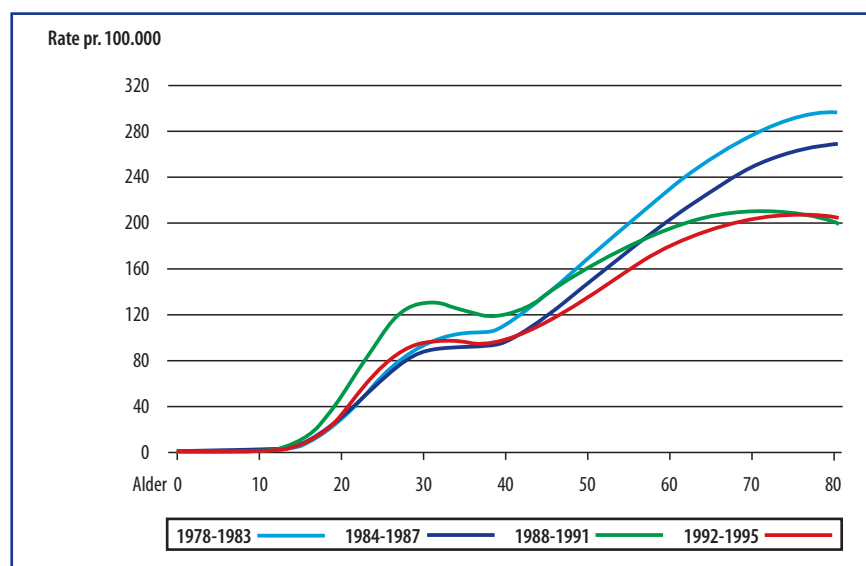
Alle indgreb med galdevejsdiagnose



Behandling for galdevejssygdomme er sjælden hos kvinder før 10-15 års alderen. Antallet af behandlingsforløb stiger frem til 30 års alderen, afbrudt af et mindre fald frem til 40 års alderen, for derefter atter at stige (fig 11). Aldersfordelingen har ændret sig gennem perioden. I de tre første tidsperioder (frem til 1991) blev der stort set behandlet lige mange unge kvinder, men efter 40 års alderen blev signifikant færre behandlet med tiden. I den sidste tidsperiode (1992-95) skete der en signifikant stigning blandt alle aldersgrupper undtagen de 70+ årige, hvor hyppigheden af behandlingen holdt sig på forrige tidsperiodes niveau. Hos mænd starter galdestensbehandling noget senere end hos kvinder (20-25 års alderen), men der er ikke noget knæk på alderskurven (fig 12), blot en eksponentiel stigning med alderen. Hvad angår tendensen i de forskellige tidsperioder, er mønsteret det samme som hos kvinder. Mens hyppigheden af galdestensbehandling viser tendens til at aftage hos kvinder i de høje aldre, stiger den fortsat hos mændene.

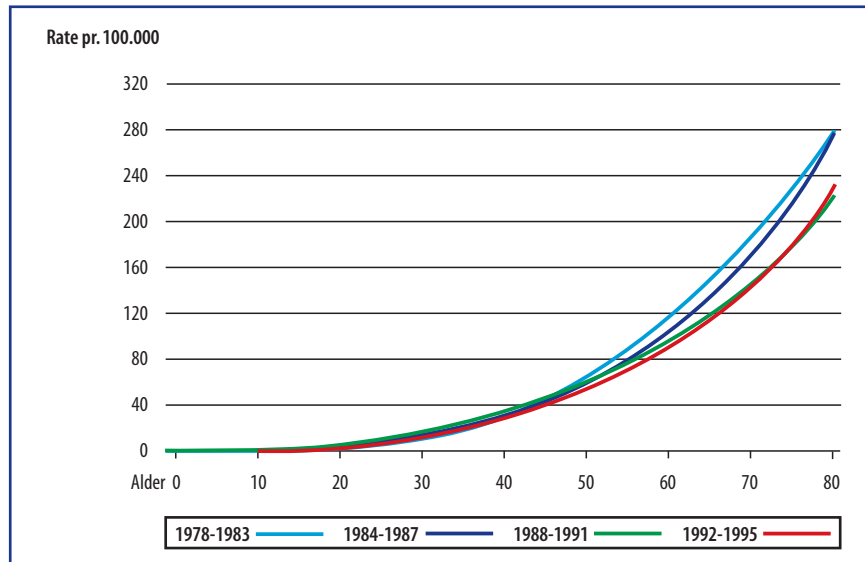
FIGUR 11

Alle indgreb med galdevejsdiagnose – kvinder



FIGUR 12

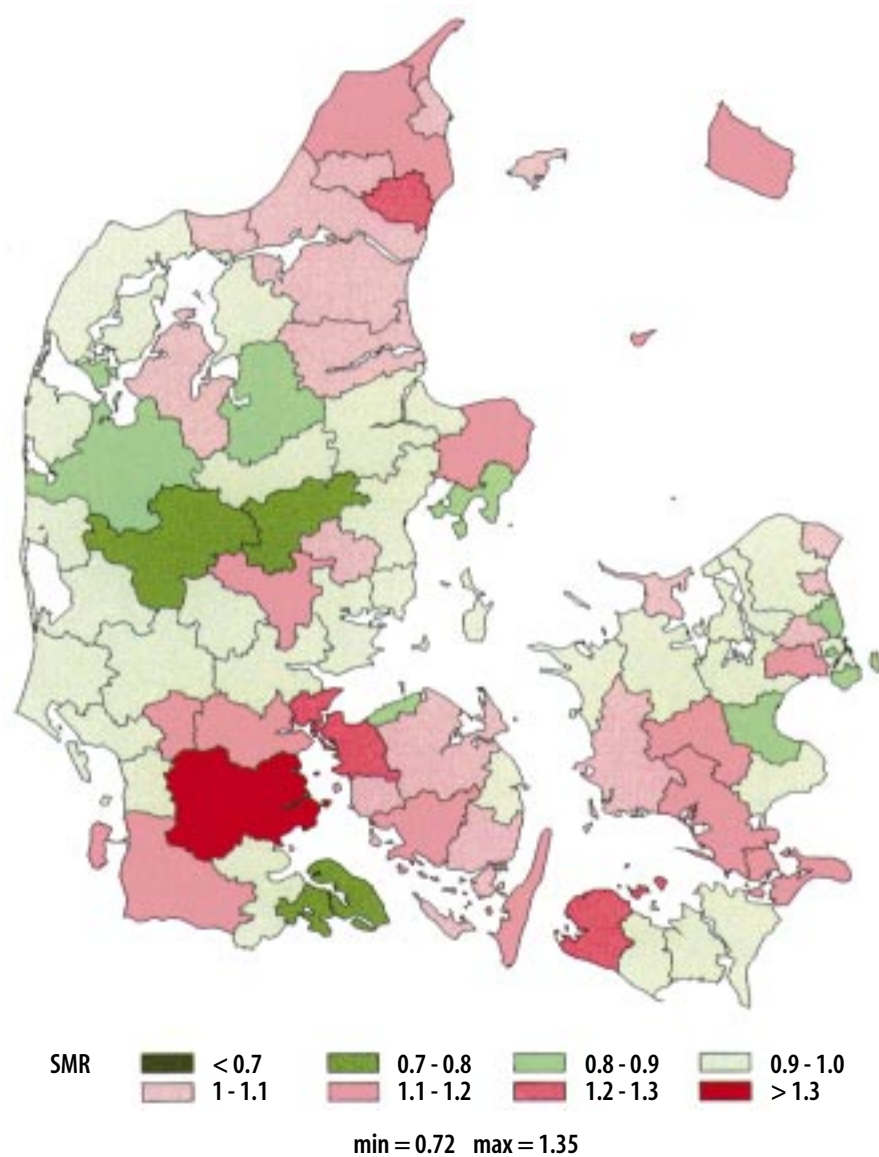
Alle indgreb med galdevejsdiagnose – mænd



Figur 13-20 viser de regionale forskelle af samtlige behandlingsforløb. De kraftigt røde arealer markerer områder, hvor operationsraten er høj, mens de kraftigt grønne områder markerer områder med lav operationsrate. I alt ligger 10% af områderne signifikant over og 12% signifikant under gennemsnittet blandt kvinder, mens de tilsvarende tal for mænd er 6% og 6%. Der er en tendens til, at de største forskelle ses i den første og den sidste periode. Den relative forskel på området med den højeste og den laveste operationsrate i de fire tidsperioder er 1,9; 1,5; 1,7 og 2,2 for kvinder, hvilket betyder, at der behandles dobbelt så mange kvinder i et område som i et andet, efter der er taget hensyn til tilfældig variation og til forskelle i aldersfordelingerne mellem områderne. De tilsvarende tal for mænd er 2,0; 1,8; 2,0; og 2,2.

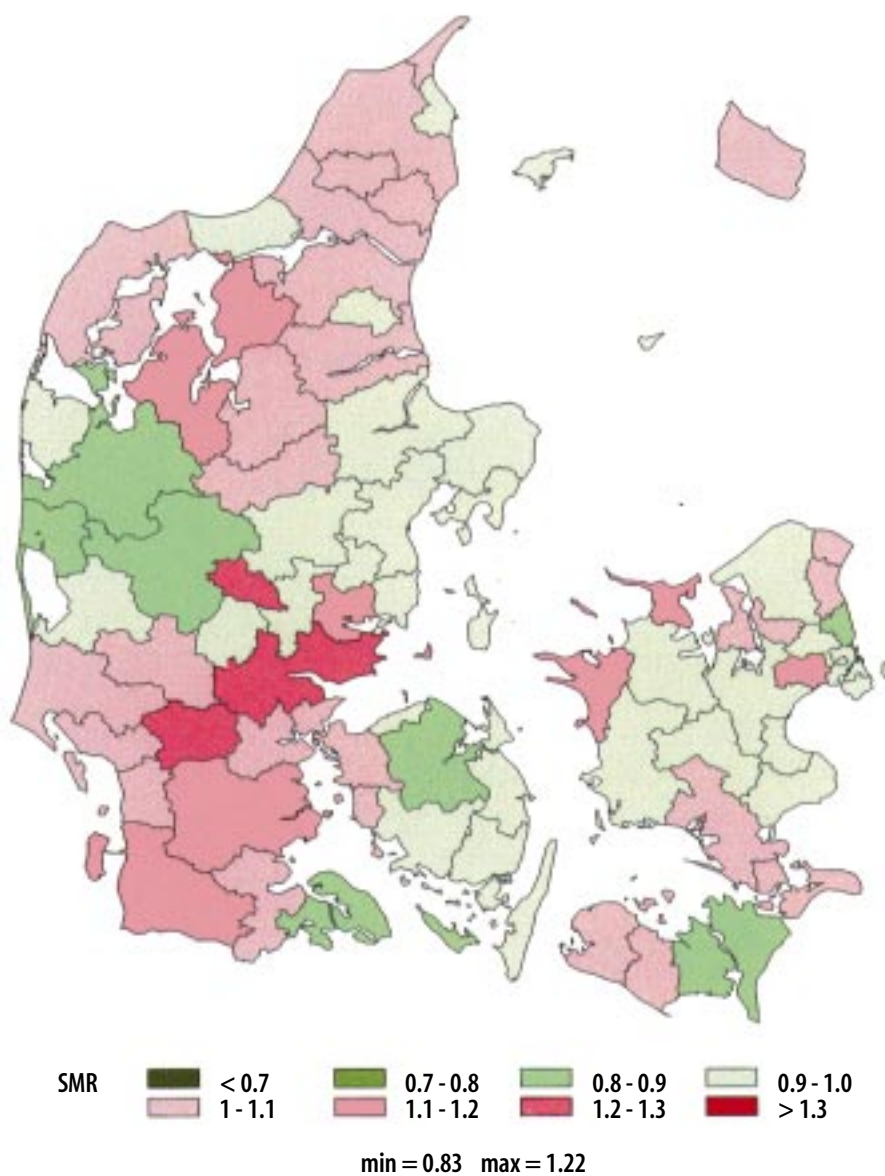
FIGUR 13

Alle indgreb på galdeveje – kvinder, 1978-1983



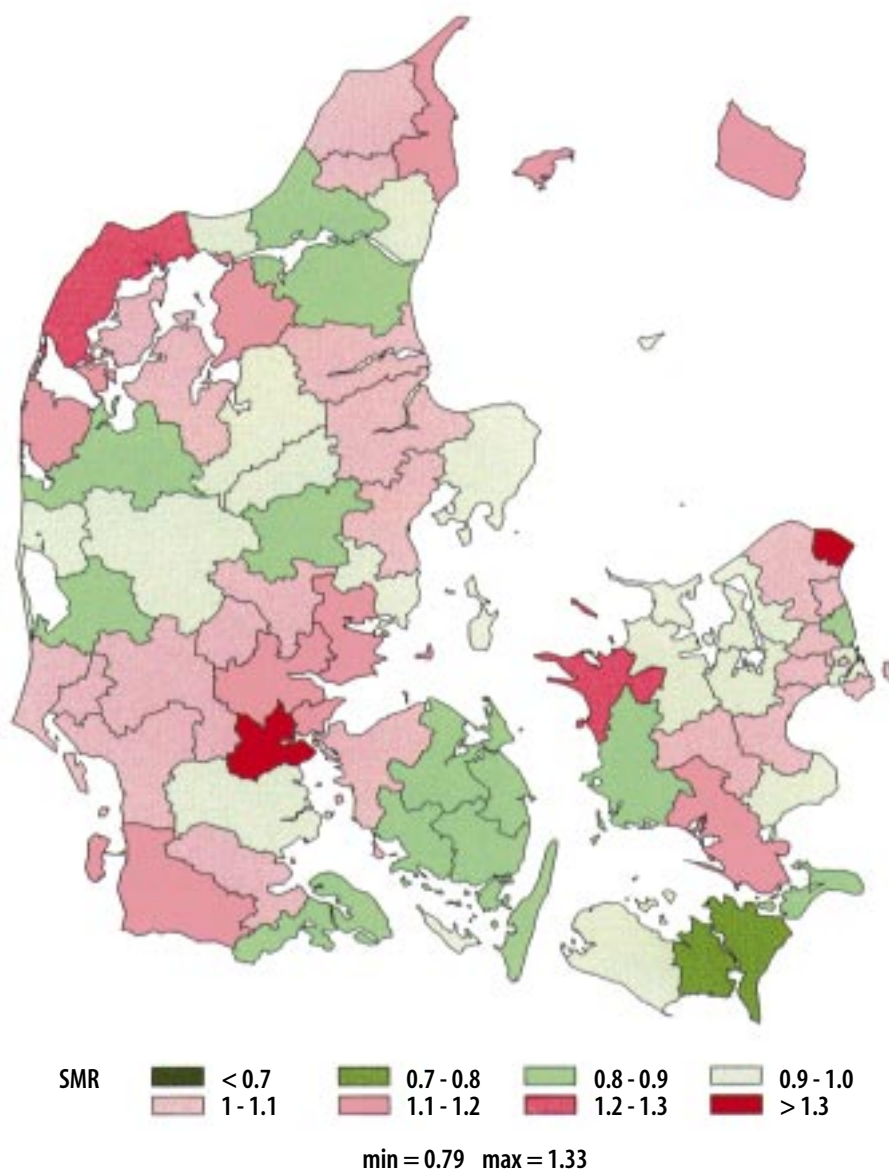
FIGUR 14

Alle indgreb på galdeveje – kvinder, 1984-1987

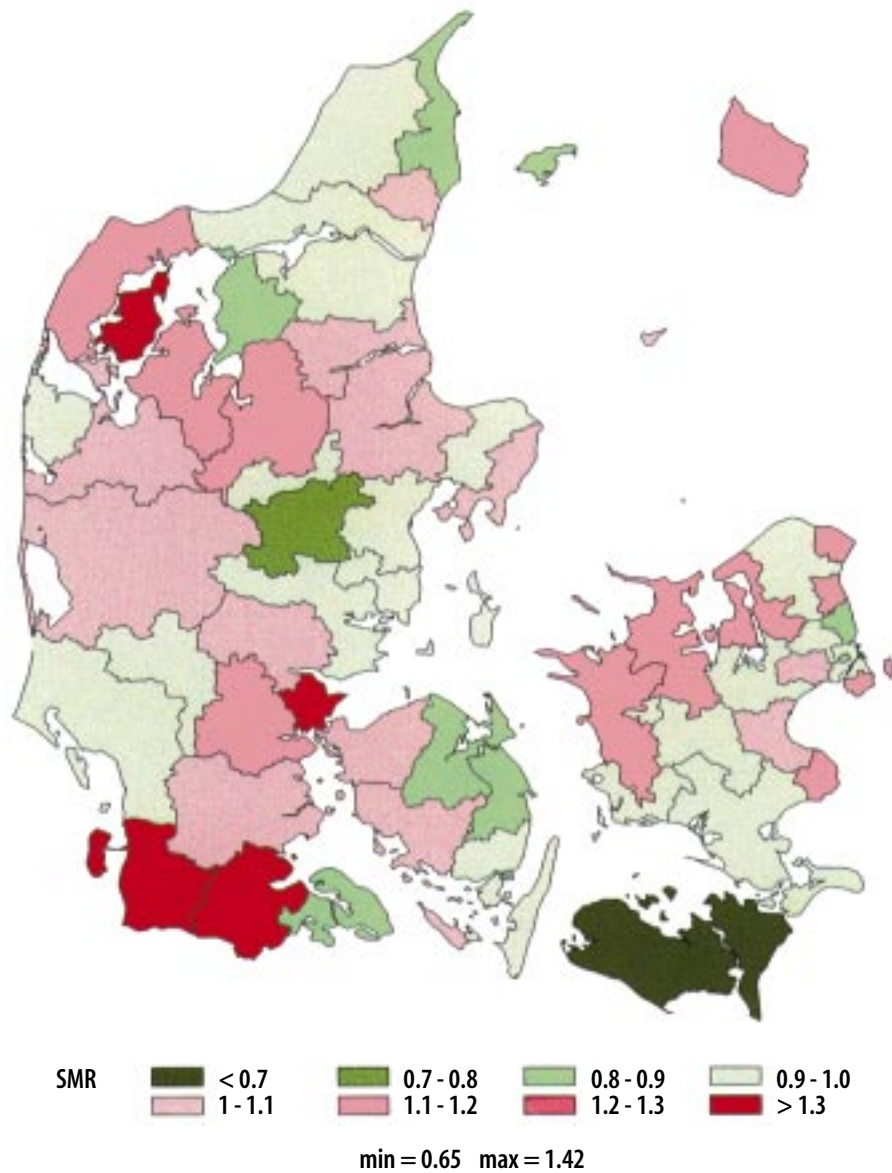


FIGUR 15

Alle indgreb på galdeveje – kvinder, 1988-1991

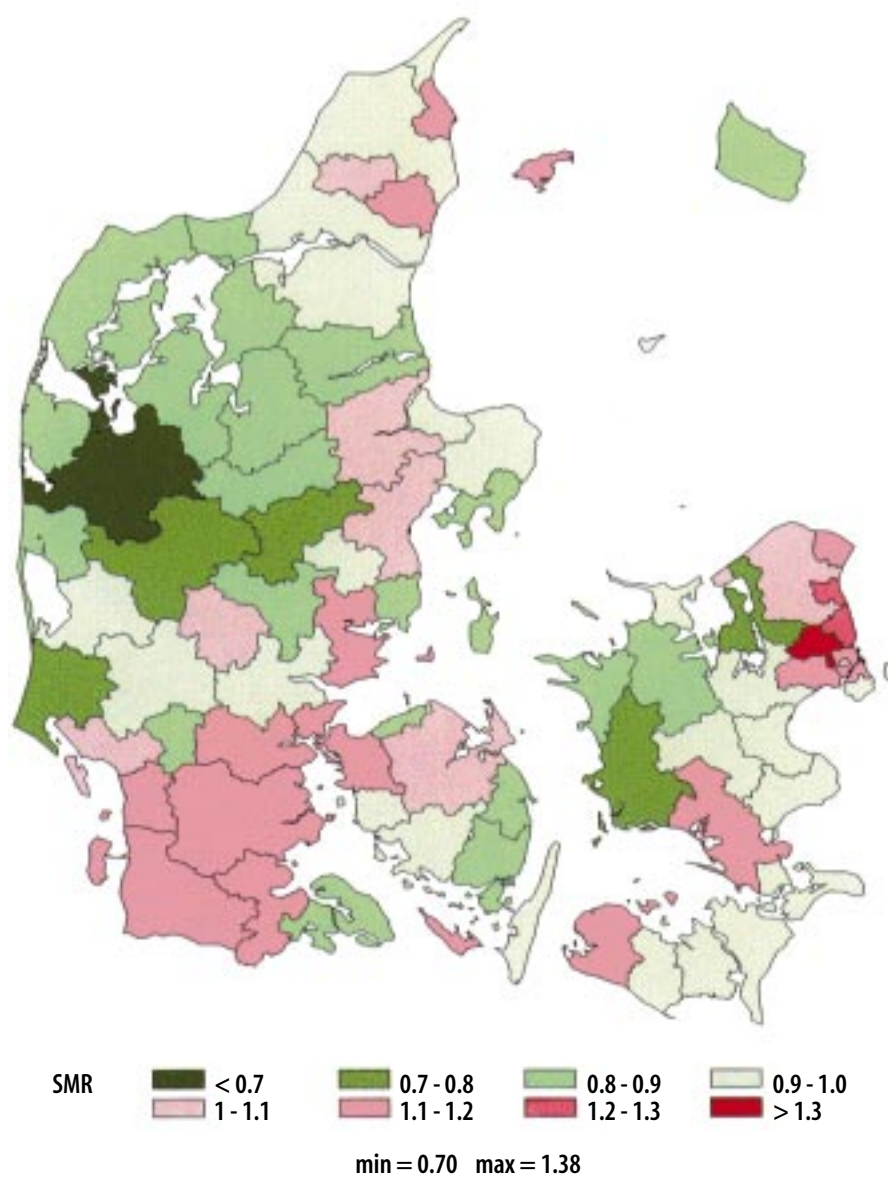


FIGUR 16
 Alle indgreb på galdeveje – kvinder, 1992-1995



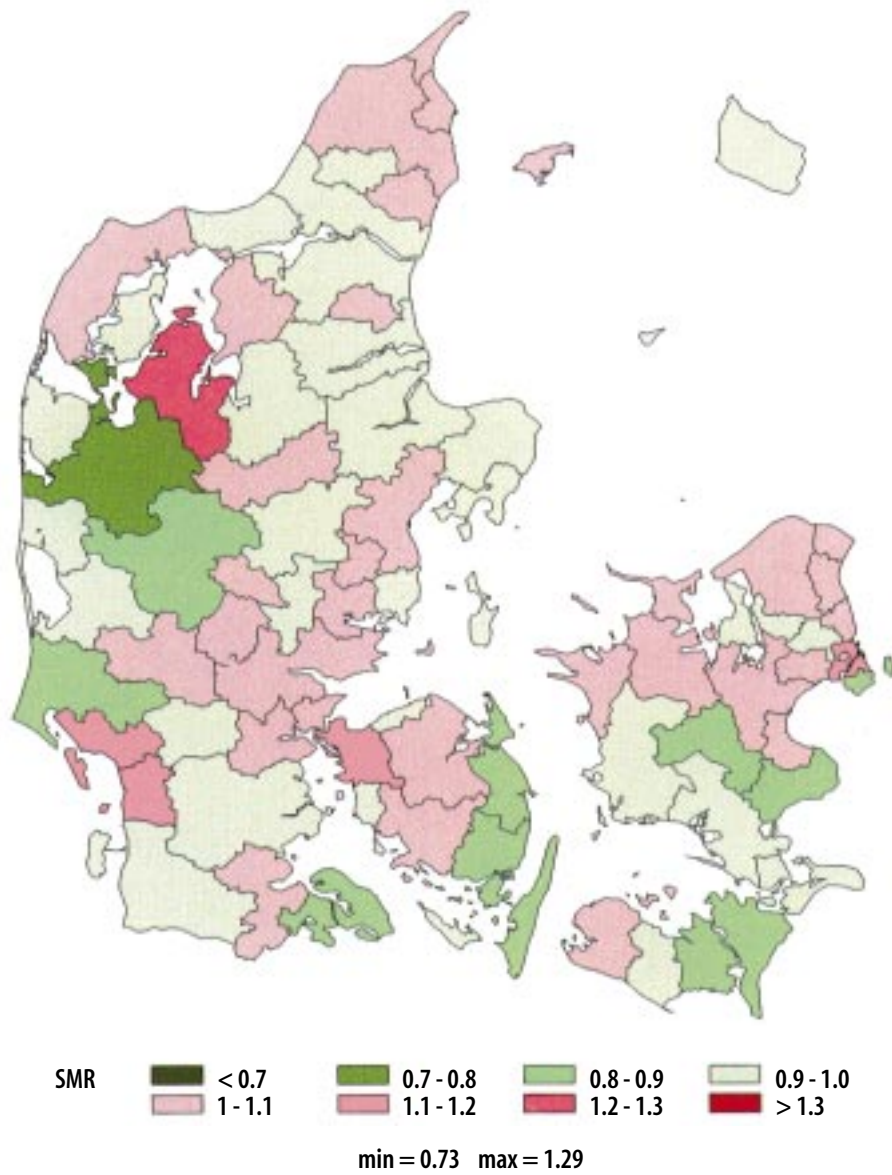
FIGUR 17

Alle indgreb på galdeveje – mænd, 1978-1983



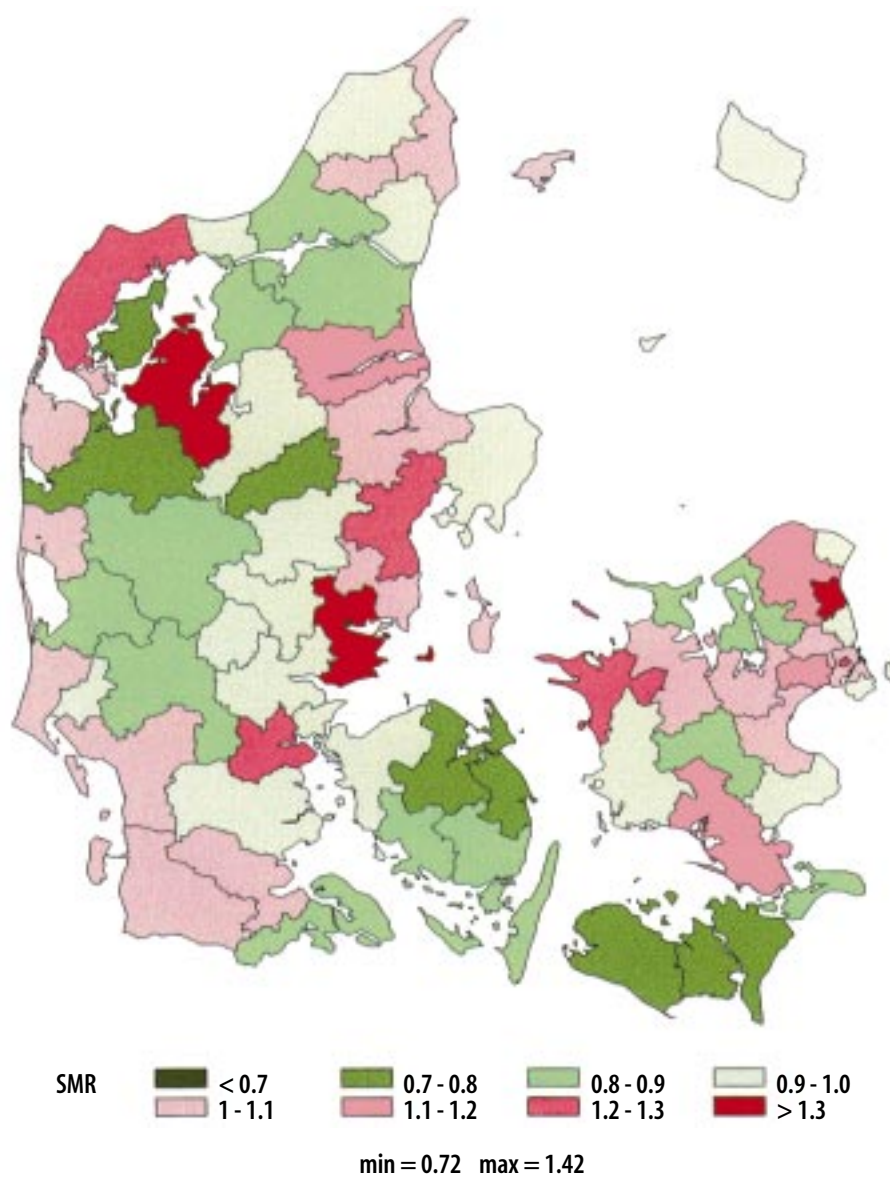
FIGUR 18

Alle indgreb på galdeveje – mænd, 1984-1987

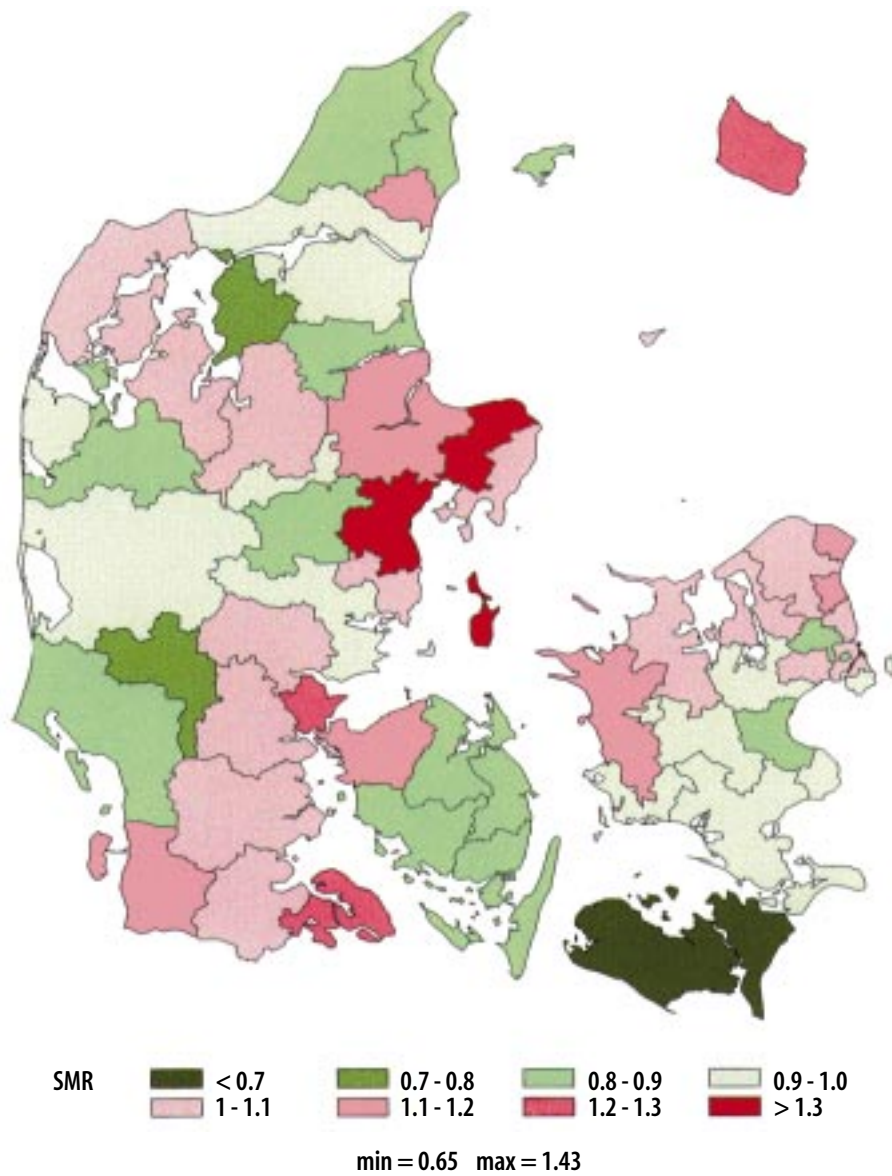


FIGUR 19

Alle indgreb på galdeveje – mænd, 1988-1991



FIGUR 20
 Alle indgreb på galdeveje – mænd, 1992-1995



Mortaliteten

30-dages mortalitetsraterne udviser et mindre fald i perioden 1978-95, hvis alle indgreb tages under ét (fig. 21). Kurverne udviser dog en del variation. Raterne er standardiseret for alder og køn. For nærmere at vurdere ændringerne i mortaliteten og tage højde for forskelle i anden sygelighed (co-morbiditet), blev de fire tidsperioder sammenlignet ved hjælp af en logistisk regressionsanalyse (tabel 4). Disse analyser viste en tendens til, at mortaliteten steg blandt de akut indlagte op gennem tiden, mens der i en enkelt periode (1988-91) sås et signifikant fald hos de elektivt indlagte. Der er ikke fundet international litteratur, som analyserer mortaliteten ved samtlige galdevejsindgreb.

TABEL 4

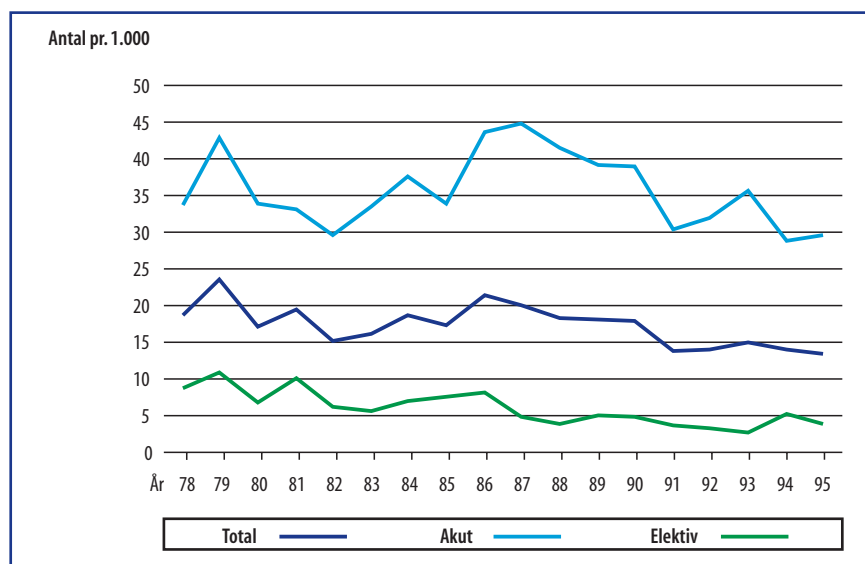
30-dages mortaliteten^a efter indgreb på galdeveje i relation til diagnose og tidsperiode i Danmark i 1978-95. Der medtages kun patientforløb med galdevejsdiagnoser og i analyserne (multipel logistisk regressionsanalyse) tages højde for alder, køn og co-morbiditet.

Periode	Alle indgreb på galdeveje		
	Elektiv indlæggelse	Akut indlæggelse	Total
	OR (95% c.I.)	OR (95% c.I.)	OR (95% c.I.)
1978-1983	1,00	1,00	1,00
1984-1987	0,92 (0,69-1,22)	1,22 (1,03-1,44)	1,11 (0,96-1,28)
1988-1991	0,68 (0,47-0,97)	1,25 (1,05-1,49)	1,08 (0,93-1,26)
1992-1995	0,75 (0,52-1,07)	1,18 (0,98-1,42)	1,04 (0,88-1,22)

a: Mortaliteten er målt fra indlæggelsesdatoen, idet selve operationsdatoen ikke er angivet i Landspatientregisteret.

FIGUR 21

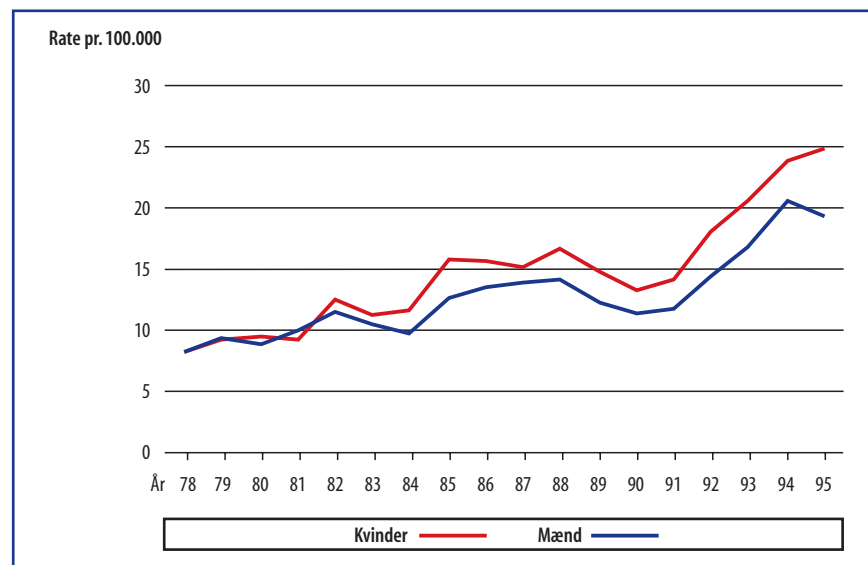
Mortalitetsrater standardiseret for køn og alder



Diagnostisk ERCP

De 12.262 indlæggelsesforløb svarer til, at 681 personer årligt får foretaget en diagnostisk ERCP, uden at den følges op af en behandling på galdevejene. Der er tale om en markant ændring i perioden på 300% blandt kvinder og 250% blandt mænd (fig 22). Stigningen er særlig udtalt efter indførelse af laparoskopiskolecystektomi.

FIGUR 22
ERCP



Fundet er i overensstemmelse med den internationale litteratur^{232, 698}. Da de fleste patientforløb med diagnostiske ERCP ikke fører til en galdediagnose, må stigningen være et udtryk for, at denne teknologi i større udstrækning end tidligere bliver anvendt til udredning af patienter mistænkt for galdevejssygdomme.

Konklusion

Det kan konkluderes, at det totale antal behandlingsforløb for galdevejsygdomme i Danmark faldt gennem 80'erne for derefter at stige efter indførelse af laparoskopiskolecystektomi. På grund af underrapporteringen af endoskopiske galdegangsbehandlinger (side 23), må det formodes, at stigningen efter 1991 er endnu mere udtalt, end det fremgår af kurverne. De regionale variationer, som er udtryk for forskelle i sygelighed, patientadfærd og manglende konsensus om undersøgelses- og behand-

lingsindikation, viser et moderat variationsmønster. Brugen af diagnostisk ERCP viste en jævn stigning i hele perioden med acceleration efter indførelse af laparoskopiskolecystektomi.

5. Behandling af patienter med ukomplicerede galdeblæresten

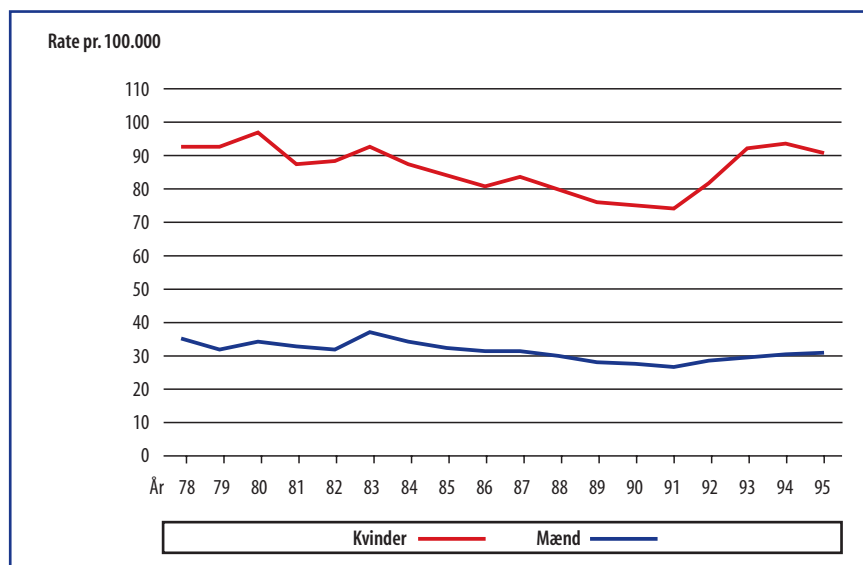
5.1 UDVIKLINGEN I DANMARK 1978-95

5.1.1 Hyppigheden af simpel kolecystektomi

Behandlingsraten for simpel kolecystektomi (inklusive patienter med akut kolecystitis) har gennemgået markante ændringer i perioden 1978-95 (figur 23). Efter en forholdsvis konstant operationsrate blandt kvinder i de første år sås et fald på 21% (3% årligt) fra 1984 til 1991 efterfulgt af en stigning på 27% (9% årligt) til 1994. Hos mænd sås tilsvarende et fald på 26% (3,7% årligt) fra 1984 til 1991 efterfulgt af en stigning på 18% (4,5% årligt) frem til 1995.

FIGUR 23

Simpel kolecystektomi – med galdevejsdiagnose

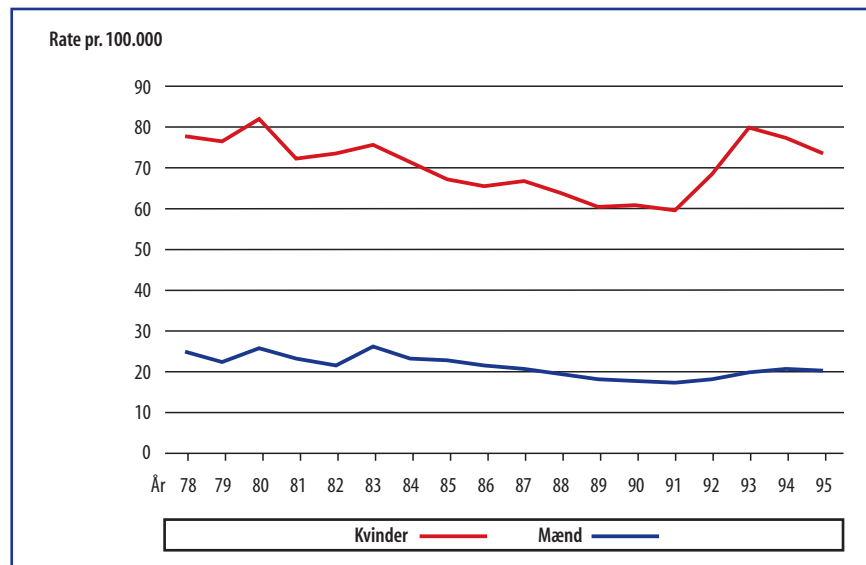


Behandlingsraterne for simpel elektiv kolecystektomi (fig 24) viser mere udtalte variationer, end når alle simple kolecystektomier betragtes under ét (fig 23), idet faldet for kvinder fra 1984 til 1991 var på 24% (3,4% årligt), og den efterfølgende stigning frem til 1994 på 44% (14,7%

årligt). Hos mænd sås tilsvarende et fald på 35% (5% årligt) fra 1984 til 1991 efterfulgt af en stigning på 21% (5,3% årligt) frem til 1995.

FIGUR 24

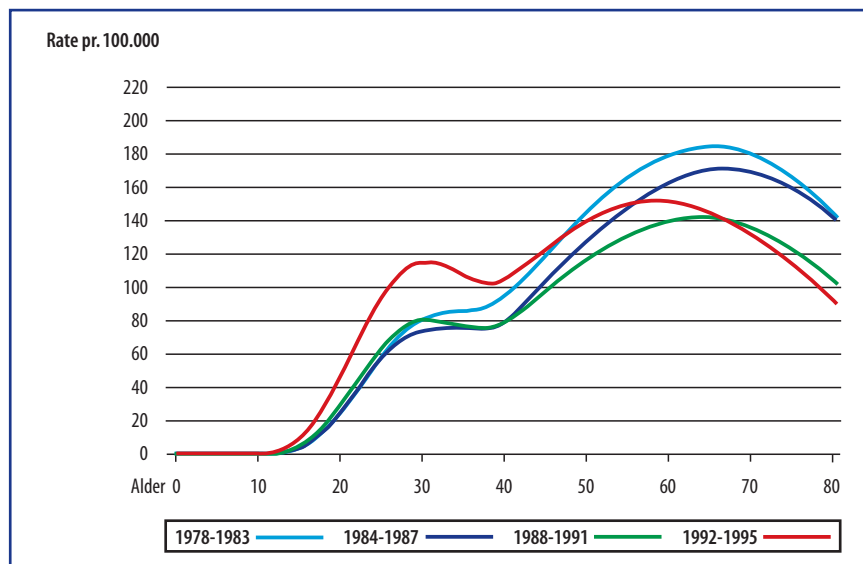
Simpel kolecystektomi – uden akut kolecystit – med galdevejsdiagnose



Kolecystektomiraten (inklusive operation for akut kolecystit) i forskellige aldersgrupper hos kvinder (fig 25) viser et fald gennem de tre første tidsperioder hos kvinder over 40 år afløst af en stigning i den sidste tidsperiode i aldersgruppen 40-70 år. I de unge aldersgrupper er det mest markante en kraftig stigning i tidsperioden efter indførelse af laparoskopisk kolecystektomi – stigningen er tæt på 50%. Der ses et knæk på alle kurver, idet kolecystektomiraten stiger frem til 30 års alderen, udviser et mindre fald frem til 40 års alderen for derefter atter at stige. Dette knæk er særlig udtalt i den sidste periode. Knækket på kurven er lige udtalt overalt i landet. For mændenes vedkommende ses intet knæk på alderskurven (fig 26), men en fortsat stigning med alderen. Variationen over de fire tidsperioder er den samme som for kvinder.

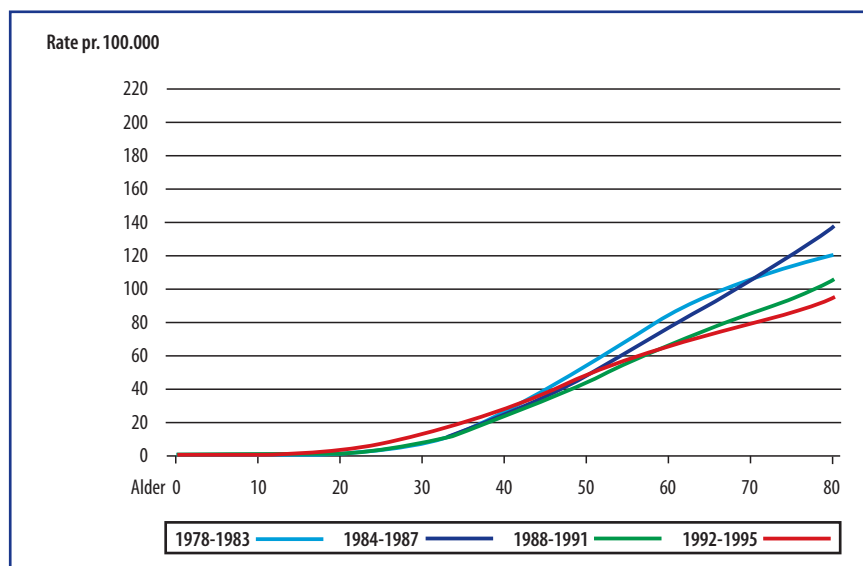
FIGUR 25

Simplet kolecystektomi – kvinder, med galdevejsdiagnose



FIGUR 26

Simplet kolecystektomi – mænd, med galdevejsdiagnose



Diskussion

Faldet i kolecystektomiraten i perioden 1983-91 er i overensstemmelse med de fleste observationer fra Europa og USA^{128, 186, 187, 417, 426, 510, 540, 605, 648}

bortset fra et enkelt studie⁷⁴⁵, som ikke viser nogen ændring. Faldet i kolecystektomiraten i perioden frem til introduktionen af den laparoskopiske kolecystektomi skyldes formentlig, at den traditionelle åbne kolecystektomi blev udfordret af flere nye teknologier som ESWL og galdesalte, ultralydvejledt drænage af galdeblæren ved akut kolecystitis samt percutan opløsning af galdesten. Desuden er der formentlig sket et mindre fald i forekomsten af galdesten (side 28).

Stigningen i kolecystektomiraten efter introduktion af laparoskopisk kolecystektomi følger det samme mønster som i udlandet. Ved en systematisk litteraturgennemgang er der identificeret seks opgørelser over kolecystektomirater, som dækker veldefinerede regioner (eventuelt hele lande), og hvor der benyttes en standardisering i forhold til befolkningsunderlag, alder og køn (tabel 5). Opgørelser fra enkelte hospitaler^{667, 682, 746} medtages ikke, da patientunderlaget kan ændre sig. For at sikre sammenlignelighed med de øvrige studier er kønnene samlet og samtlige kolecystektomier (uafhængig af eventuel samtidig galdegangskirurgi) medtaget i de danske tal i tabellen. Som det fremgår, er stigningen i den danske kolecystektomirate større end i Skotland og i et af de amerikanske studier, men også langt mindre end i to andre områder i USA. Andre studier^{149, 426} viser lige som i herværende studie, at stigningen i kolecystektomiraten er særlig udtalt blandt unge kvinder.

TABEL 5

Ændringer i kolecystektomiraten (per 1.000 personer) i forbindelse med indførelse af laparoskopisk kolecystektomi.

Forfatter	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	Stigning	Land
Legoretta ⁴³⁸				1,37	1,35	1,59 ^a	2,01	2,15			59,3%	USA
Cobb ¹⁴⁶	3,87							7,22			86,5%	USA ^{b,c}
Steiner ⁷⁴⁵	1,65	1,65	1,68	1,68	1,69	1,84 ^a	2,16	2,17			28,4%	USA
Escarce ²¹³		3,4	3,5	3,5	3,3	3,6 a	4,1	4,4	4,2		33,3%	USA; >64 år ^c
Cohen ¹⁴⁹					2,75	2,82 ^a	3,01	3,25	3,04		18,8%	USA
Lam ⁴²⁶	0,90	0,91	0,89	0,88	0,86	0,85 ^a	0,80	0,93	1,03		19,8%	Hele Skotland
Dette studie ^d	0,60	0,58	0,59	0,57	0,54	0,53	0,53 ^a	0,58	0,66	0,67	26,4%	Hele Danmark

Alle studier har mere end 900 kolecystektomier per år i gennemsnit. Den store forskel i kolecystektomiraterne mellem USA på den ene side og Skotland og Danmark på den anden skyldes til dels en højere galdestensprævalens i USA (side 10).

a: Angiver året for indførelse af laparoskopisk kolecystektomi

b: De eksakte tidsperioder er 01.07.84-30.06.85 og 01.07.91-30.06.92. Laparoskopisk kolecystektomi blev indført mellem de to perioder.

c: Kun patienter forsikret i Medi Care (sygesikringssystem). Det er således en variabel baggrundsbefolkning, hvor der teoretiske kan være sket en større patienttilgang i forbindelse med indførelsen af laparoskopisk kolecystektomi, hvilket kan give anledning til for høje estimater.

d: Omfatter alle kolecystektomier - inklusive patienter, som også behandles på galdegangene

En række amerikanske og australske arbejder angiver stigningen i antallet af kolecystektomier uden at tage hensyn til eventuelle ændringer i alderskønssammensætningen i baggrundsbefolkningen^{3, 206, 232, 554, 577, 658, 660}. Stigningerne varierer fra 28% til 39,6%, men da det må forventes, at befolkningen i de pågældende områder er blevet ældre, vil estimerne være lidt for høje. Ud over herværende studie og det skotske studie⁴²⁶ er der gennemført yderligere to nationale studier over ændringen i kolecystektomiraten. Kolecystektomiraterne er imidlertid ikke standardiserede, så de anførte stigninger på 24% fra Australien⁴⁸⁹ og 17% fra Canada⁴⁸⁹ må formodes at være lidt for høje.

Årsagen til stigningen i kolecystektomiraten efter indførelse af laparoskopisk kolecystektomi kendes ikke, men formodes at skyldes en lempelse af indikationen. I en enkelt artikel anføres, at en uformel rundspørge hos 19 gastroenterologer viste, at 17 havde lempet indikationerne for kolecystektomi⁵⁷⁸.

Det mindre toppunkt i kolecystektomiraten omkring de 30 år blandt kvinder er ikke tidligere beskrevet i litteraturen. Det kan skyldes galdesten dannet i forbindelse med graviditeten. Den hyppigt anvendte ultralydsscanning under graviditeter medfører muligvis, at asymptomatiske galdesten opdages tiltagende hyppigt hos gravide kvinder, idet det ofte er uundgåeligt at se galdeblæren i forbindelse med en ultralydundersøgelse af abdomen.

Konklusion

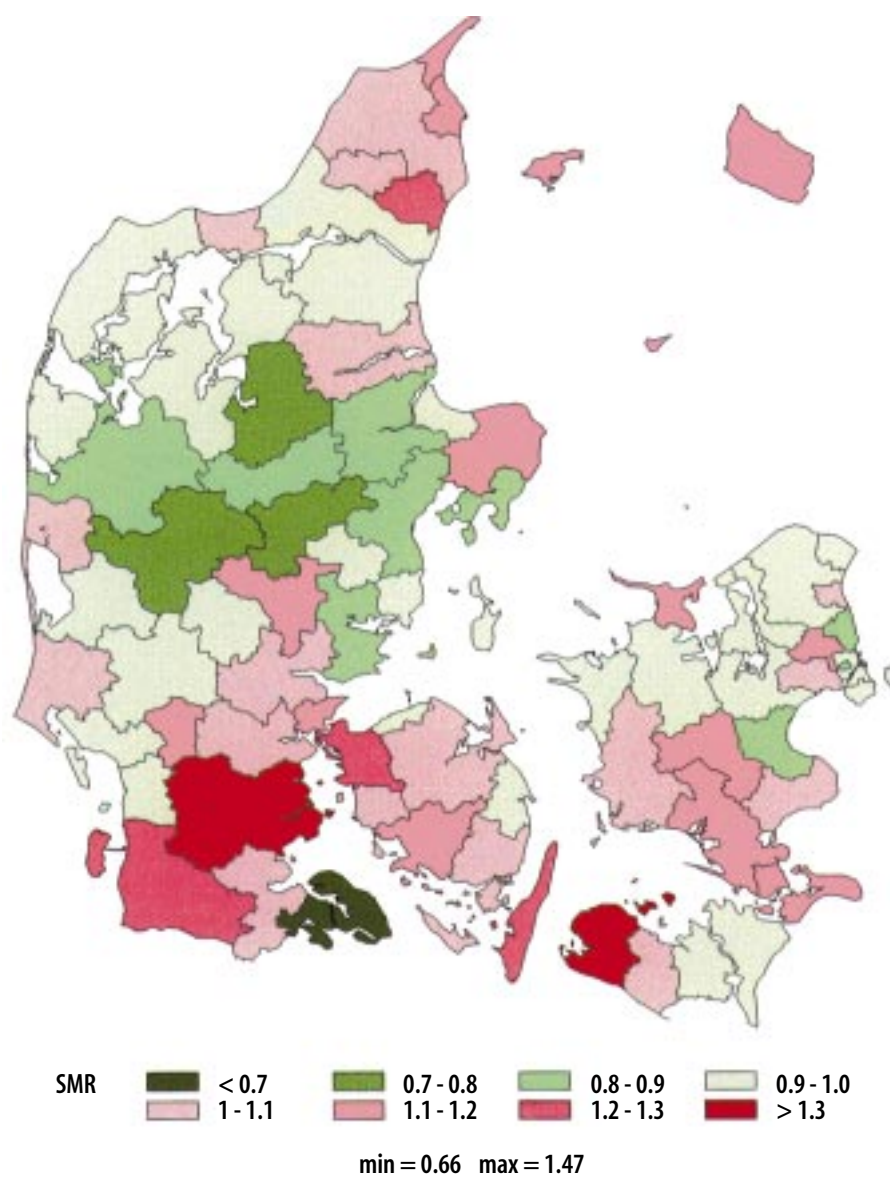
Der skete et fald i kolecystektomiraten gennem 80'erne både i Danmark og i udlandet. Efter introduktion af laparoskopisk kolecystektomi steg kolecystektomiraten markant. Stigningen i Danmark var større end i Skotland, Canada og Australien, men mindre end i visse områder af USA.

5.1.2 Regionale variationer i Danmark

Der ses moderate regionale variationer for simpel kolecystektomi (inklusive akut kolecystitis) i Danmark (fig 27-34). Hos kvinder ligger 10% af områderne signifikant lavere end gennemsnittet, mens 15% ligger signifikant højere. De tilsvarende tal for mænd er 3% og 6%. Der er en klar tendens til, at de regionale variationer er størst i den første og den sidste tidsperiode. Forskellen på området med den laveste og højeste kolecystektomirate hos kvinder i perioderne 1978-83, 1984-87, 1988-91 og 1992-95 er henholdsvis 2,2; 1,6; 1,8; 2,5, mens de tilsvarende tal for mænd er 2,1; 1,4; 1,7 og 2,1. I den sidste periode bliver der således kolecystektomeret mere end dobbelt så mange i ét område af Danmark som i et andet – efter der er taget højde for tilfældig variation og aldersforskelle.

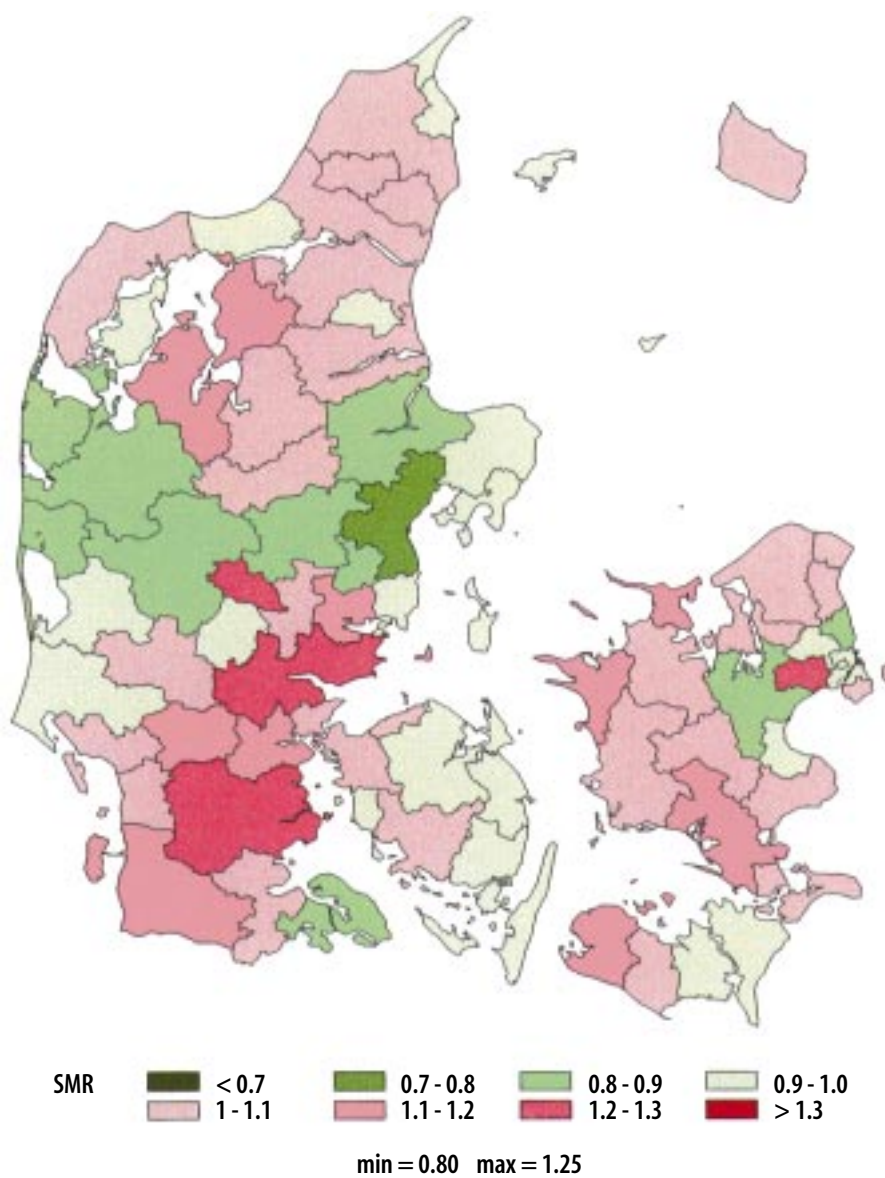
FIGUR 27

Simpel kolecystektomi – kvinder 1978-1983

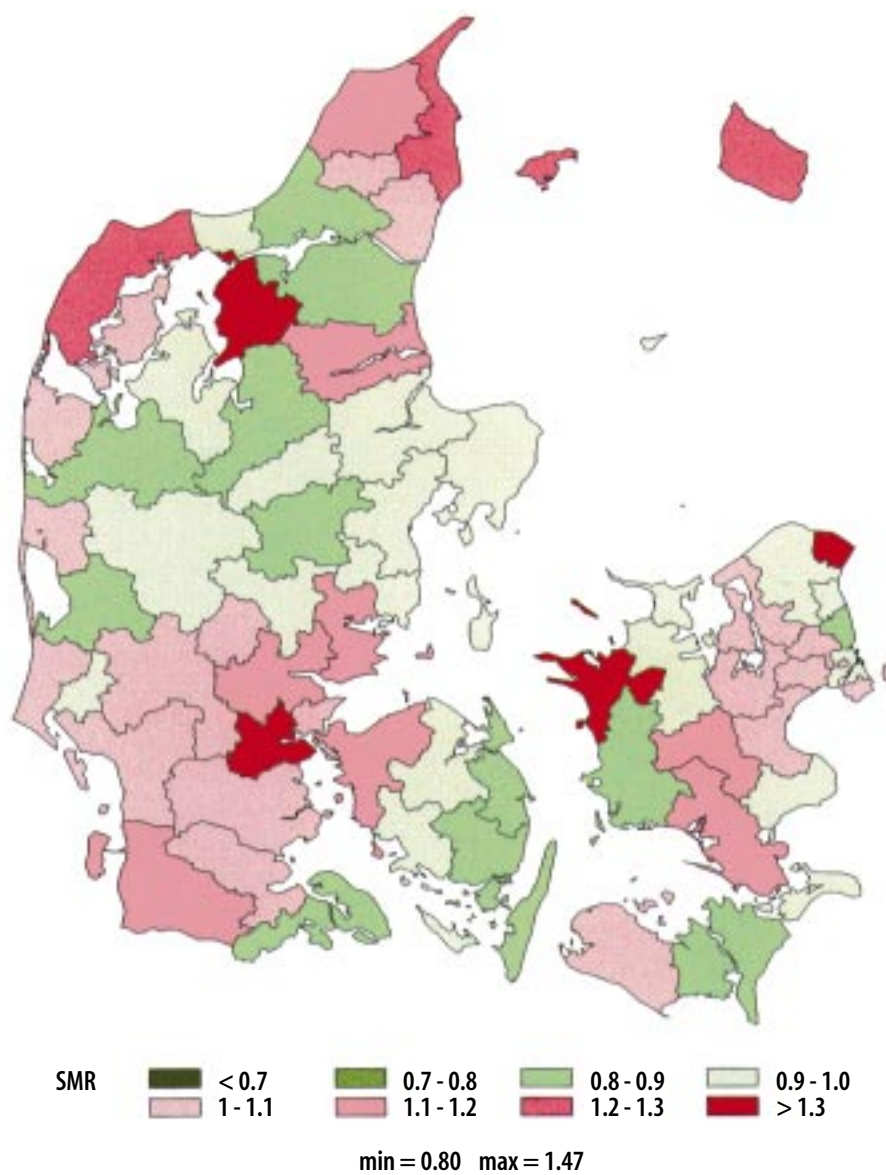


FIGUR 28

Simpel kolecystektomi – kvinder 1984-1987

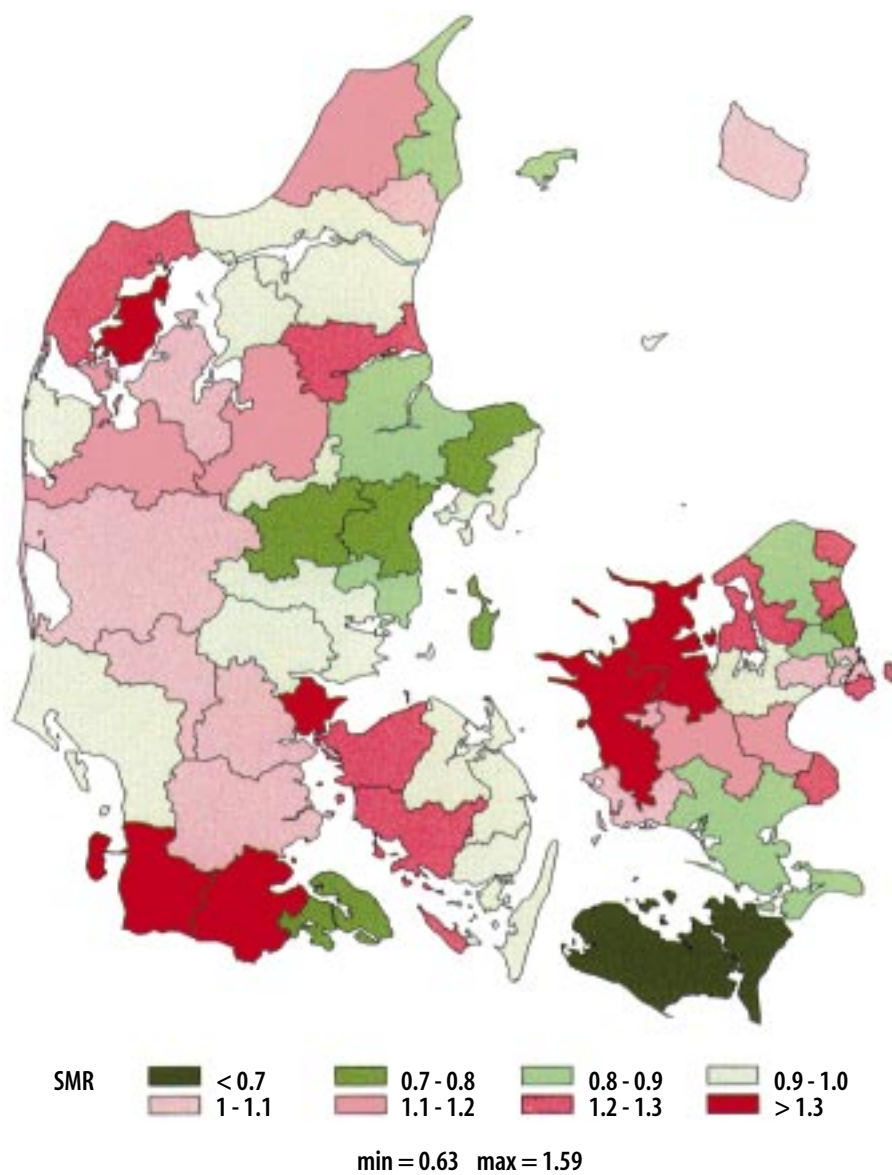


FIGUR 29
Simpel kolecystektomi – kvinder 1988-1991



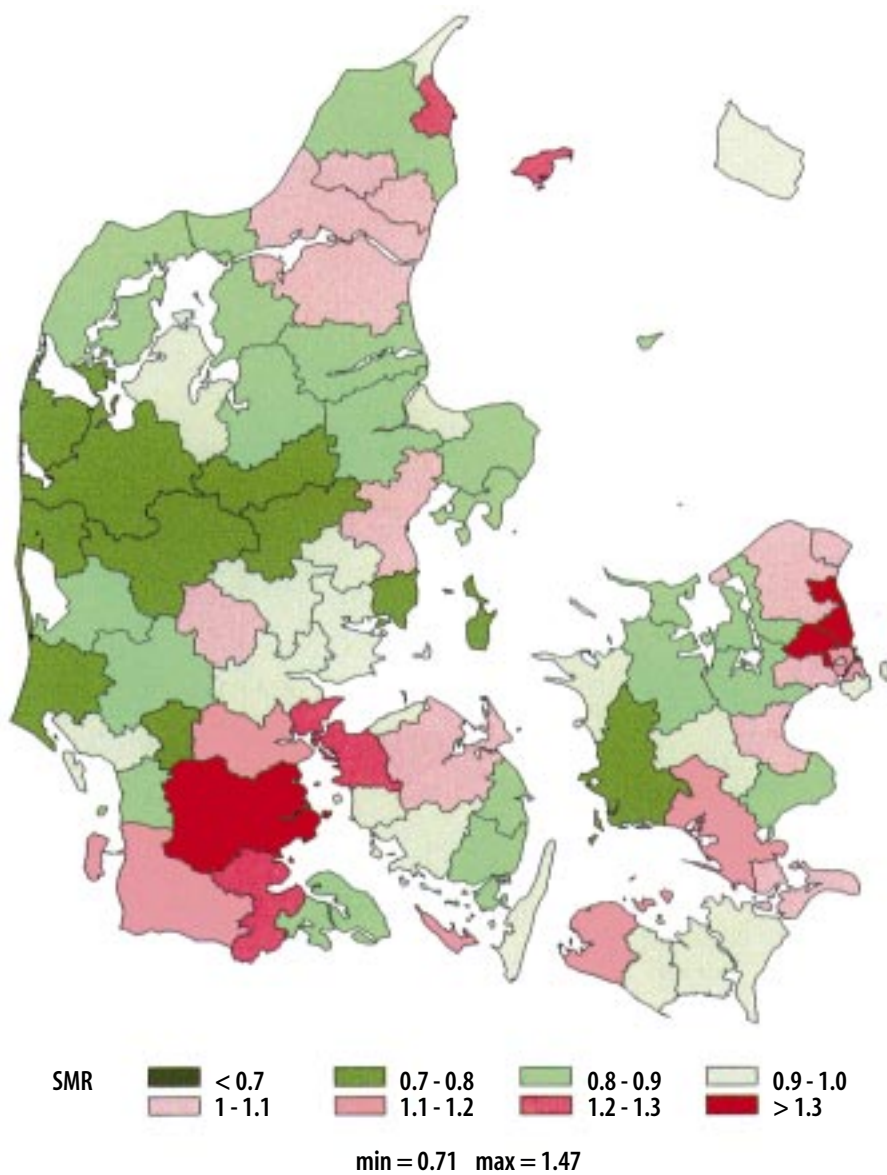
FIGUR 30

Simpel kolecystektomi – kvinder 1992-1995



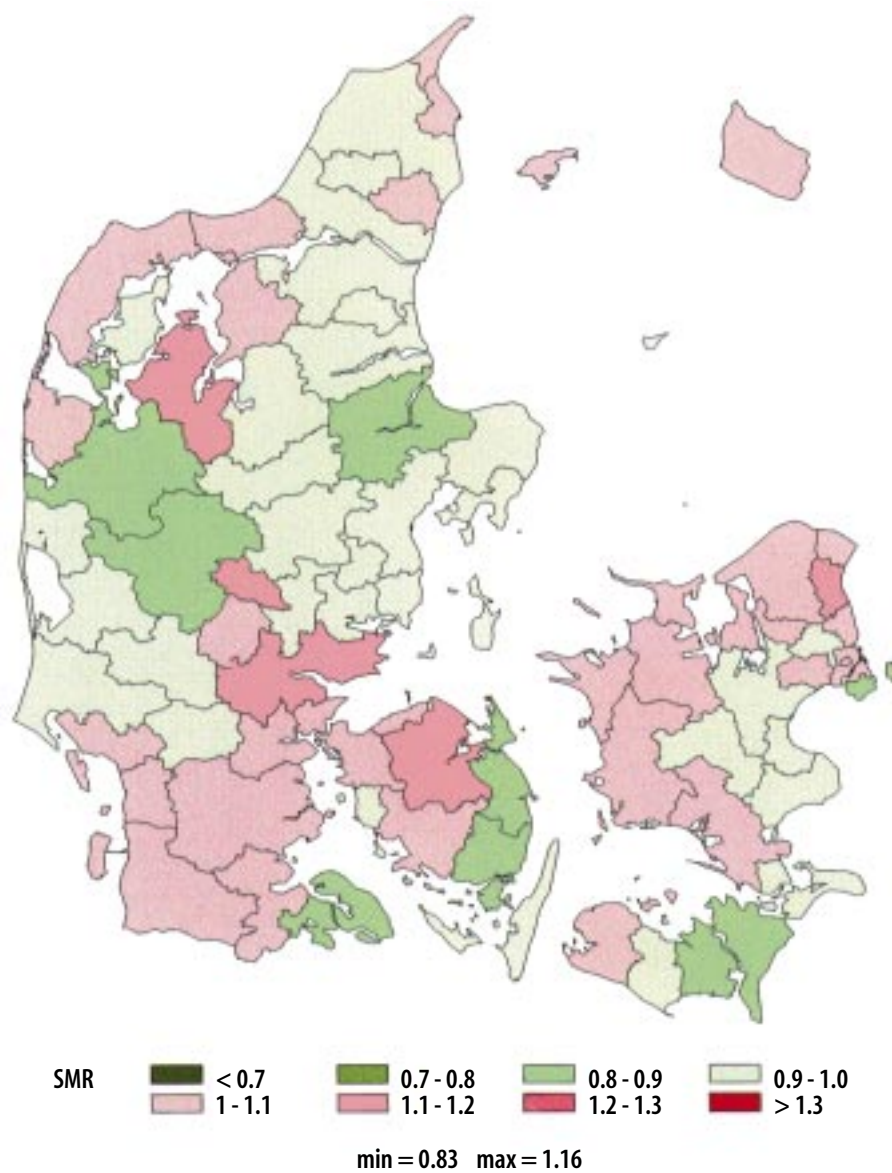
FIGUR 31

Simpel kolecystektomi – mænd 1978-1983



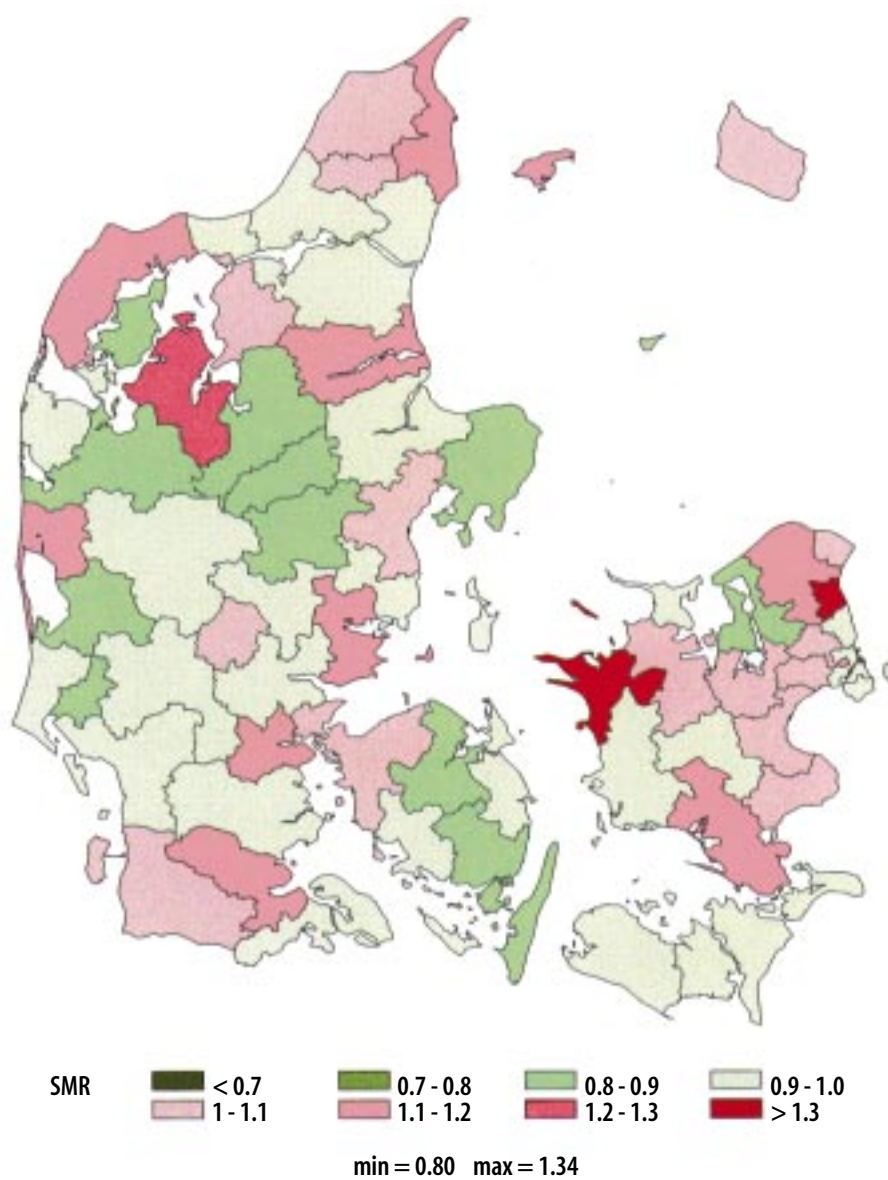
FIGUR 32

Simpel kolecystektomi – mænd 1984-1987



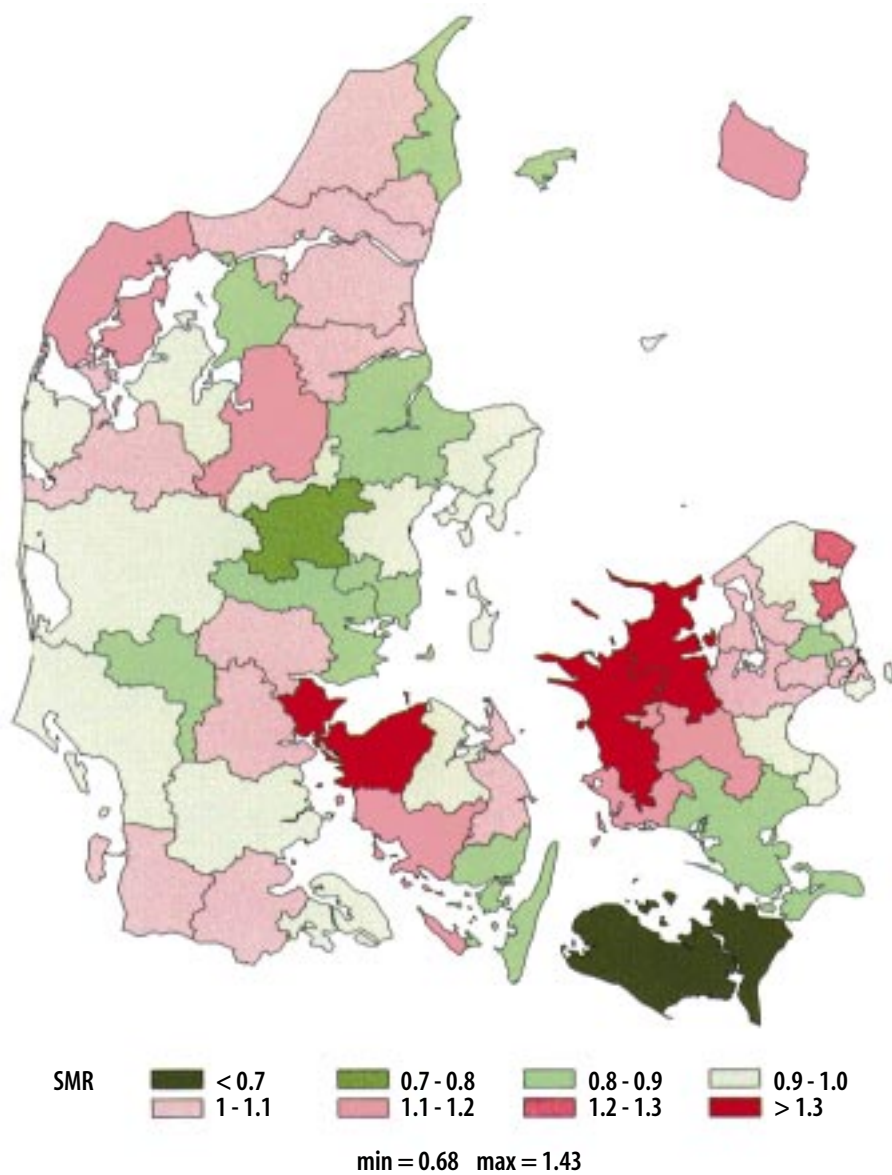
FIGUR 33

Simpel kolecystektomi – mænd 1988-1991



FIGUR 34

Simpel kolecystektomi – mænd 1992-1995



Diskussion

Regionale variationer er beskrevet i mange andre lande. De fleste arbejder stammer tilbage fra 60'erne og 70'erne^{239, 449, 507, 834}, men der er publiceret enkelte arbejder i nyere tid, som viser enten samme variation³⁹³ eller lidt større variation⁶¹⁰ end i Danmark. En nordisk rapport⁴⁷⁸ viser regionale variationer i kolecystektomirater i de øvrige nordiske lande svarende til de danske. Variationen kan være udtryk for forskellig forekomst af galdesten i forskellige regioner, hvilket næppe er tilfældet i Danmark³⁶⁷. Herhjemme er der snarere tale om forskelle i patientadfærd eller en forskellig opfattelse af indikationer for diagnostik og behandling.

5.2 SYMPTOMER PÅ STEN I GALDEBLÆREN

Der er international konsensus (side 32) om, at patienter først skal behandles for sten i galdeblæren, når de har symptomer. Da 30-40% af befolkningen har symptomer fra maven³⁸², og da op til 20-30% har sten i galdeblæren³⁷⁰, vil et tilfældigt sammenfald ofte ses. Udfordringen for klinikerne er at finde ud af, hvilke symptomer der skyldes galdesten, og hvilke der ikke gør det⁴⁵. Dette område har været genstand for stor uenighed gennem tiden fra det ene yderpunkt, at alle galdesten giver symptomer "blot patienten udspørges grundigt nok"^{79,496} til det andet yderpunkt, at sten først giver symptomer, når komplikationer er indtrådt².

I et forsøg på at nå frem til hvilke symptomer, der skyldes sten i galdeblæren og dermed hvilke symptomer, som skal inddrages i indikation for kolecystektomi, er der foretaget en grundig litteraturgennemgang vedrørende artikler, der omhandler:

- ❖ *Beskrivelse af galdestenssymptomer i ukontrollerede kliniske serier*
- ❖ *Sammenligning af symptomer hos personer med og uden galdesten:*
 - *i befolkninger som screenes for galdesten*
 - *blandt patienter, som undersøges på grund af mistanke om galdesten*
- ❖ *Forekomst af og prediktorer for fortsatte symptomer efter fjernelse af galdesten*

Bortset fra artikler vedrørende beskrivelse af galdestenssymptomer i ukontrollerede serier, er det tilstræbt at identificere samtlige artikler (se dog bilag 3), der opfylder følgende krav: a) screeningsundersøgelserne skal være på mindst 100 personer og repræsentere velafgrænsede befolkningsgrupper; b) serierne over patienter, som undersøges for galdesten, skal være konsekutive i veldefinerede tidsperioder og på mindst 100 patienter; og c) endelig skal artiklerne, som belyser fortsatte smerter efter

kolecystektomi, omfatte konsekutive serier i veldefinerede tidsperioder på mindst 50 patienter.

Beskrivelse af galdestenssymptomer i ukontrollerede kliniske serier

Der er ikke forsøgt en systematisk litteraturgennemgang af denne kategori, da den ikke vil kunne belyse, hvilke smerter der er specifikke for sten i galdeblæren. Imidlertid indeholder nogle af de ældre arbejder ret detaljerede symptombeskrivelser hos patienter med galdesten, symptomer som det kan være fordelagtigt at sammenligne med fund fra nyere kontrollerede serier. De traditionelle galdestenssmerter beskrives som meget voldsomme – sammenlignelige med smerter ved fødsler^{249, 295}. Smerterne starter enten pludseligt eller når et maximum i løbet af 10-60 minutter, hvorefter de er konstant til stede i flere timer for derefter langsomt at svinde bort. Smerten er placeret i toppen af maven eller øverst i højre side af abdomen ofte udstrålende til ryg og/eller højre skulder/skulderblad. Typisk er der uger til år mellem anfaldene. Sammenlignet med nyrestenspatienter, er galdestenspatienternes smerter mere konstante²⁴⁹. Sammenlignet med patienter med abdominalsmerter af andre årsager, kommer smerteanfald hos galdestenspatienter hyppigst om natten med en tendens til, at de fleste anfald kommer på samme tidspunkt af døgnet⁶⁴³.

Sammenligning af symptomer hos personer med og uden galdesten

Blandt 16 *screeningsstudier*, viste syv en signifikant sammenhæng mellem galdestenslignende smerter eller smerter i øvre abdomen og forekomsten af sten i galdeblæren. Tolv af studierne vurderede også eventuelle sammenhænge mellem dyspepsi og galdesten, hvilket blev fundet i to studier. Studierne er opsummeret i bilag 3 (tabel 1).

Der blev identificeret syv studier, hvor *patienter henvist til en klinisk afdeling* eller en røntgenafdeling blev udspurgt om symptomer, inden undersøgelsen for galdesten fandt sted. De fleste serier viste, at patienter, som har galdesten, oftere har øvre abdominalsmerter end de som ikke har galdesten, hvorimod kun et studie ud af seks viste sammenhæng mellem dyspepsi og galdesten. Studierne er opsummeret i bilag 3 (tabel 2).

Forekomst af persisterende symptomer hos patienter efter kolecystektomi

Hvis et symptom persisterer efter en kolecystektomi, kan det betyde, at det ikke var galdestenen eller galdeblæren, som gav anledning til symptomerne. Omvendt kan det, at symptomer forsvinder efter en kolecystektomi, ikke nødvendigvis tages som indtægt for, at symptomer skyldtes

galdesten/galdeblæren. Der må regnes med dels en placeboeffekt, dels at abdominalsymptomer ikke er konstant til stede hos det enkelte individ men forekommer med meget stor variation over tid³⁸². I en opgørelse over 19 kliniske serier varierer forekomsten af persisterende symptomer fra 6% til 41% (gennemsnitlig 22%); dog kun fra 3% til 17% (gennemsnitlig 9%), hvis det er et krav at symptomerne mindst skal være af samme styrke og hyppighed som før operationen. De eneste prediktorer for persisterende smerter er dyspepsi sammen med smerter^{70, 468}, atypiske smerter sammen med typiske smerter⁴⁰⁹, langvarig smerteanamnese^{70, 742} samt psykisk sårbarhed eller psykisk sygdom^{376, 468}. Studierne er opsummeret i bilag 3 (tabel 3).

Diskussion

Nogle af ovenstående arbejder er samlet i en metaanalyse⁴¹⁴, som konkluderer, at der forekommer en vis sammenhæng mellem galdesten og kraftige øvre abdominalsmerter. Imidlertid er ingen af de anførte undersøgelser ideelle, hvad angår identifikation af symptomer specifikke for sten i galdeblæren, så det er svært at foretage en entydig konklusion. Screeningsstudierne er øjebliksbilleder af normalbefolkningen, hvor der ikke forventes en høj forekomst af sygdom. Disse undersøgelser afspejler derfor ikke den kliniske hverdag. Studier af patientgrupper, som henvises til en klinisk afdeling eller til en røntgenafdeling, er muligvis også utilstrækkelige til at belyse symptomer ved galdesten, idet patienterne allerede er selekterede ud fra symptomer, som tyder på galdesygdom. De kliniske serier om persisterende smerter kan til en vis grad vise hvilke symptomer, der ikke var associeret til galdesten ved at fokusere på, hvilke symptommønstre der hyppigst gav anledning til persisterende smerter. Imidlertid udviser abdominalsymptomer stor spontan variation³⁸², så fundene er ikke entydige. Et bedre svar kunne opnås, hvis en gruppe patienter med galdesten og øvre abdominalsmerter blev randomiseret til kolecystektomi eller ingen behandling. En sådan undersøgelse er gennemført⁷²¹, men den var forbundet med store problemer i form af mange eksklusioner (63%) og mange tilbagetrækninger efter randomiseringen (12-24%). Der er endnu ikke publiceret resultater fra undersøgelsen.

Når videnskabelige undersøgelser ikke kan give entydige svar, er der tradition for at afgrænse området ved konsensuskonferencer. Ved sådanne er galdestenssmerter defineret som "en relativ kraftig, anfaldsvis smerte, som er placeret i epigastriet eller i øvre højre kvadrant, som varer 1-5 timer, og som ofte vækker patienten om natten"⁴⁵. Selv om herværende lit-

teraturgennemgang har påvist signifikante sammenhænge mellem dette symptom mønster og forekomsten af galdesten, skal det dog bruges i den kliniske hverdag med det forbehold, at disse smerter også ses hos personer uden galdesten. I de danske kohorteundersøgelser havde 2,7% af befolkningen anfald af kraftige smerter af timers varighed i epigastriet eller øvre højre kvadrant uafhængigt af forekomsten af galdesten^{368, 371}. Et italiensk studie⁵³ viste, at 5% af mændene og 8% af kvinderne i den italienske befolkning har “galdestenssmerter” uden galdesten. Galdestenssmerter bliver defineret som “smerteanfald i epigastriet eller øvre højre kvadrant inden for de sidste fem år. Smerterne skal vare mere end en halv time og må ikke lattes ved afføring/flatus”.

Konklusioner

- ❖ *Timelange anfald af kraftige smerter fra øvre abdomen (toppen af maven eller øvre højre kvadrant) kan være associeret til galdesten. Smerten starter relativt abrupt og kan være forbundet med udstråling til ryg. Dette svarer nogenlunde til de symptomer, som blev beskrevet i den tidlige litteratur. Disse symptomer er forholdsvis sjældne. Symptomerne forekommer imidlertid også hos personer uden galdesten, så det er ikke muligt at opsætte en knivskarp grænse for, hvornår disse symptomer skyldes galdesten, og hvornår de ikke gør.*
- ❖ *Andre abdominalsmerter skyldes næppe galdesten.*
- ❖ *Dyspeptiske gener skyldes ikke galdesten (se dog side 85).*

5.3 BEHANDLINGSINDIKATION

Smerter er hovedindikationen for at behandle sten i galdeblæren. Ovenstående gennemgang af de problemer, der er forbundet med at identificere symptomer specifikke for sten i galdeblæren, gør det forståeligt, at indikationen for behandling af patienter med galdesten altid har været et debatteret emne. Kolecystektomiens initiator Langenbuch skal have sagt: “Min mening er, at kolecystektomi skal benyttes i de tilfælde, hvor både patient og læge har nået grænsen for deres tålmodighed”.

De regionale variationer i kolecystektomirater, som er dokumenteret i herværende rapport, er blandt andet et udtryk for, at sammenhænge mellem galdesten og symptomer fortolkes forskelligt, idet den enkelte læge og patient har forskellige meninger om, hvornår et symptom skyldes galdesten – og de har måske også forskellig tålmodighed. Indikationsforskellene kan desuden belyses både i et historisk og i et internationalt lys:

- ❖ *Historisk har der været tale om en ændret behandlingsaktivitet. Et dansk autopsi-studie viser, at andelen af de, der var blevet opereret for deres galdestenssygdom steg fra 2-3% i 1920 til 40% i 1985⁷⁷².*
- ❖ *En systematisk litteraturgennemgang af screeningsundersøgelser af befolknings-grupper, hvor kolecystektomiraten blandt personer med galdestenssygdommen (både personer med galdesten og kolecystektomerede) estimeres, viser, at raterne varierer blandt mænd fra 5-36% og blandt kvinder fra 5-55%. Det vil sige, at i nogle lande (Norge) er det kun 5% af dem, som har galdesten, der er opereret, mens det i andre lande (USA, Italien, Sverige) er over halvdelen. Desuden bliver kvinder langt hyppigere end mænd behandlet for deres galdesten. Disse udtalte variationer kan næppe alene forklares ud fra forskelle i symptomer, men må tilskrives forskellige holdninger – hos både patient og læge – til, hvornår der er indikation for under-søgelse og behandling af patienter med galdesten. En samlet opgørelse af disse studier fremgår af bilag 3 (tabel 4).*

Konsensus

Der er gjort en række forsøg på at nå til konsensus om indikationen for kolecystektomi. En model med to konsensuspaneler – et bestående af ni kirurger og et bestående af forskellige specialister (kirurger, medicinske gastroenterologer, intern medicinere, almen medicinere og radiologer) blev udviklet i USA⁷²⁰ og senere afprøvet i Israel^{242, 243, 244} og England⁶⁹⁹. Ud fra tilgængelig litteratur blev der udarbejdet en række patienthistorier vedrørende galdestenssygdommen. Hvert medlem af panelerne skulle først vurdere hver patienthistorie selv og derefter i panelet forsøge at nå til enighed om en behandlingsindikation. Generelt var det kirurgiske panel mere tilbøjelig til at finde indikation for kolecystektomi end det blandede panel. I op mod halvdelen af patienthistorierne kunne der ikke opnås enighed internt i panelerne⁶⁹⁹. Der var dog generel enighed om, at personer med asymptomatiske galdesten eller vage symptomer ikke skulle kolecystekto-meres. Derimod skulle personer med sten i galdeblæren og et eller flere anfald af galdestenssmerter tilbydes kolecystektomi. Indikationen for kolecystektomi faldt med øget forekomst af andre sygdomme hos patienten³⁷⁷. Disse anbefalinger stemmer godt overens med de internationale rekom-mandationer^{44, 45, 46}. Dette er en betydelig opstramning i forhold til tidligere, hvor konsensuspaneler udviste stor enighed om at tilbyde patienter med galdesten og dyspepsi (uden smerter) operation⁸⁰⁵.

Audit

Kun et enkelt studie⁷⁰⁰ har undersøgt, hvorvidt indikationerne for kolecystektomi, opnået i ovennævnte konsensus, overholdes i hverdagen. Der blev udtrukket oplysninger fra journaler på 252 patienter, som var blevet kolecystektomeret, og oplysningerne blev sammenholdt med ovennævnte panel-konsensus⁶⁹⁹. Panelet bestående af forskellige specialister ville have vurderet, at 41% af operationerne var indicerede, mens 30% ikke var det. De tilsvarende tal for det kirurgske panel ville have været 52% og 2%. I resten af tilfældene (henholdsvis 29% og 46%) ville det ikke have været muligt at opnå konsensus. Det var ikke muligt at finde publikationer om audit vedrørende galdestensbehandling i Danmark.

Selv om der opnås konsensus om indikationer for kolecystektomi, kan de være svære at overholde i hverdagen. Et studie viste, at indførelse af et computerprogram, som indeholdt rekommandationer for kolecystektomi, og som blev benyttet i forbindelse med, at en operationsindikation blev stillet, gjorde, at rekommandationerne for kolecystektomi blev fulgt langt hyppigere end før¹⁰².

Diskussion

I modsætning til en medicinsk behandling, hvor effekten af et præparat kan afprøves og efterfølgende stoppes, hvis det ikke virker, så kan en kolecystektomi ikke fortrydes. Der er således fundet grund til at advare mod den såkaldte "diagnostiske kolecystektomi", hvor galdeblæren fjernes for at se, om det var den, der afstedkom symptomerne⁷³⁰. Hvis en patient har symptomer, skal patienten i samråd med lægen tage stilling til, hvornår disse symptomer er så generende, at der bør tilbydes behandling. Selv om det vurderes, at et symptom er associeret til galdesten, er der ikke nødvendigvis indikation for behandling. Dette afhænger af en række ting, såsom patientens ønsker, frygt for nye anfald etc. Desuden spiller patientens samlede sygelighed en rolle. Observation af en patient efter de første smerteanfald synes forsvarligt, da spontanforløbet af sten i galdeblæren er forholdsvis fredeligt (side 29).

Konklusion

- ❖ *På trods af forsøg på international konsensus hersker der en del uenighed om indikation for kolecystektomi.*
- ❖ *Der er diskrepans mellem de indikationer, der opsættes for kolecystektomi i konsensuspaneler eller internationale rekommandationer og de indikationer, der anvendes i den kliniske hverdag.*

- ❖ *Tilbud om kolecystektomi bør begrænses til patienter med de smerter, som der er fundet konsensus om skyldes sten i galdeblæren (side 63).*
- ❖ *Den store andel af patienter med persisterende smerter, audit-undersøgelser og de påviste stigninger i kolecystektomiraterne, tyder på, at for mange personer tilbydes kolecystektomi.*

5.4 BEHANDLINGSMETODER

De teknologier, som benyttes til at behandle patienter med symptomgivende galdesten, er kolecystektomi, kolecystolithotomi eller stenopløsning (ESWL/galdesalte). Det primære behandlingsmål er symptomfrihed, mens det sekundære behandlingsmål er fjernelse af galdestenene. Behandlingen skal helst ikke føre til komplikationer eller mortalitet, der skal være få postoperative smerter, indlæggelsesvarigheden og rekonvalescensen skal være kort og det kosmetiske resultat tilfredsstillende. I det følgende gennemgås de enkelte behandlinger i relation til ovenstående mål.

5.4.1 Kolecystektomi

Fjernelse af galdeblæren kan foregå ved traditionel åben kolecystektomi, kolecystektomi ved minilaparotomi og laparoskopisk kolecystektomi.

Symptomfrihed

Blandt de randomiserede undersøgelser mellem de forskellige adgangsformer til kolecystektomi (bilag 3) beskæftiger kun et studie sig med persisterende smerter⁵⁰⁵. Det viser ingen forskel mellem kolecystektomi ved minilaparotomi og laparoskopisk kolecystektomi efter 6-12 måneder hvad angår forekomst af persisterende smerter, hyppigheden og typen af smerter eller lægekonsultation på grund af smerter.

I de kliniske serier (tabel 3 i bilag 3) ses persisterende smerter efter kolecystektomi hos 7-41% (gennemsnitlig 22%) efter traditionel åben kolecystektomi og hos 6-37% (gennemsnitlig 21%) efter laparoskopisk kolecystektomi. Medtages kun patienter, som har smerter i samme eller værre grad sammenlignet med før indgrebet, falder andelen til 4-17% (gennemsnitlig 8%) efter traditionel åben kolecystektomi og 3-11% (gennemsnitlig 7%) efter laparoskopisk kolecystektomi. Ingen af de kliniske serier over kolecystektomi ved minilaparotomi opgør andelen med persisterende smerter.

Disse tal tyder på, at det næppe er incisionens størrelse, som bestemmer graden af persisterende smerter. Dette er i overensstemmelse med, at

persisterende smerter efter knusning (ESWL) og medicinsk opløsning af galdesten udviser samme størrelsesorden (6-31%; gennemsnitlig 19%) som efter kolecystektomi^{8, 436, 754, 825}.

Det kan således konkluderes, at de to nye adgangsformer til fjernelse af galdeblæren (minilaparotomi og laparoskopi) ikke har dokumenteret en ændret effekt af det primære behandlingsmål.

En mangeårig debat blandt kirurger har omhandlet, hvorvidt en lang cysticusstump efter en kolecystektomi kunne være årsag til persisterende smerter. I en randomiseret undersøgelse med 8 års follow-up³⁵⁹ havde 40% af patienterne efter traditionel kolecystektomi persisterende smerter mod 11% i en gruppe, som fik fjernet hele ductus cysticus. Undersøgelsen var blindet. Imidlertid er det sjældent at finde en lang cysticusstump, som eneste forklaring på persisterende smerter⁶⁴⁶, og der er intet specielt smertemønster forbundet med længden af en efterladt cysticusstump⁸⁶⁴.

Fjernelse af galdestenene

Kolecystektomi ved traditional åben laparotomi og minilaparotomi er lige gode hvad angår fjernelse af galdesten (med galdeblære). Det samme kan stort set siges om laparoskopisk kolecystektomi, men da der ofte går hul på galdeblæren under fridisektionen³⁵⁷, tabes der undertiden sten ud i bughulen, hvor nogle efterlades^{357, 399, 765}. En række kasuistiske meddelelser beskriver de spildte stens mange måder at manifestere sig på i form af intraabdominale bylder⁶¹⁶, tarmslyng⁵⁹⁴, fistel til urinblære¹³⁹, fistel til lungehule⁸⁴² og ophostning af sten¹⁰⁸. Kliniske serier viser at komplikationer til de spildte sten er sjældne^{357, 399}, men at de enkelte komplikationer kan være alvorlige⁷⁶⁵.

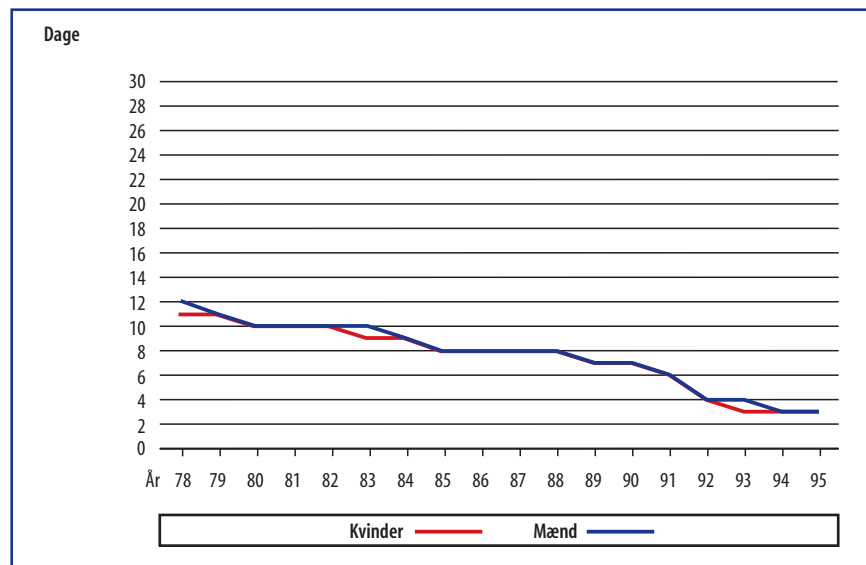
Hospitalsophold og postoperative smerter

Der foreligger ingen videnskabelig evidens for, hvor længe patienter skal ligge på et hospital efter en kolecystektomi. Den mediane indlæggelsestid for elektiv simpel kolecystektomi faldt i Danmark fra 11 dage i 1978 til 6 dage i 1991 for yderligere at falde til 3 dage i 1995. Der var ingen betydende kønsforskel (figur 35). Den kortere indlæggelsestid har medført en mindre stigning i genindlæggelsesfrekvensen, idet andelen af patienter som genindlægges inden for en måned efter udskrivning stiger fra 9,5 % i 1978-83; 11,3% i 1984-87; 12,1% i 1988-91 og til 13,6% i 1992-95. Faldet i indlæggelsestiden i perioden inden indførelse af laparoskopisk kolecystektomi er i overensstemmelse med udenlandsk litteratur^{540, 817}.

Faldet er ikke specifikt for kolecystektomi, idet hospitalsopholdet generelt er sænket for almindelige kirurgiske procedurer fra 9,9 dage i 1970 til 5,3 dage i 1993⁵⁴⁰. Faldet kan skyldes bedre information, ændret holdning og tradition³⁰⁷, forbedrede kirurgiske og anæstesiologiske teknikker samt krav til effektivisering. Formentlig er det en kombination af de nævnte forhold.

FIGUR 35

Indlæggelsesdage for simpel elektiv kolecystektomi



Længden af hospitalsopholdet påvirkes blandt andet af graden af postoperativ smerte, som igen afhænger af det kirurgiske traume. Traumet opstår ved bugvægsincisionen og fjernelsen af galdeblæren. Da sidstnævnte er obligatorisk ved alle tre metoder, er der kun forskel i bugvægincisionen tilbage. Mens der er klare skillelinier mellem laparoskopisk kirurgi og de åbne former, er der mere flydende overgange mellem minilaparotomi og traditionel laparotomi (side 12). Imidlertid er der ikke særlig stor forskel på den samlede hudincision ved laparoskopisk kirurgi (3-4 cm) og en regelret udført kolecystektomi gennem minilaparotomi (3-6 cm). Det kan diskuteres, hvorvidt en så lille forskel kan betyde noget for det kirurgiske traume. I et klinisk studie over laparoskopisk kolecystektomi havde de patienter, som fik udvidet den ene af incisionerne for at få fjernet en stor galdeblære (pga inflammation eller sten)¹⁰⁰, ikke større forbrug af smertestillende medicin end de, der ikke fik udvidet incisionen.

Litteraturen viser, at det ikke er det kirurgiske traume alene, som har betydning for analgetikaforbrug og længden af hospitalsophold. Formentlig har den information, som patienten modtager fra kirurgen og det øvrige personale om indgrebet, og som samtidig afspejler personalets holdning til indgrebet, en stor betydning^{241, 536}. En enkelt undersøgelse tyder endog på, at positive omgivelser under hospitalsopholdet reducerer behovet for smertestillende medicin og indlæggelseslængden⁷⁹⁵. En systematisk litteraturregennemgang viste, at en målrettet indsats – inklusive tidlig ernæring og grundig information – over for patienter efter *traditionel åben kolecystektomi* medførte meget lavt analgetika forbrug, og at patienterne kunne udskrives 1-4 dage efter operationen^{447, 533, 534, 550, 584, 635}. I en klinisk serie begyndende i 1980 blev konsekutive patienter tilbudt udskrivning dagen efter traditionel åben kolecystektomi med en succesrate på 92%⁵³³. Effekten blev oprindeligt tilskrevet tidlig ernæring efter operationen, men en randomiseret undersøgelse tilbageviste dette²⁴¹. Siden de første rapporter, som i flere tilfælde kun foreligger som abstracts, er der fundet fem kliniske arbejder, hvor konsekutive patienter blev udskrevet hurtigt efter en traditionel åben kolecystektomi med stor succes og lav genindlæggelsesfrekvens (tabel 6). Yderligere to undersøgelser viste, at det var muligt at behandle disse patienter ambulant. Disse undersøgelser medtages ikke i tabel 6, da det ikke anføres, hvorvidt de repræsenterer konsekutive patientmaterialer^{785, 813}. Fælles for alle disse arbejder er, at der er gjort meget ud af at informere patienterne om indgrebet.

TABEL 6

Kliniske serier over konsekutive patienter, hvor der planlægges tidlig udskrivelse efter traditionel åben kolecystektomi.

Forfatter	Periode	N	Postoperativ udskrivelse (kumulerede procenter)					Genindlæggelser	Noter
			samme døgn	1. døgn	2. døgn	3. døgn	gennemsnit		
Hall ²⁹⁹	1980-84	100	-	-	51%	-	3,2 dag	0	a)
Saltzstein ⁶⁷⁴	1988-90	500	-	23%	56%	-	2,8 dag	2 (0,4%)	b) d)
Chaudhary ¹³²	1986-89	340	-	-	-	86%	-	0	a)
Saltzstein ⁶⁷⁵	1990	64	69%	-	-	-	< 1 dag	1 (1,6%)	c) d)
Moss ⁵³⁵	1983-87	160	-	100%	-	-	1 dag	3 (1,9%)	a)

a) Elektive, simple kolecystektomier

b) Alle patienter inklusive akut kolecystitis og koledochuskirurgi. Begrænses materialet til elektive simple kolecystektomier hos personer under 35 år er 44% udskrevet efter første dag, mens 83% er udskrevet efter anden dag.

c) Simple kolecystektomier omfattende både elektive og akutte patienter. Begrænset til personer under 56 år

d) De to patientgrupper hos Saltzstein er ikke sammenfaldende.

I de første kliniske serier over *kolecystektomi ved minilaparotomi* blev det korte hospitalsophold varierende fra 1-3 dage fremhævet^{282, 514, 532}, og senere blev sammedagskirurgi beskrevet i en serie på 200 selekterede patienter med udskrivelse 3-10 timer efter operationen⁴³⁵.

Kliniske serier over *laparoskopisk kolecystektomi* fremhæver ligeledes det korte hospitalsophold, på 1-2 dage⁴³. En række studier har forsøgt sammedagskirurgi, dels blandt selekterede patienter^{427, 619, 696, 747}, hvor det lykkedes hos 50-100%, dels konsekutive patienter til simpel elektiv kolecystektomi^{230, 524, 767, 810, 811}, hvor det lykkedes hos 61-94%.

Det er således muligt ved alle tre adgangsformer til kolecystektomi at sende patienter hjem enten samme dag eller 1-2 dage efter operationen.

Sammenligning mellem adgangsformerne

En pålidelig sammenligning af de tre adgange til kolecystektomi, hvad angår analgetikaforbrug og længden af hospitalsophold, kan kun foretages i randomiserede undersøgelser, hvor patient og personale ikke er vidende om adgangsformen⁵⁸². Blandt de randomiserede undersøgelser mellem laparoskopisk kolecystektomi og kolecystektomi ved minilaparotomi opfylder kun én dette blindingskriterie⁴⁸³, og den viser ingen forskel på længden af hospitalsophold. Der er ingen oplysninger om analgetikaforbrug. Blandt de randomiserede studier, som sammenligner laparoskopisk kolecystektomi med traditionel åben kolecystektomi var der ligeledes kun ét, som opfylder blindingen⁵⁷⁹, og heller ikke det viser nogen forskel i længden af hospitalsophold, men mere postoperativ smerte i gruppen med åben kolecystektomi. Materialet er dog meget lille (2 x 10 patienter).

Blandt de ikke-blindede studier er der signifikant længere hospitalsophold efter traditionel åben laparotomi end efter laparoskopi^{79, 337, 789}, mens resultaterne for laparoskopi vs. minilaparotomi^{500, 504} og minilaparotomi vs. traditionel laparotomi^{574, 703} ikke er entydige. Analgetikaforbruget er signifikant større efter traditionel åben laparotomi^{79, 337, 789} og efter minilaparotomi⁵⁰³ end efter laparoskopi. Der var ingen signifikant forskel i analgetikaforbrug efter traditionel laparotomi sammenlignet med minilaparotomi^{574, 690}. Som det fremgår af tabel 5 i bilag 3, er der tale om små forskelle, og i og med at studierne ikke er blindede og resultaterne derfor påvirkelige af personalets og patienterens holdning til de forskellige indgreb, skal resultaterne tolkes forsigtigt.

Litteraturgennemgangen viste endvidere en lang række andre forhold af betydning for forbrug af analgetika og længde af hospitalsophold be-

lyst i en række randomiserede undersøgelser. Det drejer sig om placering af incisionen, transkutan elektrisk nervestimulation, epiduralanæstesi ("rygmarvs-bedøvelse"), epiduralmorfin samt lokalanæstesi i såret, intrapleuralt (i lungehulen), intraperitonealt (i bughulen) og interkostalt (mellem ribbenene). Det er uden for tidsrammen af denne rapport at gennemgå disse forhold systematisk, men de randomiserede undersøgelser er listet i bilag 3.

Konklusion

Længden af et hospitalsophold efter kolecystektomi er faldet støt siden 1978. Litteraturgennemgangen tyder på, at hospitalsopholdets længde afhænger af andre faktorer end blot det kirurgiske traume. Selv om længden af hospitalsopholdet faldt i forbindelse med indførelse af laparoskopisk kolecystektomi, er der således ingen dokumentation for, at faldet skyldes selve den laparoskopiske procedure. Hvad angår brug af analgetika postoperativt, synes der at være en mindre gevinst ved laparoskopisk kolecystektomi sammenlignet med åben kirurgi. Imidlertid er analgetikaforbruget af så kort varighed, at det ikke bør være en væsentlig faktor i valget af adgangsmetode.

Komplikationer til kolecystektomi

Langt de fleste komplikationer til kolecystektomi er banale. Blandt de alvorligere komplikationer som læsion af galdegangene, de større kar og mavetarmsystemet, er førstnævnte den dominerende faktor³³³, som der vil blive fokuseret på i dette afsnit.

I udenlandsk litteratur anføres, at introduktionen af laparoskopisk kolecystektomi medførte en stigning i antallet af galdegangslæsioner, og at der oven i købet var begrundet frygt for underrapportering^{471, 756, 848}. Mange har tillagt stigningen i komplikationer utilstrækkelig uddannelse af kirurger, som følte sig presset til at gå for hurtigt i gang med den nye metode, hvorfor der fra starten blev manet til besindighed^{137, 165}. Det anføres i en dansk konsensusrapport³⁷, at der ikke forekommer flere galdegangslæsioner ved laparoskopisk kirurgi i Danmark, end der forekom ved traditionel åben kolecystektomi på Fyn i 1953-57⁴⁷⁷. Der blev ikke foretaget sammenligning med nyere materialer.

I de efterfølgende to kapitler foretages en grundig gennemgang af den foreliggende litteratur samt en vurdering af, hvorvidt læsioner af galdegangene er ændret i Danmark efter indførelse af laparoskopisk kolecystektomi. Når det er muligt, skelnes mellem:

- ❖ *perifere læsioner (cysticislæk, læk på abberant/accesorisk galdegang, uidentificerbart læk), som enten medfører reoperation, ERCP med stentanlæggelse eller percutan drænage. Disse læsioner er ikke så alvorlige, idet de i sig selv ikke vil medføre varig skade på galdegangene.*
- ❖ *centrale læsioner, som involverer de dybe galdegange (ductus koledochus, ductus hepaticus communis og ductus hepaticus dxt. og sin.). Læsioner af disse organer kan medføre varige skader på galdegangene i form af forsnævring og påvirkning af leverfunktionen.*

Analyse af galdegangslæsioner – litteraturgennemgang

Litteraturen gennemgås systematisk ud fra de principper som omtales i bilag 3. Til denne opgørelse af komplikationer benyttes

- ❖ *alle randomiserede undersøgelser.*
- ❖ *alle opgørelser over samtlige kolecystektomier i velafgrænsede geografiske områder over den tidsperiode, hvor laparoskopien blev indført.*
- ❖ *alle konsekutive serier på over 200 patienter, hvor operationerne er foretaget efter 1978 (se dog side 75).*

Randomiserede undersøgelser

De randomiserede undersøgelser er for små til en sikker vurdering af forskelle i komplikationsrater. I alt 500 patienter indgår i randomiserede undersøgelser mellem laparoskopisk kolecystektomi og kolecystektomi ved minilaparotomi^{483, 504}. Der var to centrale galdegangslæsioner i hver behandlingsgruppe og tre perifere læsioner i den laparoskopiske gruppe mod en i minilaparotomigruppen. I alt var der tre galdegangslæsioner i minilaparotomigruppen (1,2%) og fem i laparoskopigruppen (2,0%) – en forskel som ikke er signifikant. Den meget høje komplikationsrate skyldes det ene af studierne, som repræsenterede syv af de otte læsioner⁵⁰⁴. Det kunne mistænkes, at kirurgerne i det pågældende studie ikke var oplært i minilaparotomien; i hvert fald fremgår det ikke af artiklen. Dette i modsætning til arbejdet med den lave komplikationsrate⁴⁸³, som specifikt nævner, at kirurgerne var oplært i begge procedurer, inden undersøgelsen startede. Blandt 151 patienter randomiseret til laparoskopisk kolecystektomi eller traditionel åben kolecystektomi^{79, 337, 579, 789} var der en perifer galdegangslæsion i den åbne gruppe, men ingen i den laparoskopiske gruppe. Blandt 341 patienter randomiseret til kolecystektomi ved traditionel laparotomi eller minilaparotomi^{574, 690, 703}, blev der ikke rapporteret om galdegangslæsioner.

Samtlige kolecystektomier i velafgrænsede geografiske områder

Ved at opgøre komplikationsraten efter samtlige kolecystektomier i veldefinerede geografiske områder i den tidsperiode, hvor laparoskopisk kolecystektomi blev indført, kan det ses, hvilken betydning indførelsen af den nye teknologi har haft.

TABEL 7

Komplikationsraten for alle kolecystektomier per år.

Forfatter	Galdegangslæsioner					N/år ^a	Land
	1989	1990	1991	1992	1993		
Cohen ^{b,149}	0,30	0,40	0,80	1,15	0,93	23964	Canada
Russell ^{c,658}	0,04	0,07	0,24	0,27	0,11	6042	USA

a: Antal kolecystektomier per år

b: Staten Ontario i Canada. 1989=1989-90 etc. Laparoskopi indføres i 1990-91.

c: Staten Connecticut, USA. Laparoskopi indføres i 1990. Opgørelse fra et laparoskopisk register (stopper september 93, så underrapportering det sidste år er muligt). En generel underrapportering er mulig, da "major bile duct injuries" defineres ud fra bestemte behandlingskoder og efterfølgende spørgeskemaer til afdelingerne

Der blev kun identificeret to artikler (tabel 7). Begge viser en markant stigning i antallet af galdegangslæsioner efter indførelse af laparoskopisk kolecystektomi. Antallet af galdegangslæsioner er højest i starten af den laparoskopiske periode, hvorefter der ses et fald, men ikke til det niveau der eksisterede før indførelse af laparoskopisk kolecystektomi. De to arbejder understøttes af en central registrering af alle galdegangslæsioner i New York⁸², som viser en stigning fra én anmeldt større galdegangslæsion i 1988 (sidste år uden laparoskopisk kolecystektomi), til 21 anmeldelser om året i 1990-92. I Australien steg andelen af uheld (medicinske og kirurgiske uheld, postoperative komplikationer, bivirkninger til behandling og utilsigtet forgiftning) i forbindelse med kolecystektomi med 37,5% i perioden 1987/88 til 1993/94³.

Kliniske serier

I dette afsnit sammenlignes kliniske serier med hensyn til komplikationsfrekvensen mellem de forskellige adgange til kolecystektomi. Der er to principielle problemer forbundet med denne sammenligning:

- ❖ *Kliniske serier over traditionel åben kolecystektomi medtager som regel alle galdeoperationer i den angivne periode, mens kliniske serier over kolecystektomi ved minilaparotomi og laparoskopisk kolecystektomi kun medtager selekterede patientgrupper, idet der fortsat er en gruppe patienter, som behandles med traditionel åben kolecystektomi. Denne restgruppe er mere syge, både hvad angår generel*

sygelighed^{425, 378} og selve galdestenssygdommen³⁷⁸ sammenlignet med den gruppe, som opereres laparoskopisk. Det betyder, at der sammenlignes en gruppe mere raske patienter med en gruppe mere syge patienter, når de kliniske serier over kolecystektomi ved minilaparotomi og laparoskopi sammenlignes med kolecystektomi ved åben laparotomi.

- ❖ Før indførelse af laparoskopisk teknik blev simpel kolecystektomi hovedsagelig udført af yngre kirurger i modsætning til de laparoskopiske indgreb, som hovedsagelig udføres af seniorkirurger^{682, 692}. Også i sammenlignende studier mellem laparoskopisk kolecystektomi og kolecystektomi ved minilaparotomi er fordelingen af seniore kirurger skæv til fordel for den laparoskopiske metode^{190, 500}.

Ovenstående forhold betyder, at der á priori må forventes færre komplikationer i de kliniske serier over minilaparotomi og laparoskopisk kirurgi end i serier over traditionel åben kolecystektomi.

Mens litteraturen før den laparoskopiske æra indeholder relativt få artikler om komplikationer til galdegangskirurgi, medfører indførelse af laparoskopisk kolecystektomi talrige artikler, oversigter samt kasuistiske meddelelser om dette emne. I den efterfølgende oversigt er det valgt kun at medtage serier over traditionel åben kolecystektomi i perioden fra 1978 til 1990. Begrundelsen er et ønske om at benytte data, som ligger så tæt på den laparoskopiske periode som muligt, idet ældre serier repræsenterer en tid med anden teknik og struktur, som næppe vil kunne sammenlignes med 90'erne. Skæringsåret 1978 er valgt, da der fra dette år er mulighed for en sammenligning med danske data fra Landspatientregisteret, og da den relativt lange tidsperiode (13 år) vil sikre et rimeligt stort materiale. Åbne kolecystektomier efter 1990 er ikke medtaget, da mange lande på dette tidspunkt var startet på laparoskopiske indgreb, hvilket bevirkede, at patienterne til traditionel åben kirurgi udgjorde en selekteret gruppe. Dette kunne blandt andet ses ved en fordobling af den postoperative mortalitet efter traditionel åben kolecystektomi i denne periode⁷⁴⁵. Opgørelsen over traditionel åben kolecystektomi omhandler dels de kliniske serier, som kun omhandler simpel kolecystektomi (eller hvor det er muligt at adskille disse fra kolecystektomi med galdegangskirurgi) og dels de kliniske serier, hvor det ikke er muligt at skelne mellem simpel kolecystektomi og galdegangskirurgi. Førstnævnte kategori må repræsentere de kliniske serier, som er mest sammenlignelige med kolecystektomi ved minilaparotomi og laparoskopi.

Da der er meget få kliniske serier over kolecystektomi ved minilaparotomi, nævnes alle uafhængigt af antal patienter, og hvornår operatio-

nen er udført. Der foretages dog separate opgørelser af serier på 50, 100 og 200 patienter eller flere. De to studier, som var led i randomiserede undersøgelser over for laparoskopisk kolecystektomi, medtages ikke her, da de er behandlet andetsteds.

Litteraturen vedrørende kliniske serier over laparoskopisk kolecystektomi er meget omfangsrig. For at begrænse arbejdet foretages kun opgørelse over artikler publiceret i en tidlig periode (1990-92) og i en sen periode (1995-97). Foruden kliniske serier er der medtaget resultater fra spørgeskemaundersøgelser, registre og audit.

En summarisk oversigt over galdegangslæsioner ved de tre metoder er vist i tabel 8, mens de detaljerede opgørelser over alle arbejder er vist i bilag 3 (tabel 6-13). Centrale galdegangslæsioner ses langt hyppigere i laparoskopiske serier end i serier med traditionel åben kolecystektomi og kolecystektomi ved minilaparotomi, mens forskellen i perifere galdegangslæsioner ikke er så stor (tabel 8).

TABEL 8

Samlet opgørelse over centrale og perifere galdevejslæsioner i materialer på 200 konsekutive patienter og derover opereret siden 1978^a.

Adgangsformer til kolecystektomi	Antal studier	Antal patienter ^b	Læsioner af galdegangene	
			Centrale % (95% c.I.)	Perifere % (95% c.I.)
Åben (simpler kolecystektomi)	10	4.804	0,04 (0,01-0,18)	0,26 (0,15-0,47)
Åben (alle kolecystektomier) ^c	18	15.208	0,13 (0,08-0,20)	0,10 (0,06-0,16)
Minilaparotomi ≥ 50 ptt./serie	16	3.553	0,03 (0,00-0,20)	0,17 (0,08-0,38)
Minilaparotomi ≥ 100 ptt./serie	7	2.921	0,03 (0,00-0,24)	0,21 (0,09-0,46)
Minilaparotomi ≥ 200 ptt./serie	3	2.307	0,04 (0,01-0,31)	0,04 (0,01-0,31)
Laparoskopisk (1990-92)	47	19.234	0,32 (0,25-0,41)	0,46 (0,39-0,59)
Laparoskopisk (1995-97)	26	24.342	0,26 (0,20-0,33)	0,39 (0,32-0,48)
Laparoskopisk (spørgeskemaer)	15	130.320	0,37 (0,34-0,40)	0,30 (0,27-0,33)
Laparoskopisk (registre)	16	110.939	0,47 (0,43-0,51)	0,28 (0,25-0,31)
Laparoskopisk (audit)	6	22.671	0,52 (0,43-0,62)	0,57 (0,48-0,68)

a: For kolecystektomi ved minilaparotomi vises materialer på 50, 100 og 200 patienter og derover.

b: Her angives antal patienter, hvor der er oplysninger om centrale galdegangslæsioner. Ved beregning af sikkerhedsgrenser ved perifere galdegangslæsioner benyttes kun det antal patienter, hvor der er oplysning om denne type læsioner (tabel 6-13, bilag 3)

c: Inklusive koledochuskirurgi

Vurdering af galdegangslæsioner i Danmark 1978-95

Ved hjælp af det materiale som blev benyttet til validering af Landspatientregisteret (side 22), foretages en vurdering af udviklingen i galdegangslæsioner i Danmark i perioden 1978-95. Behandlingsforløb, hvor patienten efter en initial indlæggelse for kolecystektomi med eller uden

galdegangskirurgi genindlægges eller overflyttes til anden afdeling med henblik på endoskopisk eller åben galdevejskirurgi, må formodes at omfatte størstedelen af patienter, hos hvem der er sket en læsion af galdegangene. Disse behandlingsforløb blev fire-doblet efter indførelse af laparoskopisk kolecystektomi (figur 36, side 77). Alle epikriser på disse behandlingsforløb sammen med et tilfældigt udsnit af alle øvrige epikriser i 1979, 1985 og 1993 blev rekvireret fra de kirurgiske afdelinger. Den detaljerede opgørelse fremgår af side 22 og bilag 2.

Behandlingsforløbene i figur 36 repræsenterede i ca. 1/3 af tilfældene læsioner af galdegangene opstået i forbindelse med en simpel kolecystektomi. Denne andel var konstant gennem hele perioden. Stort set resten af forløbene omhandlede patienter, som efterfølgende fik fjernet en sten i galdegange eller blev behandlet for galdevejsdyskinesi (side 83). Ved at optælle antallet af fundne galdegangslæsioner i de fremsendte epikriser og forudsætte den samme hyppighed af galdegangslæsioner i ikke fremsendte epikriser, kunne den årlige frekvens af galdegangslæsioner blandt patienter, som fik foretaget simpel kolecystektomi beregnes. For at opnå rimelige talstørrelser, deles perioden i tre tidsperioder, hvor sidste periode omfatter alle de år, der er foretaget laparoskopisk kolecystektomi i Danmark, mens den første periode deles i to lige store halvdele. Galdegangslæsionerne deles op i centrale og perifere efter samme princip som beskrevet under litteraturgennemgangen (side 72).

På grund af stikprøvens størrelse skal tallene fortolkes forsigtigt, men beregningerne tyder på, at der er sket en 2-3 dobling af centrale læsioner, mens der er sket en mangedobling af de perifere læsioner efter indførelse af laparoskopisk teknik (tabel 9).

TABEL 9

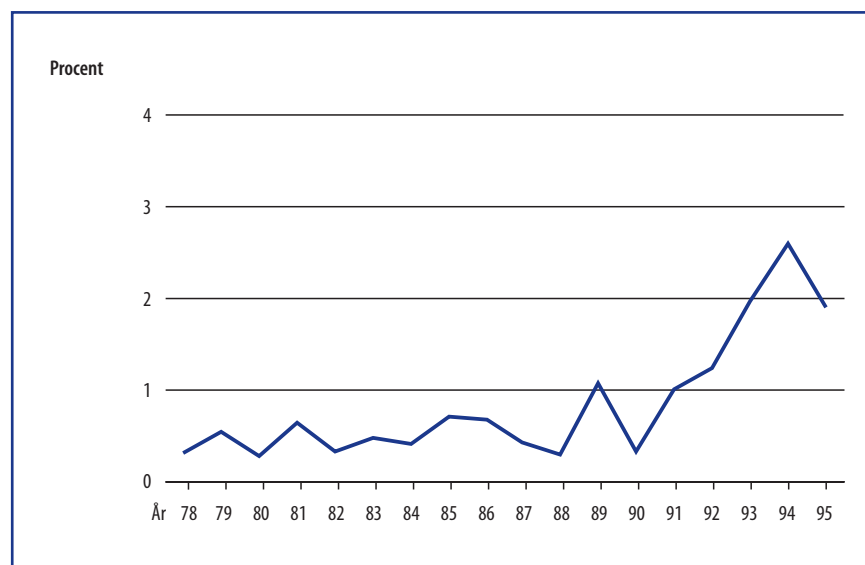
Den estimerede forekomst af galdegangslæsioner i forbindelse med simpel kolecystektomi på danske hospitaler i perioden 1978-95.

Periode	Lokalisation af galdegangslæsion			
	Perifer % (95% c.I.)	Central % (95% c.I.)	Uvist* % (95% c.I.)	Total % (95% c.I.)
1978-83	0,02 (0,01-0,06)	0,16 (0,11-0,23)	0,00 (0,00-0,02)	0,18 (0,13-0,25)
1984-90	0,04 (0,02-0,08)	0,11 (0,07-0,16)	0,01 (0,00-0,04)	0,15 (0,11-0,22)
1991-95	0,39 (0,31-0,51)	0,33 (0,25-0,44)	0,10 (0,06-0,17)	0,83 (0,70-0,99)

*: Ud fra epikrisen kan det ikke vurderes, om det drejer sig om en perifer eller central læsion.

FIGUR 36

Kompliserede behandlingsforløb til simpel kolecystektomi



Tallene i tabel 9 er underestimerede. Ved gennemgang af epikriserne fra de tilfældige udtræk fra 1979, 1985 og 1993 identificeredes yderligere fire komplikationer fordelt på en i 1979, en i 1985 og to i 1993. Dette kan forklare en del af diskrepansen mellem herværende opgørelse over perioden 1991-95 og opgørelsen over centrale galdegangslæsioner fra det laparoskopiske register i Danmark, hvor andelen er på 0,74%¹⁰. En anden mulig forklaring er, at resultaterne fra det laparoskopiske register kun omfatter patienter, som er laparoskopisk kolecystektomeret. Resultaterne viser, at screening ved hjælp af patientforløb med flere indlæggelser vil identificere en lang række galdegangsskader, men at der er en vis underrapportering.

Diskussion

Tallene for traditionel åben kolecystektomi bekræftes af en række studier over store serier (3.403 til ca. 90.000 patienter), som viser en frekvens af galdegangslæsioner på 0,05-0,07%^{29, 163, 268}. Artiklerne indeholder imidlertid ikke detaljer nok til at kunne indgå i den samlede opgørelse over kliniske serier. I én oversigtsartikel⁵⁰² opgøres andelen af galdegangslæsioner efter traditionel åben kolecystektomi til 0,2%. Arbejdet mangler en række artikler, medtager ældre serier, medtager serier efter laparoskopisk kolecystektomi er indført, og medtager et stort registerstudie, som over-

stimerer komplikationsraten, idet der ikke kan skelnes mellem galdegangslæsioner og andre peroperative læsioner på gastrointestinalsyste-
met. Oversigtsartikler over galdegangslæsioner efter laparoskopisk kole-
cystektomi, hvor der har været benyttet andre kriterier end herværende,
eller hvor kriterierne slet ikke har været nævnt, viser tal svarende til her-
værende opgørelse med galdegangslæsioner fra 0,30-0,63%^{333, 391, 502}. I en
landsdækkende Hollandsk spørgeskemaundersøgelse fra 1991 med en
responsrate på 88%²⁸⁷ findes galdegangslæsion hos 0,51% ved åben og
1,09% ved laparoskopisk kirurgi. Begge rater ligger væsentligt højere
end opgørelserne i tabel 8, hvilket til dels kan forklares for de åbne ope-
rationers vedkommende ved at 15% også fik udført galdegangskirurgi,
og at de som får udført traditionel åbenolecystektomi i den laparosko-
piske æra har mere fremskreden sygdom³⁷⁸.

Der ses ingen markante forskelle i komplikationsrater mellem traditi-
onel åbenolecystektomi ogolecystektomi ved minilaparotomi. Tallene
for minilaparotomien er imidlertid små, og specielt en stor fransk serie¹⁹⁷
er meget dårligt beskrevet. Det er dog påfaldende, at ingen af de kliniske
serier viser høj forekomst af læsioner, som det ses ved de laparoskopiske
serier.

Kliniske serier, spørgeskemaundersøgelser og registeropgørelser har
alle været kritiseret for at underrapportere galdegangslæsioner^{471, 756, 848}
sammenlignet med en audit, hvor et uvildigt panel gennemgår alt jour-
nalmateriale. Herværende opgørelse (tabel 8) understøtter til dels denne
kritik, idet forekomsten af både centrale og perifere galdegangslæsioner
er noget højere i auditserierne end i de øvrige serier over laparoskopisk
olecystektomi. Der blev ikke fundet nogle auditstudier inden for kole-
cystektomi ved traditionel åben teknik eller minilaparotomi.

Stigningen i galdegangslæsioner skal sammenholdes med, at det er mere
erfarne kirurger, som foretager galdevejsindgreb i den laparoskopiske pe-
riode sammenlignet med perioden før indførelse af laparoskopien^{682, 692}.

Ingen af de anvendte metoder er helt idelle til at opgøre frekvensen af
galdegangslæsioner. Dette ville kræve en klinisk database, hvor al galde-
vejsbehandling (ikke blot laparoskopiskolecystektomi) registreres og
opgøres systematisk efter på forhånd fastlagte kriterier. Det må således
forventes at alle de viste tal underestimerer den reelle forekomst af gal-
degangslæsioner. Imidlertid er opgørelserne foretaget på en ensartet
måde, så den registrerede stigning må antages at afspejle virkeligheden.

Det er blevet anført, at andelen af galdegangslæsioner efter laparo-
skopiskolecystektomi falder med tiden, hvilket til dels bekræftes af de

opgjorte kliniske serier i tabel 8 og opgørelsen i tabel 7. Imidlertid når andelen af galdegangslæsioner ikke ned på det niveau, der var, før introduktion af laparoskopiskolecystektomi^{149, 658}. Tal fra det danske laparoskopiske register viser, at der i Danmark ikke er sket en nedgang i antallet af galdegangslæsioner i perioden 1991-94 blandt patienter, som fik udført laparoskopiskolecystektomi¹⁰.

En opgørelse fra en intensivafdeling viser, at komplikationer efter laparoskopiskolecystektomi er sværere end efterolecystektomi ved minilaparotomi eller traditionel laparotomi⁵¹⁵.

Konklusion

- ❖ *Det forventede fald i komplikationer (på grund af selekterede patienter og mere erfarne kirurger) efter introduktion af laparoskopiskolecystektomi holdt ikke stik – tværtimod skete der en markant stigning, hvilket der er enighed om i den internationale litteratur.*
- ❖ *I flere materialer faldt komplikationsraten igen efter et par år, men den kom aldrig ned på samme lave niveau, som før introduktionen af laparoskopiskolecystektomi. Der skete ikke noget fald i Danmark.*
- ❖ *Fundene fra litteraturen sammenholdt med valideringen af Landspatientregisteret giver god evidens for, at der også i Danmark skete en øgning af komplikationsraterne i forbindelse med indførelse af laparoskopisk kirurgi.*
- ❖ *Det kan ikke afgøres, hvorvidtolecystektomi ved minilaparotomi medfører en lavere frekvens af galdegangslæsioner end laparoskopiskolecystektomi. De kliniske serier tyder på det, men kvaliteten er ikke god. De randomiserede studier viser ligeledes en tendens til færre galdegangslæsioner ved minilaparotomien, men serierne er små. Imidlertid er der intet der tyder på, at minilaparotomien medfører flere galdegangslæsioner end laparoskopiskolecystektomi.*

Rekonvalescens

Der er ingen videnskabelig evidens for, hvor længe en patient skal være sygemeldt efter en operation. En opgørelse overolecystektomerede patienter fra Rigshospitalet i perioden 1980-81⁴⁸⁰ viste median sygefravær fra 25 til 65 dage afhængig af arbejdets fysiske belastning. En randomiseret undersøgelse blandt patienter opereret for lyskebrok viste, at det var muligt at få en gruppe patienter til at gå signifikant hurtigere i arbejde blot ved at bede dem om det – uden det i øvrigt gik ud over operationsresultatet¹⁰³. Tilsvarende undersøgelser vedrørendeolecystektomi er ikke fundet.

Ved introduktion af laparoskopisk kolecystektomi blev den korte rekonvalescens fremhævet som en af de store fordele¹⁶⁶, og i en dansk opgørelse¹¹ angives den mediane tid til genoptagelse af normale aktiviteter til 8 dage (range 1-165). Disse forhold er imidlertid ikke unikke for laparoskopisk kolecystektomi. Efter ambulant traditionel åben kolecystektomi kunne patienterne vende tilbage til arbejdet efter 7-12 dage^{675, 813}, og i serier omhandlende kolecystektomi ved minilaparotomi kunne patienterne gå tilbage til arbejdet efter 4-5 dage, hvis de havde et let job, og efter 21 dage, hvis de havde et tungt job⁴³⁵.

En pålidelig sammenligning af længden af rekonvalescens efter de forskellige adgange til kolecystektomi kan kun foretages i randomiserede undersøgelser, hvor både patienter og personale er blindet, hvad angår adgangsformen. Imidlertid vil det være svært at blinde en operativ adgang helt frem til afslutningen af en rekonvalescensperiode, idet det ville kræve, at patienten ikke tog sin forbindelse af i flere dage. To randomiserede undersøgelser mellem minilaparotomi og laparoskopi^{483, 504} viste ingen signifikant forskel i rekonvalescens (tabel 5, bilag 3), hvorimod randomiserede studier mellem traditionel åben og laparoskopisk kolecystektomi^{79, 789} viste en signifikant længere rekonvalescens i den åbne gruppe.

Konklusion

De kliniske serier viser, at informerede og motiverede patienter kan gå tilbage til arbejdet hurtigt, også efter traditionel åben kolecystektomi. De randomiserede undersøgelser viser ingen forskel mellem laparoskopisk kolecystektomi eller kolecystektomi ved minilaparotomi men længere rekonvalescens efter traditionel åben kolecystektomi. Disse undersøgelser er imidlertid i sagens natur ikke blinde, så det kan ikke afgøres, hvorvidt det er den laparoskopiske procedure eller personalets og patientens holdning, som har gjort, at rekonvalescensen blev kortere.

Mortalitet

Mortaliteten inden for 30 dage efter en simpel kolecystektomi er øget sammenlignet med baggrundsbefolkningen¹⁰⁶. Denne mortalitet er kun sjældent direkte relateret til galdevejssygdommen og tilskrives en kombination af co-morbiditet og det kirurgiske traume. Da laparoskopisk kirurgi er blevet anset for at være et mindre traume end traditionel åben kolecystektomi, kunne der forventes et fald i mortaliteten med indførelse af denne teknologi.

Udvikling i mortaliteten 1978-1995

Data fra Landspatientregisteret viser, at 30 dages mortalitetsraterne for simpel kolecystektomi ikke har vist de store udsving for hverken elektiv simpel kolecystektomi eller alle simple kolecystektomier samlet (fig 37 side 82). I analyser, som tager højde for forekomsten af anden sygdom (målt som antallet af diagnoser registreret ved indlæggelsen), ses at mortaliteten er signifikant højere i de tre sidste tidsperioder sammenlignet med 1978-83 hvad angår samtlige simple kolecystektomier (tabel 10). Den øgede mortalitet ses primært blandt patienter med akut kolecystitis. Der ses ingen reduktion i mortaliteten efter indførelse af laparoskopisk kolecystektomi.

TABEL 10

30-dages mortaliteten^a efter simpel kolecystektomi i relation til diagnose og tidsperiode i Danmark i 1978-95. Der medtages kun patientforløb med galdevejsdiagnoser og i analyserne (logistisk regressionsanalyse) tages højde for alder, køn og co-morbiditet (antal diagnoser)

Periode	Simpel kolecystektomi som indexoperation		
	Elektiv operation OR (95% c.I.)	Akut kolecystitis OR (95% c.I.)	Total OR (95% c.I.)
1978-1983	1,00	1,00	1,00
1984-1987	1,44 (1,09-1,89)	1,44 (1,07-1,94)	1,41 (1,17-1,70)
1988-1991	1,10 (0,79-1,53)	1,48 (1,08-2,03)	1,42 (1,16-1,74)
1992-1995 ^b	1,03 (0,71-1,51)	1,85 (1,34-2,57)	1,62 (1,31-2,00)

a: Mortaliteten er målt fra indlæggelsesdatoen, idet selve operationsdatoen ikke er angivet i Landspatientregisteret.

b: Muligvis er nogle patienter fejlkodet som havende akut kolecystitis i årene 1994-95 (side 93).

Diskussion

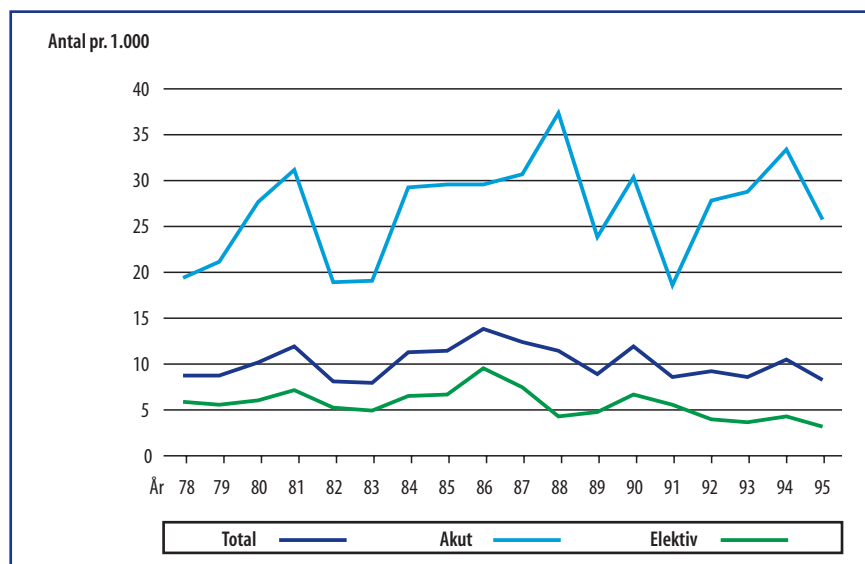
Det er svært at sammenligne de danske mortalitetstal med litteraturen af følgende grunde:

- ❖ Som regel angives mortaliteten under selve indlæggelsen, og da indlæggelsestiden er blevet tiltagende kortere gennem de sidste 20 år, vil dette i sig selv give anledning til faldende mortalitet.
- ❖ Det er sjældent at finde arbejder, som standardiserer mortaliteten efter alder, køn, generel sygdom, og hvor fremskreden galdestenssygdommen er. Efter indførelse af laparoskopisk kirurgi er andelen af unge kvinder steget, hvilket i sig selv vil afstedkomme lavere mortalitet.

Ingen studier er således direkte sammenlignelige med mortalitetstallene i herværende studie i perioden 1978 til 1990. Roos⁶⁴⁸ finder en let stigning i den alders- og kønsstandardiserede 90 dages mortalitet fra 1977-8 til

FIGUR 37

30-dages mortalitet efter simpel kolecystektomi standardiseret for køn og alder



1982-3, mens et ældre svensk studie¹²⁸ finder fald i den standardiserede mortalitet frem til 1981 men ikke angiver, inden for hvilken tidsramme efter operationen mortaliteten beregnes. I perioden omkring indførelse af laparoskopisk kolecystektomi angives mortaliteten at falde i nogle arbejder^{213, 577,745}, mens den er let stigende i et andet⁵⁵⁴. Alle disse arbejder enten undlader at inddrage relevante parametre i standardiseringen af mortalitetsraterne eller opgør kun mortaliteten under indlæggelse. Kun et arbejde, som opgør 30 dages mortaliteten og foretager en standardisering, er sammenligneligt med danske tal¹⁴⁹. Dette arbejde viser ligesom de danske tal ingen signifikante ændringer i mortaliteten fra 1989 til 1993 (tabel 11).

Grunden til at introduktion af laparoskopisk kirurgi ikke medfører et fald i 30 dages mortaliteten kan være, at den øgede komplikationsrate ved laparoskopisk kolecystektomi modvirker det forventede fald i mortaliteten eller, at forskellen i det kirurgiske traume mellem laparoskopisk kirurgi og traditionel åben kolecystektomi ikke er så stort, så det påvirker mortaliteten.

TABEL 11

30-dages mortalitetsraten efter simpel kolecystektomi i Canada og Danmark. Estimerterne er standardiseret for alder, køn og co-morbiditet.

Periode	Canada ¹⁴⁹ OR (95% c.I.)	Danmark OR (95% c.I.)
1989	1,00	1,00
1990	0,84 (0,57-1,24) ^a	1,38 (0,84-2,27)
1991	0,89 (0,59-1,32)	1,02 (0,59-1,74) ^a
1992	1,03 (0,68-1,56)	1,18 (0,70-2,01)
1993	1,10 (0,72-1,69)	1,21 (0,71-2,07)
1994	-	1,65 (0,99-2,74)
1995	-	1,29 (0,75-2,22)

a: Året for indførelse af laparoskopisk kolecystektomi

Konklusion

Der er sket en – uforklarlig – signifikant stigning i 30 dages mortaliteten efter simpel kolecystektomi i begyndelsen af perioden, hvorefter den har holdt sig nogenlunde konstant. Der skete ikke noget fald i mortaliteten i Danmark i forbindelse med indførelse af laparoskopisk kolecystektomi, hvilket er i overensstemmelse med den internationale litteratur.

Følgetilstande efter kolecystektomi

Den normale fysiologiske mekanisme, hvor frigivelsen af hormonet kolecystokinin stimuleres af føde i tolvfingertarmen og derefter medfører kontraktion af galdeblæren, afslapning af sphincter Oddi (lukkemusklens nederst i galdegangen, hvor den munder ud i tolvfingertarmen) og lukning af pylorus (mavemunden) – mekanismer, som sikrer, at galden passerer fra galdeblæren ned til føden i tarmen – går ud af funktion efter en kolecystektomi. Det er et spørgsmål, om denne drastiske ændring af normale fysiologiske forhold giver anledning til bivirkninger.

Postkolecystektomi syndromet (smerter efter kolecystektomi)

Persisterende smerter ses hos en stor andel patienter, som er kolecystektomeret (side 61). Hos en mindre gruppe er problemet så stort, at yderligere udredning og behandling er nødvendig. Der er enighed om, at ERCP indtager en central rolle ved udredning af disse smerter^{127, 188, 488, 713}, hovedsagelig for at undersøge om patienten har efterladte koledochussten som forklaring på smerterne. Det er foreslået, at patienter uden tegn på sten i galdegangene men med fortsatte smerter, har en dysfunktion af sphincter Oddi. Hvorvidt smerterne, som førte til kolecystektomi, oprindeligt skyl-

des sphincter dysfunktion og ikke galdestenen er aldrig nærmere undersøgt, men det vides, at en del galdestenspatienter har et abnormt sphincter tryk inden en kolecystektomi⁴³⁹. På grund af de ændrede fysiologiske forhold efter en kolecystektomi kunne det også argumenteres, at dysfunktionen kan opstå som følge af kolecystektomien.

Tilstanden klassificeres i tre grupper: Gruppe 1 og 2, som har målbare forandringer i leverfunktion og galdegang i større eller mindre grad, samt gruppe 3 som kun har smerter³³². Diagnostisering af dysfunktionen kan foregå ved invasive metoder (trykmåling i forbindelse med ERCP) eller non-invasive metoder (scintigrafi)⁴³⁹. Enkelte undersøgelser har sammenlignet metoderne og fundet god overensstemmelse ved klassificering af patienterne^{599, 726}. Området kræver yderligere forskning med henblik på standardisering af de diagnostiske metoder.

Behandlingen af disse patienter ligger ikke i faste rammer. Da tilstanden er ubehagelig, men ikke farlig, foreslås det først at forsøge medicinsk behandling⁴³⁹. Enkelte arbejder har vist effekt af calciumantagonister^{294, 396, 678}, nitrat⁶⁰ og lipidsænkende midler (statiner)⁶⁶¹. To af arbejderne repræsenterer randomiserede undersøgelser^{396, 678}. Ved manglende effekt af medicinsk behandling kan der forsøges ERCP med sphincterotomi. En række kliniske serier over effekten af sphincterotomi viser, at smerterne persisterer hos 12-92%^{101, 104, 259, 555, 644, 647, 826, 829}. Et arbejde skelner mellem de forskellige grupper med dysfunktion og finder, at effekten på gruppe 3 (de som kun har smerter) er meget lav (92% persisterende smerter), mens den er bedre ved gruppe 2 (40% persisterende smerter). I en randomiseret undersøgelse²⁶⁹, hvor patienter allokeres til sphincterotomi eller ikke, findes en signifikant effekt af sphincterotomi på patientens smerter. Angiveligt er et tilsvarende studie gennemført, men endnu ikke publiceret²⁶⁰.

Der er en potentiel risiko for en usystematisk udbredelse af sphincterotomi ved postkolecystektomi smerter, idet langt flere afdelinger behersker ERCP teknologien end teknologien til en korrekt udredning af galdegangsdysfunktionen. Ofte er den kliniske situation, at der foretages ERCP hos en patient med postkolecystektomi smerter for at undersøge for efterladte koledochussten. Hvis dette ikke findes, kan det måske være fristende at foretage en sphincterotomi nu, hvor skopet er nede, for ikke at udsætte patienten for en ubehagelig undersøgelse en gang til. Imidlertid er sphincterotomi i denne patientkategori forbundet med et ikke ubetydeligt antal komplikationer (side 107), og effekten på smerterne er afhængig af, at patienten er grundigt udredt.

Det er ikke muligt inden for tidsrammerne af herværende rapport at medinddrage en grundig gennemgang af dette aspekt. Det skal her blot konstateres, at området ikke ligger i faste rammer, og at litteraturen efterhånden er så stor, at hele området trænger til en selvstændig medicinsk teknologivurdering, så der kan opsættes retningslinier for, hvordan denne teknologi skal håndteres på danske sygehuse fremover.

Ændringer i galderefluks (tilbageløb af galde i mavesæk og spiserør)

Populationsstudier, hvor der screenes for galdesten, finder en signifikant højere forekomst af dyspepsi blandt kolecystektomerede end blandt de, som har galdesten eller har normal galdeblære^{62, 352, 371, 611, 840}, med undtagelse af et enkelt studie⁴⁶⁰. Denne sammenhæng kan skyldes, at nogle personer blev kolecystektomeret på grund af dyspeptiske symptomer (uden effekt på symptomerne), men det kan også skyldes, at kolecystektomien i sig selv giver anledning til dyspepsi. Næsten alle studier er enige om, at personer med dyspepsi signifikant oftere har galderefluks end personer, som ikke har dyspepsi^{338, 356, 467, 571, 600, 844}, mens et enkelt studie kun viser en tendens⁸²⁰. Der er identificeret 17 studier, som har målt forekomsten af galderefluks før og efter en kolecystektomi^{48, 124, 134, 218, 219, 338, 353, 388, 461, 462, 463, 464, 466, 475, 549, 653, 820}. Femten studier viser en signifikant øgning af galderefluks efter kolecystektomi, et studie viser en ikke-signifikant tendens⁸²⁰, og et andet studie viser ingen ændring³³⁸. I sidstnævnte arbejde foretages målingen allerede 9 dage efter operationen, hvilket muligvis er for kort tid, til at refluksen kan nå at etablere sig. De øvrige studier foretager målingen fra to til adskillige måneder efter operationen. Enkelte arbejder undersøger desuden, om forekomsten af gastrit (irritation i mavesækken) øges, hvilket bekræftes hos alle^{219, 353, 463, 464, 549}. Der var ikke forskel på forekomsten af galderefluks efter traditionel åben kolecystektomi og laparoskopisk kolecystektomi, så effekten må tilskrives den manglende galdeblære³⁵⁶. Enkelte studier viser en øget refluks hos personer med galdesten^{48, 124, 466} og en sammenhæng mellem galdesten og dyspepsi⁴⁶⁰. Dette kan skyldes, at forekomsten af galdesten undertiden bevirker, at galdeblærens funktion ophører, hvilket fysiologisk kan svare til forholdene ved en kolecystektomi.

Konklusion

Ovenstående fund tyder på, at kolecystektomi har nogle bivirkninger, som for en mindre gruppe patienter er særdeles generende. Dette skal tages med i overvejelserne, før en patient tilbydes kolecystektomi.

5.4.2 Kolecystolithotomi

Kolecystolithotomi kan foregå ved en række teknologier: traditionel åben kirurgi, minilaparotomi, laparoskopi samt percutane indlæggelser af sonder med efterfølgende direkte knusning med laser eller ultralyd eller direkte opløsning med medicamina. Nogle af indgrebene kan udføres i lokal bedøvelse.

Landspatientregisteret indeholder behandlingsnumre for denne teknologi. I alt drejer det sig om 1,6% af samtlige behandlingsforløb (tabel 1) med tendens til et fald i perioden 1978-95.

Symptomfrihed

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser, der kan belyse, hvilken af ovennævnte metoder, der er bedst hvad angår det primære behandlingsmål – smertefrihed. Kliniske serier over kirurgisk fjernelse (tabel 14, bilag 3) på 25 patienter og derover, viser persisterende smerter efter 8-48 måneder hos 5-21%, mens serier på 25 patienter og derover, der behandles ved hjælp af kontaktopløsning (MTBE), viser persisterende smerter efter 6-35 måneder hos 7-33% (tabel 15, bilag 3).

Fjernelse af galdesten

Ved kirurgiske procedurer fjernes galdestenene med en succesrate på 71-100% (tabel 14, bilag 3), men stenene kommer igen hos 5-44% (follow-up 8-236). Ved kontaktopløsning med æter fjernes stenene med en succesrate på 29-96% (tabel 15, bilag 3), men stenene kommer igen hos 19-70% (follow-up 6-42 måneder).

Komplikationer

Komplikationerne drejer sig hovedsagelig om udsivning af galde fra galdeblæren. Frekvensen varierer fra 0-16% i de forskellige serier (tabel 14 og 15, bilag 3).

Hospitalsophold, rekonvalescens og mortalitet

Disse forhold kan ikke vurderes, dels på grund af ringe oplysninger, dels på grund af, at de kliniske serier er meget selekterede og for størstedelens vedkommende omfatter meget syge patienter.

Diskussion

Generelt omhandler de publicerede undersøgelser mindre, selekterede materialer, specielt omfattende patienter, som ikke kan tåle universel

anæstesi. Der er ikke publiceret arbejder, hvor de benyttede teknologier til kolecystolithotomi sammenholdes med kolecystektomi i et randomiseret design. Effekten på det primære behandlingsmål: smertefrihed, er i samme størrelsesorden som ved kolecystektomi. Derimod opnår det sekundære behandlingsmål: fjernelse af galdestenene, ikke samme succesrate som ved kolecystektomi samtidig med, at der er stor risiko for gendannelse af stenene. Den manglende udbredelse af kolecystolithotomien kan således hænge sammen med den dårlige succesrate, hvad angår fjernelse af galdestenene. Imidlertid tyder meget på, at halvdelen af patienterne ikke gendanner deres sten, og set i lyset af de langsigtede bivirkninger ved kolecystektomien (side 83), bør det undersøges, om nogle patienter vil have mere gavn af blot at få fjernet galdestenene. Der mangler imidlertid epidemiologiske undersøgelser til at afgøre, hvem der har mindst sandsynlighed for at gendanne sten. Hos denne gruppe patienter kunne kolecystolithotomien afprøves over for kolecystektomien i et randomiseret design.

Metoden bør desuden videreudvikles til den lille gruppe patienter, som er for syge til at kunne tåle anæstesi, og som vil kunne have glæde af metoden, som kan foregå i lokalbedøvelse.

5.4.3 ESWL/galdesalte

Ikke alle galdestenspatienter kan behandles med galdesalte. Galdestenene skal være røntgennegative (dvs overvejende kolesterolsten), må ikke være over 15 (20) mm^{485, 672}, og galdeblæren skal fungere. I alt vil kun ca. 10-15% af de patienter, som har galdesten, opfylde disse krav. Da ESWL (Ekstracorporal Shock Wave Litotripsy) – som oprindeligt blev udviklet til knusning af nyresten¹³³ – blev introduceret til knusning af sten i galdeblæren i 1985⁶⁸⁰ kunne indikationsområdet udvides til også at gælde sten på op til 30 mm, men samtidig skulle stenene højst fylde 30% af galdeblærelumen³³⁴. Det blev herefter vurderet, at ca. 20% af galdestenspatienterne er egnede til ESWL og galdesaltebehandling⁶⁶³.

Litteraturen omfatter flere hundrede arbejder med adskillige randomiserede undersøgelser. En systematisk gennemgang af denne litteratur vil i sig selv udgøre et omfattende arbejde. Til herværende rapport er benyttet data fra en meta-analyse over randomiserede undersøgelser inden for behandling med galdesalte frem til september 1992⁴⁹³ samt oversigtsartikler publiceret siden 1991. Der er således ikke foretaget en grundig gennemgang af litteraturen inden for dette område undtagen for kliniske serier, som beskriver forekomsten af persisterende smerter efter opløsning af sten.

Symptomfrihed

Persisterende smerter efter knusning (ESWL) og medicinsk opløsning af galdesten udviser samme størrelsesorden (6-31%) som efter kolecystektomi^{8,436, 754, 825}. Under selve behandlingen – inden stenene er opløst – sker et uforklarligt fald i symptomerne⁶⁷².

Fjernelse af galdesten

En meta-analyse⁴⁹³ over 23 randomiserede undersøgelser omfattende 1949 patienter konkluderer, at den optimale behandling er enten ursodoxycholsyre eller en kombination af urso- og chenodeoxycholsyre. Ved kombinationsbehandlingen blev der opnået opløsning af galdestenene hos 63%. Hvis behandlingen kombineres med ESWL, opnås en højere succesrate. ESWL alene har en ringere succesrate end ESWL efterfulgt af behandling med galdesalte⁴⁷. I et dansk randomiseret studie, hvor der blev opnået en lav succesrate hvad angår stenopløsning, konkluderes det, at metoden ikke er velegnet⁴⁷.

Efter endt behandling vil nogle få sten igen. Recidivraterne opgives til 31-61% efter 5-11 år^{573, 657, 664, 806}. I en oversigtsartikel konkluderes det⁴³¹, at ca. halvdelen af patienterne får recidiv, og at de fleste kommer i de første fem år. Det er foreslået, at benytte fortsat behandling med lavdosis ursodeoxycholsyre og indtagelse af antiinflammatoriske stoffer for at nedsætte risikoen for, at sten gendannes⁶⁷². Kun de færreste recidivsten giver anledning til symptomer i de første år⁴³¹. Det var ikke muligt at finde et regelret epidemiologisk arbejde, som – med korrekte analyser – forsøgte at identificere, hvilke personer der ikke gendannede sten, så en bedre selektion kunne foretages, inden tilbud om behandling blev givet.

Komplikationer som kræver intervention begrænses til galdestens-pankreatit eller kolestase. Disse komplikationer ses hos 1-2,5% af patienterne og behandles endoskopisk^{665, 693}.

Diskussion

Litteraturen er omfangsrig, og ingen har for alvor forsøgt at opsummere den systematisk. Hvis det formodes, at 20% af alle galdestenspatienter er egnede til behandlingen, at behandlingen lykkes hos 50%, og at 50% gendanner sten inden for 10 år, så vil 5% af de personer, som kunne være tilbudt operation, have varig effekt. Yderligere 5% ville have en langvarig effekt i form af smertefrihed. Teknologien benyttes i udlandet. Imidlertid er der – bortset fra et japansk studie⁷⁹⁴, der antyder, at knap 30% af galdestenspatienterne i Japan behandles med ESWL og galdesalte –

ikke identificeret nogle opgørelser over, hvor hyppigt teknologien benyttes. Imidlertid tyder artikelmængden på, at udbredelsen er stor i USA og i visse dele af Europa. På grund af manglende specifikke behandlingskoder i Landspatientregisteret kan udbredelsen af denne teknologi ikke vurderes i Danmark, men den har næppe været stor^{31, 47}.

Konklusion

Teknologien har stor udbredelse i udlandet, men har ikke vundet indpas i Danmark. Set i relation til de langsigtede følger efter kolecystektomi (side 83) og mulighederne for tidlig opsporing og screening (side 32) bør brugen af denne teknologi vurderes nøjere.

5.4.4 Sammenligning mellem kolecystektomi, kolecystolithotomi og ESWL/ galdestalte.

Det var ikke muligt at finde randomiserede undersøgelser, hvor kolecystektomi sammenlignes med kolecystolithotomi eller kontaktopløsning. Der blev identificeret syv publikationer, hvor kolecystektomi sammenlignes med ESWL/galdestalte^{64, 172, 281, 565, 613, 614, 615}. Artiklerne repræsenterer tre randomiserede undersøgelser^{64, 565, 613, 614, 615} og to ikke-randomiserede studier^{172, 281}. De randomiserede undersøgelser repræsenterer 260 patienter, hvoraf de 163 kommer fra ét studie⁵⁶⁵. To af studierne omhandler traditionel åben kolecystektomi med follow-up på et år, mens et⁶⁴ omhandler laparoskopisk kolecystektomi med follow-up på 3 måneder. Det primære behandlingsmål – smertefrihed – var ens i de to behandlingsgrupper efter tre måneder i to af studierne^{64, 565}, men signifikant lavere i ESWL-gruppen i det tredje studie⁶¹⁴. Efter et år var der ikke forskel i forekomsten af persisterende galdestenssmerter i de to behandlingsgrupper^{565, 614}. Hvad angår øvrige gastrointestinale symptomer, var der ikke betydende forskelle mellem de to grupper^{64, 565, 614}. Større behandlingsrelaterede komplikationer sås med lige stor hyppighed i de to behandlingsgrupper. De to ikke-randomiserede studier^{172, 281} analyseres ikke nærmere.

Teoretiske modeller (beslutningsanalyser) bygget på tilgængelige oplysninger om naturhistorie, morbiditet og mortalitet viser, at der enten ikke er nogen betydende forskel på forventet mortalitet ved valg af enten kolecystektomi eller ESWL⁷²² eller en tendens til en øget mortalitet ved operation. Ved at benytte kvalitetsjusteret overlevelse⁶⁹ ses bedre effekt af ESWL end traditionel åben kolecystektomi hos personer med kun én galdesten, men ikke hos unge med multiple sten⁶⁹.

Konklusion

Hvad angår det primære effektmål – smertefrihed – synes der ikke at være nogen forskel mellem kolecystektomi og ESWL/galdesalte efter et år. Længere observationstid vil dog være ønskelig, da de personer som har fået ESWL/galdesalte fortsat er i risiko for nye/flere sten og komplikationer til disse sten. Teknologierne til kirurgisk fjernelse eller kontaktopløsning af galdeblæresten bør yderligere evalueres over for kolecystektomi.

5.4.5 *Kolecystektomi ved acalculøse (uden galdesten) smerter.*

Selv om denne rapport er en medicinsk teknologivurdering af behandling af patienter med galdesten, er det naturligt at medtage ovennævnte teknologi, idet den indeholder flere af de problemstillinger, som er blevet gennemgået under indikation for galdestensbehandling (side 63). Patientgruppen omfatter patienter med voldsomme “galdestenslignende smerter”, men uden galdesten.

Som tidligere beskrevet har en mindre del af befolkningen “galdestenslignende smerter” uden at have galdesten^{53, 368, 371}. De personer, som har denne type smerter tilstrækkeligt hyppigt, vil søge læge, og nogle vil blive tilbudt kolecystektomi. Det var muligt at identificere én randomiseret undersøgelse og over 20 kliniske serier, hvor patienter uden galdesten med galdestenslignende smerter får fjernet galdeblæren (tabel 16, bilag 3). Opsummering af de kliniske resultater viser to ting: for det første er opnåelse af det primære behandlingsmål – smertefrihed – af samme størrelsesorden som ved kolecystektomi for galdesten med en variation af persisterende smerter på 5-33%. For det andet tyder undersøgelserne på – selv om det er små, selekterede materialer – at de som har en patologisk fysiologisk test (nedsat tømning af galdeblæren, smerter ved kontraktion) har større chance for at få effekt af behandlingen, end de som har en normalt fungerende galdeblære. En randomiseret undersøgelse⁸⁵⁶ omhandler 21 patienter med smerter og nedsat galdeblæretømning, hvor halvdelen kolecystektomerer, og den anden halvdel fungerer som kontrol. Patienterne følges i knap tre år med signifikant bedring i symptomerne hos de, som kolecystektomerer.

Teknologien er således ved at vinde indpas og repræsenterer en potentiel risiko for overbehandling, hvis indikationsområdet ikke bliver afgrænset. Rationalet virker fornuftigt nok set fra patientens side, da det er kraftige abdominalsmerter – og ikke galdesten – som generer. Hvorvidt denne behandling benyttes i Danmark vides ikke. De behandlingsforløb,

som omfatter simpel kolecystektomi, og hvor der ikke foreligger en galdestensdiagnose har ligget konstant i perioden 1978-95 på omkring 2%.

Konklusion

Teknologien synes at have en plads hos udvalgte patienter. Den skal imidlertid afprøves i yderligere randomiserede undersøgelser for at afgrænse dens eventuelle plads i behandling af patienter uden galdesten med galdestenslignende smerter. Brugen af teknologien skal overvåges nøje for at undgå overbehandling, som kan få alvorlige konsekvenser.

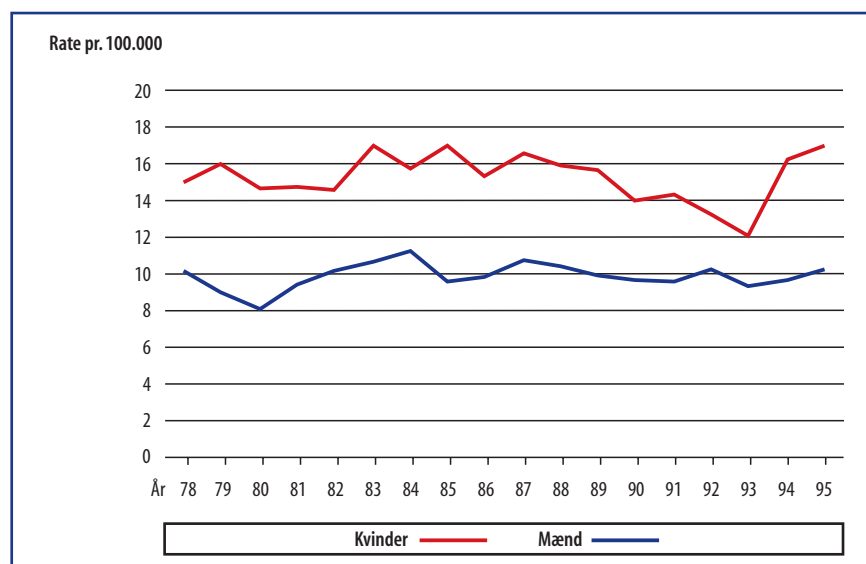
6. Behandling af patienter med akut kolecystit

I langt de fleste tilfælde skyldes akut kolecystit sten i galdeblæren. Den akutte kolecystit er udtryk for en komplikation til galdeblæresten. Sygdommen kan deles op i kompliceret akut kolecystit (fx. perforation, abscesdannelse) og ukompliceret akut kolecystit.

6.1 UDVIKLINGEN I DANMARK 1978-95.

Opgørelsen over kolecystektomiraten for akut kolecystit i perioden 1978-95 (fig 38) baseres på de patienter, der har simpel kolecystektomi som indexoperation kombineret med diagnosen akut kolecystit (bilag 2). Hos kvinder ses en stigning på 10% (1,1% årligt) fra 1978 til 1987, hvorefter der ses et fald på 27% (4,5% årligt) til 1993 efterfulgt af en ny stigning på 42% (21% årligt) frem til 1995. Hos mænd ses et tilsvarende mønster, som dog er mindre udtalt end for kvinder.

FIGUR 38
Simpel kolecystektomi hos patienter med akut kolecystit



Disse kurver er forskellige fra kurverne for simpel kolecystektomi for elektive tilstande (figur 24). Ud fra de to sæt kurver kan det beregnes, at ratioen mellem akut og elektiv kolecystektomi har varieret blandt kvinder fra 1:5 i 1978 over 1:4 i 1987, 1:7 i 1993 til 1:4 i 1995. For mænd er ratioen stort set konstant på 1:2,5.

Kurverne over de aldersspecifikke kolecystektomirater (figur 39 & 40) viser, at stigningen i kolecystektomi for akut kolecystitis blandt kvinder frem til 1987 hovedsagelig skyldes øget forekomst af operation hos ældre. I de to sidste tidsperioder er tendensen, at der bliver opereret flere yngre og færre ældre. Tendensen til et toppunkt i 30 års alderen er ikke så udtalt som for de elektive kolecystektomier (figur 25). Hos mænd er der ikke store udsving bortset fra færre kolecystektomier i de ældre aldersklasser i den sidste tidsperiode.

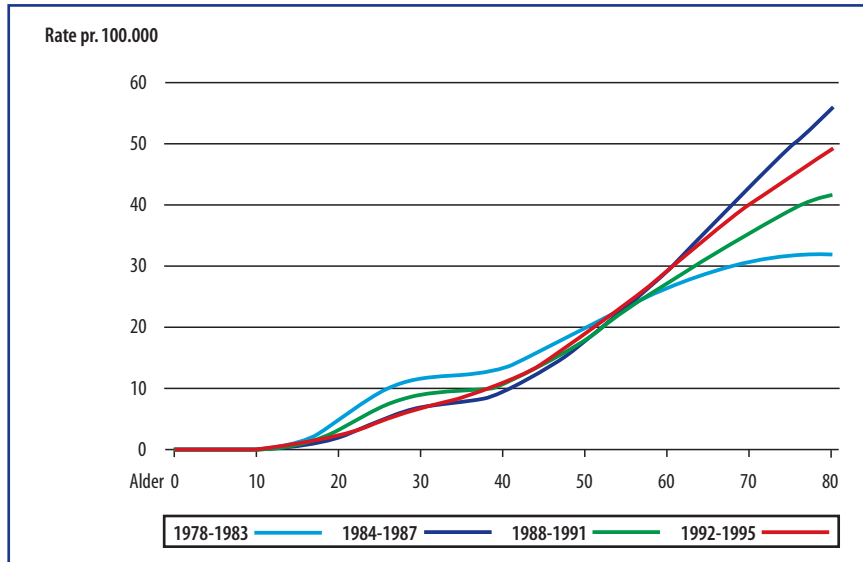
Diskussion

De viste figurer repræsenterer ikke al behandling af akut kolecystitis. Dels vil nogle patienter ud over en kolecystektomi få foretaget indgreb på galdegangene, dels er en ny teknologi opstået i perioden i form af ultralydvejledt drænage af galdeblæren. Dette indgreb har ingen selvstændig behandlingskode, hvorfor behandlingen ikke vil fremgå af Landspatientregisteret. En del af disse patienter vil senere blive opereret i en elektiv fase, men hos en del vil dræningen være eneste behandling, specielt hos ældre patienter. Det kan forklare faldet i antallet af kolecystektomier for akut kolecystitis i de to seneste tidsperioder hos ældre. Stigningen i akut kolecystitis de sidste to år er formentlig ikke reel, men et udtryk for usikkerhed ved brug af de nye diagnosekoder (ICD10), som blev indført i 1994. Dette understøttes af, at der ikke ses en stigning i andelen af patienter, som indlægges akut (tal ikke vist).

Udviklingen i Danmark svarer til den internationale litteratur, hvor andelen af kolecystektomier på basis af akut kolecystitis steg i perioden inden introduktion af laparoskopisk kolecystektomi^{417, 540, 605}, for derefter at falde^{149, 213, 658}. Ændringerne kan skyldes en mere konservativ holdning til kirurgisk galdestensbehandling i 80'erne (figur 24), hvor andelen af elektivt opererede faldt for atter at stige efter introduktion af laparoskopisk kolecystektomi.

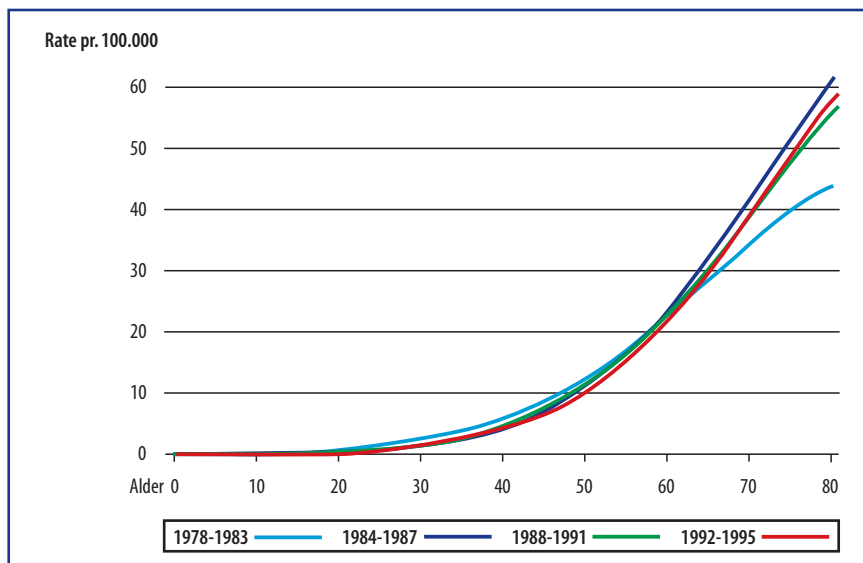
FIGUR 39

Simpel Kolecystektomi hos kvinder med akutolecystit



FIGUR 40

Simpel Kolecystektomi hos mænd med akutolecystit



6.2 BEHANDLINGSINDIKATION

I modsætning til behandlingsforløb med galdeblæresten uden komplikationer, hvor behandlingsindikationen er relativ, er der altid indikation for en eller anden form for behandling ved akut kolecystitis, strækkende sig fra antibiotika over drænage til kirurgi.

6.3 BEHANDLINGSMETODER

Det primære behandlingsmål er at bringe den akutte betændelse til ophør. Det sekundære behandlingsmål er at hindre recidiv af den akutte kolecystitis. I dette afsnit er litteraturen gennemgået systematisk, hvad angår randomiserede undersøgelser. De teknologier som gennemgås, er

- ❖ *kolecystektomi*
- ❖ *kolecystolithotomi eller partiel kolecystektomi (delvis fjernelse af galdeblæren)*
- ❖ *drænage med eller uden opløsning/knusning af stenene.*

6.3.1 Kolecystektomi

Hvornår skal patienter med akut kolecystitis opereres?

Patienter med komplikationer til akut kolecystitis (fx. perforeret kolecystitis) skal behandles akut. Derimod har forskellige strategier været anvendt hos patienter med ukompliceret akut kolecystitis.

Subakut eller elektivt

Gennem mange år blev patienter med ukompliceret akut kolecystitis behandlet konservativt (blandt andet med antibiotika), til betændelsen gik i ro. Efterfølgende blev patienterne tilbudt operation 3-6 måneder senere^{120, 205}. Imidlertid var der også fortalere for operation i den akutte fase⁶²⁷. I 70'erne og 80'erne blev der gennemført en række randomiserede undersøgelser, hvor patienter med akut kolecystitis enten fik subakut operation (få dage efter symptomdebut) eller elektiv operation i rolig fase (3-6 måneder efter symptomdebut). I alt er der identificeret fem arbejder^{364, 423, 455, 497, 568}, som alle viser, at subakut operation har samme komplikationsfrekvens og mortalitet som senere operation. Til gengæld medfører strategien med tidlig operation et nedsat antal indlæggelsesdage, kortere rekonvalescens samt mindre morbiditet. En stor del (15-24%) af de patienter, som sættes til senere operation, får nemlig recidiv af deres kolecystitis i ventetiden med ny indlæggelse til følge. Behandlingen af alle patienter med akut kolecystitis i tidsperioden før og efter indførelse af den nye strategi med tidlig kirurgi blev opgjort i en afdeling⁴⁵⁴. Undersøgelsen viste, at også i den

daglige kliniske hverdag var strategien med subakut operation den sene strategi overlegen.

“Timing” af subakut kolecystektomi

Der er således enighed om, at patienter med ukompliceret akut kolecystitis bør opereres subakut under samme indlæggelse. Imidlertid må betændelsesprocessen ikke have stået på for længe, da det så bliver teknisk vanskeligere at gennemføre operationen⁸⁹. Litteraturen afslører uenighed om, hvornår en subakut kolecystektomi bør udføres for at opnå den laveste komplikationsfrekvens, idet angivelser varierer fra 4 dage⁴⁹⁷ over 7 dage^{90, 568} til 10 dage^{89, 655} efter symptomdebut. Da der ses en voldsom øgning i antallet af komplikationer, hvis operationen udføres mere end 10 dage efter symptomdebut^{89, 655}, anbefales det at operere patienten inden for 7-10 dage. Hvis dette ikke er muligt, skal patienten udskrives og opereres i rolig fase ca. 3 måneder efter symptomdebut⁵⁵².

Adgangsformer til kolecystektomi ved akut kolecystitis

Kolecystektomi ved akut kolecystitis kan udføres både ved traditionel åben laparotomi, minilaparotomi og laparoskopi. Ved indførelsen af laparoskopisk kolecystektomi var akut kolecystitis en relativ kontraindikation, men efterhånden blev indikationsområdet udvidet til også at gælde denne tilstand^{89, 233}. Både konverteringsraten til åben kolecystektomi og antallet af komplikationer er højere ved operation for akut kolecystitis end ved elektive kolecystektomi⁴¹⁸. Raten for konvertering til åben kirurgi afhænger af graden af kolecystitis og varigheden af symptomerne^{160, 210, 265, 347}.

Der foreligger ingen studier, som sammenligner laparoskopisk kolecystektomi ved akut kolecystitis med kolecystektomi ved minilaparotomi eller traditionel åben laparotomi. Et enkelt arbejde sammenligner kolecystektomi ved traditionel åben laparotomi med minilaparotomi. Der er 30 patienter i hver gruppe⁵¹. Operationstiden, tekniske vanskeligheder og komplikationer er ens i de to grupper. Minilaparotomi giver anledning til mindre analgetikaforbrug, kortere hospitalsophold (3,1 dag vs. 4,7 dage) og hurtigere tilbagevenden til normale aktiviteter sammenlignet med traditionel åben laparotomi (73% vs. 40% efter 2 uger). Undersøgelsen er ikke blindet.

Præoperativ behandling

Det er blevet diskuteret, hvorvidt galdeblæren hos patienter med akut kolecystitis rutinemæssigt skal dræneres. En enkelt randomiseret under-

søgelse⁶⁷³ viser, at patienter, som fik ultralydsvejledt drænage, signifikant hurtigere blev feber- og smertefri, kunne indtage ernæring og blev udskrevet end de, der blot fik systemisk antibiotika. Imidlertid er det ikke undersøgt i et randomiseret design, hvorvidt drænage med efterfølgende kolecystektomi giver et bedre samlet behandlingsforløb, end hvis patienten kolecystektomieres subakut uden drænage. Det er således et spørgsmål, hvorvidt drænage er nødvendig, hvis det alligevel er besluttet, at patienten skal opereres. I visse – mere komplicerede – tilfælde kunne det tænkes at være en fordel at bringe patienten i optimal tilstand inden en operation, men litteraturen giver ikke ordentlig evidens for dette. Da præoperativ drænage benyttes mange steder, er der behov for grundig undersøgelse af denne teknologi.

I et randomiseret dobbeltblindt studie medførte præoperativ behandling af patienter med akut kolecystitis med non-steroidale anti-inflammatoriske præparater en signifikant nedsættelse af temperatur og smerter sammenlignet med placebogruppen. Hos de, der ikke blev opereret, nedsatte det desuden længden af hospitalsopholdet⁷⁸¹. Dette er i overensstemmelse med to andre randomiserede undersøgelser, hvor patienter, som indlægges akut med galdesmerter, randomiseres til nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer eller placebo^{18, 283}. I begge tilfælde er udviklingen til akut kolecystitis signifikant lavere i den behandlede gruppe. Non-steroidale antiinflammatoriske stoffer nedsætter trykket i galdeblæren ved akut kolecystitis⁷⁸⁰, hvilket er yderligere et indicium for, at stofferne hindrer eller forsinker udviklingen af akut kolecystitis.

Hospitalsophold, sygefravær og komplikationer

Der er for få store konsekutive serier (det vil sige >200 patienter) af nyere dato til at give et indtryk af længden af hospitalsophold, varigheden af sygefravær samt forekomsten af komplikationer ved de forskellige adgangsformer for kolecystektomi^{90, 638, 655, 796, 809}. Desuden er materialerne meget uensartede svarende til det brede kliniske spektrum af akut kolecystitis. Den enlige randomiserede sammenligning mellem traditionel åben laparotomi og minilaparotomi tyder på, at patienter med ukompliceret akut kolecystitis har stort set samme indlæggelses- og rekonvalescenstid som patienter, der har fået foretaget elektiv kolecystektomi.

Læsion af galdegangene er 2-3 gange hyppigere ved operation af patienter med akut kolecystitis end ved elektiv simpel kolecystektomi. Der er ingen tegn på, at denne overhyppighed af galdegangslæsioner er blevet mindre efter introduktion af laparoskopisk kolecystektomi⁶⁵⁸.

Mortalitet

Mortalitetsraten inden for 30 dage for simpelolecystektomi ved akutolecystitis viser en række udsving gennem tidsperioden (fig 37). Medinddrages patienternes generelle sygelighed, ses det, at mortaliteten er signifikant højere i de tre sidste tidsperioder sammenlignet med den første (tabel 10). Desuden er der en tendens til stigning i 30-dages mortaliteten op gennem tidsperioderne. Indførelse af laparoskopiskolecystektomi har ikke nedsat mortaliteten ved akutolecystitis. Ved at sammenholde den større mortalitet vedolecystektomi for akutolecystitis med elektivolecystektomi ses en tendens til stigning op gennem tidsperioderne (1978-83: OR=1,25 (95% c.l. 0,93-1,67); 1984-87: OR=1,44 (95% c.l. 1,07-1,94); 1988-91: OR=1,85 (95% c.l. 1,29-2,65); 1992-95: OR=2,62 (95% c.l. 1,72-3,98)). Tallene for sidste periode skal tages med forbehold for fejlklassificering af nogle patienter med akutolecystitis i 1994-95 (side 93). Det er ikke muligt at sammenligne med litteraturen, da der ikke er valide opgørelser i nyere tid over 30 dages mortaliteten efterolecystektomi for akutolecystitis.

6.3.2 Kolecystolithotomi og partielolecystektomi

Kolecystolithotomi og partielolecystektomi er anerkendte teknologier, hvis de anatomiske forhold er så uoverskuelige, at galdeblæren ikke kan fjernes uden stor risiko for læsion af galdegangene⁷⁰⁴. Kolecystolithotomi benyttes desuden ved særligt dårlige patienter, idet den kan udføres i lokalbedøvelse¹¹⁸. Der er publiceret en række serier, som viser, at teknologien benyttes i et vist omfang^{297, 381, 850}, men der foreligger ikke sammenlignelige undersøgelser.

6.3.3 Ultralydvejledt drænage

Drænage af akutolecystitis blev først mulig i større omfang efter introduktionen af ultralyd. Den første beskrivelse omhandler ultralydvejledt drænage af et empyem (byld i galdeblæren)⁶²³. Der er publiceret en række serier^{112, 339, 499, 804, 808}, som viser, at teknologien kan bruges, og at den benyttes i Danmark⁷³⁵. Det største problem er risikoen for, at drænet glider ud med efterfølgende udsivning af galde i bughulen. Som ved elektive tilstande (side 85) kan den ultralydvejledte drænage efterfølges af dilatering af stikkanalen, knusning (laser/ultralyd) af galdestenene og efterfølgende udskylning af stenrester³⁴⁵. På grund af lav mortalitetsrate (0,4%)⁷⁷³ ved percutanolecystotomi anbefales denne behandling (6) hos patienter,

som er for syge til en operation. Litteraturen er sparsom, hvad angår større serier og specielt, hvad angår opfølgning af disse patienter.

Diskussion

Der foreligger en række teknologier til at aflaste akut betændelse i galdeblæren. Imidlertid må litteraturen anses for at være umådelig svag, da ingen har foretaget sammenlignelige studier over, hvilken behandling, der er bedst i hvilken situation. Akut betændelse i galdeblæren strækker sig fra en rimelig ukompliceret tilstand – som kan klares ved enolecystektomi uden større problemer end ved elektiveolecystektomier – til akutte livsstruende tilstande; samtidig varierer patientens tilstand fra ingen comorbiditet til høj grad af comorbiditet. Litteraturen giver ingen evidens for, hvornår der bør foretagesolecystektomi, hvornår der bør foretages aflastning (drænage) og derefterolecystektomi, eller hvornår drænage som eneste behandling er tilstrækkelig. I mangel af entydige anbefalinger har mange afdelinger valgt deres egen metode at løse problemerne med.

6.3.4 Acalculøsolecystit

Patienter med acalculøsolecystit udgør en speciel undergruppe, som ikke har sten i galdeblæren, og som ofte er meget syge af anden grund. De fleste tilfælde opstår hos patienter efter større traumer og større operationer. Den akutte behandling er drænage af galdeblæren. Spørgsmålet er, hvorvidt denne behandling bør følges op medolecystektomi i en rolig fase. I en enkelt serie på 19 patienter, som blev fulgt i median 26 måneder, forblev 17 symptomfri og med velfungerende galdeblære⁷⁸. Der mangler sammenlignelige undersøgelser.

7. Behandling af patienter med koledochussten

Langt de fleste sten i galdegangene stammer fra galdeblæren og er et udtryk for en komplikation til galdeblæresten (side 11). Sten som opstår primært i galdegangene er hovedsagelig dannet på grund af infektion.

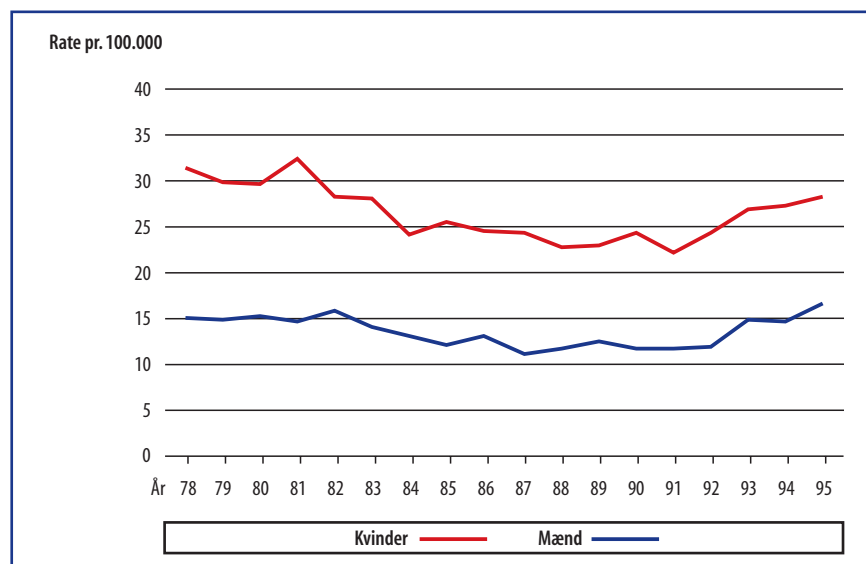
7.1 UDVIKLINGEN I DANMARK 1978-95

Behandlingsforløb, hvor galdegangsbehandling er en del af indexbehandlingen, udgør 27% af det samlede antal (tabel 1). Lidt over halvdelen af patienterne får samtidig foretaget kolecystektomi. Langt den overvejende del af patienterne (94,4%) har sten i galdegangene, mens de restende har benigne tumorer og galdevejsdyskinesi. Blandt sidstnævnte er der sket en stigning, fra 4,5% i 1978-83 til 7,4% i 1992-95.

Opgørelsen over galdegangsbehandling i perioden 1978-95 baseres på de patienter, som har fået foretaget åben eller endoskopisk behandling for sygdomme i galdegangene uafhængigt af samtidig kolecystektomi (fig 41).

FIGUR 41

Alle indgreb på de dybe galdegange – med galdevejsdiagnose

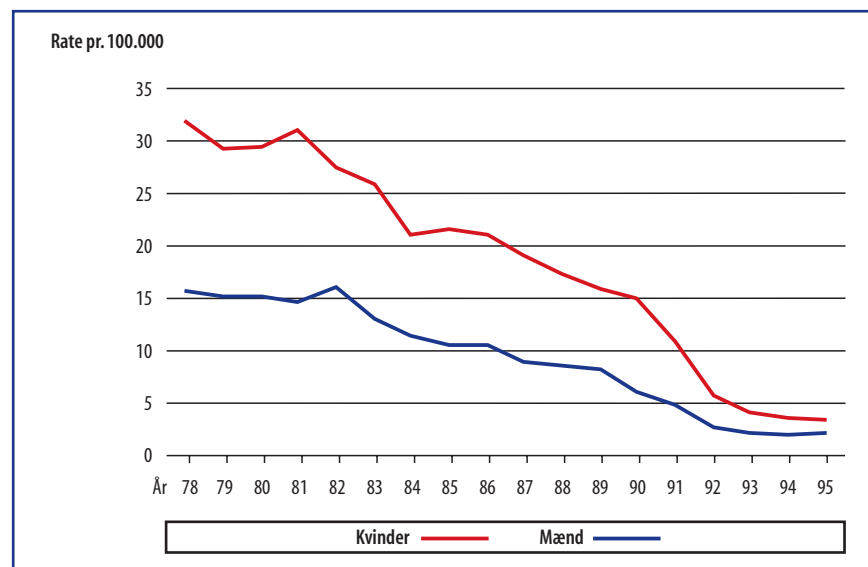


Hos kvinder ses et fald på 30% fra 1978 til 1991 (2,3% årligt), efterfulgt af en stigning på 22% frem til 1995 (5,6% årligt). Hos mænd ses et fald på 13% fra 1978 til 1991 (1,0% årligt), efterfulgt af en stigning på 31% frem til 1995 (7,7% årligt).

Kurverne dækker over en række karakteristiske ændringer i behandlingsmønstret. Det mest markante er et fald i traditionel åben galdegangskirurgi (fig 42) og en stigning i endoskopisk galdegangsbehandling (fig 43).

FIGUR 42

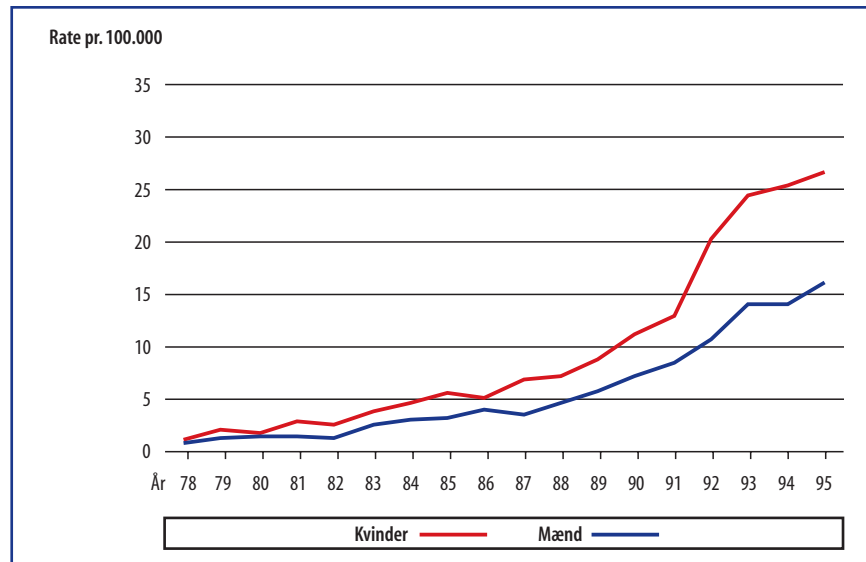
Åben galdegangskirurgi – med galdevejsdiagnose



Faldet i åben galdegangskirurgi skyldes især en markant nedgang i andelen af patienter, som får foretaget kolecystektomi med åben galdegangskirurgi, mens stigningen i endoskopisk galdegangsbehandling langt overvejende skyldes brug af endoskopisk sphincterotomi som eneste behandling. En samlet oversigt over udviklingen i de forskellige typer af galdegangsbehandling fremgår af bilag 3.

FIGUR 43

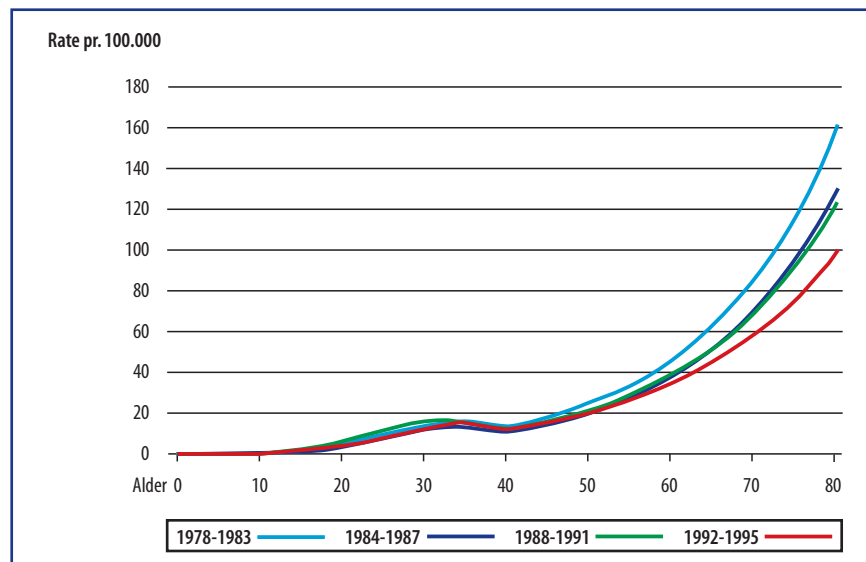
Endoskopisk galdegangskirurgi – med galdevejsdiagnose



De aldersspecifikke rater (fig 44 & 45) viser, at galdegangsbehandling hovedsagelig sker i de ældre aldersgrupper. Behandlingsraten udviser et mindre toppunkt blandt 30-årige kvinder.

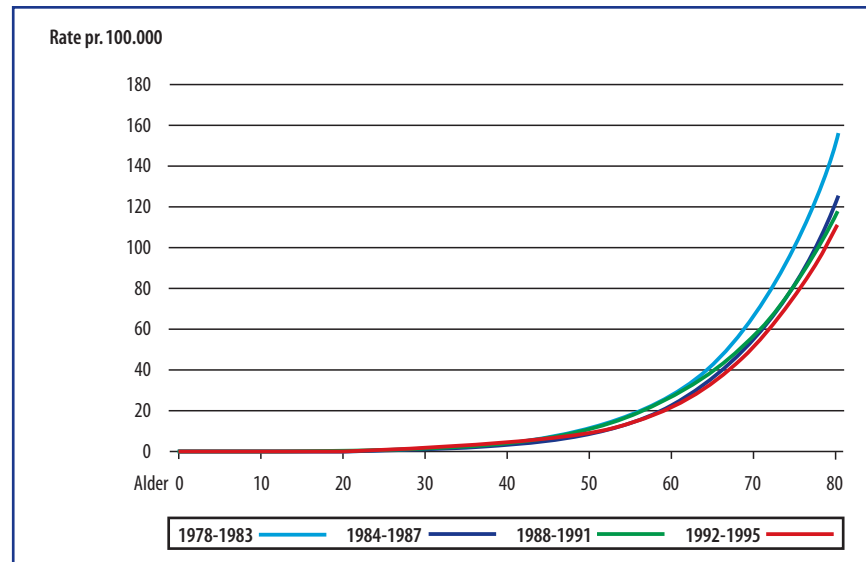
FIGUR 44

Alle indgreb på dybe galdegange – kvinder, med galdevejsdiagnose



FIGUR 45

Alle indgreb på dybe galdegange – mænd, med galdevejsdiagnose



Diskussion

Skiftet fra åben til endoskopisk behandling er i overensstemmelse med den internationale udvikling²³². Faldet i antallet af indgreb på galdegangene op gennem 80'erne er ligeledes i overensstemmelse med litteraturen⁶⁰⁵. Det er ikke lykkedes at finde nogle udenlandske arbejder, som beskriver udviklingen i antallet af indgreb på galdegangene efter indførelse af laparoskopisk kolecystektomi.

Faldet i antallet af indgreb på galdegangene op gennem 80'erne kan skyldes faldet i forekomsten af galdesten. En anden forklaring kan være, at holdningen til udredning af patienter med sten i galdeblæren ændrede sig fra rutinemæssig undersøgelse for sten i galdegangene hos alle patienter, som blev kolecystektomeret, til kun at undersøge udvalgte patienter, som udviste tegn på sten i galdegangene^{21,311}. Grunden til denne holdningsændring var, at den rutinemæssige undersøgelse gav anledning til unødvendige indgreb på galdegangene, dels på grund af en række falsk positive fund og dels på grund af fund af mindre galdesten, som for en stor dels vedkommende ville have passeret af sig selv^{311, 543}. I forbindelse med indførelse af laparoskopisk kolecystektomi blev der advokeret for genindførelse af rutinemæssig peroperativ kolangiografi eller præoperativ ERCP^{77, 113, 662}. Dette kan have været med til at øge antallet af unød-

vendige ERCP'er og peroperative kolangiografier med tilhørende behandling. Da den endoskopiske og åbne behandling af galdegange er forbundet med få, men alvorlige komplikationer, er det vigtigt at få udarbejdet hensigtsmæssige retningslinier for diagnostik af sten i galdegangene.

Konklusion

Mens antallet af åbne indgreb på galdegange (med eller udenolecystektomi) falder gennem hele perioden samtidig med udbredelsen af ERCP, sker der en stigning i antallet af endoskopiske galdegangsbehandlinger. Mønsteret i disse forandringer er forventet. Mens der sker et samlet fald i antallet af patienter, som får foretaget galdegangsbehandling op gennem firserne, sker der en stigning efter introduktionen af laparoskopiskolecystektomi.

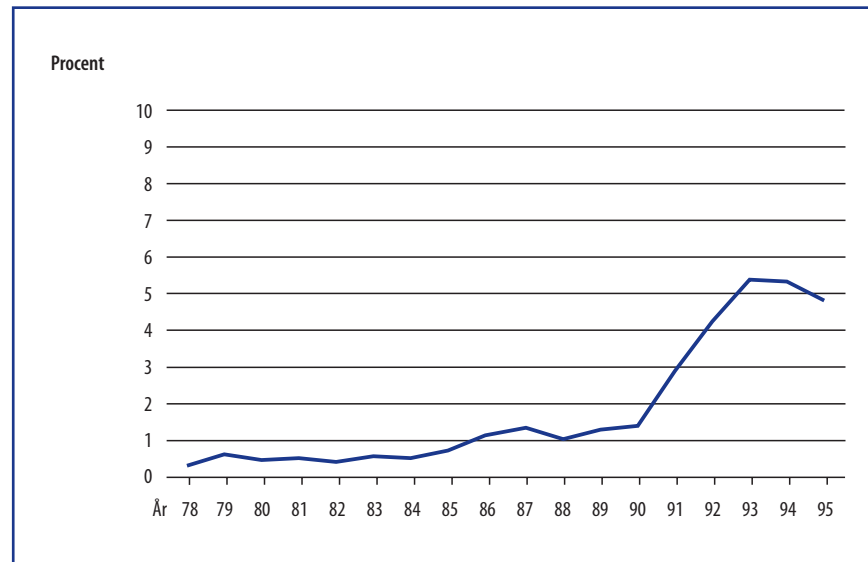
7.2 INDIKATION FOR UNDERSØGELSE OG BEHANDLING AF STEN I GALDEGANGENE

Sten i galdegangene diagnosticeres enten på grund af symptomer (påvirkede levertal inklusive gulsot, betændelse i galdegangene, smerter, betændelse i bugspytkirtlen) eller ved en rutinemæssig undersøgelse af galdegangene i forbindelse medolecystektomi. I tilfælde af symptomer vil der altid være indikation for behandling, mens rutinemæssig undersøgelse og behandling af tilfældigt opdagede sten kan diskuteres. En stor del af sten i galdegangene passerer formentlig af sig selv⁴⁴⁸. Spørgsmålet er, hvilken strategi, der skal anlægges, for at undersøge en patient for sten i galdegangene i forbindelse med enolecystektomi.

Undersøgelse af galdegangene i forbindelse medolecystektomi kan enten foretages ved peroperativ kolangiografi (en røntgenundersøgelse under selve operationen), ERCP eller MRC. Det er kun ERCP, som har en behandlingskode i Landspatientregisteret, mens de to andre ikke registreres (der vil dog næppe være mange med MRC frem til 1995). Andelen af patienter til simpelolecystektomi, hvor der bliver foretaget diagnostisk ERCP fremgår af figur 46. Kurven viser en tydeligt stigende tendens – specielt efter indførelse af laparoskopiskolecystektomi. Hvorvidt stigningen udelukkende skyldes, at ERCP har afløst den peroperative kolangiografi eller er udtryk for ændret indikation, kan ikke vurderes.

FIGUR 46

ERCP under indlæggelse for simpel kolecystektomi



I mange artikler nævnes det, at der ikke er enighed om, hvilke patienter, som skal have foretaget en undersøgelse for galdegangssten i forbindelse med en forestående kolecystektomi. Ved en systematisk gennemgang af litteraturen – inddragende både observationelle studier og randomiserede undersøgelser – ses imidlertid et klart billede:

- ❖ *Patienter, som ikke har bred galdegang (>6-10 mm) ved ultralyd, ikke har gulsot eller leverpåvirkning, ikke har bred ductus cysticus, ikke har betændelse i bugspytkirtlen og ikke har palpable sten i koledochus peroperativt, har meget sjældent galdegangssten^{1, 178, 310, 761, 857}. Disse fund lægger op til, at kun selekterede patienter, der får foretaget kolecystektomi, skal undersøges for sten i galdegangene.*
- ❖ *Konsekvensen af at foretage peroperativ kolangiografi på alle er en del falsk positive fund med unødvendige koledochuseksplorationer til følge⁸⁵⁷.*
- ❖ *Opfølgning af patientgrupper, hvor der ikke blev foretaget undersøgelse af galdegangen i forbindelse med kolecystektomi, viste ingen²⁹² eller kun en enkelt patient med koledochussten²⁹³.*
- ❖ *Patienter uden tegn på galdegangssten blev randomiseret til peroperativ kolangiografi eller ej^{311, 543, 723}. Ingen patienter havde efterladte sten i koledochus i kontrolgruppen – selv ikke efter 6-8 års follow-up³⁰⁹. I det ene studie⁵⁴³ fandtes 12% koledochussten blandt dem, som fik peroperativ kolangiografi. Det gav således anledning til en del unødvendige indgreb at undersøge alle for koledochussten.*

- ❖ *Sammenligning af rutinemæssig peroperativ kolangiografi med selektiv peroperativ kolangiografi viste – i randomiseret design – at sidstnævnte strategi var forsvaret^{21, 706}.*

Det er således muligt ved enkle teknikker at identificere ca 80%⁷⁶⁹ af patienterne, som ikke behøver at få foretaget en nærmere undersøgelse af galdegangene i forbindelse med enolecystektomi. Imidlertid følges disse enkle regler ikke altid. En spørgeskemaundersøgelse i USA viste, at ca. halvdelen af de adspurgte kirurger anbefalede rutinemæssigt peroperativ kolangiografi¹¹¹.

Sammenligning af diagnostiske metoder

Sammenligningen mellem MRC og ERCP påkalder sig særlig interesse, idet førstnævnte metode er non-invasiv og derfor ikke forbundet med de komplikationer, som kendes fra ERCP. Metoden er lovende⁷²⁷, men vil være dyr, såfremt det er nødvendigt at købe nyt udstyr udelukkende til undersøgelse af galdevejene. I de seneste år er det vist, at intraoperativ ultralydsscanning er udmærket til rutinemæssig identifikation af sten i galdegangene^{66, 652}, men undersøgelsen bør ikke foretages med mindre den er indiceret.

Konklusion

Andelen af indgreb på galdegangene kan reduceres betydeligt ved at indføre faste retningslinier for undersøgelse for sten i galdegangene hos patienter, der skalolecystektomeres, uden at behandlingssikkerheden og kvaliteten forringes. Den nye teknologi MRC skal vurderes i forhold til ERCP, men det bør ikke føre til, at selve indikationen for undersøgelse af galdegangene ændres.

7.3 BEHANDLINGSMETODER

Det primære behandlingsmål er at skaffe afløb for galden, mens det sekundære behandlingsmål er fjernelse af galdestenene. I dette afsnit er litteraturen gennemgået systematisk, hvad angår randomiserede undersøgelser. De teknologier som gennemgås, er

- ❖ *kirurgisk fjernelse (traditionel åben galdegangskirurgi, galdegangskirurgi gennem minilaparotomi og laparoskopisk galdegangskirurgi)*
- ❖ *endoskopisk fjernelse (via ERCP eller percutane metoder).*

7.3.1 Kirurgiske behandlingsmetoder

Der er kun få kliniske serier på over 200 patienter fra nyere tid (siden 1978) vedrørende traditionel åben koledochuskirurgi^{237, 561, 580}. De viser alle gode resultater med *fjernelse af stenene* i 96-98% af tilfældene. Tilsvarende er der kun identificeret to arbejder med over 200 patienter, hvor der konsekvent er forsøgt laparoskopisk koledochuskirurgi ved galdegangsten^{76, 523} med en succesrate på 96-97%. Den laparoskopiske koledochuskirurgi har ikke fået samme udbredelse som laparoskopisk kolecystektomi og er ikke indført i Danmark³⁷. Koledochuskirurgi ved minilaparotomi nævnes kun kasuistisk^{197, 532}.

Komplikationer – hovedsagelig i form af sårbetændelse, galdelæk, lungebetændelse og blødning – opgøres enten meget forskelligt eller slet ikke, hvorfor det ikke er muligt ud fra dette sparsomme materiale at sammenligne de tre adgangsformer. Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser, som sammenligner de tre adgangsformer. Fra flere sider fremhæves det, at den laparoskopiske tilgang fortsat er på det eksperimentelle stade³⁷.

7.3.2 Endoskopiske behandlingsmetoder

Der er publiceret en række kliniske serier over endoskopisk behandling af sten i galdegangene. En gennemgang af serier på over 200 konsekutive patienter behandlet efter 1978 viser, at teknologien har samme succesrate som åben kirurgi hvad angår *fjernelse af stenene* – varierende fra 82% til 97%^{52, 85, 851}. **Komplikationerne** er anderledes end ved åben kirurgi og drejer sig hovedsagelig om blødning, betændelse i bugspytkirtelen, betændelse i galdegangen og perforation af (hul på) tolvfingertarmen – varierende fra 5% til 14%. Den mest alvorlige komplikation, perforation af tolvfingertarmen, ses hos 0,1%-3%^{74, 85, 97, 131, 136, 154, 238, 248, 442, 459, 707, 708, 800, 843, 851}. Det har været diskuteret, hvorvidt det var forbundet med flere komplikationer at foretage endoskopisk indgreb på grund af sten i normalt kalibrerede galdegange sammenlignet med dilaterede galdegange, og litteraturen viser modstridende resultater^{136, 843}. Derimod er der enighed om, at endoskopisk behandling på en slank galdegang uden sten (ved fx. sphincter Oddi dyskinesi – side 83) er forbundet med en 2-5 gange øget risiko for komplikationer sammenlignet med en stenfyldt galdegang^{248, 708}. Der hersker ikke enighed om, hvorvidt der skal gives profylaktisk antibiotisk behandling hos patienter mistænkt for sten i galdegangene for at undgå efterfølgende infektion. En randomiseret undersøgelse viser effekt¹²², mens to andre ikke gør det^{229, 314}.

Tredive dages **mortaliteten** opgøres til 1,2%-4,7%^{248, 459, 708, 800}.

Alternative eller supplerende teknologier ved endoskopisk behandling

For at undgå komplikationer forbundet med sphincterotomi er der udviklet en metode, hvor galdegangens lukkemuskel dilateres med en ballon før galdegangsstenene fjernes⁴⁷⁴. Desuden er der udviklet en række teknologier til de mere komplicerede koledochussten, hvor stenene ikke kan fjernes efter en almindelig sphincterotomi eller ballondilatation:

- ❖ *Anlæggelse af endoprotese (plastikrør så galden kan passere forbi stenene)*^{125, 397, 741}.
- ❖ *Kontaktknusning (laser) gennem et såkaldt mor-barn skop (tynd kikkert føres gennem den vanlige kikkert op i galdegangen)*^{156, 563}, *gennem en drækanal (efter en operation)*⁶¹⁷ *eller transhepatisk*^{342, 753}.
- ❖ *Mekanisk knusning*^{142, 710} *via ERCP eller drækanal*.
- ❖ *Opløsning af stenene ved at indsprøjte æter eller andre opløsningsmidler*^{544, 559, 751, 786} *i galdegangen*;
- ❖ *ESWL (ekstrakorporal knusning)*^{7, 517, 738}.

Disse teknologier er kun sjældent sammenlignet i kliniske serier. En randomiseret undersøgelse viser, at ballondilatation var lige så god som sphincterotomi⁸¹, mens en anden randomiseret undersøgelse viser, at lithotripsi (knusning af stenene via ERCP) er bedre end ESWL, da der benyttes færre antal behandlinger og undersøgelser ved førstnævnte teknologi³⁴⁸.

Efterfølgende kolecystektomi

Skal patienter efter en vellykket endoskopisk behandling af galdegangssten efterfølgende have fjernet galdeblæren? En række kliniske serier viser en kolecystektomirate på 6-20% ved et follow-up på 3-4 år^{191, 302, 305, 326, 344, 415, 558, 763}. Langt hovedparten af kolecystektomierne bliver foretaget inden for 1-2 år^{302, 326}. Den overvejende del af indikationerne for efterfølgende kolecystektomi var akut kolecystitis, som kunne behandles uden problemer.

Det kan konkluderes, at med mindre patienten udvikler symptomer, som kan tilskrives sten i galdeblæren, er der ingen grund til efterfølgende at kolecystektomere patienten.

7.3.3 Sammenligning mellem kirurgisk og endoskopisk behandling

Kirurgisk behandling er blevet sammenlignet med endoskopisk behandling i en række randomiserede undersøgelser:

- ❖ *I fire af disse undersøgelser (230 patienter) randomiseres patienterne til præoperativ endoskopisk fjernelse af sten i galdegangen efterfulgt af traditionel åben kolecystektomi eller kolecystektomi og fjernelse af galdegangssten ved traditionel åben laparotomi^{394, 557, 737, 748}. En samlet vurdering af komplikationer, mortalitet og direkte omkostninger, viser ingen fordel ved den endoskopiske metode frem for åben kirurgi.*
- ❖ *Tre studier repræsenterende 263 patienter^{303, 424, 764} sammenligner endoskopisk behandling (uden umiddelbar plan om efterfølgende kolecystektomi) med åben kirurgi. Det ene studie, som drejer sig om patienter med akut betændelse i galdegangene⁴²⁴, viser signifikant lavere mortalitet ved akut endoskopi sammenlignet med akut åben kirurgi, mens de to andre^{303, 764} begge foreslår kirurgi som initial behandling.*
- ❖ *Et enkelt studie¹⁶⁷ repræsenterende 207 patienter finder, at præoperativ endoskopisk behandling og efterfølgende laparoskopisk kolecystektomi ikke er bedre end et laparoskopisk indgreb, hvor både galdeblære og galdegangssten fjernes, idet den samlede indlæggelse i den endoskopiske gruppe er 9,5 dage mod 6,5 dage i den laparoskopiske gruppe.*

Konklusion

Den endoskopiske behandling af sten i galdegangene er formentlig mest velegnet ved akut betændelse i galdegangene, men ellers ser den ikke ud til at være bedre end hverken åben kirurgi eller laparoskopisk kirurgi. Materialerne er dog små og noget uensartede, og endelige konklusioner er svære at drage. Der er brug for en større randomiseret undersøgelse af endoskopisk vs. åben behandling. Ved den åbne behandling kunne det overvejes at følge principperne ved en minilaparotomi.

7.3.4 30-dages mortalitet i Danmark 1978-95

Da endoskopisk galdegangsbehandling formodes at afstedkomme et mindre kirurgisk traume end tilsvarende åben kirurgi, forventes et fald i 30-dages mortaliteten for behandling af sten i galdegangene igennem perioden, idet flere og flere har fået behandlet deres galdesten endoskopisk. Mortalitetsraten falder jævnt gennem perioden for patienter, som er indlagt elektivt, mens tendensen er noget uensartet for akut indlagte (fig 47). I analysen hvor der foruden alder og køn tages højde for anden sygelighed ses ligeledes et fald i 30-dages mortaliteten (tabel 12). Faldet er mest udtalt blandt patienter, der indlægges elektivt.

TABEL 12

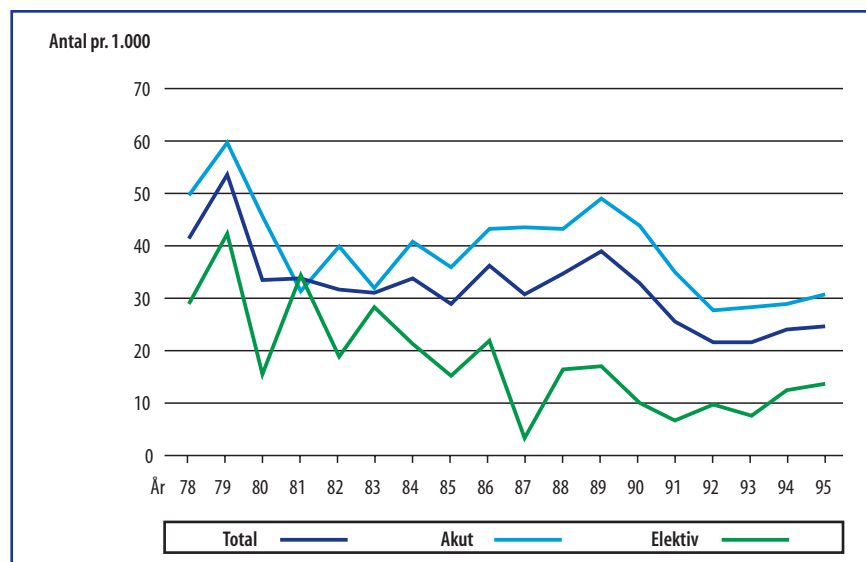
30-dages mortaliteten^a hos samtlige patienter, som får foretaget indgreb på galdevejene i relation til indlæggelsesmåde og tidsperiode. Der medtages kun patientforløb med galdevejsdiagnoser og i analyserne (multipel logistisk regressionsanalyse) tages højde for alder, køn og co-morbiditet.

Periode	Alle indgreb på galdegangene		
	Elektiv indlæggelse OR (95% c.i.)	Akut indlæggelse OR (95% c.i.)	Total OR (95% c.i.)
1978-1983	1,00	1,00	1,00
1984-1987	0,59 (0,36-0,97)	0,95 (0,73-1,23)	0,84 (0,67-1,05)
1988-1991	0,54 (0,31-0,95)	1,11 (0,86-1,44)	0,95 (0,76-1,19)
1992-1995	0,59 (0,33-1,04)	0,85 (0,64-1,11)	0,76 (0,60-0,97)

a: Mortaliteten er målt fra indlæggelsesdatoen, idet selve operationsdatoen ikke er angivet i Landspatientregisteret.

FIGUR 47

Alle indgreb på galdegange – mortalitetsrater standardiseret for køn og alder



Litteraturen indeholder ingen sufficente oplysninger om 30 dages mortaliteten.

8. Behandling af patienter med galdestenspankreatit

Galdestenspankreatit initieres formentlig af en akut obstruktion ved sammenløbet af ductus koledochus og ductus pancreaticus (udførselsgangen fra bugspytkirtlen) enten på grund af en fastsiddende sten eller på grund af det ødem, som opstår, når en sten er passeret^{4, 576}.

Galdestenspankreatit klassificeres i milde og svære tilfælde i henhold til anerkendte systemer – Glasgow kriterierne⁹⁵ eller Ranson kriterierne⁶³². I de milde tilfælde går patientens pankreatit hurtigt over, mens svære tilfælde kan ende med nekrose (henfald) af pankreas og abscesser og udvikle sig til en livstruende tilstand.

8.1 UDVIKLINGEN I DANMARK 1978-95

Der er ikke udarbejdet separate kurver for behandling af patienter med galdestenspankreatit, da patientkategorien ikke med sikkerhed kan identificeres i Landspatientregisteret. Behandlingerne indgår i kurverne for simpelolecystektomi og behandling af sten i galdegangene.

8.2 BEHANDLINGSINDIKATION

Som overordnet princip foreligger der altid behandlingsindikation, når en patient har fået stillet diagnosen galdestenspankreatit, idet risikoen for recidiv af sygdommen er i størrelsesordenen 25-50%^{211, 495, 586}.

8.3 BEHANDLINGSMETODER

Det primære behandlingsmål er at sikre, at patientens pankreatit ikke udvikler sig til en alvorlig tilstand, men går i ro igen. Det sekundære behandlingsmål er at fjerne årsagen til patientens pankreatit, så den ikke recidiverer.

De teknologier, som benyttes, er

- ❖ *Kolecystektomi (i form af traditionel åben laparotomi, minilaparotomi eller laparoscopi) eventuelt kombineret med åben eller endoskopisk galdegangsbehandling.*

- ❖ *Endoskopisk indgreb (ERCP med sphincterotomi) eventuelt efterfulgt af simpel kolecystektomi.*

8.3.1 Kolecystektomi

Frem til slutningen af 70'erne var standardbehandlingen traditionel åben kolecystektomi kombineret med koledochuskirurgi, hvis der peroperativt blev fundet sten.

Tidspunkt for kolecystektomi i relation til pankreatittilfældet

På grund af den høje recidivrisiko blev det allerede i 1964 foreslået, at kolecystektomien skulle foregå under samme indlæggelse, når patientens pankreatit var i rolig fase, i stedet for at vente til en senere indlæggelse²⁷⁷. En enkelt randomiseret undersøgelse⁷⁵⁵ understøtter denne behandlingspolitik, idet patienter allokeret til operation under samme indlæggelse havde kortere sygelighed end de, der blev allokeret til operation efter 6 uger. Der var ingen forskel i komplikationsfrekvensen i de to grupper. Undersøgelsen er dog ikke tidsvarende, da der konsekvent blev udført åben sphincterotomi på alle – et indgreb som kun yderst sjældent udføres i dag. En tilsvarende randomiseret undersøgelse nævnes i litteraturen, men er øjensynligt ikke publiceret⁴⁷³. Princippet med behandling under samme indlæggelse har øjensynlig fungeret godt ifølge en lang række kliniske serier – opsummeret i en oversigtsartikel⁵⁹³.

Et forslag om at operere subakut inden for 48 timer⁵ blev modsagt af andre^{389, 632}. En enkelt randomiseret undersøgelse³⁹⁰, hvor 165 patienter allokere til enten tidlig (<2 døgn) eller sen (4-10 døgn efter indlæggelse) kolecystektomi, viste, at der i gruppen med mild pankreatit ikke var signifikant forskel i de to behandlingsstrategier. I gruppen med svær pankreatit var der dog signifikant flere komplikationer og dødsfald ved den tidlige strategi end ved den sene.

Kolecystektomi ved traditionel åben laparotomi, minilaparotomi eller laparoskopi

Efter indførelsen af den laparoskopiske metode blev denne efterhånden også benyttet til kolecystektomi efter akut pankreatit¹⁷⁷. En opgørelse over samtlige kolecystektomier i staten Connecticut i USA⁶⁵⁸ fra 1989 til 1993 viser, at forekomsten af galdegangslæsioner ved kolecystektomi for akut pankreatit er signifikant højere end ved elektive kolecystektomier, og at komplikationerne ser ud til at være højere ved laparoskopisk teknik end traditionel åben teknik. Der er ingen betydelige serier, hvor 30

dages mortaliteten analyseres. Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser mellem de tre adgange tilolecystektomi.

8.3.2 Endoskopisk behandling

Endoskopisk sphincterotomi til behandling af akut galdestenspankreatit beskrives først i slutningen af 70'erne og begyndelsen af 80'erne^{144, 668, 731}. Filosofien bag denne nye teknologi er tidligt at skaffe afløb fra galdegangen, så patientens pankreatit kan falde til ro. En lang række kliniske serier viser, at teknologien kan benyttes – opsummeret i en oversigtsartikel⁸⁴⁵.

Akut endoskopi vs. afventende holdning

Der er identificeret fire randomiserede undersøgelser^{216, 235, 556, 560, 570} omfattende 742 patienter. I alle undersøgelser randomiseres patienterne til enten subakut endoskopi med sphincterotomi (hvis undersøgelsen afslører sten i galdegangen) eller ekspekterende behandling suppleret med senere endoskopi, hvis den kliniske situation nødvendiggør det. Effektmålene er indlæggelsesvarighed, komplikationer og død. Der er enighed om, at patienter med et mildt anfald af galdestenspankreatit ikke har nogen effekt af tidlig endoskopi og eventuel sphincterotomi – måske er der endog en overrisiko for komplikationer i gruppen, som får tidlig endoskopi²¹⁶. Hvad angår patienter med et svært anfald af pankreatit, er resultaterne divergerende fra en klar effekt af tidlig endoskopi^{556, 570} over en tydelig tendens²¹⁶ til en negativ effekt på grund af for mange svære komplikationer²³⁵. Alle arbejder kan kritiseres på et eller flere punkter, blandt andet for afgrænsning af patientpopulationen.

Det skal bemærkes, at jo tidligere der foretages en undersøgelse af galdegangen hos patienter med galdestenspankreatit, jo større er sandsynligheden for at finde stenen(e), inden de(n) passerer spontant. Patienter, som blev undersøgt inden for to dage efter symptomstart, fik påvist sten i galdegangene i 44-70% af tilfældene, mens patienter som blev undersøgt 3-7 dage efter symptomstart, fik påvist sten i galdegangene i 20% af tilfældene^{865, 866}.

8.3.3 Behandlingsstrategi ved galdestenspankreatit – opsummering

Behandling inden for 48 timer

I den akutte fase er der ikke fundet indikation for specifik behandling, hvis patientens galdestens-pankreatit er mild. Hvis patientens pankreatit er svær, viser en enkelt randomiseret undersøgelse, at der ikke bør foretages akutolecystektomi³⁹⁰, mens fire randomiserede undersøgelser ikke

giver et entydigt billede af, hvorvidt der skal foretages sphincterotomi²¹⁶,

235, 556, 560, 570

Behandling inden udskrivelsen

Bådeolecystektomi og endoskopisk sphincterotomi synes at forhindre recidiv af pankreatittilfælde, så det anbefales, at alle patienter med galdestenspankreatit får foretaget en af disse behandlinger inden udskrivelsen. Der mangler imidlertid randomiserede undersøgelser over, hvilken behandling, der er bedst. Det er foreslået⁴⁹⁴, at i hvert fald patienter, som har svært ved at tåle en operation, efter veloverstået pankreatit får foretaget en sphincterotomi (uafhængigt af om der er sten i galdegangen eller ej).

Behandling efter udskrivelsen

Skal patienter, som har fået foretaget sphincterotomi, efterfølgendeolecystektomeres? Der blev identificeret et enkelt arbejde omfattende 51 patienter⁸³⁰, hvor patienterne følges efter sphincterotomi uden efterfølgendeolecystektomi. I alt 2 udviklede et nyt tilfælde af pankreatit i en follow-up periode på 27 måneder. Begge tilfælde opstod blandt tre patienter, hvor sphincterotomien primært var angivet som værende insufficient. Der var ikke oplysninger om andre komplikationer forbundet med den efterladte galdeblære.

Konklusion

Som hovedregel skal patienter med galdestenspankreatit have foretaget endelig behandling (olecystektomi eller sphincterotomi) inden udskrivelsen. Det vides ikke, hvilken metode der er bedst. Der hersker ikke enighed om den initiale behandling af svære tilfælde af galdestenspankreatit. Der er brug for yderligere forskning inden for området. Hos patienter, som har fået foretaget sphincterotomi, er der ingen grund til efterfølgende rutinemæssigolecystektomi.

9. Patienten

En række af de faktorer, som normalt belyses i kapitlet om patienten, er i herværende rapport belyst under teknologien. Dette er valgt, fordi det faldt mest naturligt. Det drejer sig om postoperative smerter, indlæggelsesvarighed, rekonvalescens og persisterende smerter.

9.1 PATIENTENS VALG AF BEHANDLINGSPROCEDURE

Litteraturen er særdeles sparsom på dette område. Selv om mange artikler om laparoskopisk kolecystektomi indledes med, at laparoskopisk kolecystektomi nu er blevet et patientkrav, så er evidensen herfor meget sparsom. Der er identificeret et enkelt arbejde, hvor patientens syn på forskellige behandlinger for galdesten er blevet belyst ved en interviewundersøgelse⁶⁸. Der blev udvalgt 40 patienter med forskellige medicinske sygdomme men uden galdesten. Begrundelsen for at vælge patienter uden galdesten var, at de ikke måtte være forudindtagede. Ved hjælp af et panel bestående af kliniske eksperter inden for galdestensbehandling (to kirurger, en gastroenterolog, en radiolog og en sygeplejerske), tre sundhedstjenesteforskere og en lægperson blev der udarbejdet beskrivelser af traditionel åben kolecystektomi, laparoskopisk kolecystektomi og ESWL samt af mulige temporære udfald (akut kolecystis, galdestenspankreatit, postoperativ sårinfektion, postoperativ galdegangssten og postoperativ galdegangstriktur) og kroniske udfald (postkolecystektomimerter, galdestenskolik, persisterende asymptomatiske galdesten og kirurgisk ar). Preferencen for hver behandling og udfald skulle angives på en skala fra 0 (død) til 100 (perfekt helbred). ESWL blev vurderet en smule bedre end laparoskopisk kolecystektomi, og begge teknologier blev vurderet bedre end traditionel åben kolecystektomi. Preferencerne var langt fra maximum, og de afhang af de mulige temporære og kroniske udfald. Ved både postkolecystektomimerter og galdestenskolik afhang preferencerne af disses hyppighed – jo hyppigere, jo lavere preference. Preferencerne var ikke afhængige af køn, alder og race. Artiklen nævner ikke det nærmere indhold i beskrivelserne af de enkelte procedurer. Det fremgår således ikke, hvilken viden, der blev givet om forskellen på fx. alvorlige komplikationer. Kolecystektomi ved minilaparotomi og “watchful waiting” indgik ikke i vurderingen. Det var ikke muligt at identificere arbejder, som

analyserer galdestenspatienters valg af behandlingsmetode efter en grundig information.

Viden om patienternes præferencer bør udbygges. Bass' metode⁶⁸ kunne benyttes på en gruppe patienter, som skulle behandles for galdesten, inddragende flere aspekter end Bass gjorde. Dette ville kræve en afdeling, som mestrer de mulige behandlingsformer.

9.2 PATIENTENS FORVENTNINGER

Et enkelt arbejde har beskæftiget sig med patienternes forventninger til behandling for galdesten⁶⁴⁹. Alle patienter forventede at blive helbredt for deres smerter og eventuelle komplikationer til galdestenssygdommen, og 86% af patienterne med dyspeptiske symptomer forventede at blive helbredt for disse – enten fordi patienterne selv troede, at symptomerne hang sammen med galdestenssygdommen, eller fordi lægen havde sagt, at de gjorde det.

9.3 PATIENTINFORMATION

I henhold til Sundhedsstyrelsen³⁸ har patienten ret til at få information om sin helbredstilstand og om behandlingsmulighederne, herunder om risiko for komplikationer og bivirkninger. Desuden har sundhedspersonalet altid pligt til at informere patienten om alvorlige og ofte forekommende komplikationer, mens der oftest skal informeres om alvorlige og sjældent forekommende komplikationer. Information om komplikationer skal afvejes i forhold til sygdommens alvor og den forventede effekt af en given behandling. Der lægges således op til en nuanceret information af patienten om de mulige behandlinger inklusive fordele og ulemper. Der foreligger ingen arbejder, som belyser i hvilket omfang patienter bliver oplyst om risikoen for komplikationer, og hvilken indflydelse dette har på patientens valg af procedure.

Enkelte udenlandske arbejder har set på patienternes vurdering af de givne informationer. I alt vurderede 77%, at informationen inden en kolecystektomi var sufficient⁹². I et andet arbejde fandt patienterne, at de fik en god information om nødvendigheden af deres operation³⁷⁸, dog en smule bedre ved laparoskopisk kolecystektomi (96%) end ved traditionel åben kolecystektomi (94%). Denne høje grad af tilfredshed ved generelle spørgsmål er velkendt fra andre patienttilfredshedsundersøgelser. Ved at stille mere specifikke spørgsmål fås gerne en anden vurdering. I en detaljeret undersøgelse af det postoperative forløb efter en laparoskopisk kolecystektomi (patienterne blev interviewet dag 1, 2, 3, 4 og 7 postopera-

tivt), angav hovedparten af patienterne, at de havde flere smerter samt mere kvalme, opkastning og træthed, end de var blevet stillet i udsigt ved den præoperative information¹³⁰.

9.4 PATIENTENS VURDERING AF DEN GIVNE BEHANDLING

Evaluerings i form af persisterende smerter er grundigt behandlet tidligere (side 61 & tabel 3 i bilag 3). Der vil derfor kun blive fokuseret på andre tilfredhedsmål i dette afsnit.

Komplet eller delvis succes/tilfredshed sås hos 86-94% efter laparoskopisk og 82-95% efter traditionel åben kolecystektomi^{378, 846}. I et multicenterstudie i otte europæiske lande vurderede 91%, at resultatet efter laparoskopisk kolecystektomi var som forventet, og 79%, at de kom sig lige så hurtigt som forventet⁹². Der ses ikke nogen særlig aldersforskel hvad angår generel tilfredshed med den givne behandling (84% hos patienter over 60 år og 79% hos resten)⁵³¹. En række kvalitetsmål omhandlede opfyldelse af forventninger til operation, valg af samme operation igen, tilfredshed med hospitalsopholdet samt tid med læge og sygeplejerske varierede fra 88-97% – alle med en tendens til lidt ringere resultat hos de, der fik foretaget traditionel åben kolecystektomi end hos de, som fik foretaget laparoskopisk kolecystektomi. Dette kunne fortolkes som en større interesse for sidstnævnte patientkategori³⁷⁸. En stor del (26% og 23% efter henholdsvis traditionel og laparoskopisk kolecystektomi) synes, at de blev sendt for hurtigt hjem fra hospitalet (henholdsvis 4 og 1 dag postoperativt).

Sammenligning mellem kolecystektomi ved minilaparotomi og ved laparoskopi i et ikke-blindet design viste efter 1 og 12 uger⁵⁰⁴, at en lige stor andel af patienter i de to grupper betragtede resultatet som strålende eller godt. Der var en tendens til, at flere i laparoskopigruppen fandt operationen strålende end i minilaparotomigruppen, men efter et år⁵⁰⁵ var der ingen forskel i succes (tabel 13). Signifikant flere var efter 12 uger tilfredse med deres ar i laparoskopigruppen (84%) sammenlignet med minilaparotomigruppen (74%). Mens 97% gerne ville have samme operation igen i laparoskopigruppen, var det tilsvarende tal i minilaparotomigruppen 94%⁵⁰⁴. Altså alt i alt en meget høj grad af tilfredshed.

TABEL 13

Generel tilfredshed med operationsresultatet hos patienter efter kolecystektomi ved laparoskopisk metode eller minilaparotomi.

Tilfredshed på forskellige tidspunkter efter operationen	Adgangsform til kolecystektomi	
	Laparoskopisk	Minilaparotomi
<i>En uge postoperativt</i>		
Strålende	60%	41%
Godt	26%	45%
Tilfredsstillende eller dårligt ^a	14%	14%
<i>12 uger postoperativt</i>		
Strålende	69%	54%
Godt	23%	39%
Tilfredsstillende eller dårligt ^a	8%	7%
<i>1 år postoperativt</i>		
Strålende	59%	58%
Godt	25%	21%
Tilfredsstillende	11%	14%
Dårligt	5%	7%

a: Forfatteren skelner ikke mellem "tilfredsstillende" og "dårligt" i opgørelserne efter 1 og 12 uger. McMahon^{504,505}

To af de randomiserede undersøgelser mellem kolecystektomi og ESWL viste lige stor livskvalitet målt med to forskellige spørgeskemaer⁶⁴ og med Nottingham Health Profile⁵⁶⁵, mens det tredje viste signifikant bedre livskvalitet efter traditionel åben kolecystektomi end ESWL⁶¹⁵.

Diskussion

Generelt er patienterne meget tilfredse med den udførte galdevejsbehandling. Lige efter behandlingen er der en tendens til større tilfredshed efter laparoskopisk kolecystektomi og ESWL end efter de åbne operationsformer, hvor patienterne kan være påvirkede af personalets holdning til de nye behandlingsformer. Efter et år var der ingen forskel i vurderingen af behandlingen. Der var en del utilfredshed med for hurtig udskrivelse.

10. Organisationen

10.1 ADMINISTRATIVE REGLER FOR BEHANDLING AF PATIENTER MED GALDESTEN I DANMARK

I henhold til Sundhedsstyrelsens "Specialeplanlægning og lands- og landsdelsfunktioner i sygehusvæsenet"³⁶ er kolecystektomi med tilhørende ukompliceret åben galdegangskirurgi en basisbehandling, som i princippet skal kunne foregå på alle kirurgiske afdelinger med basisfunktion. ERCP skal centreres et sted i hvert amt, idet forudsætningen er mindst 100 undersøgelser om året. Behandlingen af vanskelige koledochussten, galdegangsstrikturer og galdegangslæsioner er en lands/landsdelsfunktion, som skal foregå på fire specifikke afdelinger i landet. Udredning for og behandling af galdevejsdyskinesi skal foregå på to specifikke afdelinger i landet.

Med udgangspunkt i blandt andet beskrivelser af regionale variationer inden for sundhedsfaglige ydelser, nedsatte Sundhedsstyrelsen en arbejdsgruppe, som i 1995 anbefalede³³, at arbejdet med indikationer for forskellige behandlingsområder blev intensiveret – fx i form af udarbejdelse af referenceprogrammer og afholdelse af konsensuskonferencer. Dette arbejde er ikke blevet videreført, hvad angår galdestensbehandling, men herværende MTV-rapport kan ses som et led i virkeliggørelse af planen.

10.2 GALDESTENSBEHANDLINGEN I DANMARK

10.2.1 Udviklingen i Danmark 1978-95

I perioden 1978-83 var der 75 kirurgiske afdelinger, som foretog indgreb på galdevejene, hvilket blev reduceret til 58 i perioden 1992-95. Tages alle indgreb på galdevejene under ét, blev der i 1992-95 i gennemsnit foretaget 81 indgreb per afdeling per år varierende fra 10 til over 100 indgreb per år. I alt foretog 5 afdelinger mindre end 25 indgreb om året, mens 14 afdelinger foretog mere end 100. Tages kun simpel kolecystektomi, blev der i 1992-95 i gennemsnit udført 55 indgreb per afdeling per år, varierende fra under 10 til over 100 indgreb per år. I alt udførte 9 afdelinger under 25 kolecystektomier om året, mens 6 udførte over 100 om året. Der er ingen opgørelser over hvor mange læger, der udfører galdestensoperationer i Danmark. Hvis det gennemsnitlige antal kirurger, der

udfører galdevejskirurgi, per afdeling er fire, vil antallet af simple kolecystektomier per kirurg i gennemsnit være ca. en om måneden.

10.2.2 Morbiditet og mortalitet i relation til antallet af indgreb

Landets kirurgiske afdelinger blev delt i fire lige store grupper (kvartiler) afhængigt af, hvor mange kolecystektomier som udføres årligt (bilag 4). Andelen af indgreb, hvor patienten efter en simpel kolecystektomi genindlægges til nyt galdevejsindgreb er signifikant større på hospitaler med de færreste operationer. Det kan ikke afgøres, hvorvidt genindlæggelserne skyldes efterladte koledochussten eller galdegangslæsioner (tabel 14). Til gengæld er der en tendens til, at 30-dages mortaliteten er højest på de hospitaler, som behandler flest galdestenspatienter om året (tabel 14). Herværende undersøgelse kan ikke forklare de fundne forskelle.

TABEL 14

Morbiditet og 30-dages mortalitet ved simpel kolecystektomi i forhold til antallet af kirurgiske procedurer om året.

Kvartiler	Morbiditet	Mortalitet
	OR (95% c.i.)	OR (95% c.i.)
1. kvartil ^a	1,45 (1,02-2,07)	0,94 (0,67-1,34)
2. kvartil	1,11 (0,86-1,43)	0,78 (0,62-0,99)
3. kvartil	0,93 (0,74-1,17)	0,85 (0,71-1,03)
4. kvartil	1,00	1,00

a: Landets afdelinger deles ind i fire lige store dele efter antallet af simple kolecystektomier om året. Første kvartil repræsenterer den fjerdedel af afdelingerne, som opererer mindst.

10.3 ORGANISERING AF UDDANNELSEN I BEHANDLING AF PATIENTER MED GALDESTEN

Kolecystektomi

Simpel kolecystektomi er en af de operationer, som kirurger under uddannelse ifølge Sundhedsstyrelsen skal lære at udføre på "højt niveau"⁵⁵. Der uddannes ca. 50 kirurger om året. Fra officiel side foreligger der ikke tal for, hvor mange kolecystektomier en kirurg skal foretage, inden indgrebet kan udføres på højt niveau. Specielt introduktionen af laparoskopisk kolecystektomi har sat uddannelsen i fokus, idet der er tale om en helt ny operativ teknik. Som forklaring på den høje forekomst af komplikationer tales der om en oplæringskurve⁵²⁶. I et materiale på 8839 kolecystektomier kunne det beregnes⁵²⁶, at risikoen for galdegangslæsion er 1,7% ved første operation, en kirurg udfører, og 0,17% ved operation nummer 50. Et andet arbejde⁵⁷⁷ viser, at kurven for tekniske komplikationer først falder efter de første 30 operationer. Hvis alle nyuddannede

kirurger i Danmark skal lære laparoskopisk kolecystektomi, vil ovenstående betyde, at ca. 1.500-2.500 (svarende til 50-80%) af samtlige kolecystektomier årligt skulle allokeres til uddannelse.

Der er ikke foretaget nogle randomiserede undersøgelser over betydningen af oplæring. En sammenligning mellem to uddannelsesstrategier i Japan viste signifikant færre komplikationer ved operationer udført af den gruppe kirurger, som blev superviseret ved de ti første laparoskopiske kolecystektomier sammenlignet med de, der kun blev superviseret ved de første to⁸⁵⁵. En anden undersøgelse viste ikke forskel på komplikationsfrekvensen hos kirurger oplært “efter vanlig kirurgisk optræning” versus samme optræning suppleret med kursus i laparoskopisk teknik og øvelser i operation på grise²⁵³. Sammenligningen baserede sig dog kun på 2x48 operationer.

Der er ikke uenighed om, at kirurgen skal oplæres i teknikken²⁰². Det diskuteres imidlertid, hvorvidt oplæringen skal foregå efter mesterlære princippet på patienter⁷⁰⁵, under gensidig supervision på patienter²²⁷, på dyremodeller⁴⁵⁷ eller i specielt byggede simulatorer⁷²⁹. En simulator er en lukket boks med fuldt laparoskopisk udstyr. I boksen placeres en dyrelever med galdeblære, som kan fjernes under omstændigheder, som simulerer en operation på en patient. Dette er en billig oplæringsmodel, idet der benyttes aflagte instrumenter, og dyrelever er billige. I princippet kan proceduren gentages “uendeligt”, indtil kirurgen har lært teknikken. Den største omkostning er kirurgens tid. Metoden benyttes i Danmark⁶³.

En spørgeskemaundersøgelse i USA⁵⁰ til 285 udvalgte kirurger (besvarelsesprocent 52) viste, at 74% mente, at oplæring på dyremodeller var nødvendig, og 66% at kirurger skulle have en overvågningsperiode (gennemsnit 12 patienter), før han blev certificeret. En spørgeskemaundersøgelse i England blandt 1031 kirurger (svarprocent 76) viste, at 9% havde trænet på dyremodeller, 32% havde været på kursus med praktiske øvelser, 52% havde besøgt andre kirurger, og 67% havde inviteret erfarne kirurger til deres hospital⁴⁷⁰.

Diskussion

Det er blevet diskuteret, hvorvidt kun få kirurger bør udføre kolecystektomi³¹². Imidlertid har det inden for den onkologiske kirurgi – ved traditionel åben laparotomi – ikke været muligt at finde en sammenhæng mellem antallet af operationer per kirurg og succesfyldt operation^{321, 363, 739}. Det kan forholde sig anderledes med den laparoskopiske teknik, hvilket litteraturen tyder på⁵²⁶. Mens oplæring af kirurger til galdevejskirurgi tid-

ligere indgik i den almindelige oplæring i kirurgiske teknikker, har indførelse af den laparoskopiske metode sat spørgsmålstegn ved, om denne udvikling er holdbar i Danmark. Umiddelbart synes der at være et misforhold mellem antallet af kirurger, der skal oplæres og det antal indgreb, der er til rådighed. Det er nødvendigt med en strukturdebat for at belyse ovenstående komplekse forhold, såfremt der fortsat skal satses på den laparoskopiske metode.

ERCP

Udførelse af ERCP kræver ligeledes oplæring og vedligeholdelse. Litteraturen tyder på, at der kræves 100-120 ERCP procedurer, før en endoskopør er oplært^{689, 818}. Desuden viser en undersøgelse, at de læger, som udfører mere end én sphincterotomi om ugen, har færre komplikationer end de, der udfører færre indgreb²⁴⁸. Dette forhold taler for en centralisering, hvilket der også er lagt op til i Sundhedsstyrelsen retningslinier³⁶.

11. Økonomien

11.1 INTRODUKTION

I den økonomiske evaluering redegøres for det samlede ressourceforbrug ved galdestensbehandling i Danmark. Desuden sammenholdes ressourceforbruget ved alternative behandlinger med de sundhedsmæssige gevinster for at vurdere, hvilket alternativ der giver et godt udbytte for pengene.

Elementerne i en økonomisk evaluering består af omkostningerne og effekterne. De relevante *omkostninger* inddeles i tre kategorier:

- ❖ *De direkte omkostninger til lønninger, udstyr, materialer m.v. Omkostningerne omfatter alle involverede parter i sygdomsbehandlingen.*
- ❖ *De indirekte omkostninger som følge af produktionstab ved sygdom. Disse omkostninger omfatter såvel tabt arbejdstid som reduceret fritid for patient og pårørende.*
- ❖ *De uhåndgribelige omkostninger i form af menneskelige omkostninger som nervøsitæt for behandlingsudfald, smerte, utilfredshed m.v. Disse omkostninger lader sig ikke umiddelbart opgøre.*

Omkostningerne angiver det totale (samfundsmæssige) ressourceforbrug i forbindelse med en given behandling. I analyserne indgår ikke sygedagpenge, pension m.v., da disse ydelser kun er udtryk for en omfordeling af ressourcer i samfundet.

De *behandlingsmæssige konsekvenser (effekter)* er det andet element i en økonomisk evaluering. Effektmålene kan være: vundne leveår, kvalitetsjusterede leveår, fravær af symptomer, risiko for fremtidige komplikationer, succesfuld behandling etc. Der er udviklet en række økonomiske analyser til dette formål. I herværende rapport benyttes en *omkostningseffektivitets-analyse* (cost-effectiveness analysis), hvor alternative interventioner med forskellig effekt sammenlignes. Beslutningskriteriet bliver at vælge det alternativ, der minimerer omkostningerne for at opnå en given effekt, eller omvendt, maksimerer effekterne for et givet budget (efficiens).

I det efterfølgende beregnes de direkte omkostninger ved galdevejsbehandling i Danmark, og der foretages en række økonomiske analyser vedrørende simpel kolecystektomi, som udgør 69% af alle behandlinger.

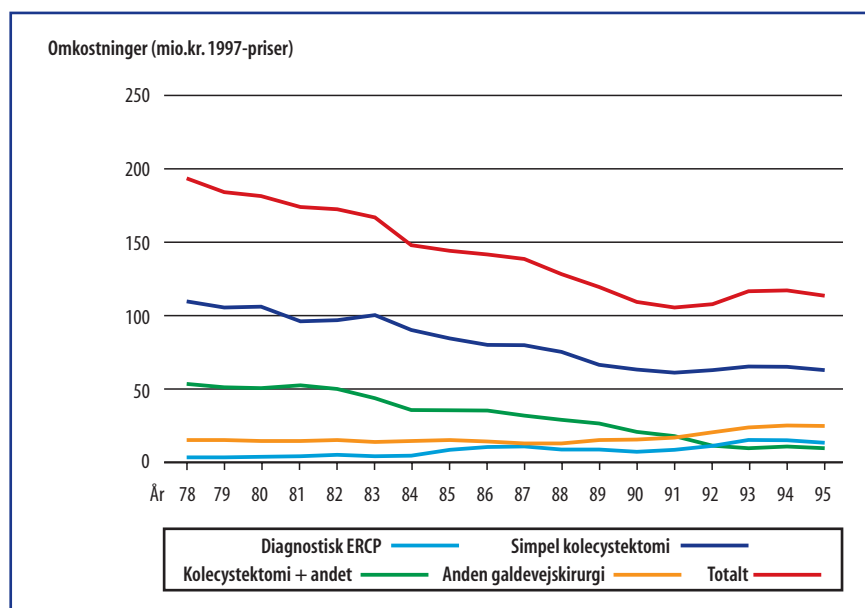
11.2 UDVIKLINGEN I BEHANDLINGSOMKOSTNINGERNE I DANMARK 1978-1995

11.2.1 Alle behandlinger for benigne galdevejssygdomme

I disse beregninger er der kun medtaget indlæggelser med en diagnose relateret til galdevejene (fig 48). Omkostningerne omhandler forbrug af sengedage, ressourceforbruget ved forskellige typer diagnostiske og terapeutiske indgreb (ERCP og operationer) og udgifter til apparatur og instrumenter. Grundlaget for beregningerne er en spørgeskemaundersøgelse til samtlige kirurgiske og udvalgte medicinske afdelinger i Danmark, oplysninger om gennemsnitslønninger samt pris på indkøb, vedligeholdelse og forbrug af apparatur og instrumenter – alt sammen indsamlet i 1997. En detaljeret redegørelse fremgår af bilag 5. Alle omkostningerne er udtrykt i 1997-priser.

FIGUR 48

Samlede omkostninger til galdevejsbehandlinger i Danmark, 1978-1995



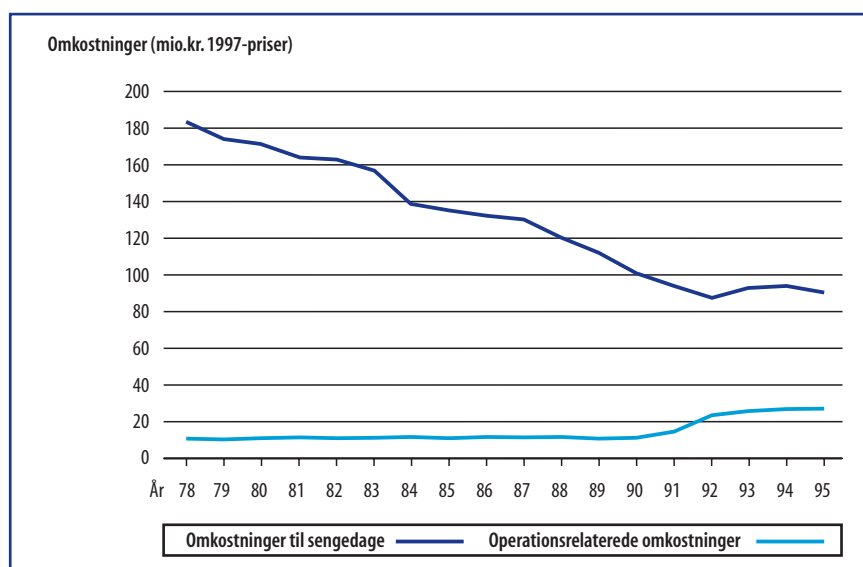
De samlede omkostninger til behandlingen af galdevejssygdomme faldt med 46% fra 1978 til 1991 (3,5% om året), hvorefter der skete en stigning på 8% frem til 1995 (2% om året). Det samlede fald fra 1978 til

1995 var på 41%. Den eneste behandlingskategori, som udviste stigning i omkostningerne inden indførelsen af laparoskopisk kolecystektomi var diagnostisk ERCP. De samlede omkostninger i 1995 kan overvejende henføres til simple kolecystektomier (55%) og endoskopisk galdegangskirurgi uden kolecystektomi (20%).

Ved at opdele omkostningerne på sengedage og selve behandlingen (figur 49) ses det, at omkostningerne til sengedage er faldet med 49% fra 1978 til 1991 (3,8% om året) efterfulgt af et mindre fald på 5% frem til 1995 (1,2% om året). Faldet over hele perioden var på 52%. Omkostningerne forbundet med operation – inklusive udstyr – var stort set konstant frem til 1990, hvorefter der skete en stigning, som for hele perioden var på 146%.

FIGUR 49

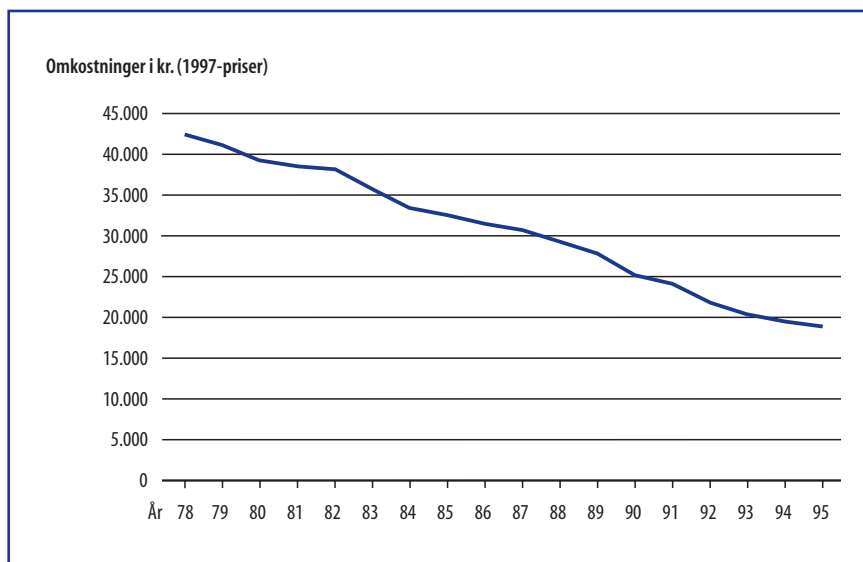
Samlede omkostninger fordelt på sengedage og operationer, 1978-1995



Udregnes omkostningerne per indlæggelse ses et fald over hele perioden (figur 50). Faldet var på 3,3% om året frem til 1991, hvorefter det accelererede til 5,6% om året. Faldet var særlig markant lige efter introduktionen af laparoskopisk kolecystektomi.

FIGUR 50

Omkostning pr. indlæggelse, 1978-1995

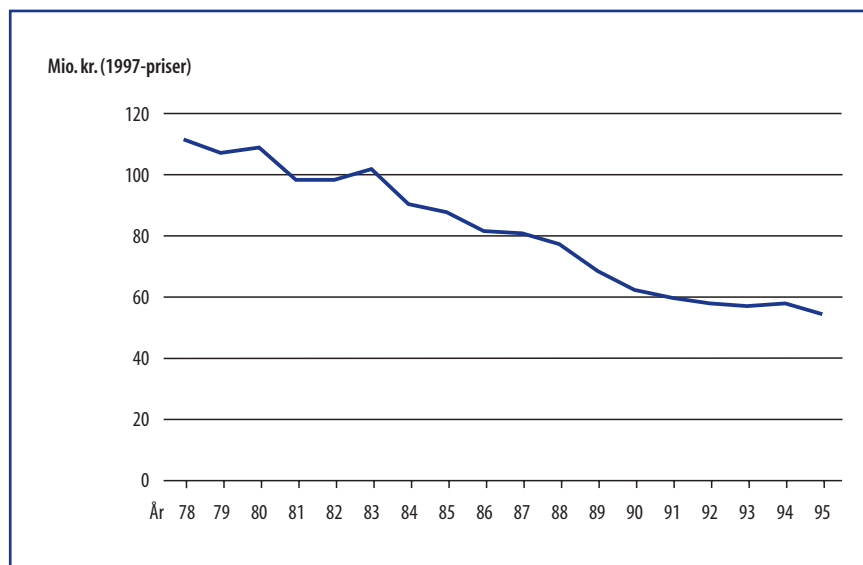


11.2.2 Simpel kolecystektomi

De samlede omkostninger for behandlingsforløb med simpel kolecystektomi som indexbehandling udviste et fald på 37% (2,9% om året) frem til 1991, hvorefter kurven fladede ud med et lille fald på 2,3% (0,6% om året) (figur 51). Hvis indlæggelser i perioderne tre måneder før og en måned efter indexindlæggelsen blev medtaget, ændredes det viste mønster ikke. Omregnet i omkostningerne per patient sås stationære forhold i de første 6 år fulgt af et fald på 24% (3,4% om året) frem til 1991. Herefter skete der et yderligere fald på 26% (6,4%/år) (figur 52). Faldet var særlig markant lige efter indførelse af laparoskopisk kolecystektomi.

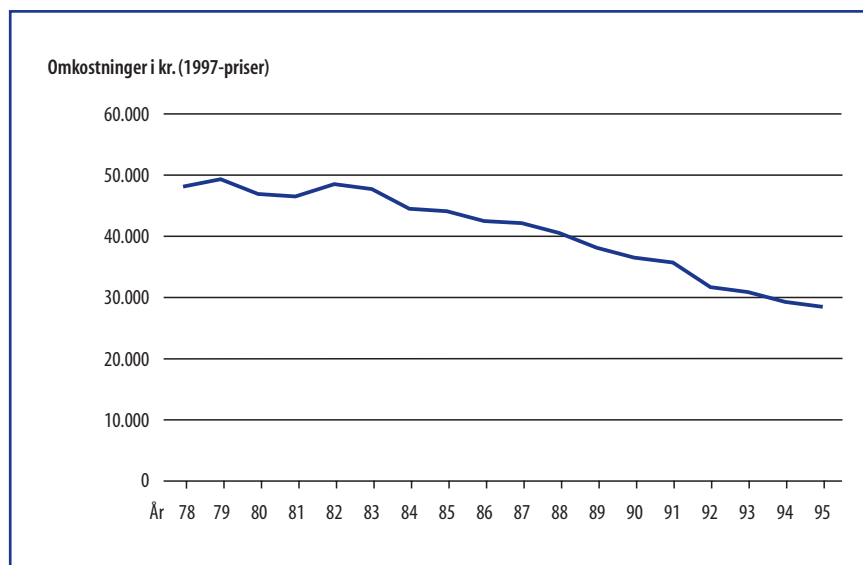
FIGUR 51

Samlede omkostninger til simpel kolecystektomi, 1978-1995



FIGUR 52

Omkostning pr. patient med simpel kolecystektomi, 1978-1995



11.2.3 Diskussion

Der er tale om et relativt groft mål for udviklingen, da der primært fokuseres på indlæggelsestiderne og omkostningerne forbundet med de

operative indsatser. Analysen omfatter således kun dele af de samlede omkostninger. På den anden side er det disse komponenter, der udgør den væsentlige andel af ressourceforbruget i behandlingen af patienter med galdevejssygdomme. Når der medtages både en gennemsnitlig sengedagspris og de direkte udgifter til selve det operative indgreb, kan der i et vist omfang foregå en dobbeltregistrering, da de operative indgreb i nogen grad påvirker sengedagsprisen. Imidlertid omfatter den gennemsnitlige sengedagspris alle typer indlæggelser på danske hospitaler – der forekommer ikke separate opgørelser af sengedagspriser ved fx. galdevejskirurgi. I beregningerne er ikke medtaget de indirekte mål i form af sygefravær efter operationen, da der ikke foreligger sikre oplysninger om udviklingen i sygefraværet i Danmark i den pågældende periode. Som det fremgår senere i dette kapitel, udgør udgifterne til sygefraværet imidlertid kun en mindre del af de samlede omkostninger, hvorfor det næppe vil påvirke konklusionerne.

Ændringerne i omkostningerne både for alle indlæggelser og behandlingsforløb med simpel kolecystektomi kan henføres til tre komponenter: indlæggelsesvarigheden, antal indlæggelser og apparatur (ERCP og laparoskopisk kolecystektomi). En væsentlig årsag til faldet i omkostninger frem til 1991 er det reducerede antal indlæggelsesdage, hvilket kan skyldes en holdningsændring eller ønske om effektivisering. Data om antal indlæggelsesdage i Landspatientregisteret har vist sig at være særdeles valide³².

Ved udelukkende at medtage indlæggelser med en galdevejsdiagnose undgås de mange indlæggelser med diagnostisk ERCP, som ikke fører til en galdevejsdiagnose. Disse indlæggelser ville veje tungt, da det ofte er patienter, som er syge af mange andre årsager, og som et led i udredningen blandt andet får foretaget en diagnostisk ERCP.

Udviklingen i Danmark er i overensstemmelse med den i andre lande, hvor der også er påvist et fald i enhedsomkostningerne samtidig med en stigning i de totale omkostninger i størrelsesordenen 6-11% efter introduktion af laparoskopisk kolecystektomi^{71, 438, 578}.

11.3 ØKONOMISKE MODELLER FOR GALDESTENSBEHANDLINGER

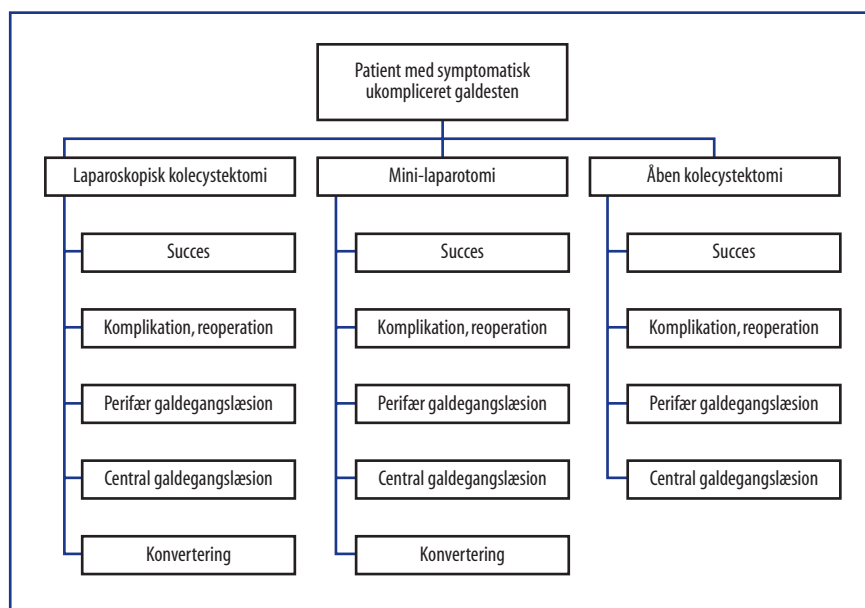
I det efterfølgende gennemgås en række behandlingsalternativer til galdevejssygdomme vurderet med økonomiske modeller. I en økonomisk evaluering af forskellige behandlingsalternativer tages ofte udgangspunkt i et beslutningstræ, der beskriver alternative behandlingsstrategier. I figur 53 ses et eksempel på et beslutningstræ for patienter med symptomatiske

ukomplicerede galdesten. Beslutningstræet benyttes til identifikation af omkostningerne, og til fastlæggelse af sandsynligheder for behandlingsmæssige hændelser. Der er fem trin i beslutningsanalysen:

- ❖ *Identifikation af de konkrete beslutninger og afgrænsning af tidshorisonten.*
- ❖ *Estimering af de forskellige udfald i beslutningsmodellen på baggrund af egne undersøgelser, litteraturen eller ekspertudsagn.*
- ❖ *Fastlæggelse af omkostningerne forbundet med de alternative behandlingsmuligheder og konsekvenserne heraf.*
- ❖ *Fastlæggelse af værdien af de mulige behandlingsudfald.*
- ❖ *Sammenligning af alternativernes omkostningseffektivitet.*

FIGUR 53

Beslutningstræ for behandlingen af patienter med symptomatiske, men ukomplicerede galdesten



De økonomiske modeller baseres her på data fra litteraturen, data fra Landspatientregisteret og spørgeskemaer til kirurgiske og medicinske afdelinger i Danmark (bilag 5).

11.3.1 Behandling af patienter med sten i galdeblæren

Patienter som får foretaget elektiv simpel kolecystektomi udgør 69% af samtlige behandlingsforløb i perioden 1978-95 og er dermed langt den vigtigste gruppe i økonomisk sammenhæng.

Kolecystektomi ved laparoskopi, minilaparotomi og traditionel åben laparotomi

Med udgangspunkt i to randomiserede undersøgelser^{483, 504} mellem laparoskopisk kolecystektomi og kolecystektomi ved minilaparotomi er de samlede omkostninger ved de to behandlinger beregnet. Omkostningerne udregnes fra artiklernes oplysning om operationsvarighed; indlæggelsesvarighed; galdegangslæsioner som opdages postoperativt, og som kræver enten reoperation eller terapeutisk ERCP; andre komplikationer, som kræver reoperation; samt rekonvalescens. De specifikke udgifter til de enkelte komponenter er hentet fra danske beregninger (bilag 5). Kolecystektomi ved laparoskopi sammenlignet med minilaparotomi er 1.163 kr billigere per patient i det ene arbejde⁵⁰⁴, mens den er 1.210 kr. dyrere i det andet arbejde⁴⁸³. Sidstnævnte arbejde må – i denne sammenhæng – betragtes som det mest valide, da undersøgelsen var blindet. Da begge randomiserede undersøgelser er blevet kritiseret for at have for langt hospitalsophold og rekonvalescens, det ene for at have en meget høj komplikationsrate og ikke være blindet⁵⁰⁴, og da de tilsammen udgør et meget spinkelt materiale (ca. 500 patienter), skal resultaterne fortolkes med forsigtighed. Randomiserede undersøgelser, hvor kolecystektomi ved traditionel åben laparotomi sammenlignes med henholdsvis minilaparotomi og laparoskopi, er endnu mere sparsomme, hvorfor en økonomisk analyse på basis af disse tal ikke er forsøgt.

I stedet opstilles en økonomisk model, hvor de tre adgangsformer til kolecystektomi sammenlignes. Modellen har som udgangspunkt en række antagelser, som fremgår af tabel 15.

TABEL 15

Base-line estimaterne i modellen for behandling af patienter med symptomatiske ukomplicerede galdesten fordelt på de tre adgange tilolecystektomi.

LAPAROSKOPI				
Operationsresultat	Sandsynlighed	Sengedage	Omkostninger ^c	Sygefravær
Succes ^a	0,8835	2	9.251,-	8
Perifer galdegangslæsion	0,0039	7	23.513,-	14
Central galdegangslæsion	0,0026	14	39.308,-	42
Konvertering	0,1000	6	18.656,-	28
Reoperation (anden årsag)	0,0100	10	29.870,-	28
Gennemsnit ^b		2,53	10.532,-	10,31
MINILAPAROTOMI				
Operationsresultat	Sandsynlighed	Sengedage	Omkostninger ^c	Sygefravær
Succes ^a	0,8880	2	6.169,-	8
Perifer galdegangslæsion	0,0017	7	20.412,-	14
Central galdegangslæsion	0,0003	14	36.333,-	42
Konvertering	0,1000	6	15.591,-	28
Reoperation (anden årsag)	0,0100	10	26.790,-	28
Gennemsnit ^b		2,49	7.351,-	10,22
TRADITIONEL LAPAROTOMI				
Operationsresultat	Sandsynlighed	Sengedage	Omkostninger ^c	Sygefravær
Succes ^a	0,9870	6	15.189,-	28
Perifer galdegangslæsion	0,0026	7	20.423,-	28
Central galdegangslæsion	0,0004	14	36.250,-	42
Konvertering	0,0000	-	-	-
Reoperation (anden årsag)	0,0100	10	26.790,-	28
Gennemsnit ^b		6,05	15.327,-	28,01

a: Operation som forløber efter planen uden konvertering og uden efterfølgende reoperation.

b: Gennemsnittet er vægtet med de anførte sandsynligheden for forskellige udfald

c: Direkte omkostninger

Baggrund for antagelserne:

- ❖ Prisen for de operative indgreb fås fra en landsdækkende undersøgelse (bilag 5)
- ❖ Prisen for sengedage og sygefravær kommer fra nationale tal (bilag 5)
- ❖ Forekomsten af perifere og centrale galdelæsioner er hentet fra en systematisk litteraturgennemgang (tabel 8). Omkostninger ved behandling er for de perifere læsioner sat til omkostningen ved en terapeutisk ERCP (da de oftest behandles på denne måde), mens de for de centrale læsioner er sat til omkostningerne ved en åben operation. Ses bort fra galdegangslæsionerne, tyder det ikke på, at der er forskel i reoperationsraten blandt de tre adgangsformer.

- ❖ Systematisk litteraturgennemgang tyder ikke på synderlig forskel i indlæggelsesvarighed og rekonvalescens efter kolecystektomi ved laparoskopi eller minilaparotomi (side 67 & 79).
- ❖ Indlæggelsesvarigheden efter traditionel åben kolecystektomi er sat til den mediane indlæggelsestid i følge Landspatientregisteret omkring indførelsen af laparoskopisk kolecystektomi. (fig 35, side 68).
- ❖ Konvertering til åben kirurgi synes at være lige hyppig i de to minimalt invasive adgange^{483, 504}. Efter konvertering forudsættes det, at indlæggelsesvarigheden og rekonvalescensen er lige så lang som efter traditionel åben laparotomi.

I modellen indgår ikke en operationsrelateret mortalitet. Der er naturligvis andre omkostninger forbundet med en behandling for galdesten som fx forundersøgelse og lignende. De må imidlertid antages at være identiske for de tre metoder, hvorfor de ikke påvirker resultaterne af den økonomiske analyse.

Med udgangspunkt i ovennævnte forudsætninger, er de *direkte omkostninger* ved en problemfri operation 9.251,- kr for en laparoskopisk kolecystektomi, 6.169,- kr for en kolecystektomi ved minilaparotomi samt 15.189,- kr for en traditionel åben kolecystektomi. Forskellene skyldes forskel i indlæggelsesvarighed og apparatur. Ved problemer eller komplikationer, er de økonomiske konsekvenser justeret med hensyn til behandlingsalternativer som er konvertering, reoperation eller endoskopisk behandling. Dette giver en forventet gennemsnitlig direkte omkostning for de tre adgangsformer på henholdsvis 10.532,- kr, 7.351,- kr og 15.327,- kr. (tabel 15). Til beregning af de *indirekte omkostninger* benyttes rekonvalescensperioden, hvor omkostningerne per sygefraværdsdag er beregnet til knap 300 kr., hvilket er baseret på et aggregeret mål bestående af en gennemsnitlig timeløn, andel af befolkningen i arbejdsstyrken, andel af arbejdsstyrken i beskæftigelse og gennemsnitligt antal arbejdstimer per dag (bilag 5). Herved bliver de forventede gennemsnitlige samlede omkostninger for de tre adgangsformer henholdsvis 13.603,- kr, 10.394,- kr og 23.668,- kr (tabel 16).

Effekten (E_i) er sandsynligheden for succesfuld intervention. I dette tilfælde en kolecystektomi, der forløber uden komplikationer eller andre problemer for patienten. *De forventede omkostninger (C_i)* er beregnet som summen af omkostningerne for de mulige udfald vægtet med sandsynligheden for disse udfald. *Middelomkostningseffektiviteten* udtrykker omkostningen (i kroner) per succesfuld behandling (C_i/E_i), og vurderer

således alene den enkelte intervention uden at inddrage alternativet. Den marginale omkostningseffektivitet angiver omkostningen ved at øge sandsynligheden for succesfuld operation med én enhed. Det vil sige ratioen for forskellen i omkostninger og effekterne mellem de to alternativer ($C_{lap.} - C_{mini}/E_{lap.} - E_{mini}$).

TABEL 16

Resultater fra den økonomiske model forolecystektomi

			Omkostningseffektivitet	
	Forventet effekt (E)	Forventede omkostninger (C)	Gennemsnitlig (C/E)	Marginal ^a
<i>Kun direkte omkostninger forolecystektomi ved</i>				
Laparoskopi	0,8835	10.532,-	11.920,-	
Minilaparotomi	0,8880	7.351,-	8.278,-	
Traditionel laparotomi	0,9870	15.327,-	15.529,-	46.334,-
<i>Både direkte og indirekte^b omkostninger forolecystektomi ved</i>				
Laparoskopi	0,8835	13.603,-	15.396,-	
Minilaparotomi	0,8880	10.394,-	11.705,-	
Traditionel laparotomi	0,9870	23.668,-	23.979,-	97.246,-

a: Omkostningerne ved at øge sandsynligheden for succesfuld operation med én enhed (fx: $C_{lap.} - C_{mini}/E_{lap.} - E_{mini}$).

Tallene er vurderet i forhold til den laparoskopiskeolecystektomi.

b: De indirekte omkostninger beregnes ved at multiplicere det gennemsnitlige sygefravær med 297,81 kr (bilag 5).

Estimaterne fra tabel 15 og 16 viser, atolecystektomi ved minilaparotomi er både bedre (i form af større succesrate) og billigere end laparoskopiskolecystektomi, mensolecystektomi ved åben laparotomi er bedre (færre galdegangslæsioner) end ved laparoskopi, men også dyrere. I sidstnævnte sammenligning foreligger en såkaldt dominant løsning, hvor det er relevant at udregne omkostningen ved at øge sandsynligheden for, at en operation bliver en succes (den marginale omkostningseffektivitet). Som det fremgår af tabel 16 er prisen knap 100.000 kr.

Hvis det forudsættes, at 75% af alle simpleolecystektomier foregår laparoskopisk, og der tages udgangspunkt i de i tabel 16 anførte forventede gennemsnitlige samlede omkostninger, kan det beregnes, at den samlede besparelse ved at gå fra laparoskopiskolecystektomi tilolecystektomi ved minilaparotomi i Danmark bliver på knap 8 mill. kr. om året.

Følsomhedsanalyse

Modellens forudsætninger kan altid diskuteres. For at imødekomme velbegrundede indvendinger og dermed teste modellens holdbarhed og konklusioner, foretages en række følsomhedsanalyser, hvor centrale forud-

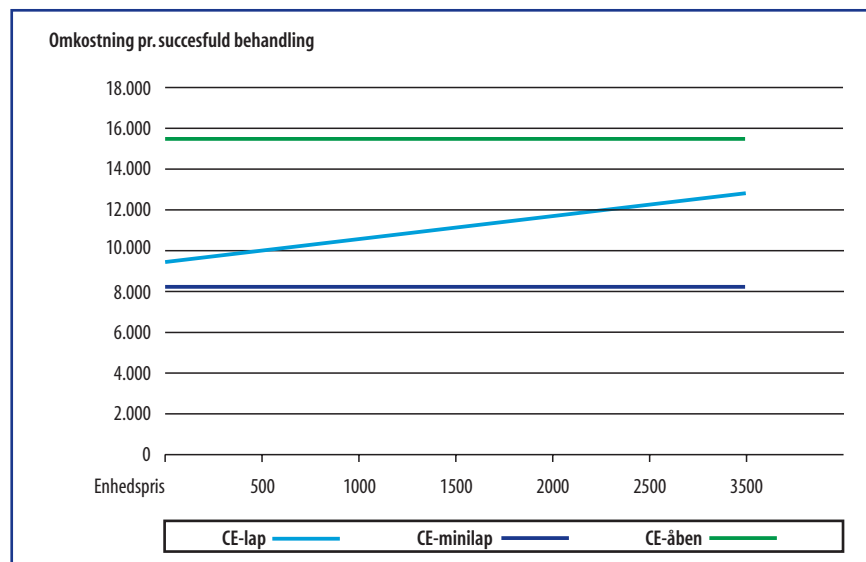
sætninger bliver varieret. Der er et uendeligt antal muligheder for at ændre på forudsætningerne, og i det følgende vil der blive givet nogle eksempler. I bilag 5 (tabel 5 og 6) er der udregnet en række estimer, som vedrører ændringer i prissætningen af de direkte og indirekte omkostninger samt ændringer i liggedage og rekonvalescens.

Ændringer i prissætninger

Ved selv forholdsvis store ændringer i prissætningen ændres konklusionen ikke, idet minilaparotomi fortsat er bedre (færre galdegangslæsioner) og billigere end laparoskopi, og traditionel åben laparotomi fortsat er bedre (færre galdegangslæsioner) men dyrere end laparoskopi. Ved sænkning af sengedagsprisen til 1.000,- kr bliver den traditionel åbne laparotomi dog næsten lige så omkostningseffektiv som den laparoskopiske. Enhedsprisen for den laparoskopiske søjle er beregnet til ca. 2.000,- kr. Selv om denne pris sænkes – hvilket svarer til, at der udføres mange operationer per søjle – vil den laparoskopiske kolecystektomi aldrig blive billigere end kolecystektomi ved minilaparotomi (fig 54). Omvendt viser figuren, at i afdelinger, hvor der udføres meget få kolecystektomier om året, nærmer omkostningerne for laparoskopisk kolecystektomi sig den traditionelt åbne kolecystektomi, hvilket sker ved ca. 20 operationer om året.

FIGUR 54

Justering af enhedsomkostningen for laparoskopisk søjle



Ændringer i liggedage og rekonvalescens

En forskel i indlæggelsestiden mellem de to adgangsformer minilaparotomi og laparoskopi vil kunne give anledning til andre konklusioner, idet en forskel på over to dage i indlæggelsestid vil gøre den laparoskopiske adgang billigere end minilaparotomien. Er den sande indlæggelsestid for en laparoskopisk kolecystektomi tre dage, da skal antallet af sengedage op på fem dage for kolecystektomi ved minilaparotomi, inden laparoskopi er den billigste løsning. Er indlæggelsestiden på den anden side tre dage ved minilaparotomi, da skal indlæggelsestiden ved et laparoskopisk indgreb ned på en dag, inden den bliver den billigste løsning.

Betydningen af rekonvalescensen er ikke så stor. Fx. skal sygefraværet efter kolecystektomi ved minilaparotomi op på 21 dage i stedet for 8, før laparoskopisk kolecystektomi er billigere.

Ændringer i antallet af komplikationer

Den sidste principielle mulighed er ændringer i estimerne for komplikationer. Selv hvis succesraten for laparoskopisk kolecystektomi hæves til 1 – det vil sige, at alle laparoskopiske kolecystektomier er en succes uden komplikationer, konvertering eller reoperation – da vil kolecystektomi ved minilaparotomi stadig have den lavest forventede omkostning (10.394,- kr vs. 11.633,- kr).

Konklusion

Først ved en forskel i indlæggelsesvarigheden på mere end to dage bliver den laparoskopiske kolecystektomi billigere end kolecystektomi ved minilaparotomi. Selv ved en tænkt situation, hvor der hverken er konverteringer eller komplikationer til laparoskopisk kolecystektomi, er minilaparotomien fortsat et bedre økonomisk alternativ.

Diskussion

En række artikler omhandler økonomiske analyser, hvor ressourceforbruget ved alternative operationer er opgjort. Der er oftest tale om sammenligninger mellem den traditionelle åbne kolecystektomi og den laparoskopiske procedure. De fleste arbejder analyserer kun selve sygehusomkostningerne. Når der tages forbehold for forskelle i studierne design – især amerikanske undersøgelser baseres på hospitalernes takster, som ikke nødvendigvis afspejler det reelle ressourceforbrug – gennemførelse og tidsmæssige perspektiv, fremtræder der ikke et éntydigt billede. Således varierer den laparoskopiske kolecystektomi fra at være ca. 60%

billigere til 30% dyrere set i forhold til det åbne kirurgiske indgreb^{718, 752, 803}. Tendensen er dog, at hospitalsomkostningerne angives at være lavere for den laparoskopiske procedure på grund af kortere indlæggelsestid^{26, 153, 258, 307, 387, 452, 501, 606, 686, 835}.

Hvad angår omfanget af økonomiske evalueringer, der explicit sammenholder ressourceforbruget med de behandlingsmæssige effekter, er litteraturen mere begrænset. På baggrund af en omkostningsminimeringsanalyse mellem laparoskopisk og traditionel åben kolecystektomi konkluderes det⁸⁰, at den traditionelt åbne kolecystektomi er billigere end den laparoskopiske, hvis der udelukkende ses på hospitalsomkostningerne. Inddrages både direkte og indirekte omkostninger, viser det laparoskopiske indgreb sig at være det i økonomisk henseende bedste alternativ – dog under forudsætning af, at mindst 68 patienter bliver opereret årligt. Sidstnævnte hænger sammen med investeringsomkostningerne til laparoskopisk udstyr. Dette støttes af et andet studie⁶⁷, som dog finder, at konklusionen er følsom over for ændringer i estimaterne.

Et argument imod de viste økonomiske modeller er den måde, hvorpå modellen er sammensat, hvor nogle sandsynlighedsestimater er hentet fra litteraturen, og andre er indsamlet direkte til formålet. Dette er forbundet med en række usikkerhedsmomenter. På den anden side tager følsomhedsanalyserne højde for dette ved at justere i de anvendte værdier. Som anført er de benyttede oplysninger om frekvensen af komplikationer til kolecystektomi baseret på retrospektive opgørelser, som skal tolkes med varsomhed. Imidlertid viste følsomhedsanalyserne, at selv om der hverken er konverteringer eller komplikationer til laparoskopisk kirurgi, ville kolecystektomi ved minilaparotomi fortsat være det bedste økonomiske alternativ.

Det har som anført ikke været muligt at tage højde for de uhåndgribelige omkostninger. Imidlertid var der ingen forskel på fx. generel tilfredshed og persisterende smerter efter nogle måneder⁵⁰⁵. Der sås en lille overvægt af patienter, som var mere tilfredse med deres ar efter laparoskopi end minilaparotomi (10 cm) efter 12 uger⁵⁰⁴.

Engangs- versus flergangsinstrumenter til laparoskopisk kolecystektomi
Instrumenter til laparoskopisk fjernelse af galdeblæren fås både som engangs- og flergangsudstyr. Ved en simpel opgørelse af ressourceforbruget konkluderes det, at engangsinstrumenter er 7-12 gange dyrere at anvende end flergangsinstrumenter – også når der bliver taget højde for vedligehold af flergangsinstrumenterne³²⁷. Udgifterne til engangsinstrumenter er

opgjort til mellem 3.911 og 5.560 kr. (inklusive aftaler og mængderabat). Indkøbsprisen for et sæt flergangsinstrumenter ligger på godt 32.000 kr (1996-priser), hvilket giver en enhedsomkostning per operation på mellem 479-834 kr., når udgifter til rensning og vedligehold er inkluderet³²⁷. Imidlertid har en randomiseret undersøgelse vist, at anvendelse af engangsinstrumenter gav anledning til signifikant færre kirurgisk/tekniske problemer og en ikke-signifikant tendens til hurtigere operationer og færre konverteringer til åben kirurgi end flergangsinstrumenter⁵⁸⁸. På trods af disse forskelle var flergangsudstyr i gennemsnit godt 1.000 DM billigere i anvendelse. En anden undersøgelse har fundet lignende forskelle⁴³⁷. Fælles for undersøgelseerne er, at de ikke direkte sammenkobler den højere udgift til kirurgisk udstyr med de potentielle gevinster, der måtte være ved anvendelsen. I det følgende foretages en omkostningseffektivitetsanalyse af brug af engangs- vs. flergangsudstyr.

En økonomisk model

I denne model indgår instrumenttekniske problemer under termen en succesfuld behandling, da det ikke påvirker patientens sundhedstilstand negativt. De tekniske problemer indebærer en øget operationstid, hvilket er indarbejdet i modellen. Omkostningerne ved en succesfuld operation består af selve det kirurgiske udstyr, personaleomkostninger ved den operative indsats og de efterfølgende liggedage. For de alternative udfaldsmuligheder, vil de økonomiske konsekvenser primært vedrøre øget operationstid og ekstra sengedage. Et øget sengedagsforbrug som følge af de forskellige kliniske hændelser og de respektive sandsynligheder fremgår af tabel 17.

TABEL 17

Base-line estimaterne i modellen for brug af engangs- eller flergangsudstyr til laparoskopisk kolecystektomi.

	ENGANGSUDSTYR ^d			
Operationsresultat	Sandsynlighed	Sengedage	Omkostninger ^c	Sygefravær
Succes ^a	0,7686	2	11.591,-	8
Kirurgisk/ teknisk problem	0,1533	2	12.035,-	8
Postoperativ komplikation	0,0122	5	18.356,-	10
Central galdegangslæsion	0,0026	14	42.314,-	42
Konvertering	0,0635	6	20.833,-	28
Gennemsnit ^b		2,32	12.407,-	9,38
	FLERGANGSUDSTYR ^d			
Operationsresultat	Sandsynlighed	Sengedage	Omkostninger ^c	Sygefravær
Succes ^a	0,5494	2	7.131,-	8
Kirurgisk/ teknisk problem	0,3119	2	7.575,-	8
Postoperativ komplikation	0,0494	5	13.896,-	10
Central galdegangslæsion	0,0026	14	37.853,-	42
Konvertering	0,0869	6	16.373,-	28
Gennemsnit ^b		2,53	8.485,-	9,93

a: Operation som forløber efter planen uden konvertering og uden efterfølgende reoperation.

b: Gennemsnittet er vægtet med de anførte sandsynligheden for forskellige udfald

c: Direkte omkostninger

d: Enhedspris for engangsudstyr er 5.560,- kr. og for flergangsudstyr: 834,- kr

Omkostninger per sygefraværsdag er beregnet til knap 300 kr (bilag 5). Den økonomiske model (tabel 18) viser, at engangsudstyret er bedre, men også dyrere. Den marginale omkostningseffektivitet på godt 64.000 kr. viser den monetære værdi (alternativomkostningen), der kunne være oppebåret ved at anvende ressourcerne i det næstbedste alternativ (flergangsinstrumenter). Den samlede økonomiske analyse viser, at når der ses på de forventede omkostninger, så er brug af engangsinstrumenter godt 9 mill. kr dyrere om året i Danmark end brug af flergangsinstrumenter. Beregningen er baseret på antallet af simple kolecystektomier i 1995 under forudsætning af, at 75% af alle kolecystektomier foretages laparoskopisk.

TABEL 18

Resultater fra den økonomiske model til sammenligning af engangs- vs. flergangsudstyr.

	Forventet effekt (E) ^c	Omkostningseffektivitet		
		Forventede omkostninger (C)	Gennemsnitlig (C/E)	Marginal ^b
Kun direkte omkostninger for laparoskopisk kolecystektomi med				
Engangsudstyr	0,9218	12.407,-	13.460,-	64.719,-
Flergangsudstyr	0,8612	8.485,-	9.853,-	
Både direkte og indirekte ^b omkostninger for laparoskopisk kolecystektomi med				
Engangsudstyr	0,9218	15.200,-	16.489,-	62.013,-
Flergangsudstyr	0,8612	11.442,-	13.286,-	

a: Omkostningerne ved at øge sandsynligheden for succesfuld operation med én enhed (fx: $C_{\text{eng}} - C_{\text{fler}} / E_{\text{eng}} - E_{\text{fler}}$).

Tallene er vurderet i forhold til flergangsudstyr.

b: De indirekte omkostninger beregnes ved at multiplicere det gennemsnitlige sygefravær med 297,81 kr (bilag 5).

c: Den forventede effekt omfatter både succesfuld operation og instrumenttekniske problemer (se tekst).

Følsomhedsanalyser

For at vurdere modellens og dermed konklusionernes holdbarhed, foretages en følsomhedsanalyse, hvor modelestimaterne varieres. Det er muligt at opstille en – uendelig – række af alternativer og kombinationer af såvel sandsynligheder som omkostningsmål. Der foretages variationer i sandsynlighederne for kliniske hændelser, sengedagsprisen, udstyrspriisen, personaleomkostningerne samt indlæggelsesvarigheden, samtidig med at øvrige parameterværdier forbliver konstante. Nogle af estimaterne fremgår af tabel 7 i bilag 5.

Hvad angår sengedagsprisen og personaleomkostningerne vil flergangsudstyret i økonomisk henseende stadig være det bedste alternativ, med mindre priserne mangedobles, hvilket ikke er realistisk.

Prisen for et samlet sæt engangsudstyr skal være lavere end 1.639,- kr. før engangsudstyret bliver det billigste alternativ, eller omvendt skal omkostningerne forbundet med flergangsudstyr overstige 4.756,- kr per operation.

Hvis succesraten ved engangsinstrumenter sættes til 1 (alle bliver behandlet succesfuldt uden konvertering), da bliver de samlede direkte omkostninger lig 11.591,- kr., hvilket stadig er højere end for flergangsinstrumenterne.

Konklusion

Anvendelsen af flergangsudstyr er den billigste løsning, også selv om det giver anledning til flere konverteringer med deraf følgende længere hospitalsoophold og rekonvalescens. Prisen for engangsinstrumenter skal ned under 1.700,- kr per operation for at dette alternativ er både billigere og

bedre end flergangsinstrumenter. Det er næppe muligt at værdisætte den gevinst, der måtte tilfalde personalet i anvendelsen af engangsudstyret i form af en større tilfredshed.

Kolecystektomi vs. ESWL

To studier har sammenlignet ESWL med laparoskopisk og traditionel åben kolecystektomi^{153, 281}. I en cost-utility analyse¹⁵³ findes den laparoskopiske procedure at være det bedste alternativ, da den er forbundet med lavere omkostninger og en bedre effekt. På den anden side er resultaterne blandt andet følsomme over for inklusion af de indirekte omkostninger. I en art cost-effectiveness analyse²⁸¹ konkluderes det, at den laparoskopiske procedure er den mest omkostningseffektive procedure for hovedparten af patienterne med symptomatiske galdesten, mens ESWL synes at være mere – eller lige så – omkostningseffektiv som traditionel åben kolecystektomi; mest udtalt for ældre patienter⁸²⁸ og hos patienter med små galdesten^{221,565}. Det svenske institut for medicinsk teknologivurdering (SBU) foretog i 1990 en evaluering af galdestensbehandling med udgangspunkt i anvendelsen af ESWL³⁰. En af deres konklusioner var, at omkostningerne forbundet med chokbølgebehandlingerne var rimelige set i forhold til de øvrige alternativer, hvorfor denne metode burde afprøves nærmere.

Konklusion

Mens ESWL synes mere omkostningseffektiv end traditionel åben kolecystektomi, er laparoskopisk kolecystektomi ESWL overlegen. Der foreligger ingen økonomiske sammenligninger mellem ESWL og kolecystektomi ved minilaparotomi.

11.3.2 Behandling af patienter med akut kolecystit

Den tidlige strategi vs. den sene strategi ved kolecystektomi for akut kolecystit behøver ikke en større økonomisk analyse, da alle de randomiserede undersøgelser samstemmende viser, at den tidlige strategi giver anledning til kortere hospitalsophold og rekonvalescens uden forskel i komplikationsrater (side 95).

Patientkategorien udgør en stor andel – i alt 21% af samtlige behandlinger i perioden 1978-95. Det ville have været interessant at vurdere de økonomiske konsekvenser af forskellige strategier i form af umiddelbar operation, drænage med efterfølgende operation og udelukkende drænage kun efterfulgt af operation, hvis det blev nødvendigt i en senere

fase. Imidlertid er litteraturen på området så sparsom, at denne model ikke kunne sættes forsvarligt op.

Ligeledes indeholder litteraturen ikke sufficente oplysninger til at vurdere de økonomiske forskelle ved forskellige adgangsformer til kolecystektomi ved akutolecystitis.

11.3.3 Behandling af patienter med sten i galdegangene

Andelen af behandlingsforløb, hvor behandlingen primært drejer sig om sygdomme i galdegangen, udgør 27%.

Undersøgelse af koledochussten ved kolecystektomi

Følgende tre strategier ved undersøgelse af sten i galdegangene i forbindelse med kolecystektomi er sammenlignet: præoperativ ERCP hos alle, peroperativ kolangiografi hos alle samt peroperativ kolangiografi på udvalgte patienter, hvor der er særlig mistanke om koledochussten. Resultatet er at selektiv peroperativ kolangiografi er den mest omkostningseffektive strategi⁷⁰². Koledochoskopi til undersøgelse af eventuelt efterladte koledochussten er ikke omkostningseffektiv⁵⁴⁸.

12. Resumé af MTV elementerne

Dette kapitel resumerer de fire elementer i den medicinske teknologivurdering – teknologien, patienten, organisationen og økonomien. Kapitlet kan læses selvstændigt sammen med syntesen i kapitel 13. Referencer er dog kun angivet i selve rapporten og i bilagene. En række fagudtryk er forklaret i bilag 6.

12.1 UDVIKLINGEN I FOREKOMST OG BEHANDLING AF PATIENTER MED GALDESTEN

Galdesten

Galdesten forekommer hyppigt i Amerika, Europa, Australien og store dele af Asien, mens de er sjældne i Fjernøsten og Afrika. Kvinder har dobbelt så hyppigt galdesten som mænd. Den største risikofaktor for galdesten blandt kvinder er graviditeter, som formentlig kan forklare det meste af kønsforskellen. De øvrige risikofaktorer hænger tæt sammen med vestlig livsstil som fiberfattig og fed kost, manglende motion, fedme, rygning og type 2 diabetes.

Som regel afstedkommer sten i galdeblæren ingen symptomer. Det kliniske spektrum strækker sig fra denne asymptomatiske tilstand, som i mange tilfælde forbliver sådan livet ud; over symptomgivende galdesten, som er ubehagelige men ufarlige; til komplikationer til galdesten – i form af betændelse i galdeblæren, sten i galdegangene og betændelse i bugspytkirtlen. Komplikationerne kan som regel behandles uden problemer, men kan i sjældne tilfælde være livstruende eller invaliderende.

Udviklingen i behandlingen

I begyndelsen af 70'erne startede udviklingen af en lang række teknologier, som ændrede den traditionelle behandling af patienter med galdesten. De væsentligste teknologier er opsummeret i figur 55 og 56. De anførte årstal angiver publiceringsåret i den internationale litteratur.

Teknologierne er som regel blevet indført efter klinisk afprøvelse, men de er ikke fra starten blevet testet i randomiserede undersøgelser med henblik på deres eventuelle plads i behandling af patienter med galdesten. Mange teknologier blev indført, fordi de blev betragtet som et mere skånsomt indgreb for patienten. Imidlertid har efterfølgende randomiserede undersøgelser sat spørgsmålstegn ved dette. Desuden skete der en ufor-

klarlig stigning i antallet af indgreb omkring indførelsen af laparoskopisk kolecystektomi, ligesom der blev rejst mistanke om en øget frekvens af komplikationer i form af læsion af galdegangene.

FIGUR 55

Indførelse af forskellige teknologier til behandling af sten i galdeblæren

Publikationsår	Teknologi
1867	Operativ fjernelse af sten i galdeblæren (kolecystolithotomi)
1882	Operativ fjernelse af galdeblæren (kolecystektomi)
1955	Operativ fjernelse af sten i galdeblæren ved minilaparotomi
1972	Galdesalte til opløsning af sten i galdeblæren
1980	Ultralydvejledt punktur af galdeblæren
1982	Operativ fjernelse af galdeblæren ved minilaparotomi
1985	Percutan fjernelse af sten i galdeblæren gennem sonde, indlagt ultralydvejledt
1985	Opløsning af galdeblæresten med æter og udskylning gennem sonde
1985	Knusning af galdeblæresten med lydbølger (ESWL)
1986	Laparoskopisk fjernelse af galdeblæren
1991	Laparoskopisk fjernelse af sten i galdeblæren

FIGUR 56

Indførelse af forskellige teknologier til behandling af sten i galdegangene

Publikationsår	Teknologi
1890	Operativ fjernelse af sten i galdegangene (kolechoolithotomi)
1970	Diagnostisk ERCP
1974	Fjernelse af sten i galdegangene efter elektrisk deling af galdegangens lukkemuskel (sphincterotomi ved ERCP)
1982	Operativ fjernelse af sten i galdegangene gennem en minilaparotomi
1988	Opløsning af sten i galdegangene med æter
1990	Kontaktknusning af sten i galdegangene
1991	Laparoskopisk fjernelse af sten i galdegangene
1992	Knusning af sten i galdegangene med lydbølger (ESWL)
1994	Fjernelse af sten i galdegangene efter ballondilatation af galdegangens lukkemuskel

På basis af disse forhold fandt forfatteren i samråd med Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi (DIKE) og Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering, at det var relevant at foretage en medicinsk teknologivurdering af behandling for galdesten. En medicinsk teknologivurdering er en alsidig, systematisk vurdering af forudsætningerne for og konsekvenserne af at anvende medicinsk teknologi.

12.2 MATERIALE OG METODE

Landspatientregisteret

Samtlige indlæggelser i Landspatientregisteret, hvor der forekommer en behandlingskode relateret til galdevejene, blev udtrukket for perioden 1978-95. Efter eksklusion af kræft i lever, bugspytkirtel og galdeveje var der 99.803 indlæggelser tilbage fordelt på 87.007 patienter. Ved en nøjere bearbejdning af indlæggelserne blev der identificeret en række patientforløb – i alt 90.582, idet en patient kunne have mere end et forløb. Blandt de 90.582 behandlingsforløb omfattede 12.262 udelukkende diagnostisk ERCP. De resterende 78.320 behandlingsforløb kunne rubriceres i følgende kategorier:

- ❖ *Simpel kolecystektomi. Kategorien udgør langt hovedparten (69%) og repræsenterer patienter, som udelukkende får fjernet galdeblæren.*
- ❖ *Kolecystektomi med samtidig galdegangsbehandling. Sidstnævnte kan foregå endoskopisk eller ved åben kirurgi eventuelt med biliodigestiv anastomose. Kategorien repræsenterer patienter, som behandles for sten både i galdeblæren og galdegangen, men kan også repræsentere patienter, som får en komplikation til en simpel kolecystektomi.*
- ❖ *Galdegangsbehandling uden samtidig kolecystektomi. Galdegangsbehandlingen kan foregå endoskopisk eller ved åben kirurgi eventuelt med biliodigestiv anastomose. Kategorien repræsenterer patienter, som enten udelukkende har sten i galdegangene (muligvis er patienterne tidligere kolecystektomeret), eller hvor det skønnes, at sten i galdeblæren ikke skal behandles samtidig.*
- ❖ *Andre behandlinger.*

Langt de fleste patienter havde kun én indlæggelse, men enkelte kunne i efterforløbet blive genindlagt med et eller flere nye galdevejsindgreb. De sidstnævnte forløb repræsenterer patienter, som enten har en komplikation til deres galdevejssygdom, eller som får en komplikation til den primære behandling.

Validiteten af oplysningerne fra Landspatientregisteret blev testet ved hjælp af et udtræk på 3.570 epikriser indhentet fra de respektive sygehuse. Responsraten ved redaktionens slutning var 71%. Hvad angår de operative indgreb som kolecystektomi og åben galdegangskirurgi, er der en særdeles høj validitet (over 95%), mens terapeutisk ERCP er underreporteret i hele perioden. Underrapporteringen får stigende betydning

med tiden, hvilket betyder, at de aktivitetsstigninger i galdegangsbehandling som ses i 90'erne, er større end de i rapporten angivne.

Litteraturgennemgang

For at vurdere evidensen af de forskellige teknologier til behandling af galdevejssygdomme, er der foretaget en grundig litteraturgennemgang. Den videnskabelige litteratur inden for behandling af patienter med galdesten er meget omfattende. For at undgå bias i udvalget af litteraturen og dermed i konklusionerne følger gennemgangen fastlagte kriterier. I alt blev mere end 23.000 abstracts gennemset, og af disse blev mere end 3.000 artikler gennemgået.

Danske populationsstudier

Siden 1982 er der foretaget flere screeninger for galdesten i danske populationer. I alt 5.936 tilfældigt udvalgte personer er ultralydscannet for galdesten. Resultater fra disse undersøgelser giver mulighed for at vurdere forekomsten af galdesten i den danske befolkning.

Personale- og tidsforbrug ved behandling af patienter med galdesten

Til brug for de økonomiske analyser blev der i 1997 udsendt et spørgeskema til samtlige kirurgiske afdelinger (besvarelse 67%) og udvalgte medicinske afdelinger (besvarelse 100%). Der blev stillet en række spørgsmål med henblik på at estimere personale- og tidsforbrug ved forskellige indgreb på galdevejene.

12.3 FOREKOMST, SPONTANFORLØB OG FOREBYGGELSE

I Danmark forekommer galdestenssygdommen (både personer der er kolecystektomerede, og de som har sten i galdeblæren) hos ca. 10% af befolkningen. Langt de fleste personer med galdesten har ikke symptomer, og det kan beregnes, at ca. 300.000 i Danmark har sten i galdeblæren uden at vide det. Andelen af befolkningen med galdestenssygdommen er faldet i løbet af 80'erne, men faldet er ikke signifikant.

Personer med asymptomatiske galdesten og symptomgivende galdesten udvikler komplikationer med en frekvens på henholdsvis 0,2-1,2% og 0,7-2,0% om året. Disse lave risici viser, at det er en forholdsvis fredelig tilstand at have galdesten. Der er således ikke den store risiko forbundet med at se tiden an hos patienter med galdesten.

Der eksisterer ingen viden om, hvorvidt modificering af de livsstilsfaktorer, som giver øget risiko for galdestendannelse, påvirker forekom-

sten af galdesten (primær forebyggelse). Forebyggelse af hjertekarsygdomme sætter fokus på de livsstilsfaktorer, som også har betydning for galdestensdannelse. Muligvis er det befolkningens ændringer i livsstil over de seneste år, som har bevirket en tendens til et fald i forekomsten af galdesten. Større vægttab medfører galdestensdannelse. Det er vist, at dannelse af galdesten kan reduceres væsentligt, hvis overvægtige patienter behandles med galdesalte i forbindelse med kraftigt vægttab.

Ved sekundær forebyggelse identificeres og fjernes galdesten før symptomer eller komplikationer udvikles. Der er enighed om, at kolecystektomi som sekundær profylakse ikke er velegnet, idet det er beregnet, at operation er forbundet med øget mortalitet sammenlignet med at undlade operation. Det er ikke undersøgt, hvorvidt medicinsk opløsning af asymptomatiske galdesten som sekundær profylakse er omkostnings-effektivt. Metoden kræver, at befolkningsgrupper screenes for galdesten, hvilket kræver identificering af højrisikogrupper. Gravide kunne være en relevant målgruppe, idet graviditeter er den største risikofaktor for stendannelse hos kvinder. Der mangler studier til nærmere belysning af dette potentiale for sekundær profylakse.

12.4 DEN SAMLEDE BEHANDLING AF GALDEVEJSSYGDOMME I DANMARK

Fra 1978 til 1991, hvor laparoskopisk kolecystektomi blev indført i Danmark, skete der et jævnt fald i behandlingsraten (antal behandlede per 100.000 personer i befolkningen) for galdevejssygdomme. Faldet var 30% for kvinder og 21% for mænd. Efter 1991 skete der en stigning på 25% for kvinder og 22% for mænd. Der er ikke noget, som tyder på, at der skete en tilsvarende stigning i forekomsten af galdevejssygdomme. Stigningen kan skyldes et indikationsskred i forbindelse med indførelse af laparoskopisk kolecystektomi. Stigningen i behandlingshyppighed omfatter både simpel kolecystektomi og behandling af galdegangsygdomme. Foruden de operative indgreb skete der også en stigning i diagnostisk ERCP, en stigning som blev særlig markant efter indførelsen af laparoskopisk kolecystektomi. Stigningen kan være et udtryk for en ændret strategi ved diagnostik og behandling af galdesten, hvis ERCP til en vis grad har afløst peroperativ kolangiografi til undersøgelse for sten i galdegangene. Stigningen i ERCP kan også være udtryk for ændrede indikationer for undersøgelse af patienter.

12.5 BEHANDLING AF PATIENTER MED UKOMPLICEREDE GALDEBLÆRESTEN

Udviklingen i Danmark 1978-95

Efter en stabil periode i 1978-84 skete der et jævnt fald i kolecystektomiraten frem til 1991. Faldet var på 21% for kvinder og 26% for mænd. Efter 1991 skete der en stigning på 27% og 18% hos henholdsvis kvinder og mænd. Stigningen var specielt udtalt for kvinder under 40 år, hvor den var tæt på 50%. Kolecystektomiraten er stigende med stigende alder, men kvindernes kurve har et mindre toppunkt omkring 30 års alderen, hvilket kan skyldes galdestensdannelse i forbindelse med graviditet. Topunktet på kurven blev mere udtalt i den seneste tidsperiode, hvilket kan skyldes en øget grad af diagnostisering. Faldet i kolecystektomiraten frem til indførelse af laparoskopisk kolecystektomi, såvel som den efterfølgende stigning, er i overensstemmelse med alle fund i udlandet. Stigningen var i visse områder af USA større end i Danmark, men sammenlignet med tre nationale opgørelser fra Canada, Skotland og Australien var stigningen størst i Danmark.

I nogle områder af Danmark bliver der opereret mere end dobbelt så mange som i andre områder – efter at der er taget højde for tilfældig variation og aldersforskelle i befolkningen. Variationen var størst i begyndelsen af perioden og efter indførelse af laparoskopisk kolecystektomi. Variationen – som også ses i udlandet – er udtryk for forskelle i sygelighed, patientadfærd og manglende enighed blandt læger om indikation for diagnostik og behandling.

Symptomer på sten i galdeblæren

Der hersker stor uenighed om hvilke symptomer, der kan tilskrives galdesten. Dette skyldes blandt andet, at 30-40% af befolkningen har symptomer fra maven, og at op til 20-30% har sten i galdeblæren, hvorfor et tilfældigt sammenfald ofte vil ses. Området er belyst ved en systematisk gennemgang af videnskabelige artikler vedrørende symptomer hos personer med og uden galdesten samt personer med persisterende smerter efter kolecystektomi. Der nås frem til følgende konklusioner:

- ❖ *Timelange anfald af kraftige smerter fra øvre højre side af abdomen eller epigastriet kan være forbundet med galdesten. Smerten starter relativt abrupt og kan stråle ud til ryggen eller højre skulder. Disse symptomer er forholdsvis sjældne. Symptomerne forekommer imidlertid også hos personer uden galdesten. Det er således ikke muligt at opsætte en knivskarp definition for, hvornår disse symptomer skyldes galdesten, og hvornår de ikke gør.*

❖ *Andre abdominalsmerter skyldes næppe galdesten.*

❖ *Dyspeptiske gener skyldes ikke galdesten*

Indikation for behandling

Regionale, historiske og internationale variationer iolecystektomirater kan fortolkes som uenighed blandt både patienter og læger om, hvornår der er indikation for undersøgelse og behandling af patienter med galdesten. Dette bekræftes af undersøgelser over ekspertpanelers uenighed om, hvornår der er behandlingsindikation hos patienter med galdesten. Den eneste audit udført over et patientmateriale viste, at to ekspertpaneler kun var enige med kirurgerne i indikationen i ca. halvdelen af tilfældene. Disse forhold, kombineret med at mange patienter har persisterende smerte efterolecystektomi, tyder på, at for mange tilbydesolecystektomi. I stedet for at gennemføre audit med regelmæssige mellemrum, er det foreslået, at retningslinierne lægges ind i et PC styret program, hvor data fra alle patienter med galdesten indlæses og lagres. Herved fås en løbende registrering af afdelingens praksis i forhold til de anbefalede retningslinier.

Behandlingsmetoder

De teknologier, som benyttes til behandling af sten i galdeblæren, erolecystektomi,olecystolithotomi og stenopløsning. Det primære behandlingsmål er smertefrihed, det sekundære er fjernelse af galdestenene. De forskellige teknologiers betydning for postoperative smerter, indlæggelsesvarighed, komplikationer, rekonvalescens samt mortalitet belyses i det følgende.

Kolecystektomi

Kolecystektomi er den mest benyttede behandling hos patienter med symptomgivende galdesten. Adgangen kan enten være traditionel åben laparotomi, minilaparotomi eller laparoskopi. Incisionslængderne er henholdsvis >10 cm, 3-6 (10) cm og 3-4 cm. Andelen af patienter med persisterende smerter efter 1-2 år er typisk 20-25% uafhængigt af adgangsformen. Incisionens længde betyder således ikke noget, hvad angår det primære behandlingsmål. Galdestenene fjernes ved alle tre metoder, men i nogle tilfælde tabes galdesten ud i bughulen ved laparoskopiskolecystektomi. De tabte galdesten giver kun sjældent anledning til problemer, men de kan til gengæld være alvorlige.

Længden af hospitalsopholdet er faldet støt siden 1978 i Danmark og var 6-7 dage inden indførelse af laparoskopiskolecystektomi. I forbin-

delse med indførelse af laparoskopisk kolecystektomi skete der en yderligere reduktion i antallet af indlæggelsesdage. Der er publiceret en række artikler over kliniske serier for alle tre adgangsformer, hvor patienter sendes hjem samme dag eller dagen efter operationen. Blandt de randomiserede undersøgelser, hvor der er foretaget en blinding af både patient og personale (ved hjælp af en forbindelse, der dækker hele abdomen) var der ingen forskel på længden af hospitalsophold ved de tre forskellige adgangsformer. I ikke blindede randomiserede undersøgelser var der ingen forskel mellem minilaparotomi og laparoskopi, men et længere hospitalsophold ved den traditionelle åbne kolecystektomi.

Læsion af galdegangene hører til de alvorligste komplikationer ved kolecystektomi. Læsionerne deles op i centrale galdegangslæsioner, som er de mest alvorlige, da de kan give anledning til forsnævring af galdegangen med leverpåvirkning, og perifere galdegangslæsioner, som kræver behandling, men som sjældent vil give anledning til forsnævring af galdegangen. De randomiserede undersøgelser er endnu for små til at vurdere forskelle i komplikationer mellem de tre adgangsformer. Systematiske opgørelser af kliniske serier fra den internationale litteratur viser, at de centrale galdegangslæsioner er 0,26-0,52% ved laparoskopisk kolecystektomi, og er 0,03-0,13% ved de åbne former (traditionel åben laparotomi og minilaparotomi). Hvad angår perifere læsioner er de tilsvarende tal 0,28-0,57% og 0,10-0,26%. En række udenlandske opgørelser viser desuden en klar stigning (4-6 dobling) af galdegangslæsionerne i forbindelse med indførelse af laparoskopisk kolecystektomi. Andelen af læsioner faldt et par år efter indførelse af laparoskopien, men nåede ikke ned på samme lave niveau som før indførelsen. I forbindelse med en validering af oplysningerne fra Landspatientregisteret vurderes det, at der efter indførelse af laparoskopisk kolecystektomi også i Danmark er sket en stiging i både centrale og perifere galdegangslæsioner. Opgørelser fra det nationale register for laparoskopisk kolecystektomi tyder desuden på, at der i Danmark ikke er sket et efterfølgende fald i antallet af galdegangslæsioner.

Et argument for indførelse af laparoskopisk kolecystektomi var, at patienten kunne gå hurtigere i arbejde. En systematisk gennemgang af den internationale litteratur viser, at informerede og motiverede patienter kan gå hurtigt i arbejde, også efter traditionel åben kirurgi. Randomiserede undersøgelser viser ingen forskel i rekonvalescens efter kolecystektomi ved laparoskopi eller minilaparotomi, mens rekonvalescensen er længere efter traditionel åben laparotomi. Ved indførelse af laparoskopisk kolecystektomi blev der sat fokus på kort rekonvalescens, men det er ikke do-

kumenteret, om det var den laparoskopiske procedure eller personalets og patienternes holdning som gjorde patientens rekonvalescens kortere.

Mortaliteten ændrede sig ikke ved indførelse af laparoskopiskolecystektomi – hverken i Danmark eller i udlandet.

Der er beskrevet nogle kroniske følgetilstande efterolecystektomi, som muligvis er en konsekvens af indgrebet. En mindre gruppe patienter har persisterende behandlingskrævende smerter, hvor diagnostik og behandling ikke ligger i faste rammer. Fraværet af galdeblæren bevirker øget reflux (tilbageløb) af galde til mavesæk og spiserør, hvilket kan være årsagen til en meget høj forekomst af dyspeptiske gener hosolecystektomerede. Begge følgetilstande er uafhængige af adgangsformen tilolecystektomi.

Kolecystolithotomi (fjernelse af sten i galdeblæren)

Kolecystolithotomi kan foregå ved traditionel åben kirurgi, minilaparotomi, laparoskopi samt percutane indlæggelser af sonder med efterfølgende direkte knusning med laser eller ultralyd eller direkte opløsning med medikamina. Nogle af indgrebene kan udføres i lokalbedøvelse. Metoden benyttes kun i begrænset omfang (<2% af indgrebene i Danmark) og reserveres hovedsagelig til patienter, som er for syge til at tåle anæstesi samt til patienter, som ønsker at bevare galdeblæren.

Det primære behandlingsmål, smertefrihed, opnås i samme grad som vedolecystektomi. Det sekundære behandlingsmål, fjernelse af sten, opnås hos langt hovedparten, men stenene kommer igen hos ca. halvdelen af patienterne. Komplikationer består hovedsagelig af udsivning af galde fra galdeblæren. Der beskrives ikke galdegangslæsioner ved metoderne. De kliniske serier er for små og patienterne for selekterede til at hospitalsophold, rekonvalescens og mortalitet kan vurderes. Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser til sammenligning af de forskellige metoder tilolecystolithotomi.

ESWL/galdesalte

Knusning af galdesten med ESWL bør efterfølges af behandling med galdesalte, som strækker sig over ½-2 år. Det er beregnet, at behandlingen kun egner sig til 20% af patienterne med galdesten, idet en række betingelser skal være opfyldt. Metoden har stor udbredelse i udlandet, men har ikke været anvendt i særligt stort omfang i Danmark.

Det primære behandlingsmål, smertefrihed, opnås i samme grad som vedolecystektomi. Smertefrihed er – af uforklarlige årsager – uafhæn-

gig af, om stenene opløses eller ej. Der opnås opløsning af sten hos over 60% af patienterne, men ca. halvdelen gendanner sten. Imidlertid forbliver mange patienter asymptomatiske i lang tid efter gendannelse af stenene. Ved rutinemæssig brug af ESWL og galdesalte ville 5% af alle patienter med galdesten have varig effekt, mens yderligere 5% ville have langvarig effekt i form af smertefrihed. Af komplikationer er fastsiddende sten i galdegangen med betændelse i bugspytkirtlen den væsentligste og ses hos 1-2%. Sygefravær og hospitalsindlæggelse svarer til de ambulante behandlinger og eventuelle komplikationer.

Sammenligninger mellem kolecystektomi, kolecystolithotomi og ESWL/galdesalte

Der findes ingen randomiserede undersøgelser, der sammenligner kolecystektomi med kolecystolithotomi. Derimod er der tre randomiserede undersøgelser, hvor kolecystektomi sammenlignes med behandling med ESWL/galdesalte. De viser ingen forskel, hvad angår smertefrihed. Der foreligger dog ikke tilstrækkelig lang observationstid.

Kolecystektomi hos patienter med smerter men uden galdesten

En lille gruppe patienter har galdestenslignende smerter uden at have galdesten. Nogle af disse patienter har en abnorm tømning af galdeblæren. Litteraturen viser, at ved kolecystektomi af disse patienter opnås det primære effektmål, smertefrihed, i lige så stor grad som ved kolecystektomi hos patienter med galdesten. For at undgå overbehandling skal behandlingsindikationen lægges i meget faste rammer. Yderligere undersøgelser er påkrævet.

12.6 BEHANDLING AF PATIENTER MED AKUT KOLECYSTIT

Udviklingen i operationsraten for akut kolecystitis viste stationære forhold hos mænd, mens der for kvinder sås en stigning frem til 1987 efterfulgt af et fald i den efterfølgende tidsperiode. Udviklingen afspejler den generelt konservative holdning med hensyn til kolecystektomi op gennem 80'erne. Denne adfærd medførte, at en større andel af de patienter, som blev opereret, havde akut kolecystitis. En ny teknologi opstod i perioden i form af ultralydvejledt drænage af galdeblæren. Da denne behandling ikke har nogen selvstændig kode i Landspatientregisteret, forekommer en vis underrapportering af andelen med akut kolecystitis. Især hos ældre patienter er drænage undertiden eneste behandling, hvilket kan forklare et observeret fald i operationsraterne hos de ældre i den sidste halvdel af perioden.

Der er altid indikation for behandling af patienter med akut kolecystitis i form af antibiotika, drænage eller kirurgi.

De teknologier, som benyttes til behandling af akut kolecystitis, er kolecystektomi, kolecystolithotomi, partiel kolecystektomi eller drænage med eller uden opløsning eller knusning af stenene. Det primære behandlingsmål er at bringe den akutte betændelse til ophør. Det sekundære behandlingsmål er at hindre recidiv af akut kolecystitis.

Patienter med komplikationer til en akut kolecystitis (fx. perforeret kolecystitis) skal opereres akut. Randomiserede undersøgelser har vist, at det er bedst at operere patienter med ukompliceret akut kolecystitis under samme indlæggelse i stedet for at lade betændelsen gå i ro og operere i rolig fase efter nogle måneder. Den subakutte operation bør dog foregå inden for 7-10 dage fra symptomdebut, da vævsforandringerne ellers er så udtalte, at der er øget risiko for komplikationer. Randomiserede undersøgelser har vist, at behandling med non-steroide antiinflammatoriske midler forsinkes eller hindrer videreudvikling af en akut kolecystitis.

Kolecystektomi kan udføres ved traditionel åben laparotomi, minilaparotomi eller laparoskopi. Bortset fra en enkelt åben randomiseret undersøgelse, som viser, at minilaparotomi er bedre end traditionel laparotomi, er der ingen evidens for, hvilken adgangsform der er bedst. Komplikationer i form af læsioner af galdegangene ses hyppigere ved akut end ved elektiv kolecystektomi. Mortaliteten efter simpel kolecystektomi for akut kolecystitis viser i Danmark ingen tegn på fald efter indførelse af laparoskopisk kolecystektomi.

Kolecystolithotomi eller partiel kolecystektomi kan udføres, hvis de anatomiske forhold er uoverskuelige, eller hos meget syge patienter, som ikke tåler fuld anæstesi.

Ultralydvejledt drænage medfører, at en kolecystitis hurtigere går i ro. Det vides dog ikke, om det er en fordel at drænere en akut kolecystitis, hvis patienten kolecystektomeres inden for et par dage efter dræningen. Yderligere forskning er påkrævet.

12.7 BEHANDLING AF PATIENTER MED STEN I GALDEGANGENE

Behandlingsraterne for sten i galdegangene viser et fald i perioden 1978-91 på 30% for kvinder og 13% for mænd, efterfulgt af en stigning frem til 1995 på 22% og 31% hos henholdsvis kvinder og mænd. Kurverne dækker over et fald i andelen af patienter, som får åben kirurgi, og en stigning i andelen af patienter, som får endoskopisk behandling. Faldet i antallet af patienter, som fik behandling på galdegangene i 80'erne, og

den efterfølgende stigning i 90'erne kan skyldes ændret holdning til rutinemæssig undersøgelse for sten i galdegangene i forbindelse med kolecystektomi (se nedenfor).

Der er indikation for undersøgelse og behandling af sten i galdegangene, når patienten har symptomer på sten i galdegangene. Derimod er der ikke indikation for rutinemæssig undersøgelse af galdegangene i forbindelse med en kolecystektomi. Kun såfremt visse krav er opfyldt (dilateret koledochus, leverpåvirkning, akut pankreatit), bør patienten have galdegangen undersøgt i forbindelse med kolecystektomi. På denne måde undgås det at undersøge galdegangen hos 80% af patienter, som får foretaget kolecystektomi. Risikoen ved rutinemæssig undersøgelse er, at det kan medføre unødvendige indgreb på galdegangene på grund af fejlagtig mistanke om sten eller små sten, som ville have passeret af sig selv.

Foruden peroperativ kolangiografi og ERCP er en ny teknologi til undersøgelse af galdegangene udviklet i form af MRC (magnetisk resonans). Den er i modsætning til ERCP non-invasiv og har derfor ikke de komplikationer, som ses ved ERCP. Foreløbige undersøgelser tyder på, at den diagnostiske sikkerhed ved MRC er på højde med ERCP, men økonomiske undersøgelser er påkrævet, da udstyret er dyrt.

De behandlingsteknologier, der benyttes, er a) kirurgisk fjernelse (traditionel åben galdegangskirurgi, galdegangskirurgi gennem minilaparotomi og laparoskopisk galdegangskirurgi) og b) endoskopisk fjernelse (via ERCP eller percutane metoder). Det primære behandlingsmål er at skaffe afløb for galden, mens det sekundære behandlingsmål er fjernelse af galdestenene.

Der foreligger ingen sammenlignende undersøgelser mellem de tre kirurgiske adgangsformer. Minilaparotomien er kun prøvet kasuistisk, og den laparoskopiske metode synes vanskelig og har ikke fået den udbredelse, som den laparoskopiske kolecystektomi har fået.

Den endoskopiske behandlingsmetode har vundet stor udbredelse, men en lang række supplerende teknologier til den endoskopiske behandling af komplicerede galdegangssten (sten som ikke kan fjernes umiddelbart efter en simpel sphincterotomi), har gjort dette felt uoverskueligt. Efter velgennemført endoskopisk behandling er der ikke dokumentation for, at der rutinemæssigt skal foretages kolecystektomi.

En række randomiserede undersøgelser, hvor åben kirurgi sammenlignes med endoskopisk behandling viser, at endoskopisk behandling ikke éntydigt er bedre end åben kirurgi. Det er nødvendigt med yderligere forskning på området.

30-dages mortaliteten efter galdegangsbehandling i Danmark falder i perioden for patienter som behandles elektivt.

12.8 BEHANDLING AF PATIENTER MED GALDESTENSPANKREATIT

Denne patientgruppe kan ikke med sikkerhed identificeres som en selvstændig enhed i Landspatientregisteret, hvorfor der ikke angives behandlingsrater. På grund af stor risiko for recidiv af pankreatit (25-50%) er der altid behandlingsindikation hos denne patientgruppe. De behandlingsteknologier, som benyttes, er a) kolecystektomi (i form af traditionel åben laparotomi, minilaparotomi eller laparoskopi) eventuelt kombineret med åben eller endoskopisk galdegangsbehandling, b) endoskopisk indgreb eventuelt efterfulgt af simpel kolecystektomi. Det primære behandlingsmål er at sikre, at pankreatiten ikke udvikler sig til en alvorlig tilstand men går i ro igen. Det sekundære behandlingsmål er at fjerne årsagen til pankreatit, så den ikke reciderer.

Behandlingen afhænger af graden af patientens pankreatit. I milde tilfælde bør patienten observeres under indlæggelse, indtil pankreatiten er gået i ro, hvorefter der foretages en kolecystektomi eller sphincterotomi. I tilfælde af svær pankreatit hersker der ikke enighed om den initiale behandling, idet tre randomiserede undersøgelser viser, at subakut sphincterotomi er bedst, mens en fjerde undersøgelse viser det modsatte. Alle materialer kan kritiseres, så nye undersøgelser er påkrævet. Såfremt en patient med svær pankreatit ikke sphincterotomeres subakut, bør patienten observeres og behandles som patienter med mild pankreatit.

Hvis patienten bliver sphincterotomeret er der ingen grund til rutinemæssig kolecystektomi i efterforløbet.

12.9 PATIENTEN

Forhold vedrørende postoperative smerter, hospitalsophold, rekonvalescens og persisterende smerter er behandlet under de enkelte teknologier.

Galdestenspatienters valg af behandlingsmetode ved behandling af sten i galdeblæren og sten i galdegangen er ikke belyst i litteraturen. En undersøgelse, hos en gruppe patienter uden galdesten viste, at flere ville foretrække ESWL frem for laparoskopisk kolecystektomi, mens begge disse metoder blev vurderet bedre end traditionel åben kolecystektomi. En enkelt undersøgelse viser, at patientens forventning til en kolecystektomi er 100% helbredelse for smerter.

Som den danske lovgivning er udformet, har patienter krav på information om eventuelle alvorlige komplikationer i forbindelse med en be-

handling for galdesten. Der foreligger i litteraturen ingen viden om, i hvilket omfang patienter bliver oplyst om risikoen for komplikationer.

International litteratur viser høj grad af generel patienttilfredshed med kolecystektomi – uafhængig af adgangsformen. Mere detaljerede spørgsmål blandt patienter, som fik foretaget laparoskopisk kolecystektomi, viser, at patienterne synes, de havde flere smerter, end de var blevet stillet i udsigt.

Randomiserede undersøgelser over kolecystektomi ved laparoskopi versus minilaparotomi viser samme grad af patienttilfredshed efter få måneder. Der var signifikant flere patienter, som var tilfredse med deres ar i laparoskopigruppen (84%) end i minilaparotomigruppen (74%) efter 12 uger. En stor del af patienterne synes, at de blev sendt for hurtigt hjem, både efter laparoskopisk og traditionel åben kolecystektomi.

Der er et klart behov for undersøgelser af patientpræferencer efter grundig information om fordele og ulemper ved forskellige behandlingsmetoder.

12.10 ORGANISATIONEN

Kolecystektomi og ukompliceret galdegangskirurgi kan ifølge Sundhedsstyrelsen foregå på alle kirurgiske afdelinger. ERCP skal centreres et sted i hvert amt, mens behandling af vanskelige galdegangssten og udredning for og behandling af galdevejsdyskinesi er begrænset til udvalgte afdelinger i landet.

Antallet af kirurgiske afdelinger, hvor der udføres galdevejskirurgi, faldt fra 75 i 1978-83 til 58 i 1992-95. I gennemsnit er der i den sidste tidsperiode foretaget 81 indgreb per afdeling per år varierende fra 10 til over 100. Det gennemsnitlige tal for simpel kolecystektomi er 55 med en variation fra under 10 til over 100 operationer årligt. Der var ingen systematisk signifikant sammenhæng mellem mortalitet og antallet af årlige indgreb, men en tendens til en højere 30-dages mortalitet på den fjerdedel af sygehusene, hvor der blev opereret flest. På den anden side var der signifikant flere komplicerede behandlingsforløb blandt den fjerdedel af afdelingerne, som foretog færrest operationer sammenlignet med den fjerdedel, som foretog flest. Herværende undersøgelse kan ikke belyse årsagen til disse forskelle. Hvad angår åben kirurgi, er der ikke evidens for en sammenhæng mellem antallet af indgreb per kirurg og antallet af komplikationer. Derimod tyder litteraturen på, at komplikationer efter laparoskopisk kolecystektomi aftager med antallet af indgreb. Den internationale litteratur peger på, at hver kirurg skal op på at foretage 30-50

laparoskopiske indgreb, før komplikationerne er nede på et rimeligt lavt niveau. Overføres dette til danske forhold, betyder det, at kun få kirurger i Danmark skal udføre proceduren for at opretholde en lav komplikationsrate. Det er således nødvendigt at centralisereolecystektomien, hvis den laparoskopiske metode skal opretholdes.

Udførelse af ERCP kræver ligeledes oplæring og vedligeholdelse i en sådan grad, at centralisering er nødvendig, hvilket også anbefales af Sundhedsstyrelsen.

12.11 ØKONOMIEN

Udgifter til galdevejsbehandling kan deles op i de direkte udgifter (hospitalsindlæggelsen, personaleforbruget ved det kirurgiske indgreb samt det teknologiske udstyr), de indirekte udgifter (sygedagpenge) samt i de uhåndgribelige udgifter (angst, bekymring etc). Sidstnævnte kategori er ikke medtaget i denne rapport. Udgifter til hospitalsophold, personaleforbrug, teknologisk udstyr og sygefravær beregnes dels ud fra en spørgeskemaundersøgelse til samtlige kirurgiske og udvalgte medicinske afdelinger i Danmark, dels ud fra offentligt tilgængelige nationale tal.

De direkte udgifter til al galdevejsbehandling i Danmark udviste et jævnt fald fra 1978 til 1991, hvorefter der skete en mindre stigning. Opgjort på udgifter per indlæggelse sås et fald gennem hele perioden med en mindre acceleration omkring indførelse af laparoskopiskolecystektomi. For simpelolecystektomi blev faldet i de direkte omkostninger op gennem 80'erne afløst af en stagnation. Faldet gennem 80'erne skyldes den kortere indlæggelse, mens stigningen eller stagnationen i 90'erne skyldes en kombination af et fortsat fald i indlæggelsesvarigheden kombineret med en øgning i antallet af behandlede patienter samt dyrere teknologi. Dette er i overensstemmelse med international litteratur.

De direkte udgifter til en komplikationsfri simpelolecystektomi beregnes til 9.251,- kr. for en laparoskopiskolecystektomi, 6.169,- kr. for enolecystektomi ved minilaparotomi samt 15.189 kr. ved en traditionel åbenolecystektomi.

Ved hjælp af økonomiske modeller (omkostningseffektivitetsanalyser) sammenholdes omkostninger og effekter ved de tre adgangsformer tilolecystektomi. Analyserne viser, atolecystektomi ved minilaparotomi både er billigere og bedre end laparoskopiskolecystektomi. Dette forhold er meget robust i de såkaldte følsomhedsanalyser, hvor betingelserne varieres. Kun hvis forskellen i hospitalsopholdet overstiger 2 dage, bliver den laparoskopiskeolecystektomi billigere endolecystektomi ved mi-

nilaparotomi. De årlige udgifter ved den nuværende aktivitet inden for simpel kolecystektomi ville være knap 8 mill. kr. mindre, hvis der blev skiftet fra laparoskopisk kolecystektomi til kolecystektomi ved minilaparotomi. Kolecystektomi ved traditionel åben laparotomi er bedre (på grund af færre galdegangslæsioner), men også dyrere sammenlignet med laparoskopisk kolecystektomi. Også dette forhold viste stor robusthed i følsomhedsanalyserne, idet kun en væsentlig reduktion i antallet af udførte operationer om året (under 20) ville gøre denne billigere end laparoskopisk kolecystektomi.

Der blev udarbejdet en økonomisk model vedrørende brug af engangs vs. flergangsudstyr til laparoskopisk kolecystektomi. Modellen viser, at flergangsudstyr er dårligere, idet det giver anledning til flere konverteringer til åben kirurgi, men også billigere end engangsudstyr. Dette forhold er meget robust i følsomhedsanalyserne. Efter der er taget højde for flere konverteringer og dermed længere operationstid, længere hospitalsophold og længere rekonvalescens ved brug af flergangsudstyr, vil de årlige udgifter være godt 9 mill. kr. mindre ved konsekvent brug af flergangsudstyr sammenlignet med konsekvent brug af engangsudstyr ved den nuværende operationsaktivitet.

I litteraturen er der foretaget økonomiske sammenligninger mellem ESWL/galdesalte og kolecystektomi, som viser, at laparoskopisk kolecystektomi er mere omkostningseffektiv end ESWL/galdesalte, som til gengæld er lidt mere omkostningseffektiv end traditionel åben kolecystektomi. ESWL/galdesalte er ikke sammenlignet med minilaparotomi.

Hvad angår behandling af akut kolecystitis vil den subakutte kolecystektomi være billigere end at udføre operationen i rolig fase efter nogle måneder.

Hvad angår indikation for undersøgelse af galdegangssten ved kolecystektomi peger en omkostningseffektivitetsanalyse på selektiv peroperativ kolangiografi som den bedste strategi frem for rutinemæssig kolangiografi.

13. Syntese og rekommandationer

Med udgangspunkt i de fire elementer i en medicinsk teknologivurdering: teknologien, patienten, organisationen og økonomien, fremlægges der i dette kapitel en syntese, og det overvejes hvilke rekommandationer, MTV-analysen kan føre frem til. Syntesen bærer præg af, at der foreligger omfattende viden vedrørende teknologien, grundige analyser af økonomien ved simpel kolecystektomi og sparsom viden vedrørende patienten og organisationen. Syntesen afsluttes med et forslag til en struktur til fremtidig sikring af evidensbaseret praksis ved behandling af patienter med galdevejssygdomme.

Rapporten skal betragtes som en del af beslutningsgrundlaget for videnskabelige selskabers og sundhedsmyndigheders fortsatte arbejde med retningslinier for diagnostik, forebyggelse, behandling og pleje af patienter med galdevejssygdomme.

Forebyggelse

Med direkte omkostninger til galdevejsbehandling i Danmark på ca. 120 millioner kroner årligt bør mulighederne for forebyggende aktiviteter undersøges. Aktuelt sker der i Danmark en indsats over for befolkningens livsstil på områderne fed kost, manglende motion, rygning og fedme for at forebygge hjertekar-sygdomme og cancer. Da galdesten er associeret til disse livsstilsfaktorer, vil denne indsats muligvis også nedsætte forekomsten af galdesten.

Galdestensdannelse kan reduceres væsentligt ved indtagelse af galdesalte i forbindelse med større vægttab. Den kliniske betydning og de økonomiske konsekvenser er imidlertid ikke tilstrækkeligt belyst. Yderligere forskning er nødvendig.

Sekundær forebyggelse i form af profylaktisk kolecystektomi (kolecystektomi hos personer med galdesten uden karakteristiske symptomer) kan ikke anbefales.

Graviditet er den største risikofaktor for galdesten hos kvinder. Det anbefales at undersøge, hvorvidt screening af gravide med efterfølgende ekstrakorporal knusning og/eller medicinsk opløsning af eventuelle nydannede galdesten efter fødslen vil være omkostningseffektivt og acceptabelt for patienterne.

Ukomplerede galdeblæresten

Den internationale litteratur og udviklingen af kolecystektomiraterne i Danmark peger entydigt i retning af, at for mange patienter kolecystektomeres. Det anbefales at udarbejde nationale retningslinier for diagnostik og indikation for behandling. Det anbefales, at afdelinger som behandler patienter med galdesten, udarbejder et system, som sikrer, at retningslinierne følges. Dette kan gøres enten ved at udføre lokal audit med regelmæssige mellemrum eller ved at lægge retningslinierne ind i et PC styret program, hvor data fra alle patienter med galdesten indlæses. Herefter fås en løbende registrering af afdelingens praksis i forhold til retningslinierne. Da spontanforløbet af galdesten er forholdsvis fredeligt, er det fuldt forsvareligt at anlægge en konservativ behandlingsstrategi.

Den anbefalede standardbehandling er kolecystektomi, hvor valget står mellem tre adgangsformer: laparoskopi, minilaparotomi eller traditionel åben laparotomi:

- ❖ *Der er ingen forskel på de tre adgangsformer hvad angår det primære behandlingsmål (smertefrihed).*
- ❖ *Hvad angår indlæggelsesvarighed og rekonvalescens er der ingen forskel på de to førstnævnte adgangsformer, mens sidstnævnte formentlig medfører længere indlæggelse og rekonvalescens.*
- ❖ *Overgangen fra den traditionelle åbne laparotomi til den laparoskopiske metode medførte flere læsioner af galdegangene. Der er intet som tyder på, at kolecystektomi ved minilaparotomi skulle medføre flere galdegangslæsioner end ved laparoskopi – litteraturen tyder på det modsatte, men dokumentationen er ikke solid. Indtil videre må disse to adgangsformer til kolecystektomi således betragtes som ligeværdige hvad angår galdegangslæsioner.*
- ❖ *Den laparoskopiske metode er dyrere end minilaparotomi, og den laparoskopiske metode kræver lang oplæring.*
- ❖ *Ingen undersøgelser har beskæftiget sig med patientens præferencer mellem de to metoder.*

Umiddelbart synes kolecystektomi ved minilaparotomi således at være et sikkert og økonomisk fordelagtigt alternativ til laparoskopisk kolecystektomi.

Såfremt det besluttet fortsat at benytte den laparoskopiske kirurgi, anbefales det, at operationerne kommer til at foregå færre steder, end det

er tilfældet i dag. Det anbefales, at der gennemføres en debat for at vurdere uddannelseskravene samt hvilket befolkningsgrundlag, der er nødvendigt for at sikre, at staben har den nødvendige oplæring og rutine i laparoskopisk kolecystektomi. Imidlertid behøver den laparoskopiske kolecystektomi og kolecystektomi ved minilaparotomi ikke at udelukke hinanden. Det anbefales at gennemføre en række studier i form af randomiserede undersøgelser mellem de to adgangsformer samt at undersøge patienternes præferencer.

En mindre gruppe patienter har dysfunktion af galdegangens lukkemuskel efter kolecystektomi. Det anbefales at opsætte nationale retningslinier for udredning og behandling af denne tilstand.

Alternativt til kolecystektomi kan galdeblærestenene fjernes eller opløses. Metoderne benyttes til patienter, som er for syge til universel anæstesi, idet indgrebet kan foregå i lokalbedøvelse og i visse tilfælde som medicinsk behandling. Det anbefales, at der udarbejdes retningslinier for hvilke af de mange metoder, der bør indføres som rutine. Følgetilstandene til kolecystektomi i form af dyspepsi og smerter er hyppige, og ca. halvdelen af patienterne gendanner ikke galdesten efter opløsning eller operativ fjernelse. Det anbefales derfor at revurdere brugen af kolecystolithotomi eller ESWL/galdesalte.

Der eksisterer en patientgruppe uden galdesten men med voldsomme smerteanfald, som minder om galdestensanfald. Der er ingen solid viden om den korrekte udredning og behandling af denne patientgruppe. Det anbefales, at patientgruppen undersøges nærmere med det formål at optimere behandlingen.

Akut kolecystit

Det er dokumenteret, at behandlingen af ukompliceret akut kolecystit i form af kolecystektomi inden for 7-10 dage efter symptomdebut er bedre end kolecystektomi i rolig fase efter nogle måneder. Hvis tidsgrænsen på 7-10 dage overskrides, bør operationen dog vente, til patienten er i rolig fase.

Ultralydvejledt drænage af galdeblæren kan være tilstrækkelig behandling hos særligt syge personer, som ikke tåler subakut operation. Eventuel efterfølgende behandling af galdeblæresten bør følge samme retningslinier som ved ukomplicerede galdeblæresten.

Det er ikke dokumenteret, hvorvidt ultralydvejledt drænage hos patienter, som skal kolecystektomeres, er nødvendig. Det anbefales, at der iværksættes undersøgelser til belysning af problemet.

Sten i galdegangene

Undersøgelse for sten i galdegangene kan foregå ved ERCP eller MRC. Der er ikke klarhed over, hvorvidt MRC har tilstrækkelig diagnostisk sikkerhed. Det anbefales at undersøge dette nærmere, da MRC er non-invasiv og dermed uden de komplikationer, der ses ved ERCP. Da antallet af patienter, som får undersøgt galdegangene med ERCP, har vist en kraftig stigning, anbefales det, at der fastsættes retningslinier for, hvornår der er indikation for undersøgelse af galdegangene. Der bør gennemføres regelmæssig audit for at sikre, at retningslinierne overholdes.

Det er veldokumenteret, at rutinemæssig undersøgelse af galdegangen for sten i forbindelse med kolecystektomi ikke er indiceret; tværtimod giver det anledning til unødvendig behandling. Litteraturen og data fra Landspatientregisteret tyder på, at en række patienter unødvendigt får undersøgt galdegangene. Med enkle undersøgelser er det muligt præoperativt at identificere de patienter, hvor en undersøgelse er nødvendig. Det anbefales, at der udarbejdes retningslinier for, hvornår galdegangen skal undersøges i forbindelse med kolecystektomi, og at regelmæssig audit sikrer, at retningslinierne overholdes.

Den anbefalede behandling af symptomgivende sten i galdegangene er subakut ERCP med sphincterotomi og ekstraktion af sten. Litteraturen tyder på, at dette er den korrekte behandling, hvis patienten samtidig har kolangit (betændelse i galdegangene). Indtil videre bør det også være behandlingen hos patienter med galdegangssten uden kolangit, men på grund af resultaterne fra en række videnskabelige undersøgelser bør brugen af åben kirurgi revurderes. Det anbefales at vurdere dette ved hjælp af randomiserede undersøgelser.

Kun de færreste patienter, som har fået foretaget endoskopisk fjernelse af sten i galdegangene, udvikler senere symptomer fra sten i galdeblæren. Det anbefales derfor ikke, at der rutinemæssigt tilbydes kolecystektomi til patienter efter en velgennemført stenfjernelse.

Laparoskopisk fjernelse af sten i galdegangene kan ikke anbefales indført i Danmark på basis af den nuværende litteratur.

Der er udviklet en lang række teknologier til fjernelse af komplicerede galdegangssten. Det anbefales, at de relevante teknologier gennemgås med henblik på anbefalinger af, hvilke der bør benyttes i Danmark, og hvordan den organisatoriske struktur skal være. Det nødvendige patientgrundlag og dermed graden af centralisering bør drøftes.

Galdestenspankreatit

Det er dokumenteret, at patienter, der indlægges med galdestenspankreatit, har stor risiko for recidiv af sygdommen og derfor inden udskrivelsen skal have en behandling, der sigter mod at undgå recidiv.

Patienter med lettere tilfælde af galdestenspankreatit bør initialt behandles konservativt men følges med henblik på eventuel forværring i tilstanden. Inden udskrivelsen – men først efter pankreatiten er gået i ro – bør patienten tilbydes en kolecystektomi. Kan patienten ikke tåle operation, bør han tilbydes endoskopisk sphincterotomi.

Hvis en patient med galdestenspankreatit samtidig udviser tegn på obstruktion af galdegangen eller kolangit, bør der subakut foretages en sphincterotomi.

Den internationale litteratur vedrørende patienter med svær galdestenspankreatit viser divergerende meninger om den initiale behandling, som enten kan være konservativ eller en subakut sphincterotomi. Det anbefales, at der gennemføres en randomiseret undersøgelse til belysning af dette.

Har en patient med galdestenspankreatit fået foretaget sphincterotomi, er der kun grund til efterfølgende kolecystektomi, såfremt patienten senere udvikler symptomer fra eller komplikationer til galdeblærestenene.

Forslag til kvalitetssikring af behandling af patienter med galdevejssygdomme i Danmark

Teknologiudviklingen inden for behandling af patienter med galdesten vil formentlig fortsætte. For at sikre en vidensbaseret indsats – som inddrager alle fire elementer i en medicinsk teknologivurdering – over for galdevejssygdommene i Danmark fremover, er det således hensigtsmæssigt at strukturere indsatsen og løbende foretage en kvalitetskontrol. En handlingsplan til kvalitetssikring kunne blandt andet være:

- ❖ *Oprettelse af en national database over al diagnostik og behandling af galdevejssygdomme. Ledelse og drift bør inddrage de faggrupper, som er relevante for belysning af de fire elementer i en medicinsk teknologivurdering. Der bør sikres midler til løbende drift og anvendelse af databasen.*
- ❖ *Etablering af en mekanisme, der sikrer, at ny litteratur læses og vurderes efter eksplícite kriterier. Dette arbejde anbefales koordineret med den hepato-biliære gruppe i Cochrane samarbejdet.*

- ❖ *Iværksættelse og koordinering af undersøgelser over forskellige diagnostiske, forebyggende, terapeutiske og plejemæssige forhold.*
- ❖ *Etablering af lokale kvalitetssikringssystemer.*

Indtil et acceptabelt kvalitetssikringssystem er etableret, anbefales det at følge udviklingen i behandling af galdevejssygdomme ved hjælp af Landspatientregisteret efter de i denne rapport angivne metoder.

De relevante videnskabelige selskaber bør i samarbejde med Sundhedsstyrelsen revurdere behovet for uddannelse inden for galdevejsbehandling – specielt med henblik på antallet af speciallæger, som skal oplæres i de forskellige funktioner. I denne forbindelse kunne oprettelse af centre for galdevejsbehandling overvejes.

Bilag 1.

Litteratur

Litteraturen er opført i alfabetisk rækkefølge, bortset fra de sidste syv referencer

1. Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 1996;44:450-5.
2. Achord JL. Are all gallstones "silent" until acute cholecystitis occurs? *Gastroenterology* 1989;97:1591-2.
3. Ackland MJ, Jolley DJ, Ansari MZ. Postoperative complications of cholecystectomy in Victorian public hospitals. *Aust N Z J Public Health* 1996;20:583-8.
4. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974;290:484-7.
5. Acosta JM, Rossi R, Galli OMR, Pellegrini CA, Skinner DB. Early surgery for acute gallstone pancreatitis: Evaluation of a systematic approach. *Surgery* 1978;83:367-70.
6. Adam A, Roddie ME. Acute cholecystitis: radiological management. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1991;5:787-816.
7. Adamek HE, Maier M, Jakobs R, Wessbecher FR, Neuhauser T, Riemann JF. Management of retained bile duct stones: a prospective open trial comparing extracorporeal and intracorporeal lithotripsy. *Gastrointest Endosc* 1996;44:40-7.
8. Adamek HE, Sorg S, Bachor OA, Riemann JF. Symptoms of post-extracorporeal shock wave lithotripsy: long-term analysis of gallstone patients before and after successful shock wave lithotripsy. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1125-9.
9. Adams WJ, Avramovic J, Barraclough BH. Wound infiltration with 0.25% bupivacaine not effective for postoperative analgesia after cholecystectomy. *Aust N Z J Surg* 1991;61:626-30.
10. Adamsen S, Hansen OH, Funch Jensen P, Schulze S, Stage JG, Wara P. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: a prospective nationwide series. *J Am Coll Surg* 1997;184:571-8.
11. Adamsen S, Hansen OH, Funch Jensen P, Schulze S, Stage JG, Wara P, Jensen LP. Laparoskopisk kolecystektomi i Danmark. En prospektiv registrering. *Ugeskr Læg* 1995;157:4449-54.
12. Agnifili A, Ibi I, Guadagni S, et al. [Perioperative pain and stress: a comparison between video laparoscopic cholecystectomy and "open" cholecystectomy]. *G Chir* 1993;14:344-8.
13. Aguilar JL, Montes A, Montero A, Vidal F, Llamazares J, Pastor C. Continuous pleural infusion of bupivacaine offers better postoperative pain relief than does bolus administration. *Reg Anesth* 1992;17:12-4.
14. Airan M, Appel M, Berci G et al. Retrospective and prospective multi-institutional laparoscopic cholecystectomy study organized by the Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons. *Surg Endosc* 1992;6:169-76.
15. Airan MC, Ko ST. Assessment of quality of care in laparoscopic cholecystectomy. *Am Coll Med Qual* 1992;7:85-7.
16. Akiyama H, Nagusa Y, Fujita T. A new method for non-surgical cholecystolithotomy. *Surg Gyn Obst* 1985;161:77-4.
17. Akiyama H, Okazaki T, Takashima I, et al. Percutaneous treatments for biliary diseases. *Radiology* 1990;176:25-30.
18. Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimidis J, Markantas A, Garyfallos A. Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997;113:225-31.
19. Alexander DJ, Ngoi SS, Lee L, et al. Randomized trial of periportal peritoneal bupivacaine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1996;83:1223-5.

20. Ali J, Khan TA. The comparative effects of muscle transection and median upper abdominal incisions on postoperative pulmonary function. *Surg Gyn Obst* 1979;148:863-6.
21. Alinder G, Nilsson U, Lunderquist A, Herlin P, Holmin T. Pre-operative infusion cholangiography compared to routine operative cholangiography at elective cholecystectomy. *Br J Surg* 1986;73:383-7.
22. Allen MJ, Borody TJ, Bugliosi TF, May GR, LaRusso NF, Thistle JL. Rapid dissolution of gallstones by methyl tert-butyl ether. *N Eng J Med* 1985;312:217-20.
23. Amaral JF. Laparoscopic cholecystectomy in 200 consecutive patients using an ultrasonically activated scalpel. *Surg Laparosc Endosc* 1995;5:255-62.
24. Amstrup JH, Eldrup J, Wille-Jørgensen PA. Ekstrakorporal shockbølgetrips ved behandling af sten i ductus choledochus. *Ugeskr Læg* 1995;157:2143-6.
25. Andersen OP, Hansen GL. Galdestenskirurgiens historie. *Med Forum* 1985;38:161-4.
26. Anderson RE, Hunter JG. Laparoscopic cholecystectomy is less expensive than open cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:82-4.
27. Andersson A, Bergdahl L. Disease of the gallbladder in patients with normal cholecystograms. *Am J Surg* 1976;132:322-4.
28. Andersson A, Bergdahl L, Boquist L. Acalculous cholecystitis. *Am J Surg* 1971;122:3-7.
29. Andrén-Sandberg Å, Alinder G, Bengmark S. Accidental lesions of the common bile duct at cholecystectomy. *Ann Surg* 1985;201:328-32.
30. Anonym. Stötvågsbehandling af njursten og gallsten. Statens Beredning for Utværdning af medicinsk teknologi. SBU 1990.
31. Anonym. Ekstrakorporal galdestenskusning. En præliminær rapport. Hvidovre Hospitals galdestens-gruppe. *Ugeskr Læg* 1991;153:332-5.
32. Anonym. Sundhedsstyrelsen. Evaluering af Landspatientregisteret 1990. *Sygehusstatistik* 1993;11:57.
33. Anonym. Indikationer og henvisningspraksis. Sundhedsstyrelsen 1995.
34. Anonym. National strategi for medicinsk teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen 1996.
35. Anonym. Målbeskrivelse for speciallægeuddannelsen i kirurgi. Sundhedsstyrelsen, marts 1996.
36. Anonym. Specialeplanlægning og lands- og landsdelsfunktioner i sygehusvæsenet. Vejledning. Sundhedsstyrelsen 1996.
37. Anonym. Kikkertkirurgi i bughulen. Rapport fra en konsensus-konference 3.-5. marts 1997, København. DSI 1997. ISBN 87-7488-332-1.
38. Anonym. Vejledning om information og samtykke og om videregivelse af helbredsoplysninger mv. Bekendtgørelse om information og samtykke og om videregivelse af helbredsoplysninger mv. Lov om patienters retsstilling. Sundhedsstyrelsen 1998.
39. Anonymous. (GREPCO) Prevalence of gallstone disease in an Italian adult female population. *Am J Epidemiol* 1984;119:796-805.
40. Anonymous. Epidemiology of gallstone disease in Italy: comparison between a rural and urban female population. DISCO & GREPCO. *Ital J Gastroenterology* 1987;19:129-33.
41. Anonymous. (GREPCO) The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men. *Hepatology* 1988;8:904-6.
42. Anonymous. (GREPCO) The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. *Hepatology* 1988;8:907-13.
43. Anonymous. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. The Southern Surgeons Club [published erratum appears in *N Engl J Med* 1991 Nov 21;325(21):1517-8] [see comments]. *N Engl J Med* 1991;324:1073-8.
44. Anonymous. Guidelines for the treatment of gallstones. American College of Physicians. *Ann Int med* 1993;119:620-2.

45. Anonymous. NIH consensus conference. Gallstones and laparoscopic cholecystectomy. *JAMA* 1993;269:1018-24.
46. Anonymous. The E.A.E.S. consensus development conference on laparoscopic cholecystectomy, appendectomy, and hernia repair. *Surg Endosc* 1995;9:550-63.
47. Anonymous. Bile acid therapy versus placebo before and after extracorporeal shock wave lithotripsy of gallbladder stones. The East-Danish Gallstone Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:651-7.
48. Anselmi M, Milos C, Schultz H, Munoz MA, Alvarez R, Maturana J. [Effect of cholelithiasis and cholecystectomy on duodenogastric biliary reflux]. *Rev Med Chil* 1993;121:1118-22.
49. Armstrong PJ, Burgess RW. Choice of incision and pain following gallbladder surgery. *Br J Surg* 1990;77:746-8.
50. Asbun HJ, Reddick EJ. Credentialing in laparoscopic surgery: a survey of physicians. *J Laparoendosc Surg* 1992;2:27-32.
51. Assalia A, Schein M, Kopelman D, Hashmonai M. Minicholecystectomy vs conventional cholecystectomy: a prospective randomized trial – implications in the laparoscopic era. *World J Surg* 1993;17:755-9.
52. Assouline Y, Liguory C, Ink O, et al. [Current results of endoscopic sphincterotomy for lithiasis of the common bile duct]. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:251-8.
53. Attili AF, Carulli N, Roda E, et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.). *Am J Epidemiol* 1995;141:158-65.
54. Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology* 1995;21:655-60.
55. Azurin DJ, Go LS, Maslack M, Kirkland ML. Bile leak following laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg* 1995;5:233-6.
56. Bailey RW, Zucker KA, Flowers JL, Scovill WA, Graham SM, Imbembo AL. Laparoscopic cholecystectomy. Experience with 375 consecutive patients. *Ann Surg* 1991;214:531-40.
57. Bainton D, Davies GT, Evans KT, Gravelle IH. Gallbladder disease. Prevalence in a South Wales industrial town. *N Engl J Med* 1976;294:1147-9.
58. Baird DR, Wilson JP, Mason EM, et al. An early review of 800 laparoscopic cholecystectomies at a university-affiliated community teaching hospital. *Am Surg* 1992;58:206-10.
59. Bar-Meir S, Halpern Z, Bardan E, Gilat T. Frequency of papillary dysfunction among cholecystectomized patients. *Hepatology* 1984;4:328-30.
60. Bar-Meir S, Halpern Z, Bardan E. Nitrate therapy in a patient with papillary dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983;78:94-5.
61. Barbara L, Festi D, Morselli Labate AM, Roda E, Rusticali AG, Sama C, Sapio C, Taroni F. The Sirmione study: Familial frequency of gallstone disease. *Hepatology* 1984;4:1086.
62. Barbara L, Sama C, Labate AM, Taroni F, Rusticali AG, Festi D, Sapio C, Roda E, Banterle C, Puci A, Formentini F, Colasanti S, Nardin F. A population study on the prevalence of gallstone disease: The Sirmione study. *Hepatology* 1987;7:913-7.
63. Bardram L, Jacobsen B, Jensen PMF, Edvardsen L. Lokalt kursus i konventionel og laparoskopisk kirurgisk teknik. *Ugeskr Læg* 1995;157:5845.
64. Barkun AN, Barkun JS, Sampalis JS, and the McGill gallstone treatment trial group. Gallbladder stone shock wave lithotripsy vs. laparoscopic cholecystectomy. A randomized clinical trial. *Clin Invest Med* 1992;15(suppl):A44 (Abstract).
65. Barkun JS, Barkun AN, Sampalis JS, et al. Randomised controlled trial of laparoscopic versus mini cholecystectomy. The McGill Gallstone Treatment Group [see comments]. *Lancet* 1992;340:1116-9.
66. Barteau JA, Castro D, Arregui ME, Tetik C. A comparison of intraoperative ultrasound versus cholangiography in the evaluation of the common bile duct during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995;9:490-6.
67. Bass EB, Pitt HA, Lillemoe KD. Cost-effectiveness of laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy. *Am J Surg* 1993;165:466-71.

68. Bass EB, Steinberg EP, Pitt HA, et al. Comparison of the rating scale and the standard gamble in measuring patient preferences for outcomes of gallstone disease [see comments]. *Med Decis Making* 1994; 14:307-14.
69. Bass EB, Steinberg EP, Pitt HA, et al. Cost-effectiveness of extracorporeal shock-wave lithotripsy versus cholecystectomy for symptomatic gallstones. *Gastroenterology* 1991; 101:189-99.
70. Bates T, Ebbs SR, Harrison M, A'Hern RP. Influence of cholecystectomy on symptoms. *Br J Surg* 1991; 78:964-7.
71. Bateson M. Second opinions in laparoscopic cholecystectomy [see comments]. *Lancet* 1994; 344:76.
72. Battersby C, Askew A. Experience with biliary audit [see comments]. *Aust N Z J Surg* 1991; 61:570-5.
73. Beal JM. Historical perspectives of gallstone disease. *Surg Gyn Obst* 1984; 158:181-9.
74. Bell RC, Van Stiegmann G, Goff J, Reveille M, Norton L, Pearlman NW. Decision for surgical management of perforation following endoscopic sphincterotomy. *Am Surg* 1991; 57:237-40.
75. Bellon JM, Manzano L, Bernardos L, et al. Cytokine levels after open and laparoscopic cholecystectomy. *Eur Surg Res* 1997; 29:27-34.
76. Berci G, Morgenstern L. Laparoscopic management of common bile duct stones. A multi-institutional SAGES study. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons [see comments]. *Surg Endosc* 1994; 8:1168-74.
77. Berci G, Sackier JM, Paz Partlow M. Routine or selected intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy? *Am J Surg* 1991; 161:355-60.
78. Berger H, Leibl A, Kohz P, Briegel T, Pratschke E. [The results of a long-term follow-up of patients with a percutaneous cholecystostomy]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1993; 159:518-21.
79. Berggren U, Gordh T, Grama D, Haglund U, Rastad J, Arvidsson D. Laparoscopic versus open cholecystectomy: hospitalization, sick leave, analgesia and trauma responses [see comments]. *Br J Surg* 1994; 81:1362-5.
80. Berggren U, Zethraeus N, Arvidsson D, Haglund U, Jonsson B. A cost-minimization analysis of laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy. *Am J Surg* 1996; 172:305-10.
81. Bergman JJ, Rauws EA, Fockens P, et al. Randomised trial of endoscopic balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones [see comments]. *Lancet* 1997; 349:1124-9.
82. Bernard HR, Hartman TW. Complications after laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1993; 165:533-5.
83. Berndt H, Nurnberg D, Pannwitz H. [Prevalence of cholelithiasis. Results of an epidemiologic study using sonography in East Germany]. *Z Gastroenterol* 1989; 27:662-6.
84. Bero L, Rennie D. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *JAMA* 1995; 274:1935-8.
85. Bickerstaff KI, Berry AR, Chapman RW, Britton J. Endoscopic sphincterotomy for bile duct stones: an institutional review of 272 patients. *Ann R Coll Surg Engl* 1989; 71:384-6.
86. Bielik J. Asymptomatic cholecystolithiasis in an ultrasonographic investigation in Trenčín. *Vnitřní Lékarství* 1992; 38:378-83.
87. Bing Z et al. Percutaneous cholecystolithocentesis: Report of 421 cases. *Chinese J Surg* 1991; 29:350-6.
88. Birdi I, Hunt TM, Veitch PS, Armon M, Jervis P, Barr C. Laparoscopic cholecystectomy in Leicester: an audit of 555 patients. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; 76:390-5.
89. Bittner R, Leibl B, Kraft K, Butters M, Nick G, Ulrich M. [Laparoscopic cholecystectomy in therapy of acute cholecystitis: immediate versus interval operation]. *Chirurg* 1997; 68:237-43.
90. Bjerkset T, Edna TH, Drogset JO, Svinsas M. [Early elective cholecystectomy in acute stone-related cholecystitis]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117:2941-3.
91. Bjerkset T, Drogset JO, Svinsas M. Kan dødeligheten ved gallsteinssykdom reduseres? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117:2944-6.
92. Black NA, Thompson E, Sanderson CF. Symptoms and health status before and six weeks after open cholecystectomy: a European cohort study. ECHSS Group. European Collaborative Health Services Study Group. *Gut* 1994; 35:1301-5.

93. Blackford SD, Bird RM, Casscells SW. Non-operative results in ninety patients with abnormal cholecystograms. *Ann Int Med* 1942;16:1118-22.
94. Blake DW, Donnan G, Novella J. Interpleural administration of bupivacaine after cholecystectomy: a comparison with intercostal nerve block. *Anaesth Intensive Care* 1989; 17:269-74.
95. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25:1340-6.
96. Bodvall B, Övergaard B. Computer analysis of postcholecystectomy biliary tract symptoms. *Surg Gyn Obstet* 1967;124: 723-32.
97. Boender J, Nix GA, de Ridder MA, et al. Endoscopic papillotomy for common bile duct stones: factors influencing the complication rate. *Endoscopy* 1994; 26:209-16.
98. Bond G, De Costa A. Laparoscopic cholecystectomy: the experience of community hospital. *Aust N Z J Surg* 1996;66:14-7.
99. Bongard FS, Pianim NA, Leighton TA, Dubecz S, Davis IP, Lippmann M, Klein S, Liu S-Y. Helium insufflation for laparoscopic operation. *Surg Gyn Obst* 1993;177:140-6.
100. Bordelon BM, Hobday KA, Hunter JG. Incision extension is the optimal method of difficult gallbladder extraction at laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1992;6:225-7.
101. Botoman VA, Kozarek RA, Novell LA, et al. Long-term outcome after endoscopic sphincterotomy in patients with biliary colic and suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 1994;40:165-70.
102. Bouhaddou O, Frucci L, Cofrin K, et al. Implementation of practice guidelines in a clinical setting using a computerized knowledge base (Iliad). *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care* 1993;258-62.
103. Bourke JB, Lear PA, Taylor M. Effect of early return after elective repair of inguinal hernia: Clinical and financial consequences at one year and three years. *Lancet* 1981;ii:623-5.
104. Bozkurt T, Orth KH, Butsch B, Lux G. Long-term clinical outcome of post-cholecystectomy patients with biliary-type pain: results of manometry, non-invasive techniques and endoscopic sphincterotomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:245-9.
105. Bradbury AW, Stonebridge PA, Wallace IW, Macleod DA, Rainey JB. Open biliary surgery and the use of routine inpatient audit. *J R Coll Surg Edinb* 1993;38:86-8.
106. Bredesen J, Jorgensen T, Andersen TF, et al. Early postoperative mortality following cholecystectomy in the entire female population of Denmark, 1977-1981. *World J Surg* 1992;16:530-5.
107. Bremner DN, McCormick JSC, Thomson JWW, McNair TJ. A study of cholecystectomy. *Surg Gyn Obst* 1974;138:752-4.
108. Breslin AB, Wadhwa V. Cholelithoptysis: a rare complication of laparoscopic cholecystectomy. *Med J Aust* 1996;165:373-4.
109. Breslow N, Claiton D. Approximate inference in generalized linear mixed models. *J Am Statist Ass* 1993;88:9-25.
110. Brett M, Barker JP. The world distribution of gallstones. *Int J Epidemiol* 1976;5:335-41.
111. Brodish RJ, Fink AS. ERCP, cholangiography, and laparoscopic cholecystectomy. The Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons (SAGES) opinion survey. *Surg Endosc* 1993;7:3-8.
112. Browning PD, McGahan JP, Gerscovich EO. Percutaneous cholecystostomy for suspected acute cholecystitis in the hospitalized patient. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:531-7.
113. Bruhn EW, Miller FJ, Hunter JG. Routine fluoroscopic cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: an argument. *Surg Endosc* 1991;5:111-5.
114. Brune IB, Schonleben K, Omran S. Complications after laparoscopic and conventional cholecystectomy: a comparative study. *HPB Surg* 1994;8:19-25.
115. Buanes T, Mjaland O. Complications in laparoscopic and open cholecystectomy: a prospective comparative trial. *Surg Laparosc Endosc* 1996;6:266-72.
116. Buanes T, Mjaland O, Waage A, Solheim K, Faerden AE. [A national registry for cholecystectomy. Quality assurance with practical consequences?] Landsregister for kolecystektomi. Kvalitetssikringstil-tak med praktiske konsekvenser. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1995;115:2236-9.

117. Buhler L, Mentha G, Borst F, Roche B, Morel P, Rohner A. [Safety of cholecystectomy by laparotomy in elective situation and in emergency]. *J Chir Paris* 1992; 129:466-70.
118. Burhenne HJ, Stoller JL. Minicholecystectomy and radiologic stone extraction in high-risk cholelithiasis patients. *Am J Surg* 1985; 149:632-5.
119. Burnett W, Shield R. Symptoms after cholecystectomy. *Lancet* 1958; i:923-5.
120. Burnett W. The management of acute cholecystitis. *Aust NZ J Surg* 1971; 41:25.
121. Burnstein MJ, Vassal KP, Strasberg SM. Results of Combined drainage and cholecystokinin cholecystography in 81 patients with normal oral cholecystogram. *Ann Surg* 1982; 196:627-32.
122. Byl B, Deviere J, Struelens MJ, et al. Antibiotic prophylaxis for infectious complications after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1236-40.
123. Cabrera JC, Matute E, Escolano F, Castillo J, Santiveri X, Castano J. [Efficacy of ondansetron in the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy]. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1997; 44:36-8.
124. Cabrol J, Navarro X, Simo Deu J, Segura R. Evaluation of duodenogastric reflux in gallstone disease before and after simple cholecystectomy. *Am J Surg* 1990; 160:283-6.
125. Cairns SR, Dias L, Cotton PB, Salmon PR, Russell RC. Additional endoscopic procedures instead of urgent surgery for retained common bile duct stones. *Gut* 1989; 30:535-40.
126. Caputo L, Aitken DR, Mackett MC, Robles AE. Iatrogenic bile duct injuries. The real incidence and contributing factors implications for laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 1992; 58:766-71.
127. Carlson GL, Rhodes M, Stock S, Lendrum R, Lavelle MI, Venables CW. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the investigation of pain after cholecystectomy. *Br J Surg* 1992; 79:1342-5.
128. Carlsson P. Minskar gallstenssjukdomarna i samhället? *Nord Med* 1984; 99:170-3.
129. Carroll BJ, Friedman RL, Liberman MA, Phillips EH. Routine cholangiography reduces sequelae of common bile duct injuries. *Surg Endosc* 1996; 10:1194-7.
130. Cason CL, Seidel SL, Bushmiae M. Recovery from laparoscopic cholecystectomy procedures. *AORN J* 1996; 63: 1099-103, 1106-8, 1111-2.
131. Catalano O, Lapicciella G, Rotondo A. Papillary injuries and duodenal perforation during endoscopic retrograde sphincterotomy (ERS): radiological findings. *Clin Radiol* 1997; 52:688-91.
132. Chaudhary A, Khanna R, Salunkhe S, Kapoor R, Sachdev A, Aranya RC. Tubeless, drainless, short-stay cholecystectomy. *Indian J Gastroenterol* 1992; 11:9-10.
133. Chaussy CG, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shockwaves. *Lancet* 1980; 2:1265-8.
134. Chen MF, Wang CS. A prospective study of the effect of cholecystectomy on duodenogastric reflux in humans using 24 hour gastric hydrogen monitoring. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:52-6.
135. Chen XR, Lou D, Li SH, et al. Avoiding serious complications in laparoscopic cholecystectomy—lessons learned from an experience of 2428 cases. *Ann Acad Med Singapore* 1996; 25:635-9.
136. Chen YK, Foliente RL, Santoro MJ, Walter MH, Collen MJ. Endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis: increased risk associated with nondilated bile ducts and sphincter of Oddi dysfunction [see comments]. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:327-33.
137. Cheslyn-Curtis S, Emberton M, Ahmed H, Williamson RCN, Habib NA. Bile duct injury following laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1992; 79:231-2.
138. Cheslyn Curtis S, Gillams AR, Russell RC, et al. Selection, management, and early outcome of 113 patients with symptomatic gall stones treated by percutaneous cholecystolithotomy. *Gut* 1992; 33:1253-9.
139. Chia JK, Ross M. Gallstones exiting the urinary bladder: a complication of laparoscopic cholecystectomy [letter]. *Arch Surg* 1995; 130:677

140. Chiverton SG, Inglis JA, Hudd C, Kellett MJ, Russell RC, Wickham JE. Percutaneous cholecystolithotomy: the first 60 patients [see comments]. *BMJ* 1990;300:1310-2.
141. Chundrigar T, Hedges AR, Morris R, Stamatakis JD. Intraperitoneal bupivacaine for effective pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:437-9.
142. Chung SC, Leung JW, Leong HT, Li AK. Mechanical lithotripsy of large common bile duct stones using a basket. *Br J Surg* 1991;78:1448-50.
143. Classen M, Demling L. Endoscopische sphinkterotomie der papilla vateri. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;99:496-7.
144. Classen M, Ossenberg W, Wurbs D, Dammerman R, Hagenmuller. Pancreatitis: An indication for endoscopic papillotomy? *Endoscopy* 1978;10:223.
145. Clavien PA, Sanabria JR, Mentha G, et al. Recent results of elective open cholecystectomy in a North American and a European center. Comparison of complications and risk factors [see comments]. *Ann Surg* 1992;216:618-26.
146. Cobb AB, Sanchez N, Miller D. Gallbladder surgery for Medicare patients in Mississippi. *J Miss State Med Assoc* 1994;35:293-7.
147. Cocks J, Johnson W, Cade R, et al. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: a report of the Standards Subcommittee of the Victorian State Committee of the Royal Australasian College of Surgeons [see comments]. *Aust N Z J Surg* 1993;63:682-3.
148. 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;17:544-6.
149. Cohen MM, Young W, Theriault ME, Hernandez R. Has laparoscopic cholecystectomy changed patterns of practice and patient outcome in Ontario? *Can Med Assoc J* 1996;154:491-500.
150. Collet D. Laparoscopic cholecystectomy in 1994. Results of a prospective survey conducted by. *Surg Endosc* 1997;11:56-63.
151. Collet D. [Celioscopic cholecystectomy. A survey of the French Society of Endoscopic Surgery and Operative Radiology. Apropos of 937 cases]. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:302-8.
152. Comfort MW, Gray HK, Wilson JM. The silent gallstone: A ten to twenty year follow-up study of 112 cases. *Ann Surg* 1948;128:931-7.
153. Cook J, Richardson J, Street A. A cost utility analysis of treatment options for gallstone disease: methodological issues and results. *Health Econ* 1994;3:157-68.
154. Coppola R, Riccioni ME, Ciletti S, et al. Analysis of complications of endoscopic sphincterotomy for biliary stones in a consecutive series of 546 patients. *Surg Endosc* 1997;11:129-32.
155. Corbitt JD, Jr. Laparoscopic cholecystectomy: laser versus electrosurgery [see comments]. *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:85-8.
156. Cotton PB, Kozarek RA, Schapiro RH, et al. Endoscopic laser lithotripsy of large bile duct stones. *Gastroenterology* 1990;99:1128-33.
157. Courtois CS, Picus DD, Hicks ME, et al. Percutaneous gallstone removal: long-term follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 1996;7:229-34.
158. Covarrubias C, Valdivieso V, Nervi F. Epidemiology of gallstone disease in Chile. In: Cappocaccia L, Ricci G, Angelico F et al, eds. *Epidemiology and prevention of gallstone disease*. Lancaster: MTP Press Limited, 1984:26-30.
159. Cox MR, Gunn IF, Eastman MC, Hunt RF, Heinz AW. Open cholecystectomy: a control group for comparison with laparoscopic cholecystectomy. *Aust N Z J Surg* 1992;62:795-801.
160. Cox MR, Wilson TG, Luck AJ, Jeans PL, Padbury RT, Tooouli J. Laparoscopic cholecystectomy for acute inflammation of the gallbladder [see comments]. *Ann Surg* 1993;218:630-4.
161. Cozzolino HJ, Goldstein F, Greening RR, Wirtz CW. The cystic duct syndrome. *JAMA* 1974;185:920-4.
162. Croce E, Azzola M, Golia M, Russo R, Pompa C. Laparocholecystectomy. 6,865 cases from Italian institutions. *Surg Endosc* 1994;8:1088-91.

163. Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, Maluenda F. Late results of immediate primary end to end repair in accidental section of the common bile duct. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168:125-30.
164. Cucchiaro G, Rossitch JC, Bowie J, et al. Clinical significance of ultrasonographically detected incidental gallstones. *Dig Dis Sci* 1990; 35:417-21.
165. Cuschieri A. The laparoscopic revolution – walk carefully before we run [editorial] [see comments]. *J R Coll Surg Edinb* 1989; 34:295
166. Cuschieri A, Berci G, McSherry CK. Laparoscopic cholecystectomy [editorial]. *Am J Surg* 1990; 159:273
167. Cuschieri A, Croce E, Faggioni A, et al. EAES ductal stone study. Preliminary findings of multi-center prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management [see comments]. *Surg Endosc* 1996; 10:1130-5.
168. Cuschieri A, Dubois F, Mouiel J, et al. The European experience with laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1991; 161:385-7.
169. Cutter IS. John Stough Bobbs and lithotomy of the gallbladder. *Int Abst Surg* 1928; 47:409-11.
170. Dallemagne B, Weerts JM, Jhaes C, Markiewicz S, Lombard R. [Cholecystectomy using celioscopy: analysis of 368 operations]. *Acta Gastroenterol Belg* 1992; 55:4-10.
171. Danzinger RG, Hofmann AF, Schoenfield LJ, Thistle JL. Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1972; 286:1-8.
172. Darzi A, Sheehan SS, Geraghty JG, Tanner AN, Williams NN, Keane FB. The pros and cons of laparoscopic cholecystectomy and extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of gallstone disease. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; 76:42-6.
173. Dashow L, Friedman I, Kempner R, Rudick J, McSherry C. Initial experience with laparoscopic cholecystectomy at the Beth Israel Medical Center. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:25-30.
174. Dauleh MI, Rahman S, Townell NH. Open versus laparoscopic cholecystectomy: a comparison of postoperative temperature. *J R Coll Surg Edinb* 1995; 40:116-8.
175. Davies MG, O'Broin E, Mannion C, et al. Audit of open cholecystectomy in a district general hospital. *Br J Surg* 1992; 79: 314-6.
176. Davis CJ, Arregui ME, Nagan RF, Shaar C. Laparoscopic cholecystectomy: the St. Vincent experience. *Surg Laparosc Endosc* 1992; 2:64-8.
177. Delorio AV, Jr., Vitale GC, Reynolds M, Larson GM. Acute biliary pancreatitis. The roles of laparoscopic cholecystectomy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 1995; 9:392-6.
178. del Santo P, Kazarian KK, Rogers JF, Bevins PA, Hall JR. Prediction of operative cholangiography in patients undergoing elective cholecystectomy with routine liver function chemistries. *Surgery* 1985; 98:7-11.
179. Delaitre B, Testas P, Dubois F, et al. [Complications of cholecystectomy by laparoscopic approach. Apropos of 6512 cases]. *Chirurgie* 1992; 118:92-9.
180. Denning DA, Lipshy KA. Missed pathology following laparoscopic cholecystectomy: a cause for concern? *Am Surg* 1995; 61:117-20.
181. Deveney KE. The early experience with laparoscopic cholecystectomy in Oregon. *Arch Surg* 1993; 128:627-32.
182. Dexter SP, Martin IG, Marton J, McMahon MJ. Long operation and the risk of complications from laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1997; 84:464-6.
183. Deziel DJ, Millikan KW, Economou SG, Doolas A, Ko ST, Airan MC. Complications of laparoscopic cholecystectomy: a national survey of 4,292 hospitals and an analysis of 77,604 cases. *Am J Surg* 1993; 165:9-14.
184. Diehl AK. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20:1-19.
185. Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone disease: usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *Am J Med* 1990; 89:29-33.
186. Diehl AK. Trends in cholecystectomy rates in the United States. *Lancet* 1987; i1:683.

187. Diettrich NA, Cacioppo JC, Davis RP. The vanishing elective cholecystectomy. Trends and their consequences. *Arch Surg* 1988;123:810-4.
188. Dilawari JB, Chawla YK, Singhal AK, Kataria S. Postcholecystectomy syndrome in northern India--study on the diagnostic and therapeutic role of ERCP. *Gastroenterol Jpn* 1990;25:394-9.
189. Dion YM, Morin J. Laparoscopic cholecystectomy: a review of 258 patients. *Can J Surg* 1992;35:317-20.
190. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepato-gastroenterology* 1994;41:471-6.
191. Dobronte Z. [Late results of endoscopic sphincterotomy in patients with intact gallbladder]. *Z Gastroenterol* 1993;31 Suppl 2:
192. Dobson AJ, Kuulasmaa K, Eberle E, Scherer J. Confidence interval for weighted sums of poisson parameters. *Stat Med* 1991;10:457-62.
193. Donald JJ, Cheslyn Curtis S, Gillams AR, Russell RC, Lees WR. Percutaneous cholecystolithotomy: is gall stone recurrence inevitable? *Gut* 1994;35:692-5.
194. Downs SH, Black NA, Devlin HB, Royston CMS, Russell RCG. A systematic review of the effectiveness and safety of laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1996;78 no 3 (part II):241-323.
195. Dorazio RA. Selective operative cholangiography in laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 1995;61:911-3.
196. Dubois B, Nagy AG, Anderson D, Simpson WT, Appleby JP. Comparison of initial laparoscopic cholecystectomy at a community hospital versus a teaching hospital. *Can J Surg* 1995;38:439-44.
197. Dubois F, Berthelot B. Cholécyctomie par mini-laparotomie. *Nouv Presse Med* 1982;11:1139-41.
198. Dubois F, Berthelot G, Levard H. [Cholecystectomy by coelioscopy (see comments)]. *Presse Med* 1989;18:980-2.
199. Dubois F, Berthelot G, Levard H. Cholécyctomie sous caelioscopie. 330 cas. *Chirurgie* 1990;116:248-50.
200. Dubois F, Berthelot G, Levard H. Laparoscopic cholecystectomy: Historic perspective and personal experience. *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:52-7.
201. Dubois F, Berthelot G, Levard H. Cholécyctomie sous caelioscopie. Technique et complications. A propos de 2665 cas. *Bull Acad Natle Méd* 1995;179:1059-68.
202. Dunham R, Sackier JM. Is there a dilemma in adequately training surgeons in both open and laparoscopic biliary surgery? *Surg Clin North Am* 1994;74:913-21.
203. Dunn D, Nair R, Fowler S, McCloy R. Laparoscopic cholecystectomy in England and Wales: results of an audit by the Royal College of Surgeons of England [see comments]. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:269-75.
204. Dunn FH, Christensen EC, Reynolds J, Jones V, Fordtran JS. Cholecystokinin cholecystography. *JAMA* 1974;228:997-1003.
205. duPlessis DJ, Jersey J. The management of acute cholecystitis. *Surg Clin North Am* 1973;53:1071.
206. Eggleston JM, London SD, Glasheen WP, et al. A retrospective analysis of 6,387 cholecystectomies. *Med Prog Technol* 1995;21:85-90.
207. Eidsvoll BE, Aadland E, Stiris M, Lunde OC. Dissolution of cholesterol gallbladder stones with methyl tert-butyl ether in patients with increased surgical risk. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:744-8.
208. Eidsvoll BE, Aadland E, Stiris M, Lunde OC. [Dissolution of gallstones with methyl-tert-butyl ether. An alternative to surgery in high risk patients]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994;114:567-9.
209. Einarsson K, Angelin B, Kelter U, Nyberg B, Sonnenfeld T. Biliary colic without evidence of gallstones: Diagnosis, biliary lipid metabolism and treatment. *Acta Chir Scand* 1986;530(suppl):31-4.
210. Eldar S, Sabo E, Nash E, Abrahamson J, Matter I. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: prospective trial. *World J Surg* 1997;21:540-5.
211. Elfström J. The timing of cholecystectomy in patients with gallstone pancreatitis. A retrospective analysis of 89 patients. *Acta Chir Scand* 1978;144:487-90.

212. Elfving G, Lehtonen T, Her H. Clinical significance of primary hyperplasia of gallbladder mucosa. *Ann Surg* 1967;165:61-68.
213. Escarce JJ, Chen W, Schwartz JS. Falling cholecystectomy thresholds since the introduction of laparoscopic cholecystectomy [see comments]. *JAMA* 1995;273:1581-5.
214. Ewing HP, Cade RJ, Cocks JR, Collopy BT, Thompson GA. Developing clinical indicators for cholecystectomy. *Aust N Z J Surg* 1993;63:181-5.
215. Fabre JM, Fagot H, Domergue J, et al. [Celioscopic cholecystectomy in simple and complicated cholelithiasis. Apropos of 392 cases]. *Ann Chir* 1992;46:330-4.
216. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy [see comments]. *N Engl J Med* 1993;328:228-32.
217. Farrell T, Mahon T, Daly L, Masterson J. Identification of inappropriate radiological referrals with suspected gallstones: a prospective audit. *Br J Radiol* 1994;67:32-5.
218. Farsakh NAA, Roweily E, Steitieh M, Butchoun R, Khalil B. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gall stones before and after cholecystectomy: a longitudinal study. *Gut* 1995;36:675-8.
219. Farsakh NAA, Stietieh M, Farsakh FAA. The postcholecystectomy syndrome. A role for duodenogastric reflux. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:197-201.
220. delFavero G, Caroli A, Meggiato T, Volpi A, Scalon P, Puglisi A, di Mario F. Natural history of gallstones in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective 5-year follow-up. *Dig Dis Sci* 1994;39:1704-7.
221. Fendrick AM, de Pouvourville G, Bitker C, Pelletier G. Treatment of symptomatic cholelithiasis in France. A decision analysis comparing cholecystectomy and biliary lithotripsy. *Int J Technol Assess Health Care* 1992;8:166-84.
222. Fendrick AM, Gleeson SP, Cabana MD, Schwartz JS. Asymptomatic gallstones revisited. Is there a role for laparoscopic cholecystectomy? *Arch Fam Med* 1993;2:959-68.
223. Fenster LF, Lonborg R, Thirlby RC, Traverso LW. What symptoms does cholecystectomy cure? Insights from an outcomes measurement project and review of the literature. *Am J Surg* 1995;169:533-8.
224. Ferraris VA. The empty gallbladder syndrome — results of operation for noncalculous biliary disorders. *West J Med* 1986;144:437-40.
225. Ferzli G, Massaad A, Piperno B, Fiorillo M, Kiel T. Changing experiences with 1848 cholecystectomies at a single institution. *J Laparoendosc Surg* 1996;6:1-11.
226. Feussner H, Ungeheuer A, Lehr L, Siewert JR. [Laparoscopic cholecystectomy—personal results of the first 500 operations]. *Bildgebung* 1992;59 Suppl 1:54-6.
227. Fiallo VM, O'Connor FX, Reed WP. Preceptored introduction of laparoscopic techniques for cholecystectomy into a large university-affiliated medical center. *Surg Endosc* 1994;8:1063-6.
228. Fielding GA. Laparoscopic cholecystectomy. *Aust N Z J Surg* 1992;62:181-7.
229. Finkelstein R, Yassin K, Suissa A, Lavy A, Eidelman S. Failure of cefonicid prophylaxis for infectious complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography [see comments]. *Clin Infect Dis* 1996;23:378-9.
230. Fiorillo MA, Davidson PG, Fiorillo M, D'Anna JA, Jr, Sithian N, Silich RJ. 149 ambulatory laparoscopic cholecystectomies. *Surg Endosc* 1996;10:52-6.
231. Fitzgibbons RJ, Jr, Schmid S, Santoscoy R, et al. Open laparoscopy for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:216-22.
232. Fletcher DR. Changes in the practice of biliary surgery and ERCP during the introduction of laparoscopic cholecystectomy to Australia: their possible significance. *Aust N Z J Surg* 1994;64:75-80.
233. Flowers JL, Bailey RW, Scovill WA, Zucker KA. The Baltimore experience with laparoscopic management of acute cholecystitis. *Am J Surg* 1991;161:388-92.
234. Foerster EC, Matek W, Domschke W. Endoscopic retrograde cannulation of the gallbladder: direct dissolution of gallstones. *Gastrointest Endosc* 1990;36:444-50.

235. Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis [see comments]. *N Engl J Med* 1997;336:237-42.
236. Forse A, El Beheiry H, Butler PO, Pace RF. Indomethacin and ketorolac given preoperatively are equally effective in reducing early postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Surg* 1996;39:26-30.
237. Forster R, Lindlar R, Vorbeck B, Rothmund M. [Is simultaneous cholecystectomy and choledochal exploration obsolete?]. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115:563-9.
238. Foutch PG. A prospective assessment of results for needle-knife papillotomy and standard endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1995;41:25-32.
239. Fowkes FGR. Cholecystectomy and surgical resources in Scotland. *Health Bull* 1980;38:126-32.
240. Frank ED, McKay W, Rocco A, Gallo JP. Interpleural bupivacaine for postoperative analgesia following cholecystectomy: a randomized prospective study. *Reg Anesth* 1990;15:26-30.
241. Frankel AM, Horowitz GD. Nasoduodenal tubes in short-stay cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1989;168:433-6.
242. Fraser GM, Pilpel D, Kosecoff J, Brook RH. Effect of panel composition on appropriateness ratings. *Int J Qual Health Care* 1994;6:251-5.
243. Fraser GM, Pilpel D, Hollis S, Kosecoff J, Brook RH. Indications for cholecystectomy: the results of a consensus panel approach. *Qual Assur Health Care* 1993;5:75-80.
244. Fraser GM, Pilpel D, Hollis S, Kosecoff J, Brook RH. The agreed indications and contra-indications for cholecystectomy. *Qual Assur Health Care* 1993;5:81-5.
245. Frazee RC, Roberts JW, Symmonds R, et al. What are the contraindications for laparoscopic cholecystectomy? *Am J Surg* 1992;164:491-4.
246. Frazee RC, Roberts JW, Okeson GC, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy. A comparison of postoperative pulmonary function. *Ann Surg* 1991;213:651-3.
247. Freeman JB, Cohen WN. Cholecystokinase cholangiography and analysis of duodenal bile in the investigation of pain in the right upper quadrant of the abdomen without gallstones. *Surg Gyn Obst* 1975;140:371-6.
248. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy [see comments]. *N Engl J Med* 1996;335:909-18.
249. French EB, Robb WAT. Biliary and renal colic. *BMJ* 1963;2:135-8.
250. Frenette L, Boudreault D, Guay J. Interpleural analgesia improves pulmonary function after cholecystectomy. *Can J Anaesth* 1991;38:71-4.
251. 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;42:127-36.
252. Friedman LS, Roberts MS, Brett AS, Marton KI. Management of asymptomatic gallstones in the diabetes patient. A decision analysis. *Ann Int Med* 1988;109:913-9.
253. Friedman RL, Pace BW, Tallon RW. Resident education in laparoscopic cholecystectomy. *Laparoscopic cholecystectomy: a technologic assessment. Surg Endosc* 1996;27:52-4.
254. Fromm H, Malavolti M. Bile acid dissolution therapy of gallbladder stones. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;6:689-95.
255. Frykberg ER, Duong TC, LaRosa JJ, Etienne HB. Chronic acalculous gallbladder disease: A clinical variant. *South Med J* 1988;81:1353-7.
256. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Granisetron reduces the incidence and severity of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 1997;44:396-400.
257. Fullarton GM, Bell G. Prospective audit of the introduction of laparoscopic cholecystectomy in the west of Scotland. *West of Scotland Laparoscopic Cholecystectomy Audit Group. Gut* 1994;35:1121-6.

258. Fullarton GM, Darling K, Williams J, MacMillan R, Bell G. Evaluation of the cost of laparoscopic and open cholecystectomy [see comments]. *Br J Surg* 1994;81:124-6.
259. Fullarton GM, Murray WR. Evaluation of endoscopic sphincterotomy in sphincter of Oddi dysfunction. *Endoscopy* 1992; 24:199-202.
260. Funch Jensen P, Ebbehøj N. Sphincter of Oddi motility. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;216.
261. Gaetini A, Camandona M, De Simone M, Giaccone M. [Cholecystectomy by minilaparotomy]. *Minerva Chir* 1997;52:13-6.
262. Gai H, Thiele H. [Ultrasound selection criteria for laparoscopic cholecystectomy]. *Chirurg* 1992;63:426-31.
263. Galatola G, Jazrawi RP, Kupfer RM, Maudgal DP, Lanzini A, Joseph AEA, Northfield TC. Value of different symptom complexes for clinical diagnosis of gallstones in outpatients presenting with abdominal pain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3: 623-5.
264. Ganey JB, Johnson PA, Prillaman PE, McSwain GR. Cholecystectomy: Clinical experience with a large series. *Am J Surg* 1986;151:352-6.
265. Garber SM, Korman J, Cosgrove JM, Cohen JR. Early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Surg Endosc* 1997; 11:347-50.
266. García 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;7:416-9.
267. García-Valdecasas JC, Almenara R, Cabrer C, deLacy AM, Sust M, Taurá P, Fuster J, Grande L, Pera M, Sentis J, Visa J. Subcostal incision versus midline laparotomy in gallstone surgery: A prospective and randomized trial. *Br J Surg* 1988;75:473-5.
268. Gebhardt C, Meinel P. [Lesions of the bile ducts in open cholecystectomy]. *Chirurg* 1994;65:741-7.
269. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, Venu RP. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-oddi dysfunction. *N Eng J Med* 1989;320:82-7.
270. Gibney RG, Chow K, So CB, Rowley VA, Cooperberg PL, Burhenne HJ. Gallstone recurrence after cholecystolithotomy. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153:287-9.
271. Gilks WR, Richardson S, Spiegelhalter DJ. Markov Chain Monte Carlo in practice 1996:359-79, Chapman & Hall.
272. Gillams A, Curtis SC, Donald J, Russell C, Lees W. Technical considerations in 113 percutaneous cholecystolithotomies. *Radiology* 1992;183:163-6.
273. Gilliland TM, Traverso LW. Modern standards for comparison of cholecystectomy with alternative treatments for symptomatic cholelithiasis with emphasis on long-term relief of symptoms. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:39-44.
274. Gilliland TM, Traverso LW. Cholecystectomy provides long-term symptom relief in patients with acalculous gallbladders [see comments]. *Am J Surg* 1990;159:489-92.
275. Glambek I, Arnesjö B, Søreide O. Correlation between gallstones and abdominal symptoms in a random population. Results from a screening study. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:277-81.
276. Glambek I, Kvaale G, Arnesjö B, Søreide O. Prevalence of gall stones in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1089-94.
277. Glenn F, Frey C. Re-evaluation of the treatment of pancreatitis associated with biliary tract disease. *Ann Surg* 1964;160:723-36.
278. Glenn F, Mannix H. The acalculous gallbladder. *Ann Surg* 1956;144:670-8.
279. Glenn F, McSherry K. Etiological factors in fatal complications following operations upon the biliary tract. *Ann Surg* 1963;157:695-706.
280. Go PM, Schol F, Gourma DJ. Laparoscopic cholecystectomy in The Netherlands. *Br J Surg* 1993;80:1180-3.
281. Go PM, Stolk MF, Obertop H, et al. Symptomatic gallbladder stones. Cost-effectiveness of treatment with extracorporeal shock-wave lithotripsy, conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995;9:37-41.

282. Goco IR, Chambers LG. "Mini-cholecystectomy" and operative cholangiography. A means of Cost Containment. *Am Surg* 1983;49:143-5.
283. Goldman G, Kahn PJ, Alon R, Wiznitzer T. Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitor [see comments]. *Dig Dis Sci* 1989;34:809-11.
284. Goldstein F, Grunt R, Margulies M. Cholecystokinin cholecystography in the differential diagnosis of acalculous gallbladder disease. *Am J Dig Dis* 1974;19:835-49.
285. Gomand L, Vandenbroucke J, DeGroote J. De natuurlijke evolutie van coledithiase. *Tijdschr Gastroenterol* 1966;9:594-608.
286. Gough MH. "The cholecystogram is normal" ... but ... *BMJ* 1977;1:960-2
287. Gouma DJ, Go PM. Bile duct injury during laparoscopic and conventional cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1994;178:229-33.
288. Graber JN, Schultz LS, Pietrafitta JJ, Hickok DF. Complications of laparoscopic cholecystectomy. *Las Surg Med* 1992;12:92-7.
289. 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.
290. Graves HA, Jr., Ballinger JF, Anderson WJ. Appraisal of laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1991;213:655-62.
291. Greenhalgh T. Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *BMJ* 1997;315:672-5.
292. Gregg RO. The case for selective cholangiography. *Am J Surg* 1988;155:540-5.
293. Grogono JL, Woods WGA. Selective use of operative cholangiography. *World J Surg* 1986;10:1009-13.
294. Guelrud M, Mendoza S, Rossiter G, Ramirez L, Barkin J. Effect of nifedipine on sphincter of Oddi motor activity: Studies in healthy volunteers and patients with biliary dyskinesia. *Gastroenterology* 1988;95:1050-8.
295. Gunn A, Keddle N. Some clinical observations on patients with gallstones. *Lancet* 1972;ii:239-41.
296. Gunn A, Keddle NC, Box H. Acalculous gall-bladder disease. *Br J Surg* 1973;60:213-5.
297. Hafif A, Gutman M, Kaplan O, Winkler E, Rozin RR, Skornick Y. The management of acute cholecystitis in elderly patients. *Am Surg* 1991;57:648-52.
298. Hakanson E, Bengtsson M, Rutberg H, Ulrick AM. Epidural morphine by the thoracic or lumbar routes in cholecystectomy. Effect on postoperative pain and respiratory variables. *Anaesth Intensive Care* 1989;17:166-9.
299. Hall RC. Short Hospital stay: Two hospital days for cholecystectomy. *Am J Surg* 1987;154:510-5.
300. Halverson JD, Garner BA, Siegel BA, et al. The use of hepatobiliary scintigraphy in patients with acalculous biliary colic. *Arch Intern Med* 1992;152:1305-7.
301. Hamilton S, Leahy AL, Darzi A, Keane FB. Biliary intervention via minicholecystostomy [published erratum appears in *Clin Radiol* 1991 Apr;43(4):289]. *Clin Radiol* 1990;42:418-22.
302. Hammarström L-E, Holmin T, Stridbeck H. Endoscopic treatment of bile duct calculi in patients with gallbladder in situ: Long-term outcome and factors predictive of recurrent symptoms. *Scan J Gastroenterol* 1996;31:294-301.
303. Hammarström L-E, 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;82:1516-21.
304. Hanis CL, Hewett Emmett D, Kubrusly LF, et al. An ultrasound survey of gallbladder disease among Mexican Americans in Starr County, Texas: frequencies and risk factors. *Ethn Dis* 1993;3:32-43.
305. Hansell DT, Millar MA, Murray WR, Gray GR, Gillespie G. Endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients with intact gallbladders [see comments]. *Br J Surg* 1989;76:856-8.
306. Hansen S. Undersøgelser over cholelithiasis. *Ugeskr Læg* 1922;84:405-21.
307. Hardy KJ, Miller H, McNeil J, Shulkes A. Measurement of surgical costs: a clinical analysis. *Aust N Z J Surg* 1994;64:607-11.
308. Hardy KJ, Miller H, Fletcher DR, Jones RM, Shulkes A, McNeil JJ. An evaluation of laparoscopic versus open cholecystectomy. *Med J Aust* 1994;160:58-62.

309. Hauer-Jensen M, Kåresen R, Nygaard K, et al. Prospective randomized study of routine intraoperative cholangiography during open cholecystectomy: long-term follow-up and multivariate analysis of predictors of choledocholithiasis. *Surgery* 1993;113:318-23.
310. Hauer-Jensen M, Kåresen R, Nygaard K, Solheim K, Amlie E, Havig Ø, Viddal KO. Predictive ability of choledocholithiasis indicators. A prospective evaluation. *An Surg* 1985;202:64-8.
311. Hauer-Jensen M, Kåresen R, Nygaard K, Solheim K, Amlie E, Havig Ø, Viddal KO. Consequences of routine peroperative cholangiography during cholecystectomy for gallstone disease: A prospective, randomized study. *World J Surg* 1986;10:996-1002.
312. Harvey MH, Ross AHMcL, Sauven PD. Introduction of laparoscopic cholecystectomy in a large teaching hospital: Independent audit of the first three years. *Br J Surg* 1996;83:132-8.
313. Hawasli A. To drain or not to drain in laparoscopic cholecystectomy: rationale and technique. *Surg Laparosc Endosc* 1992; 2:128-30.
314. Hazel SJ van der, Speelman P, Dankert J, Huibregtse K, Tytgat GNJ, Leeuwen DJ van. Piperacillin to prevent cholangitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:442-7.
315. Heaton KW, Braddon FEM, Mountford RA, Hughes AO, Emmett PM. Symptomatic and silent gall stones in the community. *Gut* 1991;32:316-20.
316. Heberer G, Paumgartner G, Sauerbruch T, Sackmann M, Rärmling H-J, Delius M, Brendel W. A retrospective analysis of 3 years' experience of an interdisciplinary approach to gallstone disease including shock-waves. *Ann Surg* 1988;208:274-8.
317. Hederström E, Forsberg L, Herlin P, Holmin T. Fatty meal provocation monitored by ultrasonography. *Acta Radiologica* 1988;29:207-10.
318. Hellstern A, Leuschner M, Frenk H, Dillinger HW, Caspary W, Leuschner U. Gall stone dissolution with methyl tert-butyl ether: how to avoid complications. *Gut* 1990;31:922-5.
319. Hellstern A, Leuschner U, Gatzert M. [Percutaneous transhepatic litholysis--indications, results, risks]. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir* 1990;1217-8.
320. Hellstern A, Rubesam D, Leuschner M, Wendt T, Fuchs H, Leuschner U. Percutaneous transhepatic gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether in complicated stone diagnosis and gallbladder anomalies. *Endoscopy* 1990;22:254-8.
321. Hermanek P, Hohenberger W. The importance of volume in colorectal cancer surgery. *Eur J Surg Onc* 1996;22:213-5.
322. Hermann RE. Surgery for acute and chronic cholecystitis. *Surgical Clinics of North America* 1990;70:1263-75.
323. Hershman MJ, Rosin RD. Laparoscopic laser cholecystectomy: our first 200 patients. *Ann R Coll Surg Engl* 1992;74:242-7.
324. Herzog U, Kocher T, Looser C, Schuppisser JP, Ackermann C, Tondelli P. [Laparoscopic cholecystectomy. Initial experiences and results in 278 patients]. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:775-81.
325. Herzog U, Messmer P, Sutter M, Tondelli P. Surgical treatment for cholelithiasis. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:238-42.
326. Hill J, Martin DF, Tweedle DE. Risks of leaving the gallbladder in situ after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones. *Br J Surg* 1991;78:554-7.
327. Hilsberg P. Det betaler sig at bruge flergangsudstyr. *Sygeplejersken* 1997;97:32-7.
328. Hinkel CL, Moller GA. Correlation of symptoms, age, sex, and habitus with cholecystographic findings in 1000 consecutive examinations. *Gastroenterology* 1957;32:807-15.
329. Hjelmqvist B, Gustavson K. Svenska laparoskopiregistret. *Hygiea* 1995;104:215.
330. Hofmann AF, Amelsberg A, Esch O, et al. Successful topical dissolution of cholesterol gallbladder stones using ethyl propionate. *Dig Dis Sci* 1997;42:1274-82.
331. Hofmann AF. Primary and secondary prevention of gallstone disease: implications for patient management and research priorities. *Am J Surg* 1993;165:541-8.
332. Hogan WJ, Greenen JE. Biliary dyskinesia. *Endoscopy* 1988;20:179-83.

333. Holbling N, Pilz E, Feil W, Schiessel R. [Laparoscopic cholecystectomy--a meta-analysis of 23,700 cases and status of a personal patient sample] Laparoskopische Cholezystektomie--eine Metaanalyse von 23,700 Fallen und der Stellenwert im eigenen Patientenkollektiv. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107:158-62.
334. Holmes SA, Whitfield HN. The current status of lithotripsy. *Br J Urol* 1991; 68:337-44.
335. Huang CS, Tai FC, Shi MY, Chen DF, Wang NY. Complications of laparoscopic cholecystectomy: an analysis of 200 cases. *J Formos Med Assoc* 1992; 91:785-92.
336. Huang FY, Fan SZ, Wang MS, Chen TL, Sun WZ, Lin SY. Comparison of continuous epidural infusion of fentanyl and fentanyl-bupivacaine for post cholecystectomy pain control. *Ma Tsui Hsueh Tsa Chi* 1990; 28:9-13.
337. Huang SM, Wu CW, Lui WY, P'eng FK. A prospective randomised study of laparoscopic v. open cholecystectomy in aged patients with cholecystolithiasis. *S Afr J Surg* 1996; 34:177-9.
338. Hubens A, Van de Kelft E, Roland J. The influence of cholecystectomy on the duodenogastric reflux of bile. *Hepatogastroenterology* 1989; 36:384-6.
339. Hultman CS, Herbst CA, McCall JM, Mauro MA. The efficacy of percutaneous cholecystostomy in critically ill patients. *Am Surg* 1996; 62:263-9.
340. Hunter JG. Laparoscopic transcystic common bile duct exploration. *Am J Surg* 1992; 163:53-8.
341. Hwang M-H, Mo L-R, Chen G-D, Yang J-C, Lin C, Yueh S-K. Percutaneous transhepatic cholecystic ultrasonic lithotripsy. *Gastrointest Endoscopy* 1987; 33:301-3.
342. Hwang MH, Tsai CC, Mo LR, et al. Percutaneous choledochoscopic biliary tract stone removal: experience in 645 consecutive patients. *Eur J Radiol* 1993; 17:184-90.
343. Ihasz M, Hung CM, Regoly Merei J, et al. Complications of laparoscopic cholecystectomy in Hungary: a multicentre study of 13,833 patients. *Eur J Surg* 1997; 163:267-74.
344. Ingoldby CJ, el Saadi J, Hall RI, Denyer ME. Late results of endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in elderly patients with gall bladders in situ. *Gut* 1989; 30:1129-31.
345. Inui K, Nakazawa S, Yoshino J, et al. Percutaneous cholecystoscopy. *Endoscopy* 1989; 21 Suppl 1:
346. Iversen A. VII Cholecystectomy. *Gynaekologiske og obstetriske meddelelser* 1889; 7:106-40.
347. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *J Laparoendosc Surg* 1991; 1: 175-7.
348. 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; 40:678-82.
349. Jan YY, Chen HM, Wang CS, Chen MF. Biliary complications during and after laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1997; 44:370-5.
350. Jan YY, Chen MF. [Laparoscopic versus open cholecystectomy: a prospective randomized study]. *J Formos Med Assoc* 1993; 92 Suppl 4:243-9
351. Janowitz P, Schumacher KA, Swobodnik W, Kratzer W, Tudyka J, Wechsler JG. Transhepatic topical dissolution of gallbladder stones with MTBE and EDTA. Results, side effects, and correlation with CT imaging. *Dig Dis Sci* 1993; 38:2121-9.
352. Janzon L, Aspelin P, Eriksson S, Hildell J, Trell E, Östberg H. Ultrasonographic screening for gallstone disease in middle-aged women. Detection rate, symptoms, and biochemical features. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:706-10.
353. Jazrawi S, Walsh TN, Byrne PJ, et al. Cholecystectomy and oesophageal reflux: a prospective evaluation. *Br J Surg* 1993; 80:50-3.
354. Jensen KH, Jørgensen T. Incidence of gallstones in a Danish population. *Gastroenterology* 1991; 100:790-4.
355. Johansson B, Glise H, Hallerback B, Dalman P, Kristofferson A. Preoperative local infiltration with ropivacaine for postoperative pain relief after cholecystectomy [see comments]. *Anesth Analg* 1994; 78:210-4.
356. Johnson AG. Cholecystectomy and gallstone dyspepsia. *Ann R Coll Surg Engl* 1975; 56:69-80.

357. Jones DB, Dunnegan DL, Soper NJ. The influence of intraoperative gallbladder perforation on long-term outcome after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995;9:977-80.
358. Jones DB, Soper NJ, Brewer JD, et al. Chronic acalculous cholecystitis: laparoscopic treatment. *Surg Laparosc Endosc* 1996; 6:114-22.
359. Jonson G, Nilsson DM, Nilsson T. Cystic duct remnants and biliary symptoms after cholecystectomy. A randomised comparison of two operative techniques. *Eur J Surg* 1991;157:583-6.
360. Jorgensen JO, Gillies RB, Hunt DR, Caplehorn JR, Lumley T. A simple and effective way to reduce postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Aust N Z J Surg* 1995;65:466-9.
361. Joris J, Thiry E, Paris P, Weerts J, Lamy M. Pain after laparoscopic cholecystectomy: characteristics and effect of intraperitoneal bupivacaine. *Anesth Analg* 1995;81:379-84.
362. Juvonen T. Pathogenesis of gallstones. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:577-82.
363. Järhult J. The importance of volume for outcome in cancer surgery – an overview. *Eur J Surg Onc* 1996;22:205-10.
364. Järvinen HJ, Hästbacka J. Early cholecystectomy for acute cholecystitis. A prospective randomized study. *Ann Surg* 1980;191:501-5.
365. Jørgensen T. Prevalence of gallstones in a Danish population. *Am J Epidemiol* 1987;126:912-21.
366. Jørgensen T. Gall stones in a Danish population: Fertility period, pregnancies, and exogenous female sex hormones. *Gut* 1988;29:433-9.
367. Jørgensen T. Gallstones in a Danish population: Familial occurrence and social factors. *J Biosoc Sci* 1988;20:111-20.
368. Jørgensen T. Abdominal symptoms and gallstone disease: an epidemiological investigation. *Hepatology* 1989;9:856-60.
369. Jørgensen T. Gall stones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption, and diabetes mellitus. *Gut* 1989;30:528-34.
370. Jørgensen T. Gallstones. An epidemiological investigation. *Dan Med Bull* 1990;37:336-46.
371. Jørgensen T. Center for Sygdomsforebyggelse. 1997.
372. Jørgensen T, Borch-Johnsen K. Gallstones and glucose metabolism. An epidemiological investigation. *Gut* 1995;37(suppl2):A194.
373. Jørgensen T, Jensen KH. Hvem har galdesten? Nyere epidemiologiske undersøgelser. *Ugeskr Læg* 1991;153:2612-7.
374. Jørgensen T, Jørgensen LM. Gallstones and diet in a Danish population. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:821-6.
375. Jørgensen T, Kay L, Schultz Larsen K. The epidemiology of gallstones in a 70-year-old Danish population. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:335-40.
376. Jørgensen T, Stubbe-Teglbjærg J, Wille-Jørgensen PA, Bille T, Thorvaldsen P. Persistent pain after cholecystectomy. A prospective investigation. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:124-8.
377. Kahn KL, Park RE, Brook RH, Chassin MR, Kosecoff J, Fink A, Keesey JW, Solomon DH. The effect of comorbidity on appropriateness ratings for two gastrointestinal procedures. *J Clin Epidemiol* 1988;41:115-122.
378. Kane RL, Lurie N, Borbas C, et al. The outcomes of elective laparoscopic and open cholecystectomies [see comments]. *J Am Coll Surg* 1995;180:136-45.
379. Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Postoperative pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1996;77:448-52.
380. Kastrissios H, Mogg GA, Triggs EJ, Higbie JW. Interpleural bupivacaine infusion compared with intravenous pethidine infusion after cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care* 1991;19:539-45.
381. Kaufman M, Weissberg D, Schwartz I, Moses Y. Cholecystostomy as a definitive operation. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170:533-7.

382. Kay L, Jørgensen T, Jensen KH. Epidemiology of abdominal symptoms in a random population: Prevalence, incidence, and natural history. *Eur J Epidemiol* 1994;10:559-66.
383. Kawai K, Akasaka Y, Murakami M. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointestinal Endosc* 1974;20:148-51.
384. Keddie NC, Gough AL, Galland RB. Acalculous gallbladder disease: a prospective study. *Br J Surg* 1976;63:797-8.
385. Kellett MJ, Russell RC, Wickham JE. Percutaneous cholecystolithotomy. *Endoscopy* 1989;21 Suppl 1:
386. Kellett MJ, Wickham JEA, Russell RCG. Percutaneous cholecystolithotomy. *Br med J* 1988;296:453-5.
387. Kelley JE, Burrus RG, Burns RP, Graham LD, Chandler KE. Safety, efficacy, cost, and morbidity of laparoscopic versus open cholecystectomy: a prospective analysis of 228 consecutive patients. *Am Surg* 1993;59:23-7.
388. Kellosoalo J, Alavaikko M, Laitinen. Effect of biliary tract procedures on duodenogastric reflux and the gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1272-8.
389. Kelly TR. Gallstone pancreatitis: The timing of surgery. *Surgery* 1980;88:345-50.
390. Kelly TR, Wagner DS. Gallstone pancreatitis: A prospective randomized trial of the timing of surgery. *Surgery* 1988;104:600-5.
391. Kerin MJ, Gorey TF. Biliary injuries in the laparoscopic era. *Eur J Surg* 1994;160:195-201.
392. Kerlan RK Jr, LaBerge JM, Ring EJ. Percutaneous cholecystolithotomy: Preliminary experience. *Radiology* 1985;157:653-6.
393. Keskimäki I, Aro S, Teperi J. Regional variation in surgical procedure rates in Finland. *Scand J Soc Med* 1994;22:132-8.
394. Khuroo MS, Mahajan R, Zargar SA, Javid G, Banday M. Endoscopic vs surgical drainage of biliary tract in acute pyogenic cholangitis: a controlled study [letter] [see comments]. *Indian J Gastroenterol* 1989;8:119
395. Khuroo MS, Mahajan R, Zargar SA, Javid G, Sapru S. Prevalence of biliary tract disease in India: a sonographic study in adult population in Kashmir. *Gut* 1989;30:201-5.
396. Khuroo MS, Zargar SA, Yattoo GN. Efficacy of nifedipine therapy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross over trial. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:477-85.
397. Kiil J, Kruse A, Rokkjaer M. Large bile duct stones treated by endoscopic biliary drainage. *Surgery* 1989;105:51-6.
398. Kimura K, Ido K, Taniguchi Y, et al. Prospective study of laparoscopic cholecystectomy in two hundred and fifty patients [see comments]. *Endoscopy* 1992;24:740-4.
399. Kimura T, Goto H, Takeuchi Y, et al. Intraabdominal contamination after gallbladder perforation during laparoscopic cholecystectomy and its complications. *Surg Endosc* 1996;10:888-91.
400. Kimura T, Kimura K, Suzuki K, et al. Laparoscopic cholecystectomy: the Japanese experience. *Surg Laparosc Endosc* 1993;3:194-8.
401. Kitano S, Iso Y, Tomikawa M, Moriyama M, Sugimachi K. A prospective randomized trial comparing pneumoperitoneum and U-shaped retractor elevation for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1993;7:311-4.
402. Kiviluoto T, Luukkainen P, Haapiainen R, Kruuna O, Kivilaakso E. Laparoscopic cholecystectomy for symptomatic gallstone disease. Experience of the first 200 cases [see comments]. *Ann Chir Gynaecol* 1992;81:343-8.
403. Ko ST, Airan MC. Review of 300 consecutive laparoscopic cholecystectomies: development, evolution, and results. *Surg Endosc* 1991;5:103-8.
404. Koch JP, Donaldson RM. A survey of food intolerances in hospitalized patients. *N Engl J Med* 1964;271:657-60
405. Kocher M, Herzog U, Schuppisser JP, Ackermann Ch, Tondelli P. Was leistet die chirurgie der cholelithiasis heute? *Helv chir Acta* 1991;58:969-76.
406. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Scheinin M, Tikkanen I, Halme L, Lindgren L. Randomized comparison of the neuroendocrine response to laparoscopic cholecystectomy using either conventional or abdominal wall lift techniques. *Br J Surg* 1996;83:1532-6.

407. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Lindgren L. Gasless laparoscopic cholecystectomy: comparison of postoperative recovery with conventional technique. *Br J Anaesth* 1996;77:576-80.
408. Kono S, Kochi S, Ohyama S, Wakisaka A. Gallstones, serum lipids, and glucose tolerance among male officials of self-defense forces in Japan. *Dig Dis Sci* 1988;33:839-44.
409. Konsten J, Gouma DJ, von Meyenfeldt MF, Menheere P. Long-term follow-up after open cholecystectomy. *Br J Surg* 1993;80:100-2.
410. Koprlu G, Esen F, Pembeci K, Denkel T. Pulmonary mechanics during laparoscopic surgery. *Adv Exp Med Biol* 1996;388.
411. Kozarek R, Gannan R, Baerg R, Wagonfeld J, Ball T. Bile leak after laparoscopic cholecystectomy. Diagnostic and therapeutic application of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Arch Intern Med* 1992;152:1040-3.
412. Kruse A. Endoskopisk papillotomi og stenekstraktion som behandling af choledocholithiasis. *Ugeskr Læg* 1978;140:395-9.
413. Kruse A, Mathiasen MS. Endoskopisk retrograd kolangio-pancreatografi (ERCP). Hundrede undersøgelser. *Ugeskr Læg* 1976;138:971-7.
414. Kraagg N, Thijs C, Knipschild P. Dyspepsia--how noisy are gallstones? A meta-analysis of epidemiologic studies of biliary pain, dyspeptic symptoms, and food intolerance. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:411-21.
415. Kullman E, Borch K, Dahlin LG, Liedberg G. Long-term follow-up of patients with gallbladder in situ after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis. *Eur J Surg* 1991;157:131-5.
416. Kullman E, Borch K, Lindström E, Svanvik J, Anderberg B. Value of routine intraoperative cholangiography in detecting aberrant bile ducts and bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1996;83:171-5.
417. Kullman E, Dahlin LG, Hallhagen S, Segersvardh R, Borch K. Trends in incidence, clinical findings and outcome of acute and elective cholecystectomy, 1970-1986. *Eur J Surg* 1994;160:605-11.
418. Kum CK, Eypasch E, Lefering R, Paul A, Neugebauer E, Troidl H. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: is it really safe? *World J Surg* 1996;20:43-8.
419. Kum CK, Eypasch E, Aljaziri A, Troidl H. Randomized comparison of pulmonary function after the 'French' and 'American' techniques of laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1996;83:938-41.
420. Kum CK, Goh PM. Laparoscopic cholecystectomy: the Singapore experience. *Surg Laparosc Endosc* 1994;4:22-4.
421. Kunz R, Orth K, Vogel J, et al. [Laparoscopic cholecystectomy versus mini-lap-cholecystectomy. Results of a prospective, randomized study (see comments)]. *Chirurg* 1992;63:291-5.
422. Ladocsi LT, Benitez LD, Filippone DR, Nance FC. Intraoperative cholangiography in laparoscopic cholecystectomy: a review of 734 consecutive cases. *Am Surg* 1997;63:150-6.
423. Lahtinen J, Alhava EM, Aukee S. Acute cholecystitis treated by early and delayed surgery. A controlled clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 1978;13:673-8.
424. Lai EC, Mok FP, Tan ES, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis [see comments]. *N Engl J Med* 1992;326:1582-6.
425. Laitinen J, Nuutinen L. Failure of transcutaneous electrical nerve stimulation and indomethacin to reduce opiate requirement following cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:700-5.
426. Lam CM, Murray FE, Cuschieri A. Increased cholecystectomy rate after the introduction of laparoscopic cholecystectomy in Scotland. *Gut* 1996;38:282-4.
427. Lam D, Miranda R, Hom SJ. Laparoscopic cholecystectomy as an outpatient procedure. *J Am Coll Surg* 1997;185:152-5.
428. Lane GE, Lathrop JC, Boysen DA, Lane RC. Effect of intramuscular intraoperative pain medication on narcotic usage after laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 1996;62:907-10.
429. Langenbuch C. Ein Fall von Exstirpation der Gallenblase wegen chronischer Cholelithiasis: Heilung. *Berliner Klin Wochenschr* 1882;19:725-7.
430. Lanzini A, Northfield TC. Pharmacological treatment of gallstones. Practical guidelines. *Drugs* 1994;47:458-70.

431. Lanzini A, Northfield TC. Management of recurrent gallstones. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;6:767-83.
432. Larson GM, Vitale GC, Casey J, et al. Multipractice analysis of laparoscopic cholecystectomy in 1,983 patients. *Am J Surg* 1992;163:221-6.
433. Leahy AL, Bouchier Hayes DB, Hyland JM, Delaney PV, O'Sullivan G, Keane FB. Early experiences of laparoscopic cholecystectomy in five Irish hospitals. *Irish Laparoscopic Group. Ir J Med Sci* 1992;161:410-3.
434. Leahy AL, Darzi AW, Murchan PM, et al. A safe new procedure for high-risk patients with symptomatic gallstones. *Br J Surg* 1991;78:1319-20.
435. Ledet WP, Jr. Ambulatory cholecystectomy without disability. *Arch Surg* 1990;125:1434-5.
436. Lee SH, Burhenne HJ. Persistence of symptoms after gall bladder clearance with cholecystolithotripsy [see comments]. *Gut* 1991;32:536-8.
437. Lefering R, Troidl H, Ure BM. [Do costs decide? Disposable or reusable instruments in laparoscopic cholecystectomy?]. *Chirurg* 1994;65:317-25.
438. Legorreta AP, Silber JH, Costantino GN, Kobylinski RW, Zatz SL. Increased cholecystectomy rate after the introduction of laparoscopic cholecystectomy [see comments]. *JAMA* 1993;270:1429-32.
439. Lehman GA, Sherman S. Sphincter of Oddi dysfunction. *Int J Pancreatol* 1996;20:11-25.
440. Lennard TWJ, Farndon JR, Taylor RMR. Acalculous biliary pain: Diagnosis and selection for cholecystectomy using the cholecystokinin test for pain reproduction. *Br J Surg* 1984;71:368-70.
441. Lennard TWJ, Farndon JR, Taylor RMR. Right upper quadrant pain and no gallstones: A clinical problem. *Surv Dig Dis* 1984;2:226-32.
442. Lenriot JP, Le Neel JC, Hay JM, Jaeck D, Millat B, Fagniez PL. [Retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy for biliary lithiasis. Prospective evaluation in surgical circle]. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:244-50.
443. Leung KL, Kwong KH, Lau WY, Chung SC, Li AK. Absorbable clips for cystic duct ligation in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1996;10:49-51.
444. Leuschner U, Hellstern A, Ansell A, Gatzert M, Guldutuna S, Leuschner M. Manual and automatic gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether. *Dig Dis Sci* 1994;39:1302-8.
445. Leuschner U, Hellstern A, Guldutuna S, Gatzert M, Leuschner M. Direct contact dissolution of gallbladder stones with methyl tert-butyl ether: experience in 209 patients. *Z Gastroenterol Verh* 1991;26:
446. Leuschner U, Hellstern A, Schmidt K, et al. Gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether in 120 patients—efficacy and safety. *Dig Dis Sci* 1991;36:193-9.
447. Levesque RM. Immediate enteral feeding following cholecystectomy. *J Am Coll Nutr* 1982;1:388.
448. Levine SB, Lerner HJ, Leifer ED, Lindheim SR. Intraoperative cholangiography. A review of indications and analysis of age-sex groups. *Ann Surg* 1983;198:692-7.
449. Lewis CE. Variation in the incidence of surgery. *N Engl J Med* 1969;281:880-4.
450. Lewis RT, Goodall RG, Marien B, Park M, Lloyd-Smith W, Wiegand FM. Simple elective cholecystectomy: To drain or not. *Am J Surg* 1990;159:241-5.
451. Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone formation during weight-reduction dieting. *Arch Intern Med* 1989;149:1750-3.
452. Lill H, Sitter H, Klotter HJ, Nies C, Guntert G, Rothmund M. [What is the cost of laparoscopic cholecystectomy?]. *Chirurg* 1992;63:1041-4.
453. Lillemo KD, Yeo CJ, Talamini MA, Wang BH, Pitt HA, Gadacz TR. Selective cholangiography. Current role in laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1992;215:669-74.
454. Linden W van der, Edlund G. Early versus delayed cholecystectomy: The effect of a change in management. *Br J Surg* 1981;68:753-7.

455. Linden W van der, Sunzel H. Early versus delayed operation for acute cholecystitis. A controlled clinical trial. *Am J Surg* 1970;120:7-13.
456. Lindgren L, Koivusalo A-M, Kellokumpu I. Conventional pneumoperitoneum compared with abdominal wall lift for laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesthesia* 1995;75:567-72.
457. Lindlar R, Forster R, Krug D, Ballast A, Rothmund M. [Laparoscopic cholecystectomy and continuing surgical education]. *Dtsch Med Wochenschr* 1991;116:1777-82.
458. Litwin DE, Girotti MJ, Poulin EC, Mamazza J, Nagy AG. Laparoscopic cholecystectomy: trans-Canada experience with 2201 cases. *Can J Surg* 1992;35:291-6.
459. Lo CY, Lai EC, Lo CM, et al. Endoscopic sphincterotomy: 7-year experience. *World J Surg* 1997;21:67-71.
460. Loria P, Dilengite MA, Bozzoli M, et al. Prevalence rates of gallstone disease in Italy. The Chianciano population study. *Eur J Epidemiol* 1994;10:143-50.
461. Lorusso D, Misciagna G, Mangini V, et al. Duodenogastric reflux of bile acids, gastrin and parietal cells, and gastric acid secretion before and 6 months after cholecystectomy. *Am J Surg* 1990;159:575-8.
462. Lorusso D, Pezzolla F, Linsalata M, et al. Duodenogastric reflux and gastric mucosal cell proliferation after cholecystectomy or Billroth II gastric resection. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:927-31.
463. Lorusso D, Pezzolla F, Messa C, et al. [Cholecystectomy and duodenogastric reflux]. *Minerva Chir* 1992;47:1771-5.
464. Lorusso D, Pezzolla F, Cavallini A, et al. A prospective study on duodenogastric reflux and on histological changes in gastric mucosa after cholecystectomy. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:328-33.
465. Lu SN, Chang WY, Wang LY, et al. Risk factors for gallstones among Chinese in Taiwan. A community sonographic survey. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:542-6.
466. Lujan Mompean JA, Robles Campos R, Parrilla Paricio P, Liron Ruiz R, Torralba Martinez JA, Cifuentes Tebar J. Duodenogastric reflux in patients with biliary lithiasis before and after cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:116-8.
467. Lujan Mompean JA, Torralba Martinez JA, Parrilla Paricio P, Robles Campos R, Liron Ruiz R, Ramirez Romero P. Quantification of duodenogastric reflux in patients with choledochoduodenostomy. *J Am Coll Surg* 1994;179:193-6.
468. Luman W, Adams WH, Nixon SN, et al. Incidence of persistent symptoms after laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Gut* 1996;39:863-6.
469. Lund J. Surgical indications in cholelithiasis: Prophylactic cholecystectomy elucidated on the basis of long-term follow up on 526 nonoperated cases. *Ann Surg* 1960;151:153-62.
470. Macintyre IM, Wilson RG. Impact of laparoscopic cholecystectomy in the UK: a survey of consultants. *Br J Surg* 1993;80:346.
471. Macintyre IMC, Wilson RG. Laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1993;80:552-9.
472. Mackey WA. Cholecystitis without stones. *Br J Surg* 1934;22:274-95.
473. Mackie CR, Wood RAB, Preece PE, Cuschieri A. Surgical pathology at early elective operation for suspected acute gallstone pancreatitis: preliminary report of a prospective clinical trial. *Br J Surg* 1985;72:179-81.
474. MacMathuna P, White P, Clarke E, Lennon J, Crowe. Endoscopic sphincteroplasty: A novel and safe alternative to papillotomy in the management of bile duct stones. *Gut* 1994;35:127-9.
475. Maddern GJ, Baxter PS. The effect of laparoscopic cholecystectomy on gastroduodenal reflux. *Aust N Z J Surg* 1997;67:703-5.
476. Madhavan KK, Macintyre IM, Wilson RG, Saunders JH, Nixon SJ, Hamer Hodges DW. Role of intraoperative cholangiography in laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1995;82:249-52.
477. Madsen CM, Sørensen HR, Truelsen F. The frequency of operative bile duct injuries, illustrated by a Danish county survey. *Acta Chir Scand* 1960;119:110-1.
478. Madsen M, Andersen TF, Roepstorff C, Jørgensen S, Keskimäki I, Johnsson M, Paulson E, Nielsen HB. Rates of surgery in the Nordic countries. Variation between and within nations. *Nordic Medico-Statistical Committee NOMESCO* 43:1994. DIKE.

479. Madsen PER, Ander JF, Jensen KB, Andersen D. Kolecystokinin-kolecystografi og kolecystokinin smerteprovokationstest. *Ugeskr Læg* 1981;143:2968-70.
480. Madsen PV, Christensen T. Arbejdsfravær efter abdominalkirurgi. *Ugeskr læg* 1985;147:706-7.
481. Majeed AW, Reed MW, Watkin DF, Smart JG, Johnson AG. Sheffield cholecystoscope: new instrument for minimally invasive gallbladder surgery. *Br J Surg* 1991;78:557-8.
482. Majeed AW, Reed MW, Ross B, Peacock J, Johnson AG. Gallstone removal with a modified cholecystoscope: an alternative to cholecystectomy in the high-risk patient. *J Am Coll Surg* 1997;184:273-80.
483. Majeed AW, Troy G, Nicholl JP, Smythe A, Reed MWR, Stoddard CJ, Peacock J, Johnson AG. Randomised, prospective, single-blind comparison of laparoscopic versus small-incision cholecystectomy. *Lancet* 1996;347:989-94.
484. Makino I, Shinozaki K, Yoshino K, Nakagawa S. Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid. *Jap J Gastroenterol* 1975;72:690-702.
485. Malet PF. Medical dissolution of gallstones with bile salts. *Semin Roentgenol* 1991;26:239-44.
486. Manger T, Wolff H. [Experiences and results in 200 laparoscopic cholecystectomies]. *Zentralbl Chir* 1991;116:1173-9.
487. Manji N, Bistran BR, Mascioli EA, Benotti PA, Blackburn GL. Gallstone disease in patients with severe short bowel syndrome dependent on parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989;13:461-4.
488. Marotta F, Hada R, Morello P, et al. ERCP in the assessment of patients with post-cholecystectomy syndrome: benefits and limitations. *Neth J Med* 1989;35:232-40.
489. Marshall D, Hailey D, Hirsch N, Clark E, Menon D. The introduction of laparoscopic cholecystectomy in Canada and Australia. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment 1994. ISBN 1 895561 21 3.
490. Maruszynski M, Pojda Z. Interleukin 6 (IL-6) levels in the monitoring of surgical trauma. A comparison of serum IL-6 concentrations in patients treated by cholecystectomy via laparotomy or laparoscopy. *Surg Endosc* 1995;9:882-5.
491. Matzen P, Haubek A. Endoskopisk retrograd kolangio-pankreatografi (ERCP). Beskrivelse af en diagnostisk metodes indkøringsfase. *Ugeskr Læg* 1978;140:404-7.
492. Maurer KR, Everhart JE, Ezzati TM, et al. Prevalence of gallstone disease in Hispanic populations in the United States [published erratum appears in *Gastroenterology* 1989 Jun;96(6):1630]. *Gastroenterology* 1989;96:487-92.
493. May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:139-48.
494. May GR, Shaffer EH. Should elective endoscopic sphincterotomy replace cholecystectomy for the treatment of high-risk patients with gallstone pancreatitis? [editorial] [see comments]. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:125-8.
495. Mayer AD, McMahon MJ, Benson EA, Axon ATR. Operations upon the biliary tract in patients with acute pancreatitis: aims, indications and timing. *Ann Royal Coll Surg Eng* 1984;66:179-83.
496. Mayo WJ. "Innocent" gallstones a myth. *JAMA* 1911;61:1021-4.
497. McArthur P, Cuschieri A, Sells RA, Shields R. Controlled clinical trial comparing early with interval cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg* 1975;62:850-2.
498. McDermott VG, Arger P, Cope C. Gallstone recurrence and gallbladder function following percutaneous cholecystolithotomy. *J Vasc Interv Radiol* 1994;5:473-8.
499. McGahan JP, Lindfors KK. Percutaneous cholecystostomy: an alternative to surgical cholecystostomy for acute cholecystitis? *Radiology* 1989;173:481-5.
500. McGinn FP, Miles AJG, Uglow M, Ozmen M, Terzi C, Humby M. Randomized trial of laparoscopic cholecystectomy and minicholecystectomy. *Br J Surg* 1995;82:1374-7.
501. McIntyre RC, Jr, Zoeter MA, Weil KC, Cohen MM. A comparison of outcome and cost of open vs. laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg* 1992;2:143-8.

502. McMahon AJ, Fullarton G, Baxter JN, O'Dwyer PJ. Bile duct injury and bile leakage in laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1995;82:307-13.
503. McMahon AJ, Russell IT, Ramsay G, et al. Laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy: a randomized trial comparing postoperative pain and pulmonary function. *Surgery* 1994; 115:533-9.
504. McMahon AJ, Russell IT, Baxter JN, et al. Laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy: a randomised trial [see comments]. *Lancet* 1994; 343:135-8.
505. McMahon AJ, Ross S, Baxter JN, Russell IT, Anderson JR, Morran CG, Sunderland GT, Galloway DJ, O'Dwyer PJ. Symptomatic outcome 1 year after laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy: A randomized trial. *Br J Surg* 1995;82:1378-82.
506. McNulty J, Chua A, Keating J, Ah Kion S, Weir DG, Keeling PW. Dissolution of cholesterol gall stones using methyltertbutyl ether: a safe effective treatment. *Gut* 1991;32:1550-3.
507. McPherson K, Strong PM, Jones L, Britton BJ. Do cholecystectomy rates correlate with geographic variations in the prevalence of gallstones? *J Epidemiol Commun Health* 1985;39:179-82.
508. McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun F, Lahman E, Virshup M. The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg* 1985;202:59-63.
509. Meijer DW, Rademaker BP, Schlooz S, et al. Laparoscopic cholecystectomy using abdominal wall retraction. Hemodynamics and gas exchange, a comparison with conventional pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 1997; 11:645-9.
510. Meijer WS. [Gallbladder extirpation in The Netherlands; frequency, surgical mortality and postoperative complications (1987-1989)]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135:1688-91.
511. Mellström D, Asztély M, Svanvik J. Gallstones and previous cholecystectomy in 77- to 78-year-old women in an urban population in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1241-4.
512. Mentha G, Vettorel D, Meyer P, Klopstein CE, Rohner A. [Results of biliary surgery in a teaching center]. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120:226-30.
513. Merrie AE, Booth MW, Shah A, Pettigrew RA, McCall JL. Bile duct imaging and injury: a regional audit of laparoscopic cholecystectomy. *Aust N Z J Surg* 1997;67:706-11.
514. Merrill JR. Minimal trauma cholecystectomy (A "No-Touch" procedure in a "Well"). *Am Surg* 1988;54:256-61.
515. Messahel FM. Post cholecystectomy admission to the intensive care unit. Comparison between open, mini-lap and laparoscopic techniques. *Anaesthesia* 1995;50:901-4.
516. Metzger J, Muller C. [1-year follow-up of laparoscopic cholecystectomy in an unselected patient sample. Objective findings and subjective status]. *Helv Chir Acta* 1994;60:767-72.
517. Meyenberger C, Meierhofer U, Michel Harder C, et al. Long-term follow-up after treatment of common bile duct stones by extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Endoscopy* 1996;28:411-7.
518. Meyer C, De Manzini N, Rohr S, Thiry CL, Perim Kalil FC, Bachelier Billot C. [1000 cases of cholecystectomy: 500 by laparotomy versus 500 by laparoscopy]. *J Chir Paris* 1993; 130:501-6.
519. Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1996;82:44-51.
520. Middleton GW, Williams JH. Is gall bladder ejection fraction a reliable predictor of acalculous gall bladder disease? [see comments]. *Nucl Med Commun* 1992; 13:894-6.
521. Miles RH, Carballo RE, Prinz RA, et al. Laparoscopy: the preferred method of cholecystectomy in the morbidly obese. *Surgery* 1992;112:818-22.
522. Milheiro A, Sousa FC, Manso EC, Leitao F. Metabolic responses to cholecystectomy: open vs. laparoscopic approach [see comments]. *J Laparoendosc Surg* 1994;4:311-7.
523. Millat B, Atger J, Deleuze A, et al. Laparoscopic treatment for choledocholithiasis: a prospective evaluation in 247 consecutive unselected patients. *Hepatogastroenterology* 1997;44:28-34.
524. Mjaland O, Raeder J, Aasboe V, Trondsen E, Buanes T. Outpatient laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1997;84:958-61.

525. Monson JRT, Guillou PJ, Keane FBV, Tanner WA, Brennan TG. Cholecystectomy is safer without drainage: The results of a prospective, randomized clinical trial. *Surgery* 1991;109:740-6.
526. Moore MJ, Bennett CL. The learning curve for laparoscopic cholecystectomy. The Southern Surgeons Club. *Am J Surg* 1995;170:55-9.
527. Morgan R, Lauffer G, Northfield T, Grundy A. Radiological aspects of solvent dissolution of gall-stones. *Clin Radiol* 1993;48:172-5.
528. Morgenstern L, McGrath MF, Carroll BJ, Paz-Partlow M, Berci G. Continuing hazards of the learning curve in laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 1995;61:914-8.
529. Morgenstern L, Wong L, Berci G. Twelve hundred open cholecystectomies before the laparoscopic era. A standard for comparison. *Arch Surg* 1992;127:400-3.
530. Morino M, Festa V, Garrone C. Survey on Torino courses. The impact of a two-day practical course on apprenticeship and diffusion of laparoscopic cholecystectomy in Italy. *Surg Endosc* 1995;9:46-8.
531. Mort EA, Guadagnoli E, Schroeder SA, et al. The influence of age on clinical and patient-reported outcomes after cholecystectomy. *J Gen Intern Med* 1994;9:61-5.
532. Morton CE. Cost containment with the use of "mini-cholecystectomy" and intraoperative cholangio-graphy. *Am Surg* 1985;51:168-9.
533. Moss G. Discharge within 24 hours of elective cholecystectomy. *Arch Surg* 1986;121:1159-61. (a)
534. Moss G. Mini-trauma cholecystectomy. *J Abdominal Surg* 1983;25:66-74.
535. Moss G. Raising the outcome standards for conventional open cholecystectomy. *Am J Surg* 1996;172:383-5.
536. Moss G, Regal ME, Lichtig L. Reducing postoperative pain, narcotics, and length of hospitalization. *Surgery* 1986;99:206-10. (b)
537. Mraovic B, Jurisic T, Kogler Majeric V, Sustic A. Intraperitoneal bupivacaine for analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:193-6.
538. Mucio M, Felemovicius J, De la Concha F, Cabello R, Zamora A. The Mexican experience with laparoscopic cholecystectomy and common bile duct exploration. A multicentric trial. *Surg Endosc* 1994;8:306-9.
539. Muhrbeck O, Ahlberg J. Prevalence of gallstone disease in a Swedish population. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:1125-8.
540. Muhrbeck O, Sahlin S, Ahlberg J. Rise and fall in the number of cholecystectomies: Stockholm 1932-1993. *Eur J Surg* 1996;162:199-204.
541. Muller GP. The noncalculous gall-bladder. *JAMA* 1927;89:786-9.
542. Munster AM, Brown JR. Acalculous cholecystitis. *Am J Surg* 1967;113:730-4.
543. Murison MS, Gartell PC, McGinn FP. Does selective peroperative cholangiography result in missed common bile duct stones? *J R Coll Surg Edinb* 1993;38:220-4.
544. Murray WR, Laferla G, Fullarton GM. Choledocholithiasis — in vivo stone dissolution using methyl tertiary butyl ether (MTBE). *Gut* 1988;29:143-5.
545. Mühe E. Die erste Cholecystektomie durch das laparoskop. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 1986;369:804.
546. Mühe E. [Laparoscopic cholecystectomy—late results]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1991;
547. Mühe E. Long-term follow-up after laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy* 1992;24:754-8.
548. Nagorney DM, Lohmuller JL. Choledochoscopy. A cost-minimization analysis. *Ann Surg* 1990;211:354-9.
549. Nano M, Palmas F, Giaccone M, et al. Biliary reflux after cholecystectomy: a prospective study. *Hepatogastroenterology* 1990;37:233-4.
550. Nassif AC. Peri-operative accelerated recovery technique (art) with Moss feeding-decompression regimen. *J Am Coll Nutr* 1984;3:281.

551. Nechis M, King CM, Murphy RA. Cholecystokinin cholecystography in the diagnosis of acalculous extrahepatic biliary tract disorders. *Am J Gastroenterol* 1978;70:593-9.
552. Nel CJ, Grobler SP. Management of acute calculous cholecystitis. *Surg Annu* 1991;23 Pt 1:
553. Nelson PE, Moyer TP, Thistle JL. Dissolution of calcium bilirubinate and calcium carbonate debris remaining after methyl tert-butyl ether dissolution of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1990;98:1345-50.
554. Nenner RP, Imperato PJ, Rosenberg C, Ronberg E. Increased cholecystectomy rates among Medicare patients after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *J Community Health* 1994;19:409-15.
555. Neoptolemos JP, Bailey IS, Carr-Locke DL. Sphincter of Oddi dysfunction: results of treatment by endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg* 1988a;75:454-9.
556. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988b;ii:979-83.
557. 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;294:470-4.
558. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, Fraser I, Fossard DP. The management of common bile duct calculi by endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladders in situ. *Br J Surg* 1984;71:69-71.
559. Neoptolemos JP, Hall C, O'Connor HJ, Murray WR, Carr Locke DL. Methyl-tert-butyl-ether for treating bile duct stones: the British experience. *Br J Surg* 1990;77:32-5.
560. Neoptolemos JP, London N, Slater ND, Carr-Locke DL, Fossard DP, Moosa AR. A prospective study of ERCP and endoscopic sphincterotomy in the diagnosis and treatment of gallstone acute pancreatitis. A rational and safe approach to management. *Arch Surg* 1986;121:697-702.
561. Neoptolemos JP, Shaw DE, Carr Locke DL. A multivariate analysis of preoperative risk factors in patients with common bile duct stones. Implications for treatment. *Ann Surg* 1989;209:157-61.
562. 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;19:133-7.
563. Neuhaus H, Hoffmann W, Classen M. Laser lithotripsy of pancreatic and biliary stones via 3.4 mm and 3.7 mm miniscopes: first clinical results. *Endoscopy* 1992;24:208-14.
564. Newman HF, Northup JD, Rosenblum M, Abrams H. Complications of cholelithiasis 1968;50:476-96.
565. Nicholl JP, Brazier JE, Milner PC, et al. Randomised controlled trial of cost-effectiveness of lithotripsy and open cholecystectomy as treatments for gallbladder stones. *Lancet* 1992;340:801-7.
566. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Ikematsu H, Noguchi A, Tani S, Goto M. Prevalence of gallstone disease in a general population of Okinawa, Japan. *Am J Epidemiol* 1988;128:598-605.
567. Nora PF, Davis RP, Fernandez MJ. Chronic acalculous gallbladder disease: A clinical enigma. *World J Surg* 1984;8:106-12.
568. Norrby S, Herlin P, Holmin T, Sjö Dahl R, Tagesson C. Early or delayed cholecystectomy in acute cholecystitis? A clinical trial. *Br J Surg* 1983;70:163-.
569. Nottle PD. Percutaneous laparoscopic cholecystectomy: indications, contraindications and complications. *Aust N Z J Surg* 1992;62:188-92.
570. Nowak A, Nowakowska-Duzawa E, Rybicka J. Urgent endoscopic sphincterotomy vs. conservative treatment in acute biliary pancreatitis — prospective controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1990;37(suppl II):A5.
571. Nudo R, Pasta V, Monti M, Vergine M, Picardi N. [Correlation between "post-cholecystectomy syndrome" and biliary reflux gastritis. Endoscopic study. *Ann Ital Chir* 1989;60:291-302.
572. Nurnberg D, Berndt H, Pannwitz H. [Familial incidence of gallstones]. *Dtsch Med Wochenschr* 1989;114:1059-63.
573. O'Donnall LDJ, Heaton KW. Recurrence and re-recurrence of gall stones after medical dissolution: A longterm follow up. *Gut* 1988;29:655-8.

574. O'Dwyer PJ, McGregor JR, McDermott EW, Murphy JJ, O'Higgins NJ. Patient recovery following cholecystectomy through a 6 cm or 15 cm transverse subcostal incision: a prospective randomized clinical trial. *Postgrad Med J* 1992;68:817-9.
575. Oi I. Fiberduodenoscopy and endoscopic pancreato-cholangiography. *Gastrointest Endosc* 1970;17:59-62.
576. Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull John Hopkins Hosp* 1901;12:182.
577. Orlando R, 3d, Russell JC, Lynch J, Mattie A. Laparoscopic cholecystectomy. A statewide experience. The Connecticut Laparoscopic Cholecystectomy Registry. *Arch Surg* 1993;128:494-8.
578. Orlando R, Russell JC. Managing gallbladder disease in a cost-effective manner. *Surg Clin North Am* 1996;76:117-28.
579. 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;183:249-56.
580. O'Sullivan ST, Hehir DJ, O'Sullivan GC, Kirwan WO. Open common bile duct exploration — end of an epoch? *I J M S* 1996;165:32-4.
581. Ovaska J, Airo I, Haglund C, et al. Laparoscopic cholecystectomy: the Finnish experience. *Ann Chir Gynaecol* 1996;85:208-11.
582. Oxman A. Preparing and maintaining systematic reviews. In: *The Cochrane Collaboration Handbook* 1994;VI:35.
583. Oxorn DC, Whatley GS. Post-cholecystectomy pulmonary function following interpleural bupivacaine and intramuscular pethidine [see comments]. *Anaesth Intensive Care* 1989;17:440-3.
584. Page DW. Immediate enteral feeding and early discharge after cholecystectomy. *J Am Coll Nutr* 1983;2:310-1.
585. Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V, et al. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass index. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1378-82.
586. Paloyan D, Simonowitz D, Skinner DB. The timing of biliary tract operations in patients with pancreatitis associated with gallstones. *Surg Gyn Obst* 1975;141:737-9.
587. Pantan ON, Nagy AG, Scudamore CH, Pantan RJ. Laparoscopic cholecystectomy: a continuing plea for routine cholangiography. *Surg Laparosc Endosc* 1995;5:43-9.
588. Paolucci V, Schaeff B, Gutt CN, Encke A. Disposable versus reusable instruments in laparoscopic cholecystectomy. A prospective, randomised study. *Endosc Surg Allied Technol* 1995;3:147-50.
589. Pasquale MD, Nauta RJ. Selective vs routine use of intraoperative cholangiography. An argument. *Arch Surg* 1989;124:1041-2.
590. Pasqualucci A, Contardo R, Da Broi U, et al. The effects of intraperitoneal local anesthetic on analgesic requirements and endocrine response after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind controlled study. *J Laparoendosc Surg* 1994;4:405-12.
591. Pasqualucci A, de Angelis V, Contardo R, et al. Preemptive analgesia: intraperitoneal local anesthetic in laparoscopic cholecystectomy. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 1996;85:11-20.
592. Patel JM, Lanzaferri RJ, Williams JS, Mullen BV, Hinshaw JR. The effect of incisional infiltration of bupivacaine hydrochloride upon pulmonary functions, atelectasis and narcotic need following elective cholecystectomy. *Surg Gyn Obst* 1983;157:338-40.
593. Patti MG, Pellegrini CA. Gallstone pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1990;70:1277-95.
594. Paul A, Eypasch EP, Holthausen U, Troidl H. Bowel obstruction caused by a free intraperitoneal gallstone—a late complication after laparoscopic cholecystectomy. *Surgery* 1995;117:595-6.
595. Paul A, Troidl H, Gay K, Viell B, Bode C. [Dyspepsia and food intolerance in symptomatic gallstone disease. Does cholecystectomy help?]. *Chirurg* 1991;62:462-6.
596. Pauletzki J, Holl J, Sackmann M, et al. Gallstone recurrence after direct contact dissolution with methyl tert-butyl ether. *Dig Dis Sci* 1995;40:1775-81.
597. Peine CJ, Petersen BT, Williams HJ, et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy and methyl tert-butyl ether for partially calcified gallstones. *Gastroenterology* 1989;97:1229-35.

598. Pelissier EP, Blum D, Meyer JM, Girard JF. Cholecystectomy by minilaparotomy without muscle section: a short-stay procedure. *Hepatogastroenterology* 1992;39:294-5.
599. Peng NJ, Lai KH, Tsay DG, Liu RS, Su KL, Yeh SH. Efficacy of quantitative cholescintigraphy in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction. *Nucl Med Commun* 1994;15:899-904.
600. Perdakis G, Wilson P, Hinder R, et al. Altered antroduodenal motility after cholecystectomy. *Am J Surg* 1994;168:609-14.
601. Perissat J, Collet DR, Belliard R. Gallstones: Laparoscopic treatment, intracorporeal lithotripsy followed by cholecystostomy or cholecystectomy — a personal technique. *Endoscopy* 1989;21:373-4.
602. Perissat J, Collet D, Edye M, Magne E, Belliard R, Desplantez J. Laparoscopic cholecystectomy: an analysis of 777 cases. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;6:727-42.
603. Pers M, Baden H. On the frequency of recurrence of calculi in the gall bladder after cholecystolithotomy. *Acta Chir Scand* 1951;102:260-6.
604. Persson G, Sloth M, Skold S, Thulin A. Evaluation of anamnestic data in patients referred for oral cholecystography. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:550-6.
605. Persson GE, Thelin AG, Thulin AJ. Changes in the surgical treatment of gallstones during a 10 year period. *Eur J Surg* 1993;159:409-13.
606. Peters JH, Ellison EC, Innes JT, et al. Safety and efficacy of laparoscopic cholecystectomy. A prospective analysis of 100 initial patients [see comments]. *Ann Surg* 1991;213:3-12.
607. Peters JH, Gibbons GD, Innes JT, et al. Complications of laparoscopic cholecystectomy. *Surgery* 1991;110:769-77.
608. Peterson R. Gall-stones during the course of 1,066 abdominal sections for pelvic disease. *Surg Gyn Obst* 1915;20:284-91.
609. Picus D, Hicks ME, Darcy MD, et al. Percutaneous cholecystolithotomy: analysis of results and complications in 58 consecutive patients. *Radiology* 1992;183:779-84.
610. Pilpel D, Fraser GM, Kosecoff J, Weitzman S, Brook RH. Regional differences in appropriateness of cholecystectomy in a prepaid health insurance system. *Public Health Rev* 1992;20:61-74.
611. Pixley F, Mann J. Dietary factors in the aetiology of gallstones: a case control study. *Gut* 1988;29:1511-5.
612. Pixley F, Wilson D, McPherson K, Mann J. Effect of vegetarianism on development of gall stones in women. *BMJ* 1985;291:11-12.
613. Plaisier PW, Berger MY, van der Hul RL, et al. Unexpected difficulties in randomizing patients in a surgical trial: a prospective study comparing extracorporeal shock wave lithotripsy with open cholecystectomy. *World J Surg* 1994;18:769-72.
614. Plaisier PW, van der Hul RL, Nijs HG, den Toom R, Terpstra OT, Bruining HA. 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;89:739-44.
615. Plaisier PW, van der Hul RL, Nijs HG, den Toom R, Terpstra OT, Bruining HA. Quality of life after treatment of gallstones: results of a randomised study of lithotripsy and open cholecystectomy. *Eur J Surg* 1994;160:613-7.
616. Ponce J, Cutshall KE, Hodge MJ, Browder W. The lost laparoscopic stone. Potential for long-term complications. *Arch Surg* 1995;130:666-8.
617. Ponchon T, Gagnon P, Valette PJ, Henry L, Chavaillon A, Thieulin F. Pulsed dye laser lithotripsy of bile duct stones. *Gastroenterology* 1991;100:1730-6.
618. Pongchairerks P. The impact of laparoscopic cholecystectomy on the practice and training of gallbladder surgery in Thailand. *Ann Acad Med Singapore* 1996;25:629-34.
619. Prasad A, Foley RJ. Day case laparoscopic cholecystectomy: a safe and cost effective procedure. *Eur J Surg* 1996;162:43-6.
620. Price WH. Gall-bladder dyspepsia. *BMJ* 1963;2:138-41.
621. Putensen Himmer G, Putensen C, Lammer H, Lingnau W, Aigner F, Benzer H. Comparison of postoperative respiratory function after laparoscopy or open laparotomy for cholecystectomy. *Anesthesiology* 1992;77:675-80.

622. Qureshi MA, Burke PE, Brindley NM, et al. Post-cholecystectomy symptoms after laparoscopic cholecystectomy [see comments]. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:349-53.
623. Radder RW. Ultrasonically guided percutaneous catheter drainage for gallbladder empyema. *Diagn Imaging (Basel)* 1980;49:330-3.
624. Rademaker BM, Kalkman CJ, Odoom JA, de Wit L, Ringers J. Intraperitoneal local anaesthetics after laparoscopic cholecystectomy: effects on postoperative pain, metabolic responses and lung function. *Br J Anaesth* 1994;72:263-6.
625. Rademaker BM, Sih IL, Kalkman CJ, et al. Effects of interpleurally administered bupivacaine 0.5% on opioid analgesic requirements and endocrine response during and after cholecystectomy: a randomized double-blind controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:108-12.
626. Raetzell M, Maier C, Schröder D, Wulf H. Intraperitoneal application of bupivacaine during laparoscopic cholecystectomy – risk or benefit? *Anesth Analg* 1995;81:967-72.
627. Raine PAM, Gunn AA. Acute cholecystitis. *Br J Surg* 1975;62:697-99.
628. Rajagopalan AE, Pickleman J. Biliary colic and functional gallbladder disease. *Arch Surg* 1982;117:1005-8.
629. Ralston DE, Smith LA. The natural history of cholelithiasis. *Minn Med* 1965;48:327-32.
630. Ransohoff DF, Gracie WA. Management of patients with symptomatic gallstones: a quantitative analysis. *Am J Med* 1990;88:154-60.
631. Ransohoff DF, Gracie WA, Wolfenson LB, Neuhauser D. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for persons with silent gallstones: A decision analysis to assess survival. *Ann Int Med* 1983;99:199-204.
632. Ranson JHC. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979;189:654-63.
633. Ratliff DS, Denning DA, Canterbury TD, Walker JT. Laparoscopic cholecystectomy: a community experience. *South Med J* 1992;85:942-5.
634. Redmond HP, Watson RW, Houghton T, Condron C, Watson RG, Bouchier Hayes D. Immune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1994;129:1240-6.
635. Regal ME, Lichtig LK. Immediate & sustained nutrition leads to safe early discharge after cholecystectomy. *J Am Coll Nutr* 1983;2:319.
636. Regoly M, Ihasz M. [Bile duct injuries in laparoscopic cholecystectomy. A computerized analysis of 148 lesions in 24,440 operations in 89 Hungarian institutes (publication by the Hungarian Society of Surgery)]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1996;113:
637. Reid DRK, Rogers IM, Calder JF. The cholecystokinin test: An assessment *Br J Surg* 1975;62:317-9.
638. Reiss R, Nudelman I, Gutman C, Deutsch AA. Changing trends in surgery for acute cholecystitis [see comments]. *World J Surg* 1990;14:567-70.
639. Reshetnikov EA, Denisova AL. [Clinical course of asymptomatic cholecystolithiasis]. *Khirurgiia Mosk* 1993;3-7.
640. Rhind JA, Watson L. Gall stone dyspepsia. *BMJ* 1968;1:32.
641. Rhodes M, Lennard TWJ, Farndon JR, Taylor RMR. Cholecystokinin (CCK) provocation test: long-term follow-up after cholecystectomy. *Br J Surg* 1988;75:951-3.
642. Richardson MC, Bell G, Fullarton GM. Incidence and nature of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy: an audit of 5913 cases. West of Scotland Laparoscopic Cholecystectomy Audit Group. *Br J Surg* 1996;83:1356-60.
643. Rigas B, Torosis J, McDougall CJ, Vener KJ, Spiro HM. The circadian rhythm of biliary colic [see comments]. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:409-14.
644. Roberts-Thomson IC, Toouli J. Is endoscopic sphincterotomy for disabling biliary-type pain after cholecystectomy effective? *Gastrointestinal endoscopy* 1985;31:370-3.
645. Roesel RW. Experience with mini-invasive endoscopic removal of gallstones. *Surg Endosc* 1989;3:124-5.

646. Rogy MA, Fugger R, Herbst F, Schulz F. Reoperation after cholecystectomy. The role of the cystic duct stump. *HPB Surg* 1991; 4:129-34.
647. Rolny P, Geenen JE, Hogan WJ. Post-cholecystectomy patients with "objective signs" of partial bile outflow obstruction: clinical characteristics, sphincter of Oddi manometry findings, and results of therapy. *Gastrointest Endosc* 1993; 39:778-81.
648. Roos LL, Roos NP, Sharp SM. Monitoring adverse outcomes of surgery using administrative data. *Health Care Finan Rew. Annual supplementum* 1987; 5-16.
649. Ros E, Zambon D. Postcholecystectomy symptoms. A prospective study of gallstone patients before and two years after surgery. *Gut* 1987; 28:1500-4.
650. Ross WB, Tweedie JH, Leong YP, Wyman A, Smithers BM. Intercostal blockade and pulmonary function after cholecystectomy. *Surgery* 1989; 105:166-9.
651. Rothenbuhler JM, Chevalley JP, Famos M. [Postcholecystectomy syndrome after simple cholecystectomy]. *Helv Chir Acta* 1989; 56:175-8.
652. Rothlin MA, Schlumpf R, Largiader F. Laparoscopic sonography. An alternative to routine intraoperative cholangiography? *Arch Surg* 1994; 129:694-700.
653. Rothwell JF, Lawlor P, Byrne PJ, Walsh TN, Hennessy TP. Cholecystectomy-induced gastroesophageal reflux: is it reduced by the laparoscopic approach? *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1351-4.
654. Rovina N, Bouros D, Tzanakis N, et al. Effects of laparoscopic cholecystectomy on global respiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:458-61.
655. Rozsos I, Rozsos T. The applicability of micro- and minilaparotomy in the management of obstructive cholecystitis. *Acta Chir Hung* 1994; 34:95-101.
656. Rozsos I, Rozsos T. Micro- and modern minilaparotomy cholecystectomy. *Acta Chir Hung* 1994; 34:11-6.
657. Ruppini DC, Dowling RH. Is recurrence inevitable after gallstone dissolution by bile-acid treatment? *Lancet* 1982; i:181-5.
658. Russell JC, Walsh SJ, Mattie AS, Lynch JT. Bile duct injuries, 1989-1993. A statewide experience. Connecticut Laparoscopic Cholecystectomy Registry. *Arch Surg* 1996; 131:382-8.
659. Russell WC, Ramsay AH, Fletcher DR. The effect of incisional infiltration of bupivacaine upon pain and respiratory function following open cholecystectomy [see comments]. *Aust N Z J Surg* 1993; 63:756-9.
660. Rutledge R. Can medical school-affiliated hospitals compete with private hospitals in the age of managed care? An 11-state, population-based analysis of 351,201 patients undergoing cholecystectomy [see comments]. *J Am Coll Surg* 1997; 185:207-17.
661. Saadah HA. Post-cholecystectomy biliary pain and dyspepsia (response to 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors). *J Okla State Med Assoc* 1994; 87:315-8.
662. Sackier JM, Berci G, Phillips E, Carroll B, Shapiro S, Paz Partlow M. The role of cholangiography in laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1991; 126:1021-5.
663. Sackmann M. Gallbladder stones: shockwave therapy. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992; 6:697-714.
664. Sackmann M, Niller H, Klueppelberg U, et al. Gallstone recurrence after shock-wave therapy [see comments]. *Gastroenterology* 1994; 106:225-30.
665. Sackmann M, Pauletzki J, Sauerbruch T, Holl J, Schelling G, Paumgartner G. The Munich Gallbladder Lithotripsy Study. Results of the first 5 years with 711 patients. *Ann Intern Med* 1991; 114:290-6.
666. Safatle NF, da Costa Filho J, Ciasca DV, Ribeiro AV. [Cholecystectomy using median minilaparotomy. A new method]. *Arq Gastroenterol* 1991; 28:119-23.
667. Safran DB, Sullivan BS, Leveque JE, Williams MD. Cholecystectomy following the introduction of laparoscopy: more, but for the same indication. *Am Surg* 1997; 63:506-11.
668. Safrany L, Neuhaus B, Krause S, Portocarrero G, Schott B. Endoskopische Papillotomie bei akuter, biliär bedingter Pankreatitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1980; 105:115-9.

669. Salamon V, Simunic S, Radanovic B. Percutaneous transhepatic dissolution of gallbladder stones. *Z Gastroenterol* 1992; 30:459-62.
670. Salembier MY. Présentation 'une technique de cholécystostomie par une incision minime. *Lille-Chir* 1955;10:16-22.
671. Salembier Y. Cholécystostomie par une courte incision transversale. *Press Med* 1986;15:210-1.
672. Salen G, Tint GS, Shefer S. Treatment of cholesterol gallstones with litholytic bile acids. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20:171-82.
673. Salim AS. Percutaneous aspiration, lavage and antibiotic instillation. New approach in the management of acute calculous cholecystitis. *HPB Surg* 1991; 3:167-75.
674. Saltzstein EC, Mercer LC, Peacock JB, Dougherty SH. Twenty-four hour hospitalization after cholecystectomy. *Surg Gyn Obst* 1991;173:367-70.
675. Saltzstein EC, Mercer LC, Peacock JB, Dougherty SH. Outpatient open cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174:173-5.
676. Sama C, Labate AM, Taroni F, Barbara L. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Semin Liver Dis* 1990; 10:149-58.
677. Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ, Rose FA, Burch TA. Gallbladder disease in Pima indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med* 1970;283:1358-64.
678. Sand J, Nordback I, Koskinen M, Matikainen M, Lindholm TS. Nifedipine for suspected type II sphincter of Oddi dyskinesia [see comments]. *Am J Gastroenterol* 1993;88:530-5.
679. Sarac AM, Aktan AO, Baykan N, Yegen C, Yalin R. The effect and timing of local anesthesia in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1996;6:362-6.
680. Sauerbruch T, Delius M, Holl J et al. Fragmentation of gallstones in humans by extracorporeal shock wave treatment. *Hepatology* 1985;5:977.
681. Schauer PR, Luna J, Ghiatas AA, Glen ME, Warren JM, Sirinek KR. Pulmonary function after laparoscopic cholecystectomy. *Surgery* 1993; 114:389-97.
682. Schauer PR, Page CP, Stewart RM, Schwesinger WH, Sirinek KR. The effect of laparoscopic cholecystectomy on resident training. *Am J Surg* 1994; 168:566-9.
683. Scheel V. Undersøgelser over cholelithiasis. *Ugeskr Læg* 1911;73:1757-74.
684. Scheinin B, Kellokumpu I, Lindgren L, Haglund C, Rosenberg PH. Effect of intraperitoneal bupivacaine on pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39:195-8.
685. Scher KS, Scott-Conner CEH. Complication of biliary surgery. *Am Surg* 1987;53:16-21.
686. Schirmer BD, Dix J. Cost effectiveness of laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg* 1992; 2:145-50.
687. Schlumpf R, Klotz HP, Wehrli H, Herzog U. A nation's experience in laparoscopic cholecystectomy. Prospective multicenter analysis of 3722 cases. *Surg Endosc* 1994; 8:35-41.
688. Schlumpf R, Klotz HP, Wehrli H, Herzog U. [Laparoscopic cholecystectomy in Switzerland. Critical retrospective evaluation of the first 3,722 cases. Swiss Professional Society of Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery]. *Chirurg* 1993; 64:307-13.
689. Schlup MM, Williams SM, Barbezat GO. ERCP: a review of technical competency and workload in a small unit. *Gastrointest Endosc* 1997;46:48-52.
690. Schmitz R, Rohde V, Treckmann J, Shah S. Randomized clinical trial of conventional cholecystectomy versus minicholecystectomy. *Br J Surg* 1997;84:1683-6.
691. Schoenfield LJ, Lachin JM. Chenodiol (chenodeoxycholic acid) for dissolution of gallstones: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Int Med* 1981;95:257-82.
692. Schol FP, Go PM, Gouma DJ, Kootstra G. Laparoscopic cholecystectomy in a surgical training programme. *Eur J Surg* 1996; 162:193-7.

693. Schreiber F, Steindorfer P, Pristautz H, Gurakuqi GC, Schnedl W, Trauner M. Complications and surgical interventions during 4 years of biliary extracorporeal shockwave lithotripsy. *Hepatogastroenterology* 1996; 43:1124-8.
694. Schrenk P, Woisetschlager R, Wayand WU. Laparoscopic cholecystectomy. Cause of conversions in 1,300 patients and analysis of risk factors. *Surg Endosc* 1995; 9:25-8.
695. Schroeder D, Baker P. Interpleural catheter for analgesia after cholecystectomy: the surgical perspective. *Aust N Z J Surg* 1990; 60:689-94.
696. Schweins M, Edelmann M. [Ambulatory laparoscopic cholecystectomy]. *Chirurg* 1997; 68:613-7.
697. Scott AD, Greville AC, McMillan L, Wellwood JM. Laparoscopic laser cholecystectomy: results of the technique in 210 patients. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74:237-41.
698. Scott BB. Gastroenterology in the Trent Region in 1992 and a review of changes since 1975. *Gut* 1995; 36:468-72.
699. Scott EA, Black N. Appropriateness of cholecystectomy in the United Kingdom—a consensus panel approach. *Gut* 1991; 32:1066-70.
700. Scott EA, Black N. Appropriateness of cholecystectomy: the public and private sectors compared. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74:97-101.
701. Scott NB, Mogensen T, Bigler D, Kehlet H. Comparison of the effects of continuous intrapleural vs epidural administration of 0.5% bupivacaine on pain, metabolic response and pulmonary function following cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33:535-9.
702. Scott TE, Jacoby I. Clinical decision analysis as a means of technology assessment. The effectiveness of intraoperative cholangiography. *Int J Technol Assess Health Care* 1992; 8:185-97.
703. Seenu V, Misra MC. Mini-lap cholecystectomy—an attractive alternative to conventional cholecystectomy. *Trop Gastroenterol* 1994; 15:29-31.
704. Sen M, Williamson RC. Acute cholecystitis: surgical management. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1991; 5:817-40.
705. Sequeira R, Weinbaum F, Satterfield J, Chassin J, Mock L. Credentialing physicians for new technology: the physician's learning curve must not harm the patient. *Am Surg* 1994; 60:821-3.
706. Sharma AK, Cherry R, Fielding JW. A randomised trial of selective or routine on-table cholangiography. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75:245-8.
707. Sherman S, Lehman GA. ERCP- and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis [published erratum appears in *Pancreas* 1992; 7(3):402]. *Pancreas* 1991; 6:350-67.
708. Sherman S, Ruffolo TA, Hawes RH, Lehman GA. Complications of endoscopic sphincterotomy. A prospective series with emphasis on the increased risk associated with sphincter of Oddi dysfunction and nondilated bile ducts. *Gastroenterology* 1991; 101:1068-75.
709. 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.
710. Siegel JH, Ben Zvi JS, Pullano WE. Mechanical lithotripsy of common duct stones. *Gastrointest Endosc* 1990; 36:351-6.
711. Sigman HH, Fried GM, Hinchey EJ, et al. Role of the teaching hospital in the development of a laparoscopic cholecystectomy program [see comments]. *Can J Surg* 1992; 35:49-54.
712. Sim RR, Nowicky DJ, McAlhany JC, Jr., Blouin GS, Blackhurst DW. Laparoscopic cholecystectomy in a community hospital setting. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:161-6.
713. Singh V, Kumar P, Rai HS, Singh K. Postcholecystectomy problems and the role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Br J Clin Pract* 1996; 50:183-6.
714. Singson DC, Balan A. Laparoscopic cholecystectomy: the Medical Center of Delaware experience. *Del Med J* 1992; 64:497-504.
715. Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, Pasha ZR, Sanders RC. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170:25-31.

716. Slim K, Pezet D, Stencl J, Jr., et al. Laparoscopic cholecystectomy: an original three-trocar technique. *World J Surg* 1995; 19:394-7.
717. Smith EB. Complications of laparoscopic cholecystectomy. *J Natl Med Assoc* 1992; 84:880-2.
718. Smith JF, Boysen D, Tschirhart J, Williams T. Risks and benefits of laparoscopic cholecystectomy in the community hospital setting. *J Laparoendosc Surg* 1991; 1:325-32.
719. Soehendra N, Schulz H, Nam VC, et al. ESWL and gallstone dissolution with MTBE via a naso-vesicular catheter. *Endoscopy* 1990; 22:176-9.
720. Solomon DH, Brook RH, Fink A. Indications for selected medical and surgical procedures — a literature review and ratings of appropriateness: Cholecystectomy. R-3204/3- CWF/HF/PMT/RWJ. Santa Monica: The Rand Corporation, 1986.
721. Sondenaa K, Nesvik I, Solhaug JH, Soreide O. Randomization to surgery or observation in patients with symptomatic gallbladder stone disease. The problem of evidence-based medicine in clinical practice. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:611-6.
722. Sonnenberg A, Derfus GA, Soergel KH. Lithotripsy versus cholecystectomy for management of gallstones. A decision analysis by Markov process. *Dig Dis Sci* 1991; 36:949-56.
723. Soper NJ, Dunnegan DL. Routine versus selective intra-operative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy [see comments]. *World J Surg* 1992; 16:1133-40.
724. Soper NJ, Stockmann PT, Dunnegan DL, Ashley SW. Laparoscopic cholecystectomy. The new 'gold standard'? *Arch Surg* 1992; 127:917-21.
725. Sorenson MK, Fancher S, Lang NP, Eidt JF, Broadwater JR. Abnormal gallbladder nuclear ejection fraction predicts success of cholecystectomy in patients with biliary dyskinesia. *Am J Surg* 1993; 166:672-4.
726. Sostre S, Kallou AN, Spiegler EJ, Camargo EE, Wagner HN, Jr. A noninvasive test of sphincter of Oddi dysfunction in postcholecystectomy patients: the scintigraphic score [see comments]. *J Nucl Med* 1992; 33:1216-22.
727. Soto JA, Barish MA, Ferrucci JT. Magnetic resonance imaging of the bile ducts. *Semin Roentgenol* 1997; 32:188-201.
728. Spaw AT, Reddick EJ, Olsen DO. Laparoscopic laser cholecystectomy: analysis of 500 procedures. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1:2-7.
729. Spencer JA. Laparoscopic cholecystectomy [letter]. *Can J Surg* 1992; 35:346-7.
730. Spiro HM. Diagnostic laparoscopic cholecystectomy. *Lancet* 1992; 339:167-8.
731. Spuy S van der. Endoscopic sphincterotomy in the management of gallstone pancreatitis. *Endoscopy* 1981; 13:25-6.
732. Stabenow Lohbauer U, Bozkurt T, Langer M, Lux G. [Lysis of gallstones with methyl tert-butyl ether: percutaneous transhepatic or transpapillary?]. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116:1537-42.
733. Stage JG, Hjortso NC, Dahl JB, Damgaard B, Hansen B, Kehlet H. [Minicholecystectomy]. *Ugeskr Laeger* 1991; 153:3228-31.
734. Stage JG, Rasmussen SG, Damgaard B, Kehlet H. [Percutaneous cholecystolithotripsy]. *Ugeskr Laeger* 1991; 153:3231-3.
735. Stage JG, Rasmussen SG, Hojgaard L, Kehlet H. [Percutaneous cholecystectomy in acute cholecystitis]. *Ugeskr Laeger* 1993; 155:3477-80.
736. Stahlschmidt M, Lotz GW, Moergel K, Maurer T. [Results of conventional and laparoscopic cholecystectomy]. *Z Gastroenterol* 1992; 30:713-6.
737. Stain SC, Cohen H, Tsuishoysha M, Donovan AJ. Cholelithiasis. Endoscopic sphincterotomy or common bile duct exploration [see comments]. *Ann Surg* 1991; 213:627-33.
738. Staritz M, Grosse A, Alkier R, Krzoska B, Meyer zum Buschenfelde KH. [Therapy of choledocholithiasis using extracorporeal shock wave lithotripsy and adjuvant surgical endoscopy]. *Z Gastroenterol* 1992; 30:156-61.
739. Steel RJC. The influence of surgeon case volume on outcome in site-specific cancer surgery. *Eur J Surg Onc* 1996; 22:211-3.
740. Steele RJ, Marshall K, Lang M, Doran J. Introduction of laparoscopic cholecystectomy in a large teaching hospital: independent audit of the first 3 years. *Br J Surg* 1995; 82:968-71.

741. Steenbergen W van, Pelemans W, Fevery J. Endoscopic biliary endoprosthesis in elderly patients with large bile duct stones: Long-term follow-up. *JAGS* 1992;40:57-60.
742. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Loriga P, De Bernardinis G, Negro P. Factors influencing the long term results of cholecystectomy. *Surg Gyn Obst* 1974;139:734-8.
743. Steger AC, Moore KM, Hira N. Contact laser or conventional cholecystectomy: A controlled trial. *Br J Surg* 1988;75:223-5.
744. Steinbrook RA, Freiburger D, Gosnell JL, Brooks DC. Prophylactic antiemetics for laparoscopic cholecystectomy: ondansetron versus droperidol plus metoclopramide. *Anesth Analg* 1996;83:1081-3.
745. Steiner CA, Bass EB, Talamini MA, Pitt HA, Steinberg EP. Surgical rates and operative mortality for open and laparoscopic cholecystectomy in Maryland [see comments]. *N Engl J Med* 1994;330:403-8.
746. Steinle EW, VanderMolen RL, Silbergleit A, Cohen MM. Impact of laparoscopic cholecystectomy on indications for surgical treatment of gallstones. *Surg Endosc* 1997;11:933-5.
747. Stephenson BM, Callander C, Sage M, Vellacott KD. Feasibility of 'day case' laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:249-51.
748. Stiegmann GV, Goff JS, Mansour A, Pearlman N, Reveille RM, Norton L. Precholecystectomy endoscopic cholangiography and stone removal is not superior to cholecystectomy, cholangiography, and common duct exploration. *Am J Surg* 1992;163:227-30.
749. Stiff G, Rhodes M, Kelly A, Telford K, Armstrong CP, Rees BI. Long-term pain: Less common after laparoscopic than open cholecystectomy. *Br J Surg* 1994;81:1368-70.
750. Stirnemann H, Aebersold P, Bader M, Biaggi J, Büchler U, Nussberger P, Wyler A. Was bestimmt die prognose nach Cholezystektomie: Anamnese, Operationsbefunde, postoperative Komplikationen? *Schweiz med Wschr* 1983;113:448-53.
751. Stock SE, Carlson GL, Lavelle MI, Lendrum R, Venables CW. Treatment of common bile duct stones using mono-octanoic. *Br J Surg* 1992;79:653-4.
752. Stoker ME, Vose J, O'Mara P, Maini BS. Laparoscopic cholecystectomy. A clinical and financial analysis of 280 operations. *Arch Surg* 1992;127:589-95.
753. Stokes KR, Clouse ME. Biliary duct stones: percutaneous transhepatic removal. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990;13:240-4.
754. Stolzel U, Koszka C, Wolfer B, Kleine U, Pommerien W, Riecken EO. Relief of heterogeneous symptoms after successful gall bladder stone lithotripsy and complete stone disappearance. *Gut* 1994;35:819-21.
755. Stone HH, Fabian TC, Dunlop WE. Gallstone pancreatitis. Biliary tract pathology in relation to time of operation. *Ann Surg* 1981;194:305-12.
756. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy [see comments]. *J Am Coll Surg* 1995;180:101-25.
757. Stromskag KE, Minor BG, Lindeberg A. Comparison of 40 milliliters of 0.25% intrapleural bupivacaine with epinephrine with 20 milliliters of 0.5% intrapleural bupivacaine with epinephrine after cholecystectomy. *Anesth Analg* 1991;73:397-400.
758. Suarez CA, Blandford JM, Suarez EM, Ocariz Monzon HB, Suarez DL. Limited incision cholecystectomy. *J Fla Med Assoc* 1992;79:459-63.
759. Suc B, Fontes Dislaire I, Fourtanier G, Escat J. [3606 cholecystectomies under celioscopy. The Register of the French Society of Digestive Surgery]. *Ann Chir* 1992;46:219-26.
760. Sugerman 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;169:91-6.
761. Suits GS, Wills JT, Long III JM. More evidence for selective use of intraoperative cholangiography. *J South Car Med Ass* 1987;83:477-80.

762. Szem JW,Hydo L,Barie PS.A double-blinded evaluation of intraperitoneal bupivacaine vs saline for the reduction of postoperative pain and nausea after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1996; 10:44-8.
763. Tanaka M,Ikeda S,Yoshimoto H,Matsumoto S.The long-term fate of gallbladder after endoscopic sphincterotomy. Complete follow-up study of 122 patients. *Am J Surg* 1987;154:505-9.
764. 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 [see comments]. *Lancet* 1996; 347:926-9.
765. Targarona EM,Balagué C,Cifuentes A,Martínez J,Trías M.The spilled stone. A potential danger after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995;9:768-73.
766. Tate JJ,Lau WY,Leung KL, Li AK. Laparoscopic versus mini-incision cholecystectomy [letter;comment]. *Lancet* 1993; 341:1214-5.
767. Taylor E, Gaw F,Kennedy C. Outpatient laparoscopic cholecystectomy feasibility. *J Laparoendosc Surg* 1996;6:73-7.
768. Taylor OM, Sedman PC, Jones BM, Royston CM, Arulampalam T, Wellwood J. Laparoscopic cholecystectomy without operative cholangiogram: 2038 cases over a 5-year period in two district general hospitals. *Ann R Coll Surg Engl* 1997; 79:376-80.
769. Taylor TV, Armstrong CP, Rimmer S, Lucas SB, Jeacock J, Gunn AA. Prediction of choledocholithiasis using a pocket microcomputer. *Br J Surg* 1988;75:138-40.
770. Teilum D. Prevalence of gallstones at autopsy at the Institutes of Forensic Medicine in Aarhus and Copenhagen, Denmark, in 1944-1985. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:401-4.
771. Teilum D, Olsen B. The prevalence of gallstones in autopsies from a Danish urban area. Frederiksberg, 1959-85. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:813-6.
772. Teilum D, Olsen B. Cholecystectomy rate in autopsies from a Danish urban area. Frederiksberg 1914-1987. *Acta Chir Scand* 1989; 155:273-5.
773. Teplick SK, Brandon JC, Wolferth CC, Amron G, Gambescia R, Zitomer N. Percutaneous interventional gallbladder procedures: personal experience and literature review. *Gastrointest Radiol* 1990; 15:133-6.
774. Thanh LN, Houry S, Huguier M. Cholécyctomie par laparoscopie. Complications vasculaires et biliaires. *Ann Chir* 1997;51:237-42.
775. Thijs C, Knipschild P, Leffers P. Does alcohol protect against the formation of gallstones? A demonstration of protopathic bias. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:941-6.
776. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: The national cooperative gallstone study. *Ann Int Med* 1984;101:171-5.
777. Thistle JL. Direct contact dissolution of gallstones. *Sem Liv Dis* 1987;7:311-6.
778. Thistle JL, May GR, Bender CE, et al. Dissolution of cholesterol gallbladder stones by methyl tert-butyl ether administered by percutaneous transhepatic catheter. *N Engl J Med* 1989; 320:633-9.
779. Thorn SE, Wattwil M, Naslund I. Postoperative epidural morphine, but not epidural bupivacaine, delays gastric emptying on the first day after cholecystectomy. *Reg Anesth* 1992; 17:91-4.
780. Thornell E, Jahnsson R, Svanvik J. Indomethacin reduces raised intraluminal gallbladder pressure in acute cholecystitis. *Acta Chir Scand* 1985;151:261-5.
781. 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; 157:127-30.
782. Thune A, Appelgren L, Haglind E. Prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. A prospective randomized study of metoclopramide and transdermal hyoscine. *Eur J Surg* 1995; 161:265-8.
783. Toth C. Percutaneous cholecysto-lithotripsy. *Acta Chir Hung* 1991;32:69-75.
784. Trautwein EA. [Dietetic influences on the formation and prevention of cholesterol gallstones]. *Z Ernährungswiss* 1994; 33:2-15.

785. Treen DC, Jr., Downes TW, 3d, Hayes DH, McKinnon WM. Outpatient cholecystectomy simulated in an inpatient population. *Am Surg* 1991;57:39-45.
786. Tritapepe R, Piro D. Mono-octanoic and methyl tert-butyl ether mixture for bile duct stones. *Panminerva Med* 1993; 35:22-7.
787. Troidl H, Spangenberg W, Langen R, et al. Laparoscopic cholecystectomy: technical performance, safety and patient's benefit. *Endoscopy* 1992;24:252-61.
788. Troidl H, Spangenberg W, Dietrich A, Neugebauer E. [Laparoscopic cholecystectomy. Initial experiences and results in 300 operations: a prospective follow-up study]. *Chirurg* 1991;62:257-65.
789. Trondsen E, Reiertsen O, Andersen OK, Kjaersgaard P. Laparoscopic and open cholecystectomy. A prospective, randomized study. *Eur J Surg* 1993;159:217-21.
790. Trondsen E, Ruud TE, Nilsen BH, et al. Complications during the introduction of laparoscopic cholecystectomy in Norway. A prospective multicentre study in seven hospitals. *Eur J Surg* 1994;160:145-51.
791. Truendsell ED. The frequency and future of gallstones believed to be quiescent or symptomless. *Ann Surg* 1944;119:232-45.
792. Tsimoyiannis EC, Antoniou NC, Tsaboulas C, Papanikolaou N. Cholelithiasis during pregnancy and lactation. Prospective study. *Eur J Surg* 1994;160:627-31.
793. Tyagi NS, Meredith MC, Lumb JC, et al. A new minimally invasive technique for cholecystectomy. Subxiphoid "minimal stress triangle": microceliotomy [see comments]. *Ann Surg* 1994;220:617-25.
794. Uchiyama K, Tanimura H, Ishimoto K, Murakami K, Nakai T, Yamazaki S. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for biliary stones: a nationwide survey in Japan. *Nippon Geka Hokan* 1994;63:199-207.
795. Ulrich RS. View through a window may influence recovery from surgery. *Science* 1984;224:420-1.
796. Unger SW, Nguyen N, Edelman DS, Unger HM. Laparoscopic approach to acute cholecystitis: a four year retrospective review. *Int Surg* 1994;79:209-12.
797. Ure BM, Troidl H, Spangenberg W, et al. Long-term results after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1995;82:267-70.
798. Ure BM, Troidl H, Spangenberg W, et al. Preincisional local anesthesia with bupivacaine and pain after laparoscopic cholecystectomy. A double-blind randomized clinical trial. *Surg Endosc* 1993;7:482-8.
799. VadeBoncouer TR, Riegler FX, Gautt RS, Weinberg GL. A randomized, double-blind comparison of the effects of interpleural bupivacaine and saline on morphine requirements and pulmonary function after cholecystectomy. *Anesthesiology* 1989; 71:339-43.
800. Vaira D, D'Anna L, Ainley C, et al. Endoscopic sphincterotomy in 1000 consecutive patients [see comments]. *Lancet* 1989; 2:431-4.
801. Valberg LS, Jabbari M, Kerr JW, Curtis AC, Ramchaud S, Prentice RSA. Biliary pain in young women in the absence of gallstones. *Gastroenterology* 1970;60:1020-6.
802. Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F, Cruz F. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium [see comments]. *Hepatology* 1993;17:1-4.
803. Vanek VW, Bourguet CC. The cost of laparoscopic versus open cholecystectomy in a community hospital. *Surg Endosc* 1995; 9:314-23.
804. vanSonnenberg E, D'Agostino HB, Goodacre BW, Sanchez RB, Casola G. Percutaneous gallbladder puncture and cholecystostomy: results, complications, and caveats for safety. *Radiology* 1992;183:167-70.
805. Vayda E, Mindell WR, Mueller CB. Use of hypothetical cases to investigate indications for surgery. *Can J Surg* 1981;24:19-21.
806. Villanova N, Bazzoli F, Taroni F, et al. Gallstone recurrence after successful oral bile acid treatment. A 12-year follow-up study and evaluation of long-term postdissolution treatment [see comments]. *Gastroenterology* 1989;97:726-31.
807. Vincent Hamelin E, Pallares AC, Felipe JA, et al. National survey on laparoscopic cholecystectomy in Spain. Results of a multiinstitutional study conducted by the Committee for Endoscopic Surgery (Asociacion Espanola de Cirujanos). *Surg Endosc* 1994;8:770-6.

808. Visset J, Hamy A, Likholatnikov D, Lerat F, Jurczak F, Paineau J. [Echo-guided percutaneous cholecystostomy in the treatment of acute cholecystitis. Apropos of 41 cases]. *Chirurgie* 1994; 120:61-5.
809. Vogel J, Orth K, Buchler M, Beger HG. [Surgical therapy of acute cholecystitis--advantages of early operation]. *Z Gastroenterol* 1992; 30:463-8.
810. Voitek AJ. Establishing outpatient cholecystectomy as a hospital routine [see comments]. *Can J Surg* 1997; 40:284-8.
811. Voitek AJ. Routine outpatient laparoscopic cholecystectomy [see comments]. *Can J Surg* 1995; 38:262-5.
812. Voyles CR, Petro AB, Meena AL, Haick AJ, Koury AM. A practical approach to laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1991; 161:365-70.
813. Waldmeier V, Shope B. Open cholecystectomy: a same-day surgical experience. *Today's OR Nurse* 1992; 14:23-8.
814. Walker JW. The removal of gallstones by ether solution. *Lancet* 1891; 1:874-5.
815. Warren BL, Marais AW. Elective cholecystectomy via a 5 cm subcostal incision. *S Afr Med J* 1992; 82:349-50.
816. Warwick DJ, Thompson MH. Six hundred patients with gallstones. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74:218-21.
817. Wastell C. Laparoscopic cholecystectomy. Better for patients and health service. *BMJ* 1991; 302:303-4.
818. Watkins JL, Etzkorn KP, Wiley TE, DeGuzman L, Harig JM. Assessment of technical competence during ERCP training. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:411-5.
819. Watson A, Better N, Kalfv V, Nottle P, Scelwyn M, Kelly MJ. Cholecystokinin (CCK)-HIDA scintigraphy in patients with suspected gall-bladder dysfunction [see comments]. *Australas Radiol* 1994; 38:30-3.
820. Watson RGP, Love AHG. Intra gastric bile acid concentrations are unrelated to symptoms of flatulent dyspepsia in patients with and without gallbladder disease and postcholecystectomy. *Gut* 1987; 28:131-6.
821. Wayand W, Rieger R, Woisetschlager W. [Laparoscopic surgery--the revolution in gallstone treatment]. *Acta Med Austriaca* 1992; 19:41-4.
822. Wayand WU, Gitter T, Woisetschlager R. Laparoscopic cholecystectomy: the Austrian experience. *J R Coll Surg Edinb* 1993; 38:152-3.
823. Weber A, Muñoz J, Garteiz D, Cueto J. Use of subdiaphragmatic bupivacaine installation to control postoperative pain after laparoscopic surgery. *Surg Lap Endosc* 1997; 7:6-8.
824. Wegge C, Kjærgaard J. Evaluation of symptoms and signs of gallstone disease in patients admitted with upper abdominal pain. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:933-6.
825. Wehrmann T, Marek S, Hanisch E, Lembcke B, Caspary WF. Causes and management of recurrent biliary pain after successful nonoperative gallstone treatment. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:132-8.
826. Wehrmann T, Wiemer K, Lembcke B, Caspary WF, Jung M. Do patients with sphincter of Oddi dysfunction benefit from endoscopic sphincterotomy? A 5-year prospective trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:251-6.
827. 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; 98:115-7.
828. Weinstein MC, Coley CM, Richter JM. Medical management of gallstones: a cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 1990; 5:277-84.
829. Weitemeyer R. The treatment of ampullary stenosis by endoscopic sphincterotomy (EST). *Am J Surg* 1994; 167:493-6.
830. Welbourn CR, Beckly DE, Eyre Brook IA. Endoscopic sphincterotomy without cholecystectomy for gall stone pancreatitis. *Gut* 1995; 37:119-20.
831. Wenckert A, Robertson B. The natural course of gallstone disease. Eleven-year review of 781 nonoperated cases. *Gastroenterology* 1966; 50:376-81.
832. Wendtland Born A, Wiewrodt B, Bender SW, Weitzel D. [Prevalence of gallstones in the neonatal period]. *Ultraschall Med* 1997; 18:80-3.

833. Wenk H, Thomas S, Schmeller N, Lange V, Schildberg FW. Percutaneous transhepatic cholecysto-lithotripsy (PTCL). *Endoscopy* 1989;21:221-2.
834. Wennberg J, Gittelsohn A. Small area variations in health care delivery. *Science* 1973;182:1102-8.
835. Wenner J, Graffner H, Lindell G. [Laparoscopic cholecystectomy. Cost-effective gallstone surgery] Laparoskopisk kolecystektomi. Kostnadseffektiv gallstenskirurgi. *Lakartidningen* 1995;92:763-5.
836. Westlake PJ, Hershfield NB, Kelly JK, et al. Chronic right upper quadrant pain without gallstones: does HIDA scan predict outcome after cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 1990;85:986-90.
837. Wherry DC, Marohn MR, Malanoski MP, Hetz SP, Rich NM. An external audit of laparoscopic cholecystectomy in the steady state performed in medical treatment facilities of the Department of Defense. *Ann Surg* 1996;224:145-54.
838. Wherry DC, Rob CG, Marohn MR, Rich NM. An external audit of laparoscopic cholecystectomy performed in medical treatment facilities of the department of Defense. *Ann Surg* 1994;220:626-34.
839. Wieden TE, Gerberding J, Weiser HF. [Laparoscopic cholecystectomy--benefit or risk?]. *Leber Magen Darm* 1992;22:22-6.
840. Wilbur RS, Bolt RJ. Incidence of gall bladder disease in "normal" men. *Gastroenterology* 1959;36:251-5.
841. Williams HJ, Bender CE, leRoy AJ. Dissolution of cholesterol gallstones using Methyl Tert-Butyl Ether. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990;13:272-7.
842. Willekes CL, Widmann WD. Empyema from lost gallstones: a thoracic complication of laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg* 1996;6:123-6.
843. Wilson MS, Tweedle DE, Martin DF. Common bile duct diameter and complications of endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg* 1992;79:1346-7.
844. Wilson P, Jamieson JR, Hinder RA, et al. Pathologic duodenogastric reflux associated with persistence of symptoms after cholecystectomy. *Surgery* 1995;117:421-8.
845. Wilson PG, Ogunbiyi O, Neoptolemos JP. The timing of endoscopic sphincterotomy in gallstone acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:137-44.
846. Wilson RG, Macintyre IM. Symptomatic outcome after laparoscopic cholecystectomy [see comments]. *Br J Surg* 1993;80:439-41.
847. Wilson YG, Rhodes M, Ahmed R, Daugherty M, Cawthorn SJ, Armstrong CP. Intramuscular diclofenac sodium for postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: a randomised, controlled trial. *Surg Laparosc Endosc* 1994;4:340-4.
848. Windsor JA, Vokes DE. Early laparoscopic biliary injury: experience in New Zealand. *Br J Surg* 1994;81:1208-11.
849. Windsor JA, Vokes DE. Early experience with minimally invasive surgery: a New Zealand audit. *Aust N Z J Surg* 1994;64:81-7.
850. Winkler E, Kaplan O, Gutman M, Skornick Y, Rozin RR. Role of cholecystostomy in the management of critically ill patients suffering from acute cholecystitis [see comments]. *Br J Surg* 1989;76:693-5.
851. Wojtun S, Gil J, Gietka W, Gil M. Endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: a prospective single-center study on the short-term and long-term treatment results in 483 patients. *Endoscopy* 1997;29:258-65.
852. Wolfe BM, Gardiner BN, Leary BF, Frey CF. Endoscopic cholecystectomy. An analysis of complications. *Arch Surg* 1991;126:1192-6.
853. Wollesen JM. Efterundersøgelse af 193 medicinsk behandlede galdestenspatienter. *Ugeskr Læg* 1945;107:149-53.
854. Wolpers C. Veränderungen an "stillen" gallenblasensteinen. *DMW* 1986;111:1186-91.
855. Yamashita Y, Kurohiji T, Kakegawa T. Evaluation of two training programs for laparoscopic cholecystectomy: incidence of major complications. *World J Surg* 1994;18:279-85.
856. Yap L, Wycherley AG, Morphet AD, Toouli J. Acalculous biliary pain: cholecystectomy alleviates symptoms in patients with abnormal cholescintigraphy [see comments]. *Gastroenterology* 1991;101:786-93.
857. Yip A, Lam KH. An evaluation of routine operative cholangiography. *Aust N Z J Surg* 1988;58:391-5.

858. Yoshida T, Kobayashi E, Suminaga Y, et al. Hormone-cytokine response. Pneumoperitoneum vs abdominal wall-lifting in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1997; 11:907-10.
859. Yuan C-Y, Yuan C-C, Yuan T-K, Wei T-C, Obata H, Hanyu F, Takasaki K, Kobayashi S. Epidemiological survey of biliary disease in southern Taiwan – an ultrasonic study of 3004 asymptomatic subject from a general population. *J Tokyo Wom Med Coll* 1987;57:807-12.
860. Zech ER, Simmons LB, Kendrick RR, Soballe PW, Olcese JAM, Goff II WB, Lawrence DP, deWeese RA. Cholecystokinin enhanced hepatobiliary scanning with ejection fraction calculation as an indicator of disease of the gallbladder. *Surg Gyn Obst* 1991;172:21-4.
861. Zhao Y, Zhang R, Hu Y, Li R, Liang L, Gang Y. [An epidemiological survey of gallstones with gray-scale ultrasound]. *Hua Hsi I Ko Ta Hsueh Hsueh Pao* 1990; 21:217-20.
862. Zisman A, Gold Deutch R, Zisman E, et al. Is male gender a risk factor for conversion of laparoscopic into open cholecystectomy? *Surg Endosc* 1996; 10:892-4.
863. Zoubek V. [Incidence of cholelithiasis in a population 20-59 years of age]. *Cas Lek Cesk* 1992; 131:268-70.
864. Äärmaa M, Mäkelä P. The cystic duct stump and the postcholecystectomy syndrome. *Ann Chir Gynaecol* 1981;70:297-303.
865. Schwesinger WH, Page CP, Sirinek KR, Levine BA, Aust B. Biliary pancreatitis. Operative outcome with a selective approach. *Arch Surg* 1991;126:836-40.
866. de Waele B, Peterson T, Smekens L, Willems G. Common bile duct stones in acute biliary pancreatitis: An endoscopic study. *Surg Lap Endosc* 1997;7:248-50.
867. Sohi HS, Heipel J, Inman KJ, Chinnick B, Cunningham DG, Holliday RL, Girotti MJ. Preoperative transdermal scopolamine does not reduce the level of nausea and frequency of vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *CJS* 1994;37:307-18.
868. Orth K, Haas S, Oettinger W, Beger HG. Da risiko der elektiven Cholezystektomie. *Z Gastroenterol* 1990;28:616-20.
869. Reddick EJ, Olsen DO. Laparoscopic laser cholecystectomy. *Surg Endosc* 1989;3:131-133.
870. O'Dwyer PJ, Murphy JJ, O'Higgins NJ. Cholecystectomy through a 5 cm subcostal incision. *Br J Surg* 1990;77:1189-90.
871. Kumar N, Annudath KB, Shukla HS, Singh A, Kumar K. Postoperative intravenous drip infusion is not required after minilaparotomy cholecystectomy. *HPB Surgery* 1997;10:279-81.

Bilag 2.

Landspatientregisteret

UDTRÆK FRA LANDSPATIENTREGISTERET

Data fra Landspatientregisteret benyttes til at få et overblik over udviklingen i behandling af galdevejssygdomme i Danmark. For samtlige indlæggelser i perioden 1978-95, hvor der forekommer en eller flere behandlingskoder for ingreb på galdevejene, udtrækkes oplysninger om: indlæggelsesdato, udskrivningsdato, udskrivningsdiagnoser, behandlinger, indlæggelsesmåde (akut, elektivt), indlæggelsessygehus- og afdeling, alder, køn samt bopælskommune. Behandlingerne er klassificeret efter Sundhedsstyrelsens operations- og behandlingsklassifikation (1. udgave i perioden 1978-80; 2. udgave i perioden 1981-88; og 3. udgave i perioden 1989-95), og diagnoserne er klassificeret efter den internationale sygdomsklassifikation (ICD-8 i perioden 1978-93 og ICD-10 i perioden 1994-95). ICD-9 blev aldrig benyttet i Danmark.

Der blev dannet et grundmateriale (fig 1), som omfatter alle indlæggelser indeholdende behandlingskoder eller koder for diagnostisk invasive undersøgelser, som kan relateres til galdevejene, eksklusive diagnosekoder for malign sygdom i lever, bugspytkirtel og galdeveje.

FIGUR 1

Grundmaterialet

Behandlingskoder eller koder for diagnostiske invasive procedurer relateret til galdeveje:	
1978-80:	4732-4814; 4829; 9105
1981-88:	4732-4829; 9105
1989-95:	47320-48291; 91050-91059
Eksklusive diagnosekoder for malign sygdom i lever, bugspytkirtel eller galdeveje:	
1978-93:	155.00 – 157.99; 197.79; 197.89; 230.50 – 230.69
1994-95:	C22.0 – C25.9; C78.7; D01.5; D37.6

I alt blev der identificeret 111.769 indlæggelser, hvoraf 11.397 var registreret med en af de i figur 1 nævnte maligne diagnosekoder. Grunden til at ekskludere de pågældende diagnosegrupper er, at disse patienters behandling i langt hovedparten af tilfældene vil være rettet mod den maligne sygdom og ikke mod eventuelle galdesten.

Yderligere 475 indlæggelser blev udelukket, da patienterne var fra Færøerne, Grønland eller udlandet, og endelig blev 94 indlæggelser udelukket på grund af oplagte registerfejl. Disse drejede sig overvejende om indlæggelser på medicinske eller anæstesiologiske afdelinger i forlængelse af indlæggelse på en kirurgisk afdeling, hvor samme behandlingskode forekom eller genindlæggelser på kirurgiske afdelinger, hvor en kollecystektomi bliver gentaget. Tilbage var 99.803 indlæggelser fordelt på 87.007 patienter.

Klassificering af indlæggelser

Baseret på behandlingskoderne kunne hver indlæggelse placeres i en af nedenstående kategorier. I definitionen af kategorierne angives behandlingskoderne for hver af de tre tidsperioder. I mange tilfælde er de næsten identiske, men som regel sker der en udvidelse med flere behandlingskoder. Overordnet kan der foretages en opdeling i diagnostisk ERCP og invasive procedurer (fig 2), hvor diagnostisk ERCP omfatter behandlingskoderne 9105 og 91050-91059 med i alt 17.548 indlæggelser, mens de invasive procedurer omfatter de resterende 82.255 indlæggelser.

FIGUR 2

Alle invasive procedurer

1978-80:	4732-4814; 4829
1981-88:	4732-4829
1989-95:	47320-48291

De invasive procedurer kan opdeles i en række karakteristiske behandlinger (fig 3-14).

FIGUR 3

Simpel kollecystektomi

Delmaterialet omfatter indlæggelser, hvor patienten har fået fjernet galdeblæren uden samtidig eksploration af koledochus eller biliodigistiv anastomose.

Behandlingskoder:	
1978-80:	4736, 4742
1981-88:	4736, 4742
1989-95:	47360, 47365, 47420
Uden samtidig forekomst af følgende behandlingskoder:	
1978-80:	4756; 4758; 4760; 4764-4798; 4808-4809; 4829
1981-88:	4756; 4758; 4760; 4764-4798; 4806-4809; (4827 & 9105); 4829
1989-95:	47560; 47580; 47600; 47640-47980; 48051-48090; (48270 & 91050-9); 48271-48275; 48290-48291

FIGUR 4

Kolecystektomi med endoskopisk koledochuseksploration

Delmaterialet omfatter indlæggelser, hvor patienten har fået fjernet galdeblæren, og hvor der under samme indlæggelse bliver foretaget et endoskopisk indgreb på galdegangen. Der foretages ikke indgreb på tarm i form af åben sphincterotomi eller biliogigistiv anastomose.

Behandlingskoder:	
1978-80:	4736
1981-88:	4736
1989-95:	47360 og 47365
samt (både og) mindst én af følgende behandlingskoder:	
1978-80:	(4786 & 9105); 4787
1981-88:	(4786 & 9105); 4787; 4809; (4827 & 9105)
1989-95:	47702; 47711; (47860 & 91050); 47870; 47961; (48270 & 91050-9); 48051; 48052; 48090; 48095; 48271; 48291
Uden samtidig forekomst af følgende behandlingskoder:	
1978-80:	4776, 4794, 4796, 4798
1981-88:	4776, 4785, 4791, 4794, 4796, 4798
1989-95:	47760, 47801, 47850, 47910, 47940, 47960, 47980

FIGUR 5

Kolecystektomi med åben koledochuseksploration

Delmaterialet omfatter indlæggelser, hvor patienten har fået fjernet galdeblæren, og hvor der under samme indlæggelse bliver foretaget et åbent indgreb på koledochus. Der foretages ikke indgreb på tarm i form af åben sphincterotomi eller biliogigistiv anastomose.

Behandlingskoder:	
1978-80:	4736
1981-88:	4736
1989-95:	47360 og 47365
samt (både og) mindst én af følgende behandlingskoder:	
1978-80:	4764, 4766, 4768, 4769, 4774, 4778, 4780, 4790, 4792, 4808
1981-88:	4764, 4766, 4768, 4769, 4774, 4778, 4780, 4790, 4792, 4808
1989-95:	47640, 47660, 47680, 47690, 47740, 47780, 47800, 47809, 47900, 47920, 48080
Uden samtidig forekomst af følgende behandlingskoder:	
1978-80:	4776, (4786 & 9105), 4794, 4796, 4798
1981-88:	4776, 4785, (4786 & 9105), 4791, 4794, 4796, 4798
1989-95:	47760, 47801, 47850, (47860 & 91050-9), 47910, 47940, 47960, 47980

FIGUR 6.**Kolecystektomi med åben biliodigativ anastomose**

Delmaterialet omfatter indlæggelser, hvor patienten har fået fjernet galdeblæren, og hvor der under samme indlæggelse bliver foretaget en åben biliodigativ anastomose.

Behandlingskoder:

1978-80: 4736

1981-88: 4736

1989-95: 47360 og 47365

samt (både og) mindst én af følgende behandlingskoder:

1978-80: 4776, 4794, 4796, 4798

1981-88: 4776, 4785, 4791, 4794, 4796, 4798

1989-95: 47760, 47801, 47850, 47910, 47940, 47960, 47980

Der er ingen eksklusionbehandlingskoder.

FIGUR 7.**Endoskopisk koledochuseksploration uden samtidig kolecystektomi**

Delmaterialet omfatter indlæggelser, hvor patienten har fået foretaget endoskopisk indgreb på galdevejene. Under samme indlæggelse foretages hverken kolecystektomi eller indgreb på tarm i form af åben sphincterotomi eller biliodigativ anastomose.

Behandlingskoder:

1978-80: (4786 & 9105), 4787

1981-88: (4786 & 9105), 4787, 4809, (4827 & 9105)

1989-95: 47702, 47711, (47860 & 91050-9), 47870, 47961, (48270 & 91050-9), 48051, 48052, 48090, 48095, 48271, 48291

Uden samtidig forekomst af følgende behandlingskoder:

1978-80: 4736, 4756, 4758, 4760, 4776, 4794, 4796, 4798/

1981-88: 4736, 4756, 4758, 4760, 4776, 4785, 4791, 4794, 4796, 4798/

1989-95: 47360, 47365, 47560, 47580, 47600, 47760, 47801, 47850, 47910, 47940, 47960, 47980

FIGUR 8**Åben koledochuseksploration uden samtidig kolecystektomi**

Delmaterialet omfatter indlæggelser, hvor patienten har fået foretaget et åbent indgreb på galdegangen. Under samme indlæggelse foretages hverken kolecystektomi eller indgreb på tarm i form af åben sphincterotomi eller biliodigativ anastomose.

Behandlingskoder:

1978-80: 4764, 4766, 4768, 4774, 4778, 4780, 4790, 4792, 4808

1981-88: 4764, 4766, 4768, 4769, 4774, 4778, 4780, 4790, 4792, 4808

1989-95: 47640, 47660, 47680, 47690, 47740, 47780, 47800, 47809, 47900, 47920, 48080

Uden samtidig forekomst af følgende behandlingskoder:

1978-80: 4736, 4756, 4758, 4760, 4776, (4786 & 9105), 4794, 4796, 4798

1981-88: 4736, 4756, 4758, 4760, 4776, 4785, (4786 & 9105), 4791, 4794, 4796, 4798

1989-95: 47360, 47365, 47560, 47580, 47600, 47760, 47801, 47850, (47860 & 91050-9), 47910, 47940, 47960, 47980

FIGUR 9

Åben biliodigistiv anastomose uden samtidigolecystektomi

Delmaterialet omfatter indlæggelser, hvor patienten får foretaget åben biliodigistiv anastomose, uden der under samme indlæggelse foretagesolecystektomi.

Behandlingskoder:

1978-80:	4756, 4758, 4760, 4776, 4794, 4796, 4798
1981-88:	4756, 4758, 4760, 4776, 4785, 4791, 4794, 4796, 4798
1989-95:	47560, 47580, 47600, 47760, 47801, 47850, 47910, 47940, 47960, 47980

Uden samtidig forekomst af følgende behandlingskoder

1978-80:	4736
1981-88:	4736
1989-95:	47360 og 47365

FIGUR 10

Endoskopisk biliodigistiv anastomose

Delmaterialet omfatter indlæggelser, hvor patienten får foretaget en biliodigistiv anastomose endoskopisk (olecystogastrostomi ellerolecystoduodenotomi) uden samtidig eksploration af koledochus eller åben biliodigistiv anastomose.

Behandlingskoder:

1989-95:	47561, 47581
----------	--------------

Uden samtidig forekomst af følgende behandlingskoder:

1989-95:	47360, 47365, 47420, 47560, 47580, 47600-48090; 48270-48275; 48290-48291
----------	--

FIGUR 11

Endoskopisk tubulering af choledochus (uden invasive procedurer)

Delmaterialet omfatter indlæggelser, hvor patienten får foretaget en endoskopisk tubulering af galdevejene uden andre former for invasive indgreb.

Behandlingskoder:

1978-80:	4804
1981-88:	4804
1989-95:	48039, 48040

Uden samtidig forekomst af følgende behandlingskoder:

1978-80:	4732 – 4803; 4806 – 4829
1981-88:	4732 – 4803; 4806 – 4829
1989-95:	47320 – 48030; 48051 – 48291

FIGUR 12**Eksploration af galdeblæren**

Delmaterialet omfatter indlæggelser, hvor patienten får åbnet galdeblæren, uden at der findes sten. Galdeblæren fjernes ikke, og der foretages ikke eksploration af koledochus eller biliogigistiv anastomose.

Behandlingskoder:

1978-80:	4732, 4734
----------	------------

1981-88:	4732, 4734
----------	------------

1989-95:	47320, 47340
----------	--------------

Uden samtidig forekomst af følgende behandlingskoder:

1978-80:	4736 – 4798; 4808; 4829
----------	-------------------------

1981-88:	4736 – 4798; 4806 – 4809; (4827 & 9105); 4829
----------	---

1989-95:	47360-47980; 48051 – 48090; (48270 & 91050-9); 48271- 48275; 48290 – 48291
----------	--

FIGUR 13**Kolecystolithotomi**

Delmaterialet omfatter indlæggelser, hvor patienten har fået fjernet sten i galdeblæren. Galdeblæren fjernes ikke, og der foretages ikke eksploration af koledochus eller biliogigistiv anastomose.

Behandlingskoder:

1978-80:	4738
----------	------

1981-88:	4738
----------	------

1989-95:	47380
----------	-------

Uden samtidig forekomst af følgende behandlingskoder:

1978-80:	4736; 4742 – 4798; 4808; 4829
----------	-------------------------------

1981-88:	4736; 4742 – 4798; 4806 – 4809; (4827 & 9105); 4829
----------	---

1989-95:	47360; 47365; 47420 – 47980; 48051 – 48090; (48270 & 91050-9); 48271- 48275; 48290 – 48291
----------	--

FIGUR 14**Percutan cholangiografi (som eneste procedure)**

Delmaterialet omfatter indlæggelser, hvor patienten får foretaget en percutan cholangiografi uden andre former for invasive indgreb.

Behandlingskoder:

1978-80:	4803, 4810
----------	------------

1981-88:	4803, 4810
----------	------------

1989-95:	48030, 48100
----------	--------------

Uden samtidig forekomst af følgende behandlingskoder:

1978-80:	4732 – 4798; 4808; 4814 – 4829
----------	--------------------------------

1981-88:	4732 – 4798; 4808; 4809; 4814 – 4829
----------	--------------------------------------

1989-95:	47320 – 47980; 48051 – 48090; 48140 – 48291
----------	---

I tabel 1 ses fordelingen af indlæggelser på de forskellige kategorier.

TABEL 1

Fordeling af 99.803 indlæggelser i perioden 1978-95

Procedure	Antal	% ^a (N=99.803)	% ^a (N=82.255)
<i>Kolecystektomi</i>		<i>66,9</i>	<i>81,2</i>
som eneste procedure	55.021	55,1	66,9
med endoskopisk galdegangsbehandling	565	0,6	0,7
med åben galdegangsbehandling	9.248	9,3	11,2
med åben og endoskopisk galdegangsbehandling	335	0,3	0,4
med biliodigativ anastomose	1.597	1,6	1,9
<i>Galdegangsbehandling uden samtidig kolecystektomi</i>		<i>13,0</i>	<i>15,7</i>
Endoskopisk galdegangsbehandling eller tubulering	10.160	10,1	12,4
Åben galdegangsbehandling	1.130	1,1	1,4
Både endoskopisk og åben galdegangsbehandling	124	0,1	0,2
Biliodigativ anastomose	1.518	1,5	1,8
<i>Andet</i>			
Diagnostisk ERCP	17.548	17,6	
Eksploration af galdeblæren og kolecystolithotomi	1.303	1,3	1,6
Percutan tubulering	432	0,4	0,5
Uklassificerbare eller sjældne indgreb	822	0,8	1,0
I alt	99.803		

a: I første kolonne er procentsatsen beregnet ud fra samtlige indlæggelser, mens den i anden søjle kun er beregnet ud fra de indlæggelser, hvor der foretages invasive indgreb (dvs. eksklusiv ERCP).

Flere indlæggelser for den enkelte patient samles til behandlingsforløb, hvis der er mindre end et år mellem indlæggelserne. I denne proces bliver følgende indexindlæggelser slået sammen:

- ❖- "Kolecystektomi med både åben og endoskopisk koledochusbehandling" er lagt sammen med "kolecystektomi med åben galdegangsbehandling"
- ❖- "Både endoskopisk og åben koledochusbehandling" er lagt ind under "åben galdegangsbehandling"
- ❖- "Kolecystolithotomi" er lagt sammen med "eksploration af galdeblæren"
- ❖- "Percutan tubulering af galdevejene" er lagt sammen med "andre"

OPDELING EFTER DIAGNOSE

Grundmaterialet og de forskellige behandlingsgrupper kan opdeles efter diagnose, og hvorvidt der er foretaget ERCP. Ved hjælp af diagnosekoderne kan det afgøres, om patienterne har fået behandling på grund af en

sygdom relateret til galdevejene, og hvorvidt de har sten i galdeblæren, sten i galdegangene eller betændelse i galdeblæren.

Diagnosekoderne er ændret i undersøgelsesperioden. ICD8 blev benyttet i 1978-1993, mens ICD10 blev benyttet i 1994-1995. ICD9 blev aldrig indført i Danmark.

FIGUR 15

Galdevejsdiagnoser

1978-93:	574.00 – 574.99; 575.00 – 575.99; 576.00 – 576.99
1994-95:	K80.0 – K83.9; K87.0

Sten i galdeblæren

1978-93:	574.00, 574.01, 574.02, 574.07, 574.08, 574.09
1994-95:	K80.0 – K80.2, K80.8

Akut cholecystit

1978-93:	574.01, 574.02, 575.00, 575.02, 575.03, 575.08, 575.09
1994-95:	K80.0, K80.4, K81.0, K81.8, K81.9

Note: K81.8 & K81.9 kan repræsentere kronisk kolecystit, men medtages her for ikke at overse nogle tilfælde. De udgør kun 1% af det samlede materiale.

Sten i galdegange

1978-93:	574.03, 574.04, 574.05, 574.06
1994-95:	K80.3, K80.4, K80.5

Akut cholangit

1978-93:	574.04, 574.05, 575.04, 575.08, 575.09
1994-95:	K80.3, K80.4, K83.0

Benigne tumorer i lever/galde/pancreas

1978-93:	211.50 – 211.69
1994-95:	D13.4; D13.5; D13.6; D13.7

Pancreatitis acuta

1978-93:	577.00 – 577.09
1994-95:	K85.9

Dyskinesi/postkolecystektomi syndrom

1978-93:	576.00
1994-95:	K83.4, K91.5

Abdominalmerter

1978-93:	785.51; 785.52 og 785.59
1994-95:	R10.0 – R10.8

Skiftet fra ICD8 til ICD10 har medført, at der i 1994 og 1995 ikke kan skelnes med sikkerhed mellem sten i galdeblæren og sten i galdegangene. Desuden kan der være opstået problemer med diagnosen akut kolecystit,

idet der skete en markant stigning i registreringen af akut kolecystitis i 1994 og 95 uden at der skete en stigning i andelen af patienter, som indlægges akut. Der skal således i herværende rapport tages et vist forbehold i tolkningen af resultater, som er afhængige af diagnoser fra Landspatientregisteret i årene 1994 og 1995.

VALIDERING AF LANDSPATIENTREGISTERET

Med henblik på at validere oplysningerne fra Landspatientregisteret foretages følgende udtræk fra de 90.582 patientforløb:

1. *Et tilfældigt udtræk på ca. 10% af behandlingsforløbene i hver af udskrivningsårene 1979, 1985 og 1993. I alt 1327 behandlingsforløb.*
2. *Et tilfældigt udtræk på ca. 10% af alle forløb kun med diagnostisk ERCP i hver af udskrivningsårene 1979, 1985 og 1993. I alt 229 patientforløb.*
3. *Samtlige behandlingsforløb i årene 1978-1995, hvor indexbehandlingen er kolecystektomi med eller uden indgreb på galdegangene, og hvor indlæggelsen efterfølges af en eller flere indlæggelser med anden galdevejsbehandling. Diagnosen ved indexbehandlingen skal være galdeblæresten (for årene 1994 og 1995 accepteres dog alle galdestensdiagnoser på grund af problemer med det nye diagnoseklassificeringssystem). I alt 539 patientforløb.*
4. *Et tilfældigt udtræk på ca. 2% af alle indlæggelser hvert af årene 1979, 1985 og 1993 på kirurgiske afdelinger, hvor der forekommer en galdestensdiagnose, men hvor der ikke angives nogen behandlingskode. I alt 202 indlæggelser.*

I alt 3570 epikriser er hjemkaldt fra de respektive sygehuse for samtlige indlæggelser i de (1327+229+539) 2095 patientforløb (3368 indlæggelser) i punkt 1-3 samt de 202 indlæggelser i punkt 4.

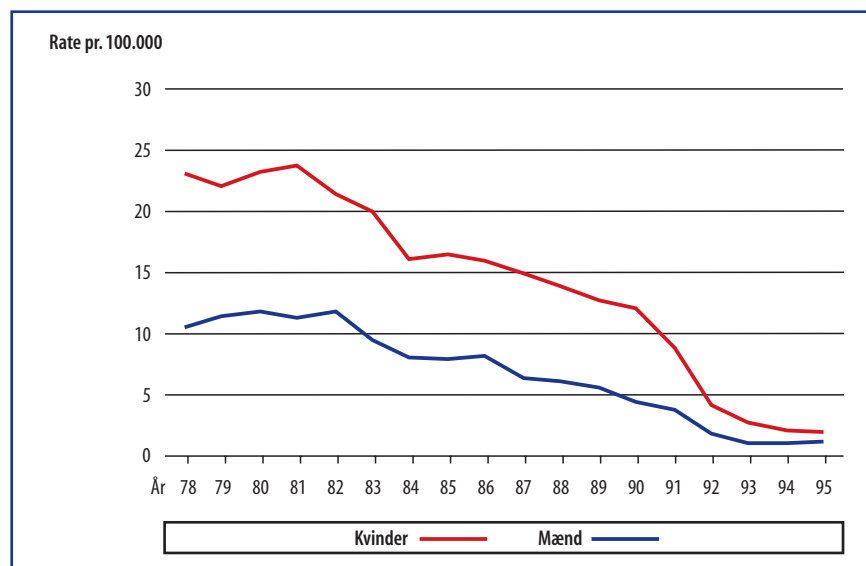
Valideringen er endnu ikke tilendebragt, men i skrivende stund er 71% af epikriserne returneret og gennemgået. Gennemgangen repræsenterer således foreløbige resultater. I herværende opgørelse er punkt 1, 2 og 4 benyttet til en validering af behandlingskoderne i Landspatientregisteret, mens punkt 3 suppleret med punkt 1 er benyttes til at vurdere, hvorvidt forløb med flere indlæggelser er udtryk for komplikationer til sygdommen eller procedurerelaterede komplikationer. Hvis det sidstnævnte er tilfældet, vil denne klassifikation af behandlingsforløb kunne bruges som et screeningsinstrument til monitorering af procedurerelaterede komplikationer til simpel kolecystektomi. Resultaterne fremgår af rapporten.

UDVIKLINGEN I BRUG AF FORSKELLIGE TEKNOLOGIER TIL BEHANDLING AF PATIENTER MED GALDEGANGSSYGDOMME I 1978-95

I dette afsnit vises kurver over udviklingen i en række indexbehandlinger for galdegangssygdomme, som kun summarisk anføres i selve rapporten.

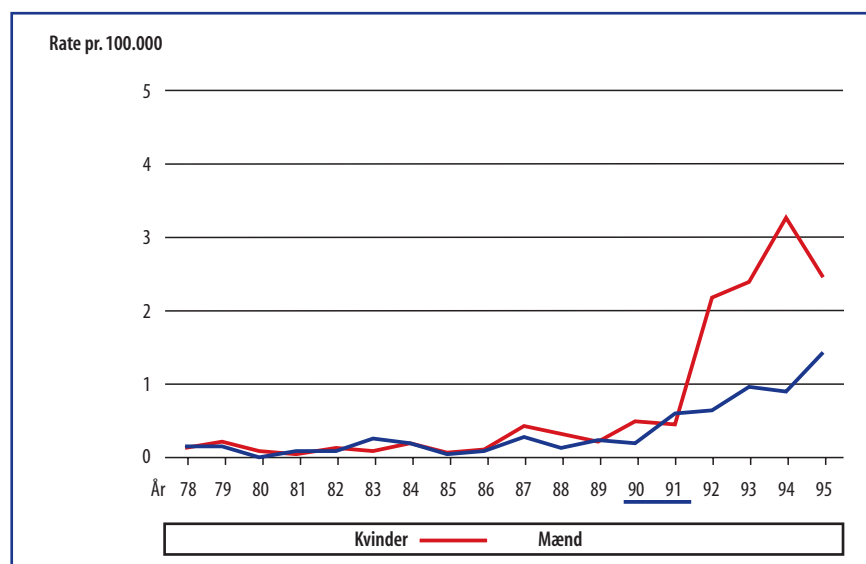
FIGUR 16.

Kolecystektomi med åben galdegangskirurgi – med galdevejsdiagnoser



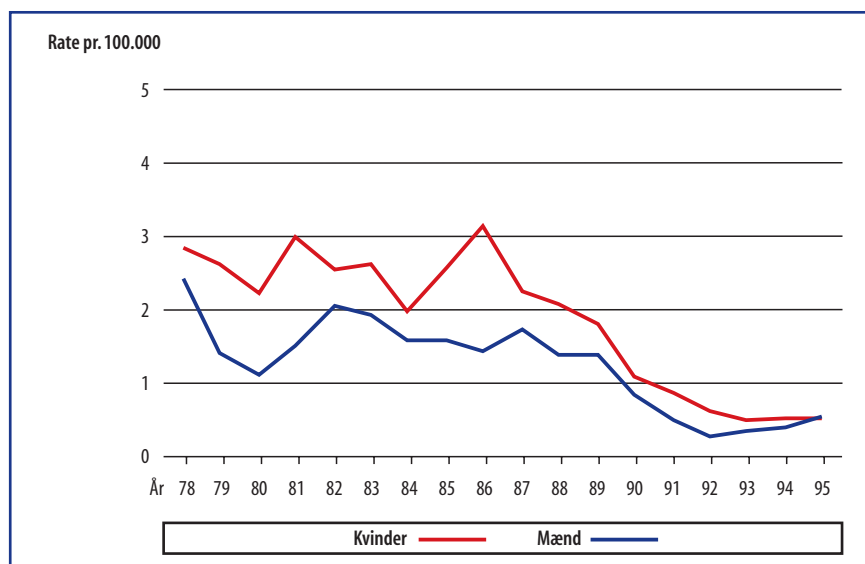
FIGUR 17.

Kolecystektomi med endoskopisk galdegangskirurgi – med galdevejsdiagnoser



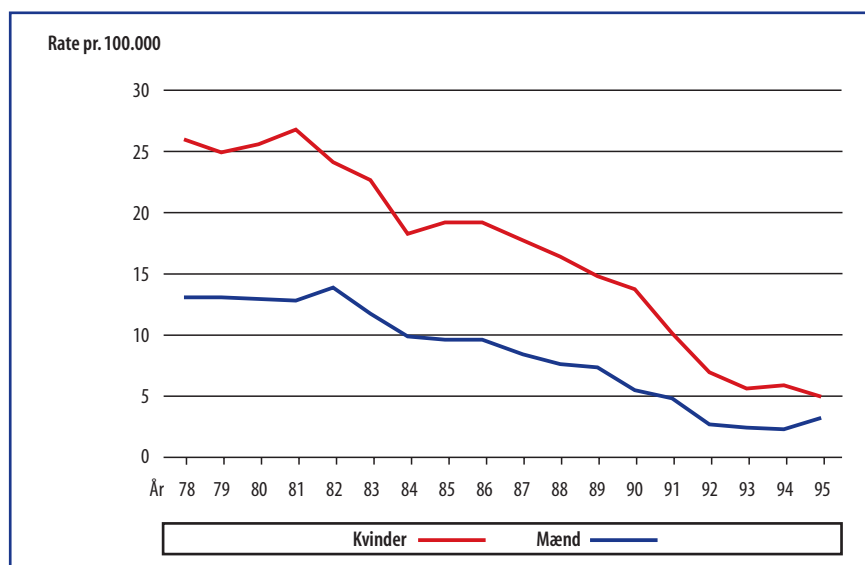
FIGUR 18.

Kolecystektomi med biliodigistiv anastomose – med galdevejsdiagnoser



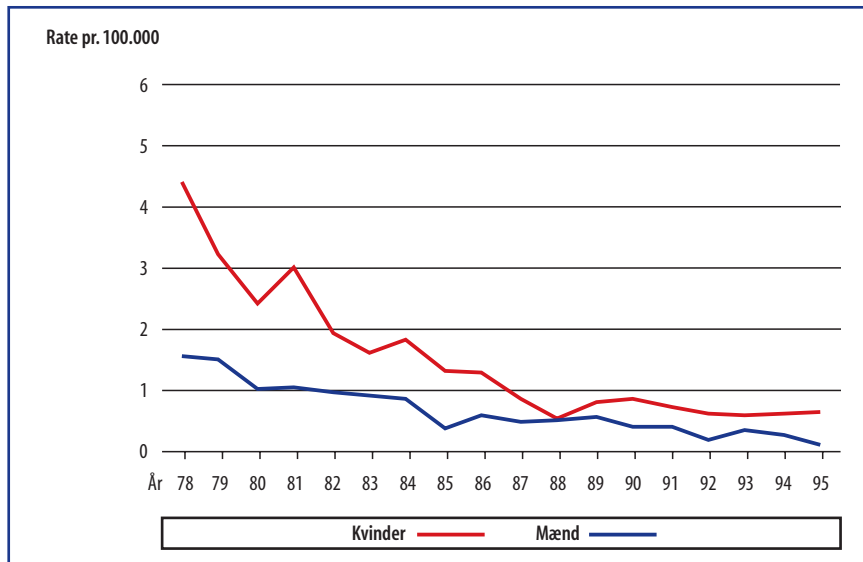
FIGUR 19.

Kolecystektomi med indgreb på de dybe galdegange – med galdevejsdiagnoser



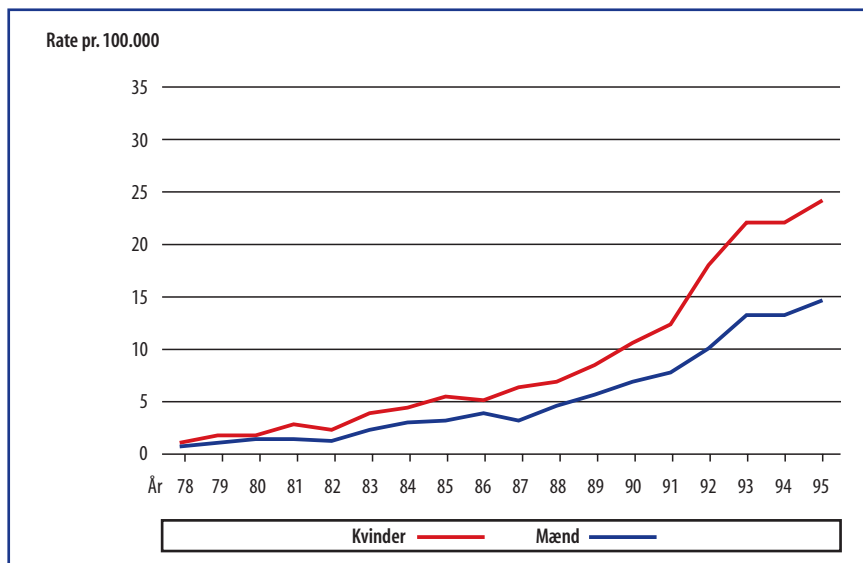
FIGUR 20.

Åbent indgreb på dybe galdeveje udenolecystektomi – med galdevejsdiagnoser



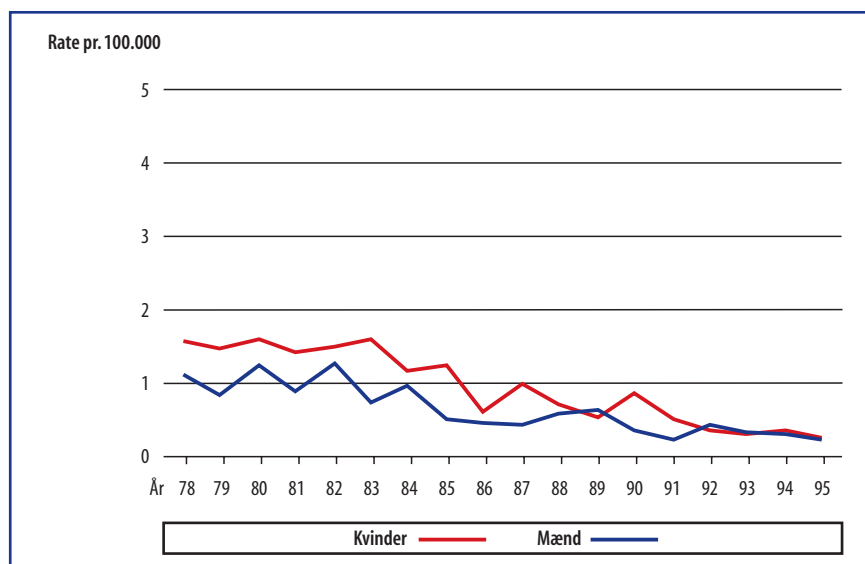
FIGUR 21.

Endoskopisk indgreb på dybe galdegange udenolecystektomi – med galdevejsdiagnoser



FIGUR 22.

Biliodigistiv anastomose uden kolecystektomi – med galdevejsdiagnoser



Bilag 3

Litteraturgennemgang

SØGNING AF LITTERATUR

Index Medicus

Ved en tidligere lejlighed er Index Medicus gennemgået – i hvert fald svarende til perioden 1978-1990 – for alle nøgleord omhandlende galde, galdeveje, galdesten og behandling heraf.

MEDLINE

Der er foretaget en søgning for perioden januar 1989 – november 1997. Søgeord:

- ❖ *explode "BILIARY-TRACT-SURGERY"/ without-subheadings, adverse-effects, classification, contraindications, economics, history, instrumentation, mortality, methods, nursing, psychology, rehabilitation, statistics-and-numerical-data, standards,trends,utilization – in MJME (Major Mesh).*
- ❖ *dog uden "PORTOENTEROSTOMY,-HEPATIC"/ all subheadings*
- ❖ *explode "BILIARY-TRACT-DISEASES"/ without-subheadings, blood, blood-supply, cerebrospinal-fluid, chemistry, chemically-induced, classification, congenital, complications, diet-therapy, diagnosis, drug-therapy, economics, ethnology, embryology, enzymology, epidemiology, etiology, genetics, history, immunology, metabolism, microbiology, mortality, nursing, pathology, prevention-and-control, physiopathology, parasitology, psychology, radiography, rehabilitation, radio-nuclide-imaging, radiotherapy, secondary, secretion, surgery, therapy, ultra-structure, urine, ultrasonography, virology – in MJME (Major Mesh).*

Ca. 23.000 abstracts blev gennemgået og i alt 7039 abstracts med relevante emner for herværende rapport blev lagt over på en RefMan database. Ca. 40% af disse abstracts er blevet bestilt hjem i artikelform.

EMBASE

Der er foretaget en søgning til og med november 1997 med henblik på randomiserede undersøgelser involverende laparoskopiskolecystektomi (Søgeord: ?olecystectomy, randomi?ed og laparosop?).

Cochrane Library

Der er foretaget en søgning for randomiserede undersøgelser involverende diagnostik, forebyggelse og behandling af galdevejssygdomme.

Bibliografier

Bibliografier i læste artikler er blevet gennemgået med henblik på supplerende referencer.

KRITISK VURDERING AF LITTERATUREN

Det er nødvendigt at gennemgå litteraturen efter på forhånd fastlagte principper for at undgå bias i fortolkningen. Litteraturen inden for galdestensbehandlingen er i dag så omfangsrig, at der kan findes støtte for vidt forskellige synspunkter for behandling af samme sygdomskategorier ved at fremhæve forskellige artikler. Til herværende rapport har det ikke været muligt at gennemføre en grundig litteraturgennemgang af alle områder, da det ville svare til flere personårs arbejde. Dette arbejde foregår i øjeblikket i Cochrane samarbejdet. Cochrane samarbejdet⁸⁴ har som formål at samle alle randomiserede undersøgelser af diagnostik, forebyggelse, behandling og pleje af sygdomme og udarbejde systematiske review – det vil sige oversigtsartikler efter fastlagte kriterier. Arbejdet er internationalt blandt andet for at sikre dækning af alle sprogområder. Der er en række metodemæssige problemer forbundet med at samle litteraturen²⁹¹.

Principperne for vurdering af de enkelte artikler

Randomiserede undersøgelser

1. *In- og eksklusionskriterier skal være veldefinerede*
2. *Randomisering skal være velgennemført*
 - *Angivelse af tidsrum for studiet; andelen af valgbare patienter, som blev randomiseret; eksklusion efter randomisering samt frafald i behandlingsforløbet.*
 - *Allokeringen til de forskellige interventioner skal ske efter et tilfældighedsprincip og være blindet (computerstyret, lukkede kuverter etc). Quasi randomisering (f.eks. til kirurg eller afdeling) accepteres ikke.*
 - *Analyserne skal foregå efter "intention to treat" princippet, hvilket vil sige, at når først en patient er allokeret til en behandling, medregnes han i denne behandlingsgruppe uanset hans videre behandlingsforløb.*
 - *Der skal være færre end 10% ekskluderede eller frafaldne efter randomisering, og frafaldet må ikke være skævt fordelt i grupperne.*
3. *Det skal anføres, hvorvidt behandlingen er blindet, hvilket er specielt vigtigt, når undersøgelsen drejer sig om smerte, sengedage og rekonvalescens⁵⁸².*

4. *Behandlingsmetoden skal være velbeskrevet og det skal anføres, hvorvidt de behandlende læger er oplært i proceduren.*

Ovennævnte kriterier benyttes i vurderingen af de randomiserede undersøgelser og medfører enten eksklusion (hvis punkt 1 og 2 ikke er opfyldt) eller benyttes som forklaring på forskelle i opnåede resultater i forskellige undersøgelser (punkt 3 og 4).

Kliniske serier

Idéelt set bør følgende kriterier være opfyldt:

- ❖ *In- og eksklusionskriterier skal være veldefinerede*
- ❖ *Serierne skal være konsekutive og tidsintervallet skal være oplyst*
- ❖ *Serierne skal have en vis størrelse*
- ❖ *Behandlingsmetoden skal være velbeskrevet og det bør anføres, hvorvidt de behandlende læger er oplært i proceduren*

Afvigelser fra ovennævnte kriterier anføres i tekst eller under relevante tabeller.

Hvor foretages en systematisk litteraturgennemgang?

- ❖ *Spontanføløbet hos personer med sten i galdeblæren*
- ❖ *Beskrivelser af symptomer på galdesten*
- ❖ *Sammenligninger mellem forskellige teknologier til simpel kolecystektomi*
- ❖ *Randomiserede undersøgelser over forskellige teknologier til behandling af sten i galdevejene*

Til herværende rapport er følgende sprogområder dækket: dansk, norsk, svensk, engelsk, tysk og fransk. I tilfælde af randomiserede undersøgelser på andre sprog, er disse artikler blevet oversat til engelsk eller dansk.

UDVALGTE LITTERATURGENNEMGANGE

Randomiserede undersøgelser af forskellige adgangsformer til elektiv kolecystektomi. Kolecystektomi ved laparoskopi vs. minilaparotomi.

Der blev identificeret syv randomiserede undersøgelser, hvor laparoskopisk kolecystektomi sammenlignes med kolecystektomi ved minilaparotomi. Undersøgelserne omfatter i alt 1011 patienter^{65, 148, 421, 483, 500, 504, 766}. Fire af undersøgelserne, repræsenterende 199 (20%) af patienterne, levede ikke op til krav om velgennemført randomisering^{65, 148, 421, 766}. Det ene⁵⁰⁰ af de tre resterende arbejder analyserede kun efter "intention to treat" princippet for data, der vedrører indlæggelsesvarighed. Kun et studie⁴⁸³ var blindet og kun et arbejde anførte at kirurgerne var oplært i begge procedurer⁴⁸³.

Kolecystektomi ved laparoskopisk vs. traditionel åben kolecystektomi

Der blev identificeret 19 randomiserede undersøgelser, hvor laparoskopisk kolecystektomi sammenlignes med traditionel åben kolecystektomi omfattende 959 patienter^{12, 75, 79, 174, 190, 246, 266, 337, 350, 379, 410, 490, 522, 579, 621, 634, 654, 681, 789}. Langt de fleste arbejder er ganske små omhandlende anæstesiologiske og fysiologiske undersøgelser, hvor der ikke er redegjort for randomiseringsproceduren. Kun i fire arbejder^{79, 337, 579, 789} omfattende 151 patienter anføres en sufficient randomiseringsprocedure. Kun et studie⁵⁷⁹ er blindet.

Kolecystektomi ved minilaparotomi vs. traditionel åben kolecystektomi

Der blev identificeret 4 randomiserede undersøgelser, hvor kolecystektomi ved minilaparotomi sammenlignes med traditionel åben kolecystektomi omfattende 391 patienter^{51, 574, 690, 703}. Det ene arbejde omfattende 50 patienter⁵¹ beskriver ikke randomiseringsproceduren sufficient. Ingen af studierne er blindede.

Randomiserede undersøgelser vedrørende reduktion af smerte samt kvalme/ubehag efter simpel kolecystektomi

I en lang række randomiserede undersøgelser er forskellige tiltag med henblik på nedsættelse af den postoperative smerte, kvalme og andet ubehag analyseret. Det har ikke været muligt inden for tidsrammerne af denne rapport at gennemgå disse forhold systematisk. Referencerne anføres her, til brug for et eventuelt efterfølgende arbejde med referenceprogrammer inden for galdestensbehandling.

Incisionens placering.

Ali²⁰, Garcia-Valdecasas²⁶⁷, Armstrong⁴⁹

Laser vs. traditionel kirurgi

Steger⁷⁴³

Lokalanæstesi i såret

Patel⁵⁹², Adams⁹, Russell⁶⁵⁹, Ure⁷⁹⁸, Johansson³⁵⁵, Alexander¹⁹, Sarac⁶⁷⁹

Lokalanæstesi intrapleuralt

Aguilar¹³, Blake⁹⁴, Frank²⁴⁰, Frenette²⁵⁰, Kastrissios³⁸⁰, Oxorn⁵⁸³, Rademaker⁶²⁵, Schroeder⁶⁹⁵, Scott⁷⁰¹, Strömskag⁷⁵⁷, VadeBoncouer⁷⁹⁹

Lokalanæstesi over leverlappen

Chundrigar¹⁴¹, Joris³⁶¹, Mraovic⁵³⁷, Pasqualuci⁵⁹⁰, Pasqualucci⁵⁹¹, Rademaker⁶²⁴, Raetzell⁶²⁶, Scheinin⁶⁸⁴, Szem⁷⁶², Weber⁸²³

Lokalanæstesi interkostalt

Blake⁹⁴, Ross⁶⁵⁰

Epiduralanæstesi/morfin

Hakanson²⁹⁸, Huang³³⁶, Scott⁷⁰¹, Thörn⁷⁷⁹

Transcutan elektrisk nervestimulation

Laitinen⁴²⁵

Præ- og peroperativ analgetica

Forse²³⁶, Lane⁴²⁸, Michaloliakon⁵¹⁹, Wilson⁸⁴⁷

Suprahepatisk dræn

Jorgensen³⁶⁰

Nedsættelse af kvalme/ubehag postoperativt

Cabrera¹²³, Fujii²⁵⁶, Sohi⁸⁶⁷, Steinbook⁷⁴⁴, Thune⁷⁸²

Specielle forhold vedrørende laparoskopisk kirurgi

CO₂ vs. abdominal-lift

Kitano⁴⁰¹, Koivusalo⁴⁰⁶, Koivusalo⁴⁰⁷, Lindgren⁴⁵⁶, Meijer⁵⁰⁹, Yoshida⁸⁵⁸

CO₂ vs. helium

Bongard⁹³⁹⁹

Fransk vs. Amerikansk metode

Kum⁹⁶⁴¹⁹

Kliniske serier vedrørende symptomer og indikationer

Dette kapitel indeholder detaljerede opremsninger af kliniske serier vedrørende symptomer og indikationer for galdestensbehandling. Tabellerne er summarisk behandlet i hovedrapporten.

TABEL 1

Sammenhænge mellem symptomer og galdesten i populationsstudier. Studierne repræsenterer veldefinerede befolkningsgrupper, som er screenet for galdesten ved hjælp af røntgen eller ultralyd. Kun serier på over 100 personer er medtaget.

Forfatter	Land	N	Forekomsten af galdesten er associeret med		
			Galdestenssmerter ^a	Smerter i øvre abdomen	Dyspepsi ^b
Wilbur ⁸⁴⁰	USA	1.233	Nej ^c	Ja	Ja
Price ⁶²⁰	UK	204	-	Nej	Nej
Sampliner ⁶⁷⁷	USA	395	-	Ja	Nej
Bainton ⁵⁷	UK	956	-	Nej ^c	Nej
GREPCO ³⁹	Italien	1.081	Nej ^c	-	Nej
Janzon ³⁵²	Sverige	424	-	Nej	Nej
Barbara ⁶²	Italien	1.911	Ja	-	Nej
Pixley ^{d 611}	UK	242	-	Nej	Nej
GREPCO ⁴²	Italien	1.239	Nej	-	Nej
Mellström ⁵¹¹	Sverige	109	Ja	-	-
Glabæk ²⁷⁵	Norge	1.329	-	Nej	Nej
Jørgensen ³⁶⁸	Danmark	3.416	Nej	Nej	Nej
Heaton ^{e 315}	UK	1.896	Ja (kvinder) Nej (mænd)	Nej ^c (kvinder) Nej (mænd)	- -
Loria ⁴⁶⁰	Italien	1.807	Ja	-	Ja
Attili ⁵³	Italien	29.739	Ja	-	-

a: Galdestenssmerter defineres forskelligt i forskellige studier, og i visse studier defineres de slet ikke. De italienske studier er enige om følgende definition: Smerteanfald i epigastriet eller øvre højre kvadrant inden for de sidste fem år. Smerten skal vare mere end en halv time og må ikke lattes ved afføring/ flatus.

b: Dyspepsi omfatter en lang række symptomer som kvalme, halsbrand, sure opstød, oppustethed, køren og rumlen, trykken i epigastriet, flatulens og fødeintolerance.

c: En klar tendens til sammenhæng mellem symptomer og galdesten, men sammenhængen er ikke signifikant.

d: Case-control studie nested in cohort

e: Heatons arbejde betragtes som to studier (mænd og kvinder).

TABEL 2

Sammenhænge mellem symptomer og galdesten i konsekutive patientkohorter henvist til en røngtenafdeling eller en klinisk afdeling. Kun serier på over 100 patienter er medtaget.

Forfatter	Land	N	Forekomsten af galdesten er associeret med		
			Galdestenssmerter ^a	Smerter i øvre abdomen	Dyspepsi ^b
Hinkel ³²⁸		1.000	Ja	Ja	Nej
Koch ⁴⁰⁴	USA	655	-	-	Nej
Wegge ⁶²⁴	Danmark	192	-	Ja	Ja
Persson ⁶⁰⁴	Sverige	817	-	Nej ^c	Nej ^d
Diehl ¹⁸⁵	USA	300	Ja	Ja	Nej
Galatola ²⁶³	UK	282	Ja	-	-
Farrell ²¹⁷	Irland	300	-	Ja	Nej ^d

a: Galdestenssmerter defineres forskelligt i forskellige studier, og i visse studier defineres de slet ikke.

b: Dyspepsi omfatter en lang række symptomer som kvalme, halsbrand, sure opstød, oppustethed, køren og rumlen, trykken i epigastriet, flatulens og fødeintolerance.

c: Forekomsten af abdominalsmerter var ikke forskellig hos personer med og uden galdesten, men maximal smerte i øvre højre kvadrant sås signifikant hyppigere hos patienter med galdesten end patienter uden.

d: En signifikant negativ association mellem galdesten og visse dyspeptiske symptomer

TABEL 3

Kliniske serier over hyppigheden af persisterende symptomer efter kolecystektomi. Serierne er konsekutive med en follow-up på mindst 3 måneder og en responsrate på mindst 70%^a.

Mindst 50 patienter skal være fulgt op.

Forfatter	Land	N/n ^b	Follow-up mdr.	Persistierende symptomer	
				Smerter ^c	Dyspepsi ^c
Burnett ¹¹⁹	UK	2-00/141 (å)	12-60	14%	11%
Rhind ⁶⁴⁰	UK	72/66 (å)	12-	38% (17%)	40% (9%)
Gunn ²⁹⁵	UK	107/105 (å)	12-24	23% (7%)	-
Bremner ¹⁰⁷	UK	207/207 (å)	8-35	8% (5%)	-
Johnson ³⁵⁶	UK	108/108 (å)	3-39	-	54% (30%)
Ros ⁶⁴⁹	Spanien	130/92 (å)	24	22%	24%
Gilliland ²⁷³	USA	650/525 (å)	15-79	12%	25%
Jørgensen ³⁷⁶	Danmark	122/115 (å)	6-12	21% (7%)	-
Bates ^{4,70}	UK	292/278/274 (å)	12 & 24	34%/27%	> 50%
Paul ⁵⁹⁵	Tyskland	60/51 (å)	4	18%	18%
Mühe ⁵⁴⁷	Tyskland	94/93 (I) 136/130 (å)	49-67	27% 25%	- -
Konsten ⁴⁰⁹	HongKong	351/325 (å)	120	19%	-
Qureshi ⁶²²	Irland	100/100 (I)	12	13%	20%
Wilson ⁸⁴⁶	UK	115/100 (I) 200/167 (å)	14 28	6% 7%	- -
Mort ⁵³¹	USA	372/312 (å)	3	20-36%	-
Stiff ⁷⁴⁹	UK	250/205 (I) 200/155 (å)	15 32	37% (3%) 41% (10%)	- -
Fenster ²²³	USA	225/164 (I)	3	18%	54%
Kane ³⁷⁸	USA	2.490/72% (I) 958/72% (å)	6 6	23% (11%) 24% (11%)	- -
Ure ⁷⁹⁷	Tyskland	508/468 (I)	15-23	26% (6%)	-

(å): Traditionel åben kolecystektomi; (I): Laparoskopisk kolecystektomi

a: En række arbejder er udeladt på grund af ukendt eller mindre end 70% follow-up^{59, 96, 651, 742, 750}, for kort follow-up (5-7 uger)⁹² samt selekteret follow-up^{468, 516}, idet de udelader patienter, som konverteres til åben kolecystektomi.

b: N/n: Antal patienter ved indgangen i studiet/antal patienter fulgt op

c: Andelen med fortsatte symptomer (andelen med uændret eller forværret tilstand).

d: Opfølgning efter henholdsvis 1 og 2 år.

Epidemiologiske undersøgelser vedrørende mulige forskelle i behandlingsindikation

TABEL 4

Andelen med kolecystektomi blandt personer med galdestenssygdommen (galdesten eller tidligere kolecystektomi) i forskellige lande. Alle populationsstudier med mindst 50 personer med galdesten er medtaget.

Land	Køn	Alder	Periode	Kolecystektomirate ^a	
				%	(N)
Norge ²⁷⁶	Begge	20-69	1983	5%	(300)
USA ⁴⁹²	Mænd	20-74	1982-84	17%	(-)
Tjekkoslavakiet ⁸⁶³	Begge	20-59	1989-90	19%	(262)
Danmark ^{365, 375}	Mænd	30-70	1982-84	23%	(142)
UK (Bristol) ³¹⁵	Mænd	40-69	1987-89	24%	(58)
UK (Oxford) ⁶¹²	Kvinder	40-69	1982-84	28%	(156)
Tidl. DDR ⁸³	Mænd	15-	1986-87	31%	(181)
Tjekkoslavakiet ⁸⁶	Kvinder	15-92	?	31%	(-)
Italien (MICOL) ⁵³	Mænd	30-69	1984-87	32%	(1.511)
Italien (Sirmione) ⁶²	Mænd	18-65	?	32%	(59)
Tidl. DDR ⁸³	Kvinder	15 -	1986-87	35%	(452)
Italien (Rom) ³⁹	Kvinder	20-64	1980	35%	(102)
Italien (Rom) ^{41, 42}	Mænd	20-69	1982-84	36%	(102)
Italien (Sirmione) ⁶²	Kvinder	18-65	?	39%	(151)
Danmark ^{365, 375}	Kvinder	30-70	1982-84	39%	(256)
Italien (Sezze) ⁴⁰	Kvinder	20-69	1984	41%	(68)
UK (Bristol) ³¹⁵	Kvinder	25-69	1987-89	44%	(85)
USA ⁴⁹²	Kvinder	20-74	1982-84	44%	(-)
Italien (MICOL) ⁵³	Kvinder	30-69	1984-87	44%	(2.603)
USA (Texas) ³⁰⁴	Kvinder	15-74	1985-86	45%	(155)
Sverige (Göteborg) ⁵¹¹	Kvinder	77-78	1984	47%	(55)
USA ⁴⁹²	Kvinder	20-74	1982-84	47%	(-)
Sverige (Malmö) ³⁵²	Kvinder	48, 53	1979	49%	(84)
Italien (Chianciano) ⁴⁶⁰	Kvinder	15-65	1985-86	50%	(70)
Sverige (Stockholm) ⁵³⁹	Kvinder	40, 60	1992	54%	(54)
USA ⁴⁹²	Kvinder	20-74	1982-84	55%	(-)

a: Personer med kolecystektomi/(personer med kolecystektomi + personer med galdesten)

Postoperative smerter, hospitalsophold og rekonvalescens

TABEL 5

Postoperative smerter, længden af hospitalsophold og rekonvalescens i randomiserede undersøgelser over forskellige adgangsformer tilolecystektomi

Studie	N	Blinding	Smerte	Analgetika	Hospitalsophold (dage)	Sygefravær (dage)
Laparoskopi vs. traditionel åben laparotomi						
Ortega ⁵⁷⁹	20	Ja	5 vs. 12 ^a	-	1,2 vs. 1,1	-
Trondsen ⁷⁸⁹	72	Nej	Sign. ^a	4 vs. 6 ^b	2 vs. 4	11 vs. 34
Berggren ⁷⁹	30	Nej	-	125mg vs. 200mg ^c	1,8 vs. 2,8	12 vs. 24
Huang ³³⁷	29	Nej	-	0,5 vs. 2 ^b	3,9 vs. 7,9	-
Laparoskopisk vs. minilaparotomi						
Majeed ⁴⁸³	200	Ja	-	-	3 vs. 3	35 vs. 28
McMahon ⁵⁰⁴	302	Nej	40 vs. 59 ^a	22mg vs. 40mg ^d	2 vs. 4	38 vs. 38
McGinn ^{e 500}	310	Nej	-	-	4 vs. 3	-
Minilaparotomi vs. åben laparotomi						
O'Dwyer ⁵⁷⁴	30	Nej	-	2,5 vs. 4,5 ^b	3 vs. 5	-
Seenu ⁷⁰³	181	Nej	-	-	2,6 vs. 4	-
Schmitz ⁶⁹⁰	130	Nej	Ej sign.	Ej sign.		

Signifikante forskelle er skrevet med kursiv

a: Visuel analog skala - signifikant mere smerte ved den åbne laparotomi.

b: Median antal smertestillende injektioner

c: mg pethidin i perioden 13-24 timer postoperativt. Ingen sign fra 0-12 timer postoperativt.

d: Median mængde morfin

e: McGinn behandler kun længden af hospitalsophold efter "intention to treat" princippet.

Opgørelse over galdevejslæsioner i forbindelse medolecystektomi

Generelt stilles følgende krav til alle undersøgelser:

- ❖ Konsekutive patienter på 200 eller flere.
- ❖ Normalfordelt patientmateriale (f.ex. ikke kun gamle patienter eller unge patienter)
- ❖ Materialet skal være velbeskrevet.
- ❖ Galdegangslæsioner skal være velbeskrevne.

Eventuelle afvigelser fremgår af teksten til de enkelte tabeller.

Der skelnes mellem følgende arbejder.

- ❖ Kliniske serier, hvor én evt. flere hospitalsafdelinger eller kirurger selv opgør deres resultater. Der medtages randomiserede studier, hvis randomiseringen ikke omhandler forskellige kirurgiske teknologier, og hvis det anføres, at alle patienter medtages.

- ❖ Spørgeskemaundersøgelser inddragende afdelinger eller kirurger.
- ❖ Opgørelser på regions- eller landsplan i form af løbende indberetning til et register eller en spørgeskemaundersøgelse, som dækker et veldefineret geografisk område.
- ❖ Audit, hvor journalmaterialet gennemses af en extern ekspertgruppe.

TABEL 6

Kliniske serier over traditionel åben kolecystektomi uden koledochuseksploration.

Forfatter	Periode	N	Galdegangskomplikationer		Akut kolecystitis (%)	Alder År ^a	Kommentarer
			Centrale (%)	Perifere (%)			
Pasquale ⁵⁸⁹	1985	247	0	2 (0,81)	-	-	
Monson ⁵²⁵	1984-88	479	0	0	12,5	51 (-)	RCT over drænbekledning ^c
Chaudary ¹³²	1986-89	340	0	0	0	34 (12-76)	
Stahlschmidt ⁷³⁶	1984-87	861	0	-	17	55	
Warwick ⁸¹⁶	1981-88	384	0	0	24,4	52	
Lewis ⁴⁵⁰	1979-84	494	0	0	0	50	RCT over drænbekledning ^c
Ewing ²¹⁴	1988-89	400	0	4 (1,00)	31	-	
Konsten ⁴⁰⁹	1978-80	351	0	-	12,8	56 (17-87)	
Meyer ⁵¹⁸	1983-90	500	0	-	23	54 (16-98)	
Brune ¹¹⁴	1983-90	748	2 (0,27)	-	-	-	
Sum		4.804	2 (0,04)	6 (0,26)^b	15,6%		

a: Median eller mean (range)

b: N=2344

c: Medtages selv om det er randomiserede undersøgelser, da de omfatter konsekutive serier

TABEL 7

Kliniske serier over traditionel åben kolecystektomi, hvor det ikke er muligt at skelne simpel kolecystektomi fra kolecystektomi med koledochuskirurgi

Forfatter	Periode	N	Galdegangskomplikationer		Akut kolecystit (%)	Alder År ^a	Kommentarer
			Centrale (%)	Perifere (%)			
Ganey ²⁶⁴	1978-83	1.035	0	0	16	(15-92)	
Scher ⁶⁸⁵	1979-82	432	0	1 (0,23)	-	-	
Gregg ²⁹²	1979-80	765	1 (0,13)	-	-	-	Skaden sker ved kolangiografi
Heberer ³¹⁶	1985-87	544	0	-	0	-	
Orth ⁸⁶⁸	1982-89	773	1 (0,13)	2 (0,26)	0	56	
Battersby ⁷²	1986-90	346	2 (0,58)	-	-	-	
Kocher ⁴⁰⁵	1984-87	1.631	1 (0,06)	2 (0,12)	15,5	58 (15-91)	
Saltzstein ⁶⁷⁴	1988-90	500	0	0	29,8	40 (10-96)	
Caputo ¹²⁶	1980-87	1.617	7 (0,43)	1 (0,06)	25,2	-	
Clavien ^{b, 145}	1984-89	1.252	0	2 (0,16)	0	52 (16-88)	
Cox ¹⁵⁹	1985-89	457	1 (0,22)	-	36,4	53 (12-87)	
Davies ¹⁷⁵	1985-90	722	0	0	24,9	49	
Herzog ³²⁵	1984-90	1.631	1 (0,06)	-	15	-	
Morgenstern ⁵²⁹	1982-88	1.200	2 (0,17)	-	-	56 (3-96)	
Stoker ⁷⁵²	1989-90	304	0	-	38,3	53	
Wieden ⁸³⁹	1985-89	921	3 (0,33)	1 (0,11)	-	-	
Bradbury ¹⁰⁵	1989-90	246	0	0	-	48k/57m	
Bjerkset ⁹¹	1980-89	832	1 (0,12)	-	49	66 (18-100)	
Sum		15.208	20 (0,13)	9 (0,10) ^c	19,4%		

a: Median eller mean (range)

b: To arbejder^{117, 512} udgør en delmængde af Clavien¹⁴⁵ og udelades derfor.

c: N=9129

TABEL 8

Kolecystektomi ved minilaparotomi. Kliniske serier og randomiserede undersøgelser^a.

Forfatter	Periode	N	Galdegangskomplikationer		Akut kolecystit (%)	Alder År ^a	Kommentarer
			Centrale (%)	Perifere (%)			
Dubois ¹⁹⁷	1973-80	1.500	0	0	-	-	
Goco ²⁸²	15 mdr	56	0	0	-		
Morton ⁵³²	2 år	96	0	0	-	- (21-82)	
Salembier ⁶⁷¹	-	125	0	0	-	-	
Merrill ⁵¹⁴	3 år	91	0	0	28,8	57 (16-84)	
Reddick ⁴⁶⁹	1988-89	25	0	0	-	40	del af RCT
Ledet ⁴³⁵	1986-90	200	0	0	-	(16-82)	
O'Dwyer ⁶⁷⁰	-	55	0	0	-	48 (13-81)	
Safatle ⁶⁶⁶	1990-91	21	0	0	-	-	
Stage ⁷³³	-	24	0	0	-	56 (22-72)	
Barkun ⁶⁵	1990-91	25	0	1 (4,00)	-	-	del af RCT
Kunz ⁴²¹	1990-?	37	1 (2,70)	0	-	-	del af RCT
O'Dwyer ⁵⁷⁴	-	16	0	0	31,3	46 (27-74)	del af RCT
Péllissier ⁵⁹⁸	1983-90	191	0	0	-	46 (9-82)	
Suarez ⁷⁵⁸	1984-?	50	0	0	48	47 (-)	Ej "int. to treat"
Warren ⁸¹⁵	1990-91	20	0	0	-	55 (30-81)	
Assalia ⁵¹	18 mdr	24	0	0	-	60 (-)	del af RCT
Coelho ¹⁴⁸	1992	15	0	0	-	43 (25-66)	del af RCT
Rozsos ⁶⁵⁶	1990-93	607	1 (0,16)	1 (0,16)	-	- (15-87)	
Seenu ⁷⁰³	1990-92	97	0	0	-	-	del af RCT
Tyagi ⁷⁹³	-	143	0	4 (2,80)	-	- (20-83)	
McGinn ⁵⁰⁰	1991-95	155	0	1 (0,65)	0	57 (26-84)	del af RCT
Gaetini ²⁶¹	1992-94	62	0	0			
Kumar ⁸⁷¹	1995-96	60	0	0	0	39 (24-70)	del af RCT
Schmitz ⁶⁹⁰	1991-94	65	0	0	-	53 (24-66)	del af RCT
Sum		3.760	2 (0,05)	7 (0,19)	14,8%		
Sum >= 50		3.553	1 (0,03)	6 (0,17)	14,0%		
Sum >=100		2.921	1 (0,03)	6 (0,21)	0,0%		
Sum >=200		2.307	1 (0,04)	1 (0,04)	-		

I dette materiale accepteres også serier på under 200 patienter, idet der ikke er skrevet så meget. Komplikationsraterne beregnes dog på forskellige materialestørrelser.

a: To randomiserede undersøgelser er ikke medtaget^{483,504}, da de indgår i en selvstændig vurdering. Resten af de randomiserede undersøgelser lever ikke op til kravet om sufficient randomisering. De medtages som kliniske serier.

b: Median eller mean (range).

TABEL 9

Laparoskopisk kolecystektomi. Tidlige kliniske serier, publiceret i 1990-92.

Forfatter	Periode	N	Galdegangskomplikationer		Akut kolecystit (%)	Alder År ^a	Kommentarer
			Centrale (%)	Perifere (%)			
Dubois ^{h,200}	1988-90	690	3 (0,43)	2 (0,29)	-	-	
Bailey ⁵⁶	1989-91	375	1 (0,27)	5 (1,33)	6,4	47 (16-94)	
Corbitt ¹⁵⁵	-	300	0	0	16	(15-90)	
Cuschieri ¹⁶⁸	-	1.236	4 (0,32)	2 (0,16)	2,3	47 (13-86)	7 afd. i 3 lande i Europa
Fitzgibbon ²³¹	-	350	0	0	14,7		
Graves ²⁹⁰	1989-90	304	1 (0,33)	0	3,3	50 (14-83)	
Ko ⁴⁰³	1989-91	300	1 (0,33)	0	5,3	(12-85)	Personlig serie
Manger ⁴⁸⁶	1990-91	200	0	1 (0,50)	3,0	47 (13-78)	
Peters ⁶⁰⁷	1990	283	1 (0,35)	3 (1,06)	4,9	46 (-)	
Sackier ³	1989-90	516	1 (0,19)	1 (0,19)	-	- -	
Spaw ⁷²⁸	-	500	0	1 (0,20)	5,8	46 (17-86)	
Voyles ⁸¹²	-	453	0	1 (0,22)	23,4	52 (15-98)	
Wolfe ⁸⁵²	1990-91	381	0	4 (1,05)	7,6	45	
Baird ⁵⁸	1989-91	800	0	3 (0,38)	13,0	-	
Dallemagne ¹⁷⁰	1990-91	368	1 (0,27)	1 (0,27)	1,6	56 (-)	
Dashow ¹⁷³	1990-91	250	0	2 (0,80)	-	49 (15-97)	
Davis ¹⁷⁶	1989-	622	1 (0,16)	1 (0,16)	10,0	48 (17-97)	
Dion ¹⁸⁹	1990-91	258	0	1 (0,39)	1,2	44 (14-82)	
Fabre ²¹⁵	1989-91	392	4 (1,02)	0	16,6	54 (17-85)	
Feussner ²²⁶	-	500	0	4 (0,80)	-	-	
Fielding ²²⁸	1990-91	220	0	1 (0,45)	6,8	- (12-75)	
Frazee ²⁴⁵	1990-92	706	2 (0,28)	-	14,2	51 (-)	
Gai ²⁶²	1990-91	340	0	1 (0,29)	6,8	49 (16-87)	
Graber ²⁸⁸	-	300	4 (1,33)	-	-	-	
Hawasli ³¹³	1989-91	480	0	2 (0,42)	-	-	Personlig serie
Hershman ³²³	-	200	1 (0,50)	2 (1,00)	24,5	49 (19-86)	
Herzog ³²⁵	1990-91	278	1 (0,36)	1 (0,36)	0,0	53 (18-86)	
Huang ³³⁵	1990-91	200	1 (0,50)	1 (0,50)	15,5	51 (27-83)	
Kimura ³⁹⁸	1990-91	250	0	0	0,0	49 (24-78)	
Kiviluoto ⁴⁰²	1991-92	200	1 (0,50)	0	16,0	48 (16-83)	
Kozarek ⁴¹¹	1990	597	11 (1,84)	6 (1,01)	-	-	
Leahy ⁴³³	1990	308	1 (0,32)	4 (1,30)	13,6	48	
Lillemoe ⁴⁵³	1989-91	400	2 (0,50)	5 (1,25)	2,5	48 (15-96)	
Miles ⁵²¹	-	201	1 (0,50)	1 (0,50)	-	-	
Nottle ⁵⁶⁹	1990-91	280	0	3 (1,07)	-	-	
Pérrisat ^{4,602}	1988-91	696	3 (0,43)	4 (0,57)	-	(13-83)	
Ratliff ⁶³³	1990-91	230	0	2 (0,87)	20,0	56 (10-86)	
Scott ⁶⁹⁷	1990-91	210	0	1 (0,48)	11,4	46 (17-85)	
Sigman ⁷¹¹	1990-?	500	2 (0,40)	-	9,1	48 (7-93)	
Sim ⁷¹²	1990	271	1 (0,37)	-	-	-	
Singson ⁷¹⁴	1990-91	329	0	4 (1,22)	9,1	47 (15-83)	

Soper ⁷²⁴	1989-91	618	2 (0,32)	1 (0,16)	6,0	47 (15-82)	
Stahlschmidt ^{e,736}	1990-92	812	3 (0,37)	6 (0,74)	-	-	
Stoker ⁷⁵²	1990-91	280	0	1 (0,36)	27,5	51 (-)	
Troidl ⁷⁸⁷	1989-91	400	3 (0,75)	0	2	52 (18-87)	
Wayand ⁸²¹	1990-91	250	1 (0,40)	2 (0,80)	19,2	52 m/46 k	
Wieden ⁸³⁹	1990-91	600	4 (0,67)	1 (0,17)	6,1	-	
Sum		19.234	62 (0,32)	81 (0,46) ^g	8,9%		

a: Median eller mean (range)

b: En tidligere publikation¹⁹⁹ indeholder en delmængde af dette materiale.

c: 13 af de 17 læsioner opstod under kirurgers første 20 indgreb.

d: Omfatter en stor del af patienterne i en anden serie¹⁵¹, som derfor ikke medtages.

e: 3 galdegangslæsioner er et minimumstal, da de 6 andre læsioner formentlig indeholder mindst én galdegangslæsion.

f: Omfatter en tidligere publikation af samme forfatter²⁸⁷.

g: N=17.457

Et arbejde på 1.009 patienter⁷¹⁷ omfatter 6 skader (0,59%), men det kan ikke afgøres om de er centrale eller perifere

TABEL 10

Laparoskopisk kolecystektomi. Kliniske serier publiceret 1995-97^a

Forfatter	Periode	N	Galdegangskomplikationer		Akut kolecystit (%)	Alder År ^b	Kommentarer
			Centrale (%)	Perifere (%)			
Amaral ¹²³	1991-92	200	0	1 (0,50)	24,0	46 (-)	Personlig serie
Azurin ⁵⁵	1990-95	1.400	0	2 (0,14)	27,0	-	
Denning ¹⁸⁰	1990-92	894	3 (0,34)	4 (0,45)	-	-	
Dorazio ¹⁹⁵	1990-94	1.344	1 (0,07)	-	-	- (9-90)	
Dubois ²⁰¹	1988-94	2.665	6 (0,23)	13 (0,49)	12,5	51 (6-90)	
Dubois ¹⁹⁶	1990-93	500	2 (0,40)	8 (1,60)	13,2	45	
Höbling ³³³	1992-94	455	2 (0,44)	1 (0,22)	11,0	-	
Madhavan ⁴⁷⁶	1990-91	400	0	-	30,0	53 (9-90)	
Panton ⁵⁸⁷	1991-93	228	0	4 (1,75)	18	50 (15-84)	
Schrenk ^{c, 694}	1990-93	1300	3 (0,23)	-	-	-	
Slim ⁷¹⁶	1989- ?	710	4 (0,56)	0	7,9	57 (17-93)	
Bond ⁹⁸	1990-93	529	4 (0,76)	3 (0,57)	4	44 (13-85)	
Buanes ¹¹⁵	1991-94	277	0	4 (1,44)	6,9	46 (18-83)	
Carroll ^{d, 129}	1989-95	3.242	12 (0,37)	-	-	-	
Chen ¹³⁵	1991-95	2.428	5 (0,21)	0	1	(15-77)	
Ferzli ²²⁵	1990-4	1.442	2 (0,14)	2 (0,14)	-	44 (13-94)	
Kullman ⁴¹⁶	1991-94	630	4 (0,63)	3 (0,48)	-	53 (11-86)	
Leung ⁴⁴³	1990- ?	297	1 (0,34)	1 (0,34)	22,6	53 (-)	
Zisman ⁸⁶²	-	329	0	-	-	-	
Dexter ¹⁸²	1990-94	411	0	4 (0,97)	-	53 (-)	
Jan ³⁴⁹	1991-95	1.115	5 (0,45)	3 (0,27)	-	47 (28-70)	
Ladocsi ⁴²²	1991-93	734	1 (0,14)	-	12,1	49 (-)	
Lam ⁴²⁷	1994-96	213	0	-	-	-	
Mjåland ⁵²⁴	1994-95	200	2 (1,00)	1 (0,50)	-	49 (17-82)	
Taylor ⁷⁶⁸	1990-95	2.038	2 (0,10)	-	-	-	
Thanh ⁷⁷⁴	1991-95	361	4 (1,11)	4 (1,11)	31	50 (16-85)	
Sum		24.342	63 (0,26)	58 (0,39)^e	12,7%		

a: Litteratursøgningen sluttede november 1997.

b: Median eller mean (range)

c: Opgør kun skader som medfører konvertering (ser ikke på skader som først opdages postoperativt)

d: Serien omfatter en tidligere publikation⁵²⁸, som derfor ikke er medtaget.

e: N=14.742

TABEL 11

Laparoskopisk kolecystektomi. Resultater fra spørgeskemaundersøgelser.

Forfatter	Periode	N	Galdegangskomplikationer		Akut kolecystit (%)	Alder År ^a	Kommentarer
			Centrale (%)	Perifere (%)			
Airan ¹⁴	-91	2.671	5 (0,19)	25 (0,94)	-	52 m/45 k ^b	Responsrate ikke oplyst
Delaitre ¹⁷⁹	-	6.512	29 (0,45)	18 (0,28)	-	51 (13-95)	rundspørge og serier ^c
Larson ⁴³²	-	1.983	5 (0,25)	7 (0,35)	-	-	d
Cocks ¹⁴⁷	1990-92	5.927	12 (0,20)	-	-	-	74% responsrate
Deveney ¹⁸¹	-92	9.597	27 (0,28)	69 (0,72)	-	-	e
Deziel ¹⁸³	1990	77.604	317 (0,41)	142 (0,18)	-	-	41% responsrate
Kimura ⁴⁰⁰	1990-?	1.989	9 (0,45)	1 (0,05)	0	-	f
Croce ¹⁶²	1990-92	6.865	18 (0,26)	-	-	-	g
Dunn ²⁰³	1990-91	3.319	11 (0,33)	35 (1,05)	-	-	Responsrate ikke oplyst
Mucio ⁵³⁸	1990-91	2.399	6 (0,25)	10 (0,42)	22	-	72% responsrate
Trondsen ⁷⁹⁰	-	527	3 (0,57)	5 (0,95)	5,3	-	7 afdelinger
Vincent-Hamelin ⁸⁰⁷	1989-92	2.432	11 (0,45)	5 (0,21)	7,7	50 (9-91)	Responsrate ikke oplyst
Morino ⁵³⁰	-	2.127	8 (0,38)	-	-	-	
Pongchairerks ⁶¹⁸	-	1.744	14 (0,80)	11 (0,63)	-	-	
Collet ¹⁵⁰	1994	4.624	7 (0,15)	-	25,9	56m/53k	h
Sum		130.320	482 (0,37)	328 (0,30)ⁱ	16,2%		

En spørgeskemaundersøgelse omfattende 36.232 patienter⁴⁵ er ikke medtaget i tabellen, da det ikke er muligt at skelne mellem centrale og perifere galdegangslæsioner (i alt 0,50%)

a: Median eller mean (range)

b: m=mænd, k=kvinder

c: To spørgeskemaundersøgelser koblet med tre kliniske serier.

d: Ingen oplysninger om hvordan kirurgerne blev udvalgt og hvor mange der ikke ville være med.

e: Spørgeskema til kirurger og kirurgiske chefer i Oregon. Svarprocent henholdsvis 69 og 53.

f: Otte institutioner. Det er ikke nærmere beskrevet, hvordan de er udvalgt og hvilken svarprocent, der blev opnået.

g: 19 grupper. Det er ikke nærmere beskrevet, hvordan de er udvalgt og hvilken svarprocent, der blev opnået.

h: 150 kirurger. Det er ikke beskrevet, hvor mange der blev spurgt.

i: N=110.777

TABEL 12

Laparoskopisk kolecystektomi. Regionale eller landsdækkende registre/
spørgeskemaundersøgelser

Forfatter	Periode	N	Galdegangskomplikationer		Akut kolecystit (%)	Alder År ^a	Kommentarer
			Centrale (%)	Perifere (%)			
South. Club ⁴³	-	1.518	8 (0,53)	-	9,6	47 (8-98)	Dækningsgrad? USA
Litwin ⁴⁵⁸	1990-91	2.201	4 (0,18)	10 (0,45)	-	-	Canada
Suc ⁷⁵⁹	1989-92	3.606	25 (0,69)	-	-	-	Dækningsgrad? Frankrig
Go ²⁸⁰	1990-92	6.076	52 (0,86)	-	-	-	100% dækning. Holland
Orlando ⁵⁷⁷	1990-91	4.640	15 (0,32)	-	15,1	-	97% dækning. USA
Schlumpf ⁶⁸⁸	1989-92	3.722	20 (0,54)	11 (0,30)	10	50 (13-97)	100% dækning. Schweiz ^b
Wayand ⁸²²	1991	7.351	34 (0,46)	-	-	-	100% dækning. Østrig
Kum ⁴²⁰	1990-92	1.066	10 (0,94)	-	6,5	-	95% dækning. Singapore
Windsor ⁸⁴⁸	-92	4.000	13 (0,33)	28 (0,70)	-	-	> 70% dækning. New Zealand ^c
Buanes ¹¹⁶	1993-94	1.699	9 (0,53)	15 (0,88)	-	-	Landsregister ^d , Norge
Hjelmquist ³²⁹	-	11.164	57 (0,51)	-	-	-	Sverige
Moore ⁵²⁶	-	8.839	15 (0,17)	-	-	-	Dækningsgrad? USA
Ovaska ⁵⁸¹	1992-94	5.742	56 (0,98)	18 (0,31)	4,2	51 (12-90)	Landsregister, Finland
Regöly-Mérei ⁶³⁶	1991-94	26.440	109 (0,41)	39 (0,15)	-	-	Ungarn ^e
Russell ⁶⁵⁸	1990-93	15.221	38 (0,25)	-	19,2	-	Connecticut, USA
Adamsen ¹⁰	1991-94	7.654	57 (0,74)	-	-	-	Landsregister ^f , Danmark
Sum		110.939	522 (0,47)	121 (0,28)^g	14,2%		

a: Median eller mean (range)

b: Parallellpublikation⁶⁸⁷

c: Både kirurger og endoskopører fra hele New Zealand spørges. Se også ⁸⁴⁹, hvor kun kirurgerne spørges.

d: Angiver også skader ved samtidig åben kirurgi

e: Landsdækkende spørgeskemaundersøgelse med 95% besvarelse. Undersøgelsen dækker delvist perioden for en tidligere undersøgelse (1990-93), som også bestod af et spørgeskema til alle afdelinger i Ungarn⁴⁶. Dengang var komplikationraten for centrale galdevejs-skader 0,59%.

f: Der sker ikke et fald i antallet af komplikationer med tiden

g: N=43.804

TABEL 13

Laparoskopisk kolecystektomi. Audit.

Forfatter	Periode	N	Galdegangskomplikationer		Akut kolecystit (%)	Alder År ^a	Kommentarer
			Centrale (%)	Perifere (%)			
Birdi ⁸⁸	1990-92	555	1 (0,18)	5 (0,90)	-	51 (16-85)	én by
Wherry ⁸³⁸	1990-92	5.642	32 (0,57)	-	-	-	US-army
Steele ⁷⁴⁰	1991-94	502	6 (1,20)	3 (0,60)	-	-	én afdeling
Richardson ⁶⁴²	1990-95	5.913	37 (0,63)	-	-	-	West of Scotland ^b
Wherry ⁸³⁷	1993-94	9.130	35 (0,38)	50 (0,55)	-	-	US-army
Merrie ⁵¹³	1991-95	929	8 (0,86)	5 (0,54)	-	-	New Zealand
Sum		22.671	119 (0,52)	63 (0,57)^c			

a: Median eller mean (range)

b: Fra perioden 1990-92 blev resultaterne af de første 1.683 cases publiceret⁵⁷, hvor andelen med centrale komplikationer var 0,48%

c: N=11.116

Opgørelser over kolecystolithotomi

TABEL 14

Kliniske serier over kolecystolithotomi (elektiv kirurgi). Kun serier med mindst 25 patienter er medtaget.

Forfatter	Periode	N/n ^a	Studie ^b	Succes ^c	Follow-up			Kommentarer
					Persisterende smerter	Recidiv	Måneder (median)	
Pers ⁶⁰³	1915-37	667/504	å	-	-	21%	236	
Gibney ²⁷⁰	1983-87	63/48	å	-	11%	27%	18	Efter akut kolecystit
Hamilton ³⁰¹	-	25/	m	96%	12%	8%	8 (4-18)	Lokalbedøvelse
Leahy ⁴³⁴	-	26/	s	96%	-	-	-	Lokalbedøvelse, 8% galdefistel
Majeed ⁴⁸²	-	81/62	s	81%	5%	10%	18 (5-36)	Interkostal/epidural anæstesi
Kellett ³⁸⁵	-	46/	sk	91%	-	-	-	4% galdelæk
Akiyama ¹⁷	1981-89	28/	sk	71%	-	5%	36	7% galdelæk/ 7% kolecystektomi
Chiverton ¹⁴⁰	1986-89	60/	sk	93%	2%	0%	3	3% galdelæk
Stage ⁷³⁴	1990-91	32	sk	90%	-	-	-	3% galdefistel
Tóth ⁷⁸³	1989-90	40	sk	98%	-	-	-	
Cheslyn-Curtis ¹³⁸ + Gillams ²⁷²	1988-90	113/	sk	88%	21% (7%)	10%	14	Galdeansamling (4%), perforeret galdeblære (2%)
Picus ⁶⁰⁹	1987-91	58	sk	97%	-	-	-	Lokalanæstesi 7% galdelæk
Donald ¹⁹³	1988-90	100	-	-	-	44%	48	Follow-up af Cheslyn-Curtis ⁹²
McDermott ⁴⁹⁸	1988-91	37/31	sk	86%	13%	16%	4-46	Galdesalte bagefter
Courtois ¹⁵⁷	1987-92	/65	-	-	12%	40%	33/14	Se ⁶⁰⁹
Bing ⁸⁷	-	421/	?	97%	-	-	-	Kinesisk - kun abstract

a: N og n refererer til henholdsvis startpopulationen og det antal patienter, som blev fulgt op.

b: å=åben kirurgi, m=minilaparotomi, s=laparoskopi, sk=laparoskopi plus laser,ultral lyd eller anden knusning

c: Andel som får fjernet stenene.

TABEL 15

Kliniske serier over kontaktopløsning (elektiv behandling). Kun serier med mindst 25 patienter er medtaget.

Forfatter	Periode	N/n ^a	Studie ^b	Succes ^c	Follow-up			Kommentarer
					Persisterende smerter	Recidiv	Måneder (median)	
Thistle ⁷⁷⁸	-	75/	po	50% (96%)	7% (opereres)	19%	6-16	Ingen alvorlige bivirkninger
Hellstern ^d 318, 319, 320	-	170/	po	2/3	-	-	-	4% galdelæk
Soehendra ⁷¹⁹	-	36/	nb ^e	60%	-	-	-	3% cysticusperforation
William ⁸⁴¹	-89	75/	po	- (92%)	10%	-	6-35	0% galdelæk/gnsnt behandlingsvarighed 12,4 timer
Leuschner ^d 444, 445, 446	-90	209/	po	61% (97%)	-	-	-	5% galdelæk
McNulty ⁵⁰⁶	1989-90	25/	po	72%	-	22%	6-18	4-30 h
Stabenow-Lohbauer ⁷³²	1989-90	30/	po nb	53% 54%	-	-	-	median behandlingsvarighed 7 timer
Salamon ⁶⁶⁹	1989-91	69/	po	86%	-	-	-	somnolens
Eidsvoll ^{d, 207, 208}	1989-92	25/	po	79%	33%	53%	16	median varighed 12 timer
Janowitz ³⁵¹	-	42	po ^f	29%	-	-	-	
Morgan ⁵²⁷	-	25/	po	60%	-	-	-	16% galdelæk
Pauletzki ⁵⁹⁶	-	/60	po			70%	42	Aktuar-metode

a: Refererer til henholdsvis startpopulationen og antal patienter, som blev fulgt op.

b: po= percutan opløsning, nb=opløsning via nasobilær sonde.

c: Galdeblæren tømmes for sten (eller tømmes næsten (>95%) for sten).

d: En eller flere parallelpublikationer. Leuschner og Hellstern har desuden indbydes overlappende materialer.

e: Kombineret med ESWL.

f: Benytter enten MTBE eller MTBE+EDTA ved henholdsvis lav og høj Haunsfield units af galdestenene.

Opgørelse over kolecystektomi ved acalkuløs biliær smerte

TABEL 16

Kliniske serier over kolecystektomi for galdestenslignende smerter hos patienter uden galdesten (acalculøse biliære smerter). Kun serier med mindst 70% follow-up er medtaget^a.

Forfatter	Land	N/n ^b	Follow-up mdr ^c	Fortsatte smerter ^d	Præoperative fysiologiske mål ^e
Nechis ⁵⁵¹	USA	18/18	1-60	- (5%)	CCK-test
Madsen ⁴⁷⁹	Danmark	9/9	32 (13-36)	33% (22%)	CCK-test ^f
Burnstein ¹²¹	Canada	41/37	18	32% (3%)	CCK - galde ^g
Rajagopalan ⁶²⁸	USA	21/16	22	6% (0%)	CCK hos nogle
Nora ⁵⁶⁷	USA	30/30	- (12-39)	- (0%)	CCK (ej tømning)
Einarsson ²⁰⁹	Sverige	15/15	9-27	20% (7%)	CCK -galde
Ferraris ²²⁴	USA	42/38	6 - ?	29% (-)	klunik
Rhodes ^{h, 641}	UK	90/81	35 (12-66)	33% (9%)	CCK-smr.
Gilliland ²⁷⁴	USA	60/43	47 (16-79)	23% (-)	CCK
Westlake ⁸³⁶	Canada	26/26	25 (5-48)	31%	HIDA-EF
Zech ⁸⁶⁰	USA	60	12	5% (2%)	CCK-EF
Halverson ³⁰⁰	USA	12/11	12-69	18%	CCK-EF < 35%
Middleton ⁵²⁰	UK	34/34	20 (3-36)	6%	EF < 35%
Sorenson ⁷²⁵	USA	11/11	10 (2-17)	- (0%)	EF < 35%
Watson ⁸¹⁹	Australien	14/14		7% (0%)	afh. af EF ⁱ
Jones ³⁵⁸	USA	36/35	14 (2-40)	- (9%)	afh. af EF ⁱ

a: To studier medtages ikke, da de opsatte krav ikke opfyldes^{255, 317}

b: N og n repræsenterer henholdsvis startpopulationen og antal patienter, som følges op

c: Median eller mean (range)

d: Persisterende smerter (smerter som er af samme styrke som før behandlingen eller værre)

e: De fysiologiske mål omfatter hovedsagelig CCK (cholecystokinin) stimulation, hvor effektmålet enten er smerter eller graden af galdeblærens tømning. I de seneste år er der konsensus om, at en EF (ejection fraction) under 35% er patologisk.

f: De to som havde uændrede smerter havde begge positiv provokationstest

g: Fik undersøgt både kontraktionsforhold og krystaller. Den ene som havde uændrede smerter var negativ hvad angår ovennævnte tests.

h: To studier af Lennard^{440, 441} udelades, da de er en del af Rhodes⁶⁴¹.

i: Andelen af patienter med persisterende smerter var mindst ved patologisk EF.

Før 1978 rapporteres om 16 undersøgelser^{27, 28, 161, 204, 212, 247, 278, 284, 286, 296, 384, 472, 541, 542, 637, 801}, hvor der sjældent foretages fysiologiske mål for at verificere, om galdeblæren var syg. Freeman²⁴⁷ udførte dog cholecystokinin cholangiografi for at se, om smerterne kunne reproducere samtidig med, at han vurderede galdeblærens kontraktion. Persisterende smerter i disse serier varierer fra 0-40%.

Bilag 4

Statistiske analyser

ANALYSE AF UDVIKLINGEN I OPERATIONSRATER

Analyserne af data fra Landspatientregisteret omfatter perioden 1978-95. Perioden er opdelt i fire tidsperioder: 1978-83, 1984-87, 1988-91 og 1992-95. Begrundelsen for denne opdeling fremgår af metodebeskrivelsen i kapitel 2. Udviklingen i operationshyppigheden er dels belyst ved at beregne aldersstandardiserede operationsrater for de enkelte operationstyper for hele perioden, og dels ved at sammenligne aldersspecifikke operationsrater for hver af de 4 perioder. Basis for analyserne er antallet af operationer i 10 års aldersklasser for hvert kalenderår sammenholdt med befolkningens størrelse det pågældende år. I alle analyser bliver mænd og kvinder analyseret separat.

Aldersstandardiserede operationsrater

De aldersstandardiserede operationsrater er beregnet med befolkningen 1995 som standard. Dvs. på basis af de aldersspecifikke operationsrater i det enkelte år er beregnet den forventede hyppighed, hvis alderssammensætningen havde været som aldersfordelingen for hele befolkningen (henholdsvis mænd og kvinder) i 1995 (direkte aldersstandardisering). For hvert år er desuden beregnet 95% sikkerhedgrænser v.hj.a. Dobsons metode¹⁹².

Aldersspecifikke operationsrater

Hvis der er en forskellig udvikling i operationshyppigheden i forskellige aldersklasser, vil de aldersstandardiserede kurver skjule væsentlig information om udviklingen. Der er derfor også beregnet aldersspecifikke operationsrater for hver af de 4 perioder. Antallet af operationer i de enkelte aldersklasser er beskedent, hvilket medfører betydelige tilfældige udsving fra aldersklasse til aldersklasse. Der er derfor behov for en "udglatning" af kurverne v.hj.a. en statistisk model. Anvendelsen af den valgte statistiske model giver desuden mulighed for at teste forskellene i operationshyppigheder mellem de 4 perioder.

Statistisk model

Antallet af operationer i alder a og periode p antages at være Poisson fordelt med middelværdi μ . Operationshyppighedens afhængighed af alder og periode beskrives derefter udfra følgende basis model for mænd:

$$\log \mu = k + \alpha_1 a + \alpha_2 a^2 + \alpha_3 a^3 + \beta p + \lambda_1 a p + \lambda_2 a^2 p + \log(n_{ap}), \text{ hvor}$$

k er et konstantled, $\alpha_1 - \alpha_3$ er parametre, der angiver betydningen af alder, β angiver betydningen af periode og λ_1 og λ_2 er parametre, der angiver en evt. interaktion mellem alder og periode. Hvis λ_1 og λ_2 begge er 0, er udviklingen over de 4 tidsperioder den samme i forskellige aldersklasser. n_{ap} angiver antallet af personer i de enkelte aldersklasser i de 4 perioder og anvendes som den såkaldte offset. Modellen er et tredjegrads-polynomium, da alder optræder i tredje potens. Alderen angives i år og behandles som kontinuert og periode behandles som kategorisk variabel med 4 værdier.

For kvinder er operationshyppighedens afhængighed af alder mere kompliceret, da hyppigheden af operation ikke er konstant stigende over alder, men har et plateau mellem 25 og 40 år. Modellen for kvinder indeholder derfor 2 aldersparametre for henholdsvis under og over 40 år.

$$\log \mu = k + \alpha_1 a_1 + \alpha_2 a_1^2 + \alpha_3 a_1^3 + \kappa_1 a_2 + \kappa_2 a_2^2 + \kappa_3 a_2^3 + \beta p + \lambda_1 a_1 + \lambda_2 a_1^2 p + \gamma_1 a_2 p + \gamma_2 a_2^2 p + \log(n_{ap}),$$

hvor a_1 er lig med alderen i år, hvis alderen er 40 eller derunder og ellers 0, og a_2 er lig med alderen hvis alder er større end 40 og ellers 0.

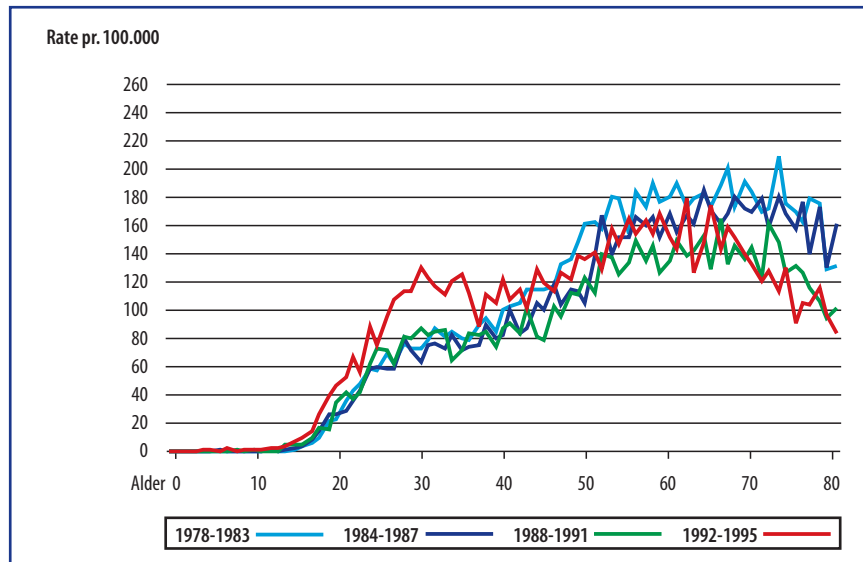
Modellen er herudover helt parallel til modellen for mænd, men har to sæt aldersparametre og to sæt interaktionsparametre.

Ved baglæns eliminering og likelihood ratio test reduceres startmodellen til en endelig model som kun omfatter parametre, der har signifikant betydning for operationshyppigheden. Ved testene benyttes 5% signifikansniveau.

Nedenfor vises et eksempel på de gennemførte analyser. Eksemplet viser analysen af simpel kolecystektomi for kvinder. Figur 1 viser de aldersspecifikke hyppigheder af kolecystektomi for kvinder i de 4 perioder.

FIGUR 1

Observeret rate for simpel cholecystektomi – kvinder



Tabel 1 viser slutmodellen for kolecystektomi for kvinder, hvor kun de signifikante parametre indgår. Slutmodellen viser en kompliceret sammenhæng med alder samt en signifikant forskel i operationshyppighed mellem perioderne og en signifikant interaktion mellem alder og periode (for begge aldersparametre). Der er således en signifikant forskellig udvikling i operationsrater i forskellige aldersklasser.

TABEL 1

Simpel kolecystektomi – kvinder, slutmodel.

	df	Chi-Square	P-værdi
Alder1	1	840.1624	0.0001
Periode	3	129.4166	0.0001
Alder1*Periode	3	81.7824	0.0001
Alder1 ²	1	441.1829	0.0001
Alder1 ³	1	284.0963	0.0001
Alder2	1	729.2097	0.0001
Alder2 ²	1	509.4697	0.0001
Alder2*Periode	3	170.1024	0.0001

Alder1: Alder ≤ 40 og Alder2: Alder > 40

Tabel 2 viser test for hvor godt modellen beskriver de observerede rater (modelfit). Da størrelsen devians/df er tæt på 1, betyder det at modelforudsætningerne med tilnærmelse er opfyldt.

TABEL 2

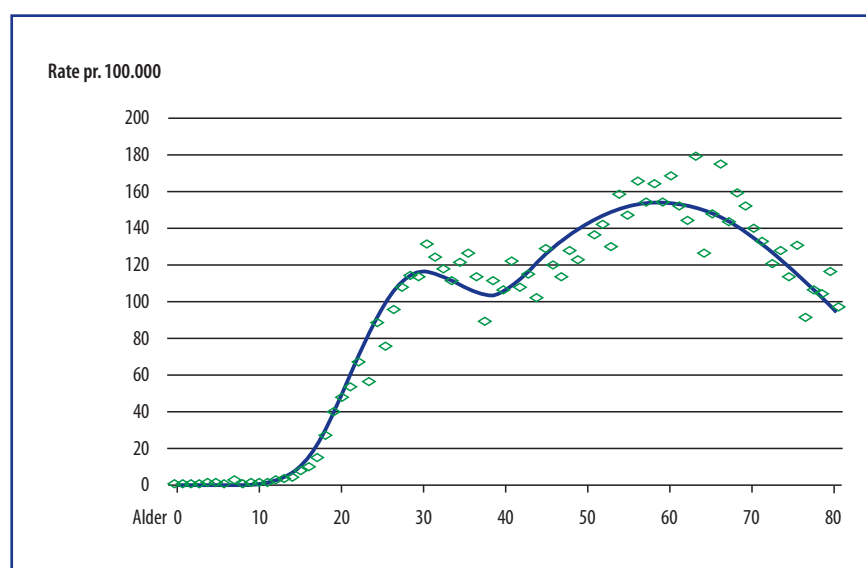
Simpel kolecystektomi – kvinder. Test for modelfit.

	df	Chi-Square	Chi-Square/DF
Devians	309	370.2908	1.1984
Pearson Chi-Square	309	1194.5825	3.8660

I figur 2 er indtegnet den fittede kurve for kolecystektomiraten 1992-95 sammen med de observerede rater. Det fremgår af figuren, at modellen er i stand til at beskrive faldet i operationsrater for kvinder omkring 40 års alderen. Tabel 3 angiver de tilsvarende parameterestimer, og tabel 4 test for om operationsraterne kan være ens i de 4 perioder.

FIGUR 2

Modelfit for kolecystektomi (1992-1995) – kvinder



TABEL 3

Simpelolecystektomi – kvinder. Estimerede parametre.

Parameter	df	Estimat	Std. Err	Chi-Square	P-værdi
Intercept	1	-22.9421	0.6283	1333.4683	0.0001
Alder1	1	1.4442	0.0679	451.9523	0.0001
Periode1	1	-1.1327	0.1040	118.7091	0.0001
Periode2	1	-0.9029	0.1161	60.5060	0.0001
Periode3	1	-0.5472	0.1122	23.7926	0.0001
Periode4	0	0.0000	0.0000	-	-
Alder1*Periode1	1	0.0258	0.0030	73.8022	0.0001
Alder1*Periode2	1	0.0158	0.0033	22.3024	0.0001
Alder1*Periode3	1	0.0065	0.0033	3.9276	0.0475
Alder1*Periode4	0	0.0000	0.0000	-	-
Alder1 ²	1	-0.0425	0.0024	316.6298	0.0001
Alder1 ³	1	0.0004	0.0000	228.6763	0.0001
Alder2	1	0.0407	0.0021	375.6272	0.0001
Alder2 ²	1	-0.0011	0.0000	493.7108	0.0001
Alder2*Periode1	1	0.0140	0.0013	111.9328	0.0001
Alder2*Periode2	1	0.0176	0.0015	146.3164	0.0001
Alder2*Periode3	1	0.0108	0.0015	52.1207	0.0001
Alder2*Periode4	0	0.0000	0.0000	-	-

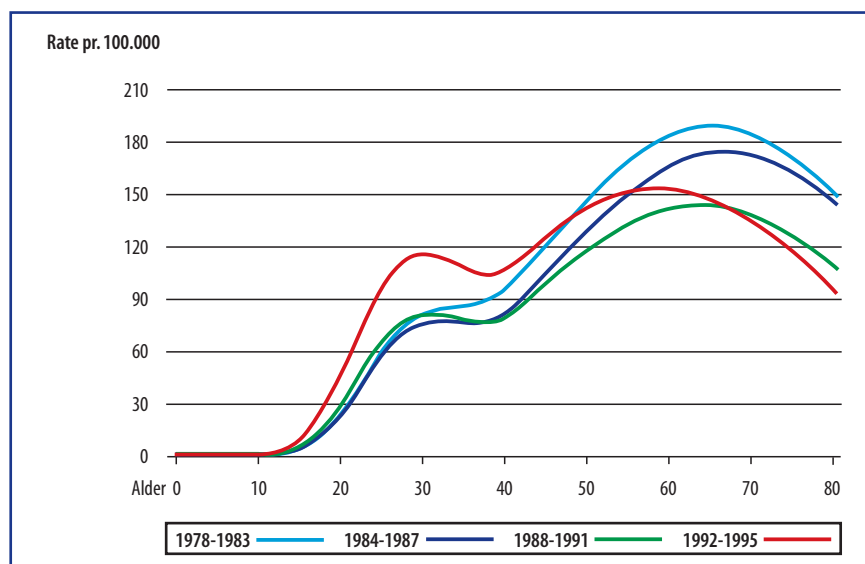
Alder1: Alder ≤ 40 og Alder2: Alder > 40

TABEL 4

Simpelolecystektomi – kvinder. Test for lighed mellem perioder.

	df	Chi-Square	P-værdi
Per1=Per2	3	55.0417	0.0001
Per2=Per3	3	91.7580	0.0001
Per3=Per4	3	231.6486	0.0001
Per1=Per2=Per3	6	268.0509	0.0001
Per2=Per3=Per4	6	467.2084	0.0001
Per1=Per2=Per3=Per4	8	710.4773	0.0001
Per1=periode 1 etc.			

Endelig viser figur 3 de estimerede kurver for alle 4 perioder. Modellen viste en interaktion mellem alder og periode, som på figuren ses som en meget forskellig aldersfordeling i de 4 perioder.

FIGUR 3**Simpel kolecystektomi – kvinder**

Den beskrevne model er benyttet ved alle operationstyper. Ved operationstyper hvor antallet af operationer er lille bliver modellen simplere, fordi kun få parametre vil være signifikante.

REGIONALE VARIATIONER I OPERATIONS-RATER**Optageområder**

Ved estimering af de regionale variationer benyttes opdelingen i de fire tidsperioder. Der beregnes for hver periode befolkningsbaserede operationsrater i geografiske områder, der med tilnærmelse kan betragtes som optageområde for et givet sygehus. Optageområderne dannes ved at se på hvilket sygehus, der udfører hovedparten af de pågældende operationer i en kommune. De kommuner, der hovedsageligt betjenes af samme sygehus udgør et optageområde. København og Frederiksberg kommune betragtes som ét fælles optageområde dækkende flere sygehuse. Optageområderne er beregnet på basis af alle galdevejsindgreb, men for hver af de 4 perioder for sig. Hvis et sygehus lukker i en periode, lægges det sammen med det sygehus, som overtager hovedparten af patienterne. Antallet af optageområder er reduceret i perioden fra 75 i 1978-83 til 53 i 1992-95 (se tabel 5). En oversigt over optageområderne findes i appendiks (tabel 9-12). Da ikke alle patienter i et optageområde er opereret på

det tilhørende sygehus, kan operationsraten i området ikke alene tilskrives aktiviteten på dette sygehus.

TABEL 5

Antal optageområder for galdestensbehandling i forskellige perioder.

Periode	1978-1983	1984-1987	1988-1991	1992-1995
Antal områder	75	75	65	53

Beregning af index for operationsrater

Da optageområderne er af meget forskellig størrelse og den statistiske usikkerhed derfor er meget forskellig, benyttes en såkaldt “random effect model”, hvor de estimerede operationsrater, der er baseret på små tal, trækkes ind mod landsgennemsnittet. De relative forskelle i operationshyppigheder bliver derfor forsigtige skøn over den regionale variation.

Beregning af simpelt index uden random effect

Først beregnes et simpelt aldersstandardiseret operationsindex. Hvis O_i antages Poissonfordelt vil den standardiserede operationsratio kunne beregnes ved: $\theta_i = O_i/E_i$ med en standardafvigelse på $\text{std}(\theta_i) = 1/\sqrt{O_i}$, hvor O_i er det observerede antal operationer i område i og E_i er det forventede antal, hvis operationshyppigheden var som landsgennemsnittet.

Beregning af index med random effect

I modellen med random effect antages O_i Poissonfordelt med middelværdi $\theta_i E_i$.

Sættes $\mu_i = \theta_i E_i$ fås linkfunktionen $\log(\mu_i) = \log(E_i) + v_i$, hvor $v_i = \log(\theta_i)$ er normalfordelt $N(0, \sigma^2)^{271}$.

$\exp(v_i)$ angiver estimererne for operationsindex for område i justeret for den tilfældige variation. Hvis E_i er stor bliver $\exp(v_i)$ næsten lig med det simple index θ_i , men hvis E_i er lille bliver $\exp(v_i)$ trukket ind mod 1.

Varianskomponenten σ^2 er et samlet mål for den regionale variation. I tabel 6a-d ses varianskomponentens udvikling i gennem de 4 perioder dels for simpel kolecystektomi og dels for alle galdevejsindgreb. Som det fremgår af tabellerne er der en tendens til et fald i variationen midt i perioden efterfulgt af en stigning sidst i perioden.

TABEL 6.a

Simpel kolecystektomi kvinder 20-79 år. Varianskomponenter (σ^2) i random effekt model i de 4 perioder.

Periode	1978-1983	1984-1987	1988-1991	1992-1995
Varianskomponent σ^2	0,027	0,020	0,026	0,045

TABEL 6.b

Simpel kolecystektomi mænd 20-79 år. Varianskomponenter (σ^2) i random effekt model i de 4 perioder.

Periode	1978-1983	1984-1987	1988-1991	1992-1995
Varianskomponent σ^2	0,044	0,017	0,029	0,035

TABEL 6.c

Alle galdevejsindgreb kvinder 20-79 år. Varianskomponenter (σ^2) i random effekt model i de 4 perioder.

Periode	1978-1983	1984-1987	1988-1991	1992-1995
Varianskomponent σ^2	0,020	0,014	0,021	0,027

TABEL 6.d

Alle galdevejsindgreb mænd 20-79 år. Varianskomponenter (σ^2) i random effekt model i de 4 perioder.

Periode	1978-1983	1984-1987	1988-1991	1992-1995
Varianskomponent σ^2	0,034	0,019	0,039	0,031

Tabel 7 viser et eksempel på effekten af at benytte en random effect-model i stedet for en simpel standardisering. Tabellen viser de beregnede indexværdier for simpel kolecystektomi for mænd 1978-83 i udvalgte optageområder.

TABEL 7

Estimerede operationsindex for simpel kolecystektomi for mænd 1978-83. Estimer med og uden random effekt.

Område	Med random effekt		Uden random effekt		Antal op.	Befolkning
	Index	95% sikkerhedsgr.	Index	95% sikkerhedsgr.		
5503	0.71	(0.53-0.97)	0.42	(0.23-0.76)	11	55211
3002	0.71	(0.58-0.89)	0.63	(0.48-0.82)	53	180315
8007	1.00	(0.73-1.38)	1.00	(0.60-1.66)	15	29978
8001	1.00	(0.88-1.14)	1.00	(0.88-1.15)	209	450917
1309	1.16	(1.07-1.25)	1.17	(1.08-1.26)	597	1047560
3505	1.18	(0.93-1.51)	1.29	(0.97-1.72)	46	66970

Fra tabellen ses forskellen mellem de to estimer. Område 5503 og 3002 har de samme estimer fra 'random'effekt modellen, mens der er stor forskel på den 'rå' SMR-værdi. Årsagen til at område 5503 bliver glattet mere ind mod midten skyldes populationsgrundlaget i område 3002 er mere end 3 gange større end i område 5503. Hvis man sammenligner område 8007 og 8001 har de begge en 'rå' SMR værdi på 1 som de beholder i 'random' effekt modellen. Ændringen ligger i konfidensintervalerne, hvor område 8001's interval bliver bevaret på grund af områdets store population, mens område 8007 bliver snævret ind, når man går til 'random' effekt modellen. Område 1309 (Københavns kommune) har den største population, således at der (næsten) ingen ændring er mellem de to modellers estimer. Område 3505 viser at for 'rå' SMR.-værdier går udglatningen mod 1, og at det afhænger af populationsstørrelsen, når man sammenligner med område 1309.

I de præsenterede landkort benyttes udelukkende de "konservative" estimer fra random effect modellen.

ANALYSER AF 30 DAGES DØDELIGHED

Udviklingen i 30 dages dødeligheden er analyseret med to forskellige modeller.

Først er udviklingen i 30 dages dødelighed for forskellige operationsgrupper analyseret med en logistisk regression. I analysen indgår følgende forklarende variable: Køn, alder ved indlæggelse, indexoperationens indlæggelsesmåde (elektiv kontra akut), akut eller ingen kolecystit ved indexoperationen (som aktions- eller bidiagnosen), antal diagnoser ved indexoperationen samt periode. Den afhængige variabel er død inden for 30 dage fra indexoperationens indlæggelsesdato.

Model selektion er foretaget ved at definere en grundmodel, hvor ovenstående variable indgår. Derefter er mulige interaktions led mellem grundmodellens variable fundet ved hjælp af et likelihood ratio test. Hvis en interaktion forekommer, præsenteres resultaterne ved en stratificering.

Dernæst er 30 dages dødeligheden analyseret med en poisson regression for at belyse udviklingen hen over det enkelte år kontrolleret for alder, indlæggelsesmåde, kolecystitis og køn. Antallet af operationer med 30 dages død er den afhængige variabel og antallet af operationer i de definerede strata er offset, således at analysen vedrører andelen af operationer med dødelig udgang. Antal diagnoser indgår ikke i denne analyse, da datamaterialet bliver tyndere ved introduktionen af hvert enkelt år som parameter.

Analyse af sygehusenes betydning for 30 dages død

Over de fire perioder indeles de sygehuse, der har foretaget indexoperationen i fire kvartiler (for hver periode). Udfra denne opdeling fås følgende cutpoints med hensyn til antal operationer, således at for første periode placeres sygehuse, der udførte ≤ 84 operationer i første kvartil. Sygehuse der udførte over 84, men mindre end eller lig med 155 operationer placeres i anden kvartil osv.

TABEL 8

Antallet af operationer der definerer kvartiller for hver periode

Periode	Antal sygehuse	Cutpoints for antal operationer
1978-1983	88	84-155-294
1984-1987	84	55-106-192
1988-1991	78	55-121-164
1992-1995	65	110-164-256

Analysen, hvor sygehuse indgår som forklarende variabel, er kun gennemført for simpel kolecystektomi i en logistisk regression, hvor de øvrige beskrevne variable også indgår.

ANALYSER AF KOMPLICEREDE BEHANDLINGSFORLØB VED SIMPEL KOLECYSTEKTOMI

Andelen af indlæggelsesforløb, hvor patienten inden for 1 år efter operation genindlægges til en ny behandling på galdevejene, er analyseret med logistisk regression med samme forklarende variable som i analysen af 30 dages dødelighed. Analysen er kun gennemført for simpel kolecystektomi.

KOMMUNERNES FORDELING PÅ OPTAGEOMRÅDER

TABEL 9

Kommunernes fordeling på optageområder i perioden 1978-1983

Optageområde	Kommune 1	Kommune 2	Kommune 3	Kommune 4	Kommune 5	Kommune 6	Kommune 7	Kommune 8	Kommune 9	Kommune 10
1309	101									
1401	147									
1501	157	173	181							
1502	153	161	165	167	169	183	187			
1503	155	185								
1516	151	159	163	171	175	189				
2001	201	205	207	208	213	215	219	221	231	233
2003	223	227								
2005	209	211	225	229	235	237				
2006	217									
2501	251	253	255	257	261	263	265			
2502	259	267	269	271						
3001	305	315	321	337	339	341	345			
3002	303	307	311	319	325	331	333			
3003	301	309	317	323						
3004	313	329	335							
3006	327	343								
3501	353	357	373	377	393	397				
3502	369	371	375	387	391	395				
3503	351	385	389							
3504	355	363	383							
3505	359	367	379	381						
3506	361	365								
4001	401	403	405	407	409	411				
4201	427	435	477	479						
4202	439	441	447	461	471	483	485	491	497	
4203	449	489	495							
4204	425	431	437	473						
4206	429	445	451	499						
4207	475	481	487							
4208	443	493								
4209	423									
4210	421	433								
5001	501	507	513	523	533	535	537			
5002	509	511	515	525	527	543				
5003	505	517	521	531	539	541				
5004	503	519	529	545						
5501	557	561	563							
5502	571									
5503	553	555	573							
5504	551	565	567	577						
5505	559	569								
6002	601	625	627							
6003	607									
6004	611	653								
6006	609	615	619							
6007	575	621	623	629						
6008	603	605	613	617	631					
6501	651	661	671	675	677	679	683			
6502	657	663	681	685						
6503	655	669								
6504	659	667								
6505	665	673								
7002	705	711	743	749						
7004	703	713	733	751						
7005	709	717	723	729	731	747				
7006	715	737	745							
7008	727	741								
7009	707	721	725	739						
7011	735									
7012	701									
7601	775	789	791	793						
7602	763	777	779	781	783					
7603	765	785	787							
7604	773									
7605	761	767	769	771						
8001	803	817	831	835	837	843	845	849	851	
8003	819	821	829	839	847					
8004	719	801	815	823	833					
8005	809	827	861							
8006	805									
8007	807									
8008	813	825								
8009	811									
8014	841									

TABEL 10

Kommunernes fordeling på optageområder i perioden 1984-1987

Optageområde	Kommune 1	Kommune 2	Kommune 3	Kommune 4	Kommune 5	Kommune 6	Kommune 7	Kommune 8	Kommune 9
1309	101	167							
1401	147								
1501	157	173	181						
1502	153	161	165	169	183	187			
1503	155	185							
1516	151	159	163	171	175	189			
2001	201	207	211	213	215	219	221	231	233
2003	205	208	223	227					
2005	209	225	229	235	237				
2006	217								
2501	251	253	255	257	261	263	265	267	269
2502	259	271							
3001	305	315	321	339	341	345			
3002	303	307	311	319	325	331	333	337	
3003	301	309	317	323					
3004	313	329	335						
3006	327	343							
3501	353	357	373	377	393	397			
3502	369	371	375	387	391	395			
3503	351	385	389						
3504	355	363	383						
3505	359	367	379	381					
3506	361	365							
4001	401	403	405	407	409				
4201	427	435	477	479					
4202	447	461	471	483	485	491	497		
4203	439	441	449	489	495				
4204	425	431	433	437	473				
4206	429	445	451	499					
4207	475	481	487						
4208	443	493							
4209	423								
4210	421								
5001	501	507	513	523	533	535	537		
5002	509	511	515	525	527	543			
5003	505	517	521	531	539	541			
5004	503	519	529	545					
5501	557	561	563						
5502	571								
5503	553	555	567	573					
5504	551	565	577						
5505	559	569	575						
6002	601	627							
6003	607								
6004	611								
6006	609	615							
6007	621	623	629						
6008	603	605	613	617	619	625	631		
6501	651	661	671	675	677	679	683		
6502	653	657	663	681	685				
6503	655	669							
6504	659	667							
6505	665	673							
7002	705	711	737	743	749				
7003	703	713	733	751					
7005	709	717	723	729	731	735	747		
7006	715	745							
7008	727	741							
7009	707	721	725	739					
7012	701								
7601	775	789	791	793					
7602	763	777	779	781	783				
7603	765	785	787						
7604	773								
7605	761	767	769	771					
8001	817	831	835	837	845	849	851		
8003	819	821	829	839	847				
8004	719	801	815	823	833				
8005	809	827	861						
8006	805								
8007	807								
8008	813	825							
8009	803	811							
8013	843								
8014	841								

TABEL 11

Kommunernes fordeling på optageområder i perioden 1988-1991

Optageområde	Kommune 1	Kommune 2	Kommune 3	Kommune 4	Kommune 5	Kommune 6	Kommune 7	Kommune 8
1309	101	167						
1401	147							
1501	157	173	181					
1502	153	161	165	169	183	187		
1503	155	185						
1516	151	159	163	171	175	189		
2001	201	207	208	213	215	219	231	
2003	205	223	227					
2005	209	211	221	225	229	233	235	237
2006	217							
2501	251	255	257	261	263	265		
2502	253	259	267	269	271			
3001	305	315	321	337	339	345		
3002	303	307	311	319	325	331	333	
3003	301	309	317	323	341			
3004	313	329	335					
3006	327	343						
3501	353	357	361	373	377	393	397	
3502	369	371	375	387	391	395		
3503	351	385	389					
3505	355	359	363	367	379	381	383	
3506	365							
4001	401	403	405	407	409			
4201	427	435	473	475	477	479	481	487
4202	447	461	471	485	491	497		
4203	439	441	449	489	495			
4204	425	431	433	437				
4206	421	423	429	445	451	483	499	
4208	443	493						
5001	501	503	507	513	523	533	535	537
5002	509	511	515	527	543			
5003	505	517	521	531	539	541		
5004	519	525	529	545				
5501	553	555	557	559	561	563	569	571
5503	573							
5504	551	565	567	575	577			
6002	601	625	627					
6003	607							
6004	611							
6006	609	615	619					
6007	621	623	629					
6008	603	605	613	617	631			
6501	651	661	671	679	683			
6502	653	657	663	677	681	685		
6503	655	669						
6504	659	667						
6505	665	673	675					
7002	705	711	737	743	749			
7003	703	713	733	751				
7005	709	717	723	729	731	735	747	
7008	715	727	741	745				
7009	701	707	721	725	739			
7601	769	775	789	791	793			
7602	763	777	779	781	783			
7603	765	785	787					
7604	773							
7605	761	767	771					
8001	803	831	835	837	843	845	849	851
8003	819	821	829	839				
8004	719	801	815	823	833			
8005	809	827	861					
8006	805							
8007	807	817						
8008	813	825	841	847				
8009	811							

TABEL 12

Kommunernes fordeling på optageområder i perioden 1992-1995

Optageområde	Kommune	Kommune	Kommune	Kommune	Kommune	Kommune	Kommune	Kommune	Kommune	Kommune	Kommune	Kommune	Kommune
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1330	101	167											
1401	147												
1501	157	173	181										
1502	153	161	165	169	183	187							
1503	155	185											
1516	151	159	163	171	175	189							
2001	201	207	208	213	215	219	231						
2005	209	211	221	225	229	233	235	237					
2012	205	217	223	227									
2501	251	253	255	257	261	263	265						
2502	259	267	269	271									
3001	305	315	321	327	339	343	345						
3002	303	307	325	331									
3003	301	309	311	317	319	323	333	341					
3004	313	329	335	337									
3501	351	353	357	361	365	373	377	385	393	397			
3502	355	359	363	367	369	371	375	379	381	383	387	391	395
3503	389												
4001	401	403	405	407	409								
4201	427	435	443	475	479	481	487						
4202	447	461	471	485	497								
4203	439	441	449	477	489	495							
4204	421	425	431	433	437	473	493						
4206	423	429	445	451	483	491	499						
5001	501	507	513	523	533	535	537						
5002	509	511	515	525	527	543							
5003	505	517	521	531	541								
5004	503	519	529	539	545								
5501	553	555	557	561	563	567	569	571	573				
5504	551	559	565	577									
6003	603	607											
6006	601	609	615	619	625								
6007	575	605	621	623	629								
6008	611	613	617	627	631								
6501	651	661	671	675	679	683							
6502	653	655	657	659	663	667	669	677	681	685			
6505	665	673											
7002	705	711	737	743	749								
7003	703	713	715	721	725	739	741	751					
7005	709	717	719	723	729	731	733	735	747				
7008	727	745											
7009	701	707											
7601	761	769	775	789	791	793							
7602	763	777	779	781	783								
7603	765	785	787										
7604	773												
7605	767	771											
8001	803	811	817	831	837	843	845	849	851				
8003	805	819	821	829	835	839							
8004	801	815	823	833									
8005	809	827	861										
8007	807												
8008	813	825	841	847									

Bilag 5.

Økonomiske analyser

OMKOSTNINGER TIL GALDESTENSBEHANDLING I DANMARK

Opgørelsen af ressourceforbruget til behandlingen af patienter med galdesten omfatter de væsentlige omkostninger i form af teknologisk udstyr, personaleforbrug under operation samt indlæggelsesdage. Desuden inkluderes estimater for indirekte omkostninger forbundet med rekonvalescensperioden.

Omkostninger relateret til teknologisk udstyr

Laparoskopisk udstyr

Den væsentlige forskel i de direkte omkostninger mellem forskellige galdevejsinterventioner vedrører det teknologiske udstyr. Det laparoskopiske udstyr består af den laparoskopiske søjle, der omfatter insufflationsudstyr til indføring af CO₂ og videoudstyr (kamera, optager og monitor). Dertil kommer de laparoskopiske instrumenter (trokarer, tænger mv.), som forefindes både som engangs- og flergangsudstyr. I modellerne er investeringsomkostningen til den laparoskopiske søjle sat til 440.000,- kr. (Bispebjerg Hospital), der med en levetid på fem år og en rentefod på 5 pct. giver et årligt afskrivningsbeløb på 101.629,- kr. Ved 47 operationer årligt (et gennemsnitligt antal laparoskopiske kolecystektomier for landets kirurgiske afdelinger) giver det en enhedsomkostning på 2.162,- kr. Dertil kommer det kirurgiske udstyrssæt, der for engangsinstrumenter er sat til 5.561,- kr, og for flergangsudstyr til 834,- kr. per operation (327). I herværende opgørelse tages der udgangspunkt i ovennævnte pris for flergangsudstyr, men i følsomhedsanalysen i de økonomiske modeller benyttes en række forskellige priser, idet et forskelligt antal operationer og diverse rabatordninger for engangsudstyr giver forskellige enhedsomkostninger. Som udgangspunkt for beregninger antages, at de laparoskopiske kolecystektomier udgjorde 25% i 1991 og i de efterfølgende år ca. 75% af alle simple kolecystektomier.

ERCP

Anskaffelsesomkostningen til ERCP-udstyr er sat til 520.000,- kr., hvilket med en levetid på fem år og en rente på 5 pct. giver en årlig afskriv-

ning på 120.107,- kr. Fordelt på 300 anvendelser (diagnostisk og terapeutisk) årligt, bliver enhedsomkostningen 400,- kr. Da udstyret er relativt følsomt, kræver det jævnlige reparationer. Omkostningerne hertil udgør 423,- kr. per anvendelse (baseret på gennemsnitsberegninger over perioden 1992-97, Bispebjerg Hospital). Er der tale om en diagnostisk ERCP, er omkostningen til utensilier sat til 100,- kr., mens de samme omkostninger for terapeutisk anvendelse er sat til 1.500,- kr. Derved bliver enhedsomkostningen til udstyr for en diagnostisk ERCP 923,- kr., mens den tilsvarende er 2.323,- kr., hvis der er tale om en terapeutisk ERCP.

Omkostninger relateret til personaleforbrug ved operativ indsats

Nogle indgreb tager længere tid end andre, ligesom sammensætning af det operative team afhænger af, hvilket indgreb der er tale om. Omkostningerne forbundet med personaleforbruget ved de forskellige interventioner over for galdestenspatienter er således sammensat af en beregnet gennemsnitlig timeløn (tabel 1) og tidsforbruget for de enkelte personalekategorier.

TABEL 1

Opgørelse af timelønninger ved forskellige personalekategorier

Personalekategori	Årsindkomst	Timeløn ^d	Personalekategori	Årsindkomst	Timeløn
Overlæge ^a	543.231	319,08	Operationssygeplejerske ^a	246.544	144,81
Afdelingslæge ^b	450.516	264,62	'Gulv-sygeplejerske' ^a	246.544	144,81
Anæstesilæge ^c	450.516	264,62	Anæstesisygeplejerske ^a	246.544	144,81
1. reservelæge ^b	316.171	185,71	Radiograf ^a	214.925	126,24
Reservelæge ^b	274.393	161,17	Portør ^a	206.169	121,10

a: Det fælleskommunale Lødatakontor. Overenskomststatistik, 1995.

b: Lægernes overenskomster, antagelse om løntrin 6 + tillæg. Den Almindelige Danske Lægeforening.

c: Antaget som lig afdelingslæge.

d: Gennemsnitlige timeløn beregnet på baggrund af årsindkomst (227 arbejdsdage årligt á 7.5 timer).

Tidsforbruget ved forskellige galdestensrelaterede interventioner (kirurgiske indgreb og ERCP) blev belyst ved en spørgeskemaundersøgelse til samtlige kirurgiske afdelinger og udvalgte medicinsk gastroenterologiske afdelinger. Besvarelsen var henholdsvis 67 og 100%. De kirurgiske afdelinger, som ikke svarede, var jævnt fordelt geografisk og på hospitalstype. Fra besvarelsene kunne beregnes det personalemæssige ressourceforbrug ved de forskellige interventioner (tabel 2 & 3). Afdelingerne blev ikke bedt om detaljerede tidsstudier men blot om en vurdering af tids- og personaleforbruget.

TABEL 2

Opgørelse af personaleforbrug ved galdestensrelaterede interventioner. Gennemsnitligt antal minutter.

Personalekategori	Laparoskopisk kolecystektomi	Åben kolecystektomi ^b	Anden galdevejskirurgi
Operatør ^a	80,59	74,33	124,38
Assistent ^a	77,06	72,41	125,00
Operationssygeplejerske	30,68	33,06	53,53
Gulv-sygeplejerske	133,13	124,14	176,87
Anæstesisygeplejerske	140,45	130,19	176,38
Anæstesilæge	131,68	121,85	172,96
Radiograf	11,90	18,00	17,50
Portør	18,74	18,91	20,00

a: Senere beregninger af enhedspriser er foretaget på baggrund af karakteristika ved henholdsvis operatøren og assistenten. Dvs. der tages højde for, om der er tale om en over-, afdelings-, 1. reserve- eller reservelæge. Omkostningen er således et vægtet gennemsnit for de relevante personalekategorier.

b: Inklusive kolecystektomi ved minilaparotomi

TABEL 3

Opgørelse af personaleforbrug ved galdestensrelaterede interventioner. Gennemsnitligt antal minutter

Personalekategori	ERCP – Diagnostisk	ERCP – Terapeutisk
Endoskopør	35,67	55,26
1. assistent	60,75	79,91
2. assistent	43,46	57,74
3. assistent	3,75	5,22
Portør	17,53	17,67

Endoskopøren svarer til en overlæge; 1.- og 2. assistenten til sygeplejerske og 3. assistenten til en radiograf. Det gennemsnitlige antal minutter falder for 2. og 3. assistenten som udtryk for, at forskellige afdelinger benytter forskelligt antal assistenter.

I spørgeskemaet skulle det angives ved hvor stor en andel af operationerne, at operatøren og assistenten var overlæge, afdelingslæge, 1. reservelæge eller reservelæge. Desuden skulle angives, hvor hyppigt der blev benyttet peroperativ kolangiografi. Herefter beregnes en forventet pris på baggrund af timesatserne for lægegrupperne og sandsynlighederne for, at operatøren lader sig henføre til den enkelte lægekategori. På baggrund af timelønninger for de forskellige faggrupper estimeres omkostningerne ved forskellige indgreb.

Ved beregning af personaleomkostningerne ved forskellige operative indgreb (tabel 4), benyttes det gennemsnitlige tidsforbrug for personalekategorierne og de respektive timelønninger. Desuden beregnes personaleomkostningerne i afdelinger med det laveste og det højeste forbrug. Det er de gennemsnitlige omkostninger, som benyttes i de økonomiske

beregninger, mens minimum og maximum værdierne benyttes i følsomhedsanalyserne.

TABEL 4

Omkostninger til personaleforbrug ved forskellige interventioner

	Kolecystektomi			ERCP	
	Åben ^a	Laparoskopi	Anden ^b	Diagnostisk	Terapeutisk
Gennemsnit	1659,08	1744,76	2580,77	484,45	672,74
Maximum	3404,49	3021,37	4347,49	1597,41	2109,69
Minimum	586,39	773,17	1063,43	172,36	252,13

a: Inklusive kolecystektomi ved minilaparotomi

b: Anden galdevejskirurgi

Omkostninger i forbindelse med indlæggelse

I opgørelse af ressourceforbruget, skal sengedagsprisen ideelt set afspejle de omkostninger, der er forbundet med den efterfølgende sygepleje, forplejning, administration mv. I de økonomiske modeller anvendes den offentlige takst i forbindelse med frit-valgspatienter, som er fastlagt til 2.255 kr./dag (1997-tal).

Gennemsnitlige sengedagstakster kan dække over store variationer i dels de individuelle behandlingsomkostninger for den samme indikation, dels de forskellige sengedage. En reduktion i liggetiderne vil således ofte vedrøre de mindre ressourcekrævende sengedage. Det er desuden spørgsmålet, om de udmeldte sengedagspriser også afspejler ressourceforbruget ved selve den operative indsats, hvilket vil medføre dobbeltregistreringer i omkostningsopgørelsen. Og endelig vil en given sengedagspris ikke blot afspejle og relatere sig til fx galdestensoperationer, men også afspejle omkostningerne forbundet med sengedagene fra øvrige operationer på samme afdeling. I de senere økonomiske modeller vil sengedagstaksten blive varieret i følsomhedsanalyser for at fange disse usikkerhedsmomenter.

Omkostninger relateret til sygefravær

De indirekte omkostninger omfatter produktionstab for samfundet som resultat af sygefraværsdage. Det vedrører patientens (og eventuelt pårørendes) forbrug af såvel arbejdstid som fritid under rekonvalescensperioden. Det er vanskeligt at opnå præcise mål for de indirekte omkostninger, blandt andet fordi det kan være svært at værdisætte den "produktive aktivitet", der foregår i hjemmet.

Kun få studier over galdestensområdet beregner de indirekte omkostninger. I en svensk undersøgelse (80), bliver de indirekte omkostninger estimeret ud fra den gennemsnitlige timeløn i forskellige erhverv (industri, minedrift og stenbrud) (139,13 S.kr.), det gennemsnitlige antal arbejdstimer per dag justeret for køn (4,1 time/dag), andelen af populationen i arbejdsstyrken (0,779) og endelig andelen af arbejdsstyrken i arbejde (0,915). Resultatet bliver et produktionstab per fraværssdag på 406,6 SEK ($139,19 \times 4,1 \times 0,779 \times 0,915$).

Overføres disse beregninger til danske forhold (baseret på 1994-tal), kan de indirekte omkostninger per sygedag estimeres under de antagelser, at andelen af befolkningen i arbejdsstyrken er 0,5597, andelen af arbejdsstyrken i beskæftigelse er 0,89, en gennemsnitlig timeløn er 125,6 kr. og det gennemsnitlige antal arbejdstimer per dag er 4,76. Sammenlagt giver det et gennemsnitligt produktionstab på 297,81 kr. per sygefraværssdag. Anvendes i stedet en erhvervsfrekvens på 0,789, bliver omkostningen per sygefraværssdag 419,82 kr. Bliver der ikke korrigeret for arbejdsstyrkens størrelse og arbejdsløshed, da bliver omkostningen per sygefraværssdag 597,86 kr.

De såkaldte uhåndgribelige omkostninger som smerte, angstelse mv. indgår principielt også i en samfundsøkonomisk analyse. Der bliver i her-værende rapport ikke inkluderet estimater for disse elementer.

Kommentarer

Omkostningsopgørelserne i disse økonomiske modeller baserer sig på en række estimater, der i sagens natur er behæftet med en række usikkerhedsfaktorer. Derfor bliver der i estimationen af de konkrete modeller foretaget følsomhedsanalyser, der blandt andet varierer omkostningsestimaterne.

Det synes forsvarligt at undlade udgifter for den præoperative fase, da det er estimeret, at den kun omfatter 10 og 14% af de samlede omkostninger (307) for henholdsvis traditionel åbenolecystektomi og laparoskopiskolecystektomi.

FØLSOMHEDSANALYSER VEDRØRENDE DE ØKONOMISKE MODELLER

Indeværende afsnit angiver i skematisk form, hvorledes resultaterne fra de økonomiske modeller ændres ved justeringer i de enkelte parameter-værdier. Hovedkonklusionerne er opsummeret i kapitel 11 i rapporten.

TABEL 5

Kolecystektomi ved laparoskopi, minilaparotomi og traditionel åben laparotomi.

Følsomhedsanalyser over de tre alternativer. Variation i enhedsomkostningerne.

Parametre	Ny værdi	Gennemsnitlig forventede direkte omkostninger			Marginal omkostnings-effektivitet lap. vs. åben
		Laparoskopi	Minilaparotomi	Trad. åben lap.	
Baseline værdier		10.532,-	7.351,-	15.327,-	46.334,-
Sengedagspris (2.255,-)	1.000,- 4.000,-	7.356,- 14.948,-	4.223,- 11.699,-	8.325,- 25.877,-	3.711,- 105.598,-
Personaleomkostninger (laparoskopisk kolecystektomi)	773,- 3.021,-	9.560,- 11.808,-	7.351,- 7.351,-	15.327,- 15.327,-	55.721,- 34.000,-
Personaleomkostninger (kolecystektomi ved minilaparotomi)	586,- 3.404,-	10.532,- 10.532,-	6.278,- 9.096,-	15.327,- 15.327,-	- -
Personaleomkostninger (kolecystektomi ved trad. åben lap.)	586,- 3.404,-	10.532,- 10.532,-	7.351,- 7.351,-	14.254,- 17.073,-	35.970,- 63.198,-
Enhedspris for den laparoskopiske søjle (antallet af operationer per søjle)	0,- 500,- 1.000,- 3.000,-	8.369,- 8.869,- 9.369,- 11.369,-	7.351,- 7.351,- 7.351,- 7.351,-	15.327,- 15.327,- 15.327,- 15.327,-	67.226,- 62.395,- 57.564,- 38.241,-
Udstyr til minilaparotomien	500,-	10.532,-	7.851,-	15.327,-	-
Indirekte omkostninger	100,- 500,-	11.563,- 15.687,-	8.373,- 12.461,-	18.128,- 29.330,-	63.430,- 131.811,-

TABEL 6

Kolecystektomi ved laparoskopi, minilaparotomi og traditionel åben laparotomi.

Følsomhedsanalyser over de tre alternativer. Variation i liggetid.

Parametre	Ny værdi	Gennemsnitslig forventede direkte omkostninger		
		Laparoskopi	Minilaparotomi	Trad- åben lap.
Baseline værdier		10.532,-	7.351,-	15.327,-
Succesfyldt behandling	1 dag	8.539,-	5.348,-	4.199,-
	3 dage	12.524,-	9.353,-	8.650,-
	5 dage	16.509,-	13.357,-	13.101,-
	7 dage	20.493,-	17.363,-	17.553,-
Komplikation (reoperation)	8 dage	10.486,-	7.306,-	15.282,-
	10 dage ^a	10.532,-	7.351,-	15.327,-
	12 dage	10.577,-	7.396,-	15.372,-
Perifer galdegangslæsion	5 dage	10.514,-	7.343,-	15.315,-
	7 dage ^a	10.532,-	7.351,-	15.327,-
	9 dage	10.549,-	7.358,-	15.339,-
Central galdegangslæsion	10 dage	10.508,-	7.348,-	15.324,-
	14 dage ^a	10.532,-	7.351,-	15.327,-
	18 dage	10.555,-	7.353,-	15.331,-
Konvertering	4 dage	10.081,-	6.900,-	-
	6 dage ^a	10.532,-	7.351,-	15.327,-
	8 dage	10.983,-	7.802,-	15.327,-
Indirekte omkostninger	100,- kr.	11.563,-	8.373,-	18.128,-
	500,- kr.	15.687,-	12.461,-	29.330,-

a: Baseline estimat

TABEL 7

Engangs- vs. flergangsinstrumenter ved laparoskopisk kolecystektomi.

Følsomhedsanalyser over alternativer. Variation i enhedsomkostninger og liggetid

Parametre	Ny værdi	Instrumenter		Marg. omkostnings-effektivitet
		Engangs-	Flergangs-	
Baseline værdier		12.407,-	8.485,-	
Sengedagspris	1.000,- kr.	9.494,-	5.315,-	68.968,-
	4.000,- kr.	16.458,-	12.894,-	58.810,-
Engangsudstyr	1.000,- kr.	7.846,-	8.485,-	- 10.545,-
	6.000,- kr.	12.846,-	8.485,-	71.963,-
Flergangsudstyr	500,- kr.	12.407,-	8.151,-	70.230,-
	1.000,- kr.	12.407,-	8.651,-	61.979,-
Indlæggelse ved succes	1 dag	10.674,-	7.247,-	56.562,-
	3 dage	14.141,-	9.724,-	72.875,-
Indlæggelse ved postoperativ komplikationer	3 dage	12.353,-	8.263,-	67.487,-
	7 dage	12.462,-	8.708,-	61.950,-
Indlæggelse ved konvertering	4 dage	12.121,-	8.094,-	66.460,-
	8 dage	12.694,-	8.877,-	62.977,-
Indlæggelse ved central galdegangslæsion	10 dage	12.384,-	8.462,-	64.719,-
	18 dage	12.431,-	8.509,-	64.719,-

Bilag 6.

Definition af ord og begreber

Der benyttes en række faglige betegnelser, som ofte er mere præcise end tilsvarende danske betegnelser. Hvis et fagudtryk kun benyttes én gang skrives den danske betegnelse i parentes. Hvis et fagudtryk benyttes flere gange skrives den danske betegnelse så vidt mulig i parentes første gang ordet benyttes og opremses desuden i følgende ordliste:

<i>Abberant/accesorisk galdegang:</i>	Her betegnelsen for en mindre betydende galdegang, som ikke påvirker galdens passage til tarmsystemet
<i>Akut kolecystit:</i>	Akut betændelse i galdeblæren
<i>Akut pankreatit:</i>	Akut betændelse i bugspytkirtlen
<i>Autopsistudie:</i>	Undersøgelse af døde mennesker
<i>Benign:</i>	Godartet i betydningen: ikke kræft
<i>Biliodigistiv anastomose:</i>	Sammensyning af galdegang og tarmsystem. Benyttes for at skabe afløb for galden fra leveren til tarmen.
<i>Co-morbiditet:</i>	Anden samtidig sygdom
<i>Elektiv:</i>	Planlagt, ikke-akut behandling
<i>Endoskopi:</i>	Kikkertundersøgelse, hvor kikkerten føres ind via mavetarm kanalen
<i>Epigastriet:</i>	Området i toppen af maven lige under stedet, hvor de to ribbensbuer mødes.
<i>ERCP:</i>	Diagnostisk kikkertundersøgelse, hvor galdegangene undersøges i røntgengennemlysning via et endoskop
<i>ESWL:</i>	Ekstrakorporal galdestensknusning. Galdesten knuses ved hjælp af lydbølger, som sendes gennem huden mod stenen.
<i>Galdegange:</i>	Samlet betegnelse for ductus koledochus, ductus hepaticus communis samt ductus hepaticus dxt og sin. Repræsenterer den del af galdevejene som er

<i>Galdesalte:</i>	nødvendig for galdens passage fra leveren til tarmen. Nedbrydningsprodukt af kolesterol, udskilles i galden. Benyttes til behandling af visse typer galdesten.
<i>Galdestenspankreatit:</i>	Akut betændelse i bugspytkirtlen på grund af galdesten.
<i>Galdeveje:</i>	Samlet betegnelse for galdegangssystemet uden for leveren. Består af galdegangene samt ductus cysticus og galdeblæren.
<i>Kolecystektomi:</i>	Fjernelse af galdeblæren
<i>Kolecystotomi:</i>	Åbning af galdeblæren
<i>Kolecystolithotomi:</i>	Fjernelse af sten fra galdeblæren
<i>Koledocholithiasis:</i>	Sten i galdegangene
<i>Koledocholithotomi:</i>	Fjernelse af sten i galdegangene
<i>Koledochussten:</i>	Sten i galdegangene
<i>Kontaktknusning:</i>	Laser eller ultralydbølger, som sendes direkte ind i stenene via en sonde, som er i kontakt med galdestenene
<i>Kontaktopløsning:</i>	Opløsningsmiddel sprøjtes direkte ind hvor galdestenene befinder sig
<i>Laparotomi:</i>	Kirurgisk åbning af abdomen (bugvæggen)
<i>Laparoskopi:</i>	Kikkertundersøgelse, hvor en kikkert føres gennem bugvæggen
<i>Minilaparotomi:</i>	Som laparotomi – blot en lille åbning (3-6(10)cm)
<i>Morbiditet:</i>	Sygelighed
<i>Mortalitet:</i>	Dødelighed
<i>MRC:</i>	MR (magnetisk resonans) scanning af galdevejene. En non-invasiv tre-dimentional fremstilling af galdevejene.
<i>MTBE:</i>	Æter til opløsning af galdesten
<i>Percutan:</i>	Gennem huden
<i>Peroperativ kolangiografi:</i>	En røntgenundersøgelse af galdevejene i forbindelse med en kolecystektomi.

<i>Randomiseret undersøgelse:</i>	Videnskabelig undersøgelse, hvor patienterne udvælges til forskellige behandlinger efter lodtrækningsprincippet.
<i>Reconvalescens:</i>	Perioden fra operation til patienten genoptager arbejdet eller vanlige aktiviteter.
<i>Sphincterotomi:</i>	Deling af lukkemusklen hvor galdegangen munder ud i tolvfingertarmen. En sphincterotomi kan udføres både som åben kirurgi (transduodenal sphincterotomi), hvilket er sjældent i dag, eller som endoskopisk sphincterotomi (via en kikkert som føres ned i tolvfingertarmen).
<i>Tubulering:</i>	Angiver i denne rapport indlæggelse af et rør i galdegangene, så galden kan passere forbi en forhindring (fx. en sten)
<i>Watch-full waiting:</i>	Patienten behandles ikke, men tilstanden overvåges