



IL MANAGEMENT TERAPEUTICO DELLA COLECISTITE ACUTA

LINEE GUIDA

a cura di:

S.I.C.
(Società Italiana di Chirurgia)

S.I.C.E.
(Società Italiana Chirurgia Endoscopica e Nuove Tecnologie)



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 21 ottobre 2026



Composizione del gruppo di sviluppo

Comitato Tecnico-Scientifico (C.T.S.)

Rosa Marcellinaro	UOC Chirurgia Generale - Ospedale S. Eugenio, Roma
Mauro Podda	Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari
Belinda De Simone	Unità di Chirurgia Generale Ospedale di Rimini – AUSL Romagna, Rimini
Andrea Cavallaro	UOC Chirurgia Generale III Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania

Chair

Alessandro Cappellani	UOC Chirurgia Generale III Policlinico "G.Rodolico - San Marco", Catania
------------------------------	--

Co-Chair Metodologico

Monica Ortenzi	Clinica di Chirurgia Generale e d'Urgenza, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti, Università Politecnica delle Marche, Ancona
-----------------------	--

Evidence Review Team (E.R.T.)

Emanuele Botteri	UOC Chirurgia Generale ASST Spedali civili di Brescia, PO Montichiari
Paola Fugazzola	Chirurgia Generale 1, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
Alessio Giordano	Dipartimento Emergenza e Accettazione, SODc Chirurgia d'Urgenza, Ospedale Careggi, Firenze

Statistica meta-analitica

Danila Azzolina	Centro di Ricerca DENEtra, Dipartimento medicina Traslazionale, Università Federico II, Napoli
------------------------	--

Panel multidisciplinare di esperti

Gabriele Anania	Chirurgo Generale UOC Chirurgia Ospedale di Cona, Università degli Studi Di Ferrara, Ferrara
Antonino Agrusa	Chirurgo Generale U.O.S.D. di Chirurgia Laparoscopica Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Università degli Studi di Palermo, Palermo
Massimo Chiarugi	Chirurgo Generale U.O.C. di Chirurgia d'Urgenza e Centro Clinico Trauma Center AOUP, Università

di Pisa, Pisa

Diego Cuccurullo	Chirurgo Generale UOC Chirurgia Generale Laparoscopica e Robotica Ospedale Monaldi, Azienda Ospedaliera dei Colli, Napoli
Roberta Gelmini	Chirurgo Generale Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena
Pasquale Lepiane	Chirurgo Generale UOC Chirurgia Generale Ospedale San Paolo, Civitavecchia
Gabriele Sganga	Chirurgo d'Urgenza U.O.C. di Chirurgia d'Urgenza e Trauma Fondazione Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Mauro Zago	Chirurgo d'Urgenza UOC Chirurgia Generale e d'Urgenza ASST, Lecco
Diego Fiume	Anestesista U.O.C. Anestesia e Terapia Intensiva Post Operatoria Ospedale S. Eugenio, Roma
Andrea Tringali	Gastroenterologo UOC Endoscopia Digestiva Chirurgica Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Andrea Laghi	Radiologo UOC Radiologia Dipartimento scienze medico-chirurgiche e di medicina traslazionale, Università Sapienza, Roma
Raffaella Niola	Radiologo interventista UOC di Radiologia Vascolare e Interventistica AORN Cardarelli, Napoli
Andrea Giacometti	Infettivologo Sezione Malattie Infettive – Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica, Università Politecnica delle Marche, Ancona
Andrea Picchetto	Medico di Pronto Soccorso Dipartimento Chirurgia d'Urgenza Policlinico Umberto I - Sapienza Università di Roma, Roma
Davide Parisse	Infermiere UOC Chirurgia Generale Ospedale S. Eugenio – ASL Roma 2, Roma
Maurizio Costanzo	Membro Laico (avvocato) – Rappresentante pazienti

Segreteria Tecnico-Organizzativa

Laura Ciarrocchi	Segreteria Società Italiana di Chirurgia (S.I.C.)
Serenella Cocci	Segreteria Società Italiana di Chirurgia (S.I.C.)

Alice Clerici Segreteria Società Italiana di Chirurgia Endoscopica e Nuove tecnologie (S.I.C.E.)

Revisori Esterni

Marco Caricato Chirurgo Generale. Chirurgia colo-rettale Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Mario Guerrieri Chirurgo Generale. SOD Clinica Chirurgia presso l'AOU Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Elenco delle raccomandazioni

Raccomandazioni PICO 3

3.1 Nei pazienti con colecistite acuta raccomandiamo di eseguire la colecistectomia laparoscopica precoce piuttosto che il trattamento conservativo con la sola terapia antibiotica (Grado di raccomandazione: forte; certezza delle prove: alta).

3.2 Nei pazienti anziani con colecistite acuta raccomandiamo di eseguire la colecistectomia laparoscopica precoce piuttosto che il trattamento conservativo con la sola terapia antibiotica (Grado di raccomandazione: forte; certezza delle prove: alta).

3.3 Nelle pazienti in stato di gravidanza con colecistite acuta, suggeriamo la colecistectomia laparoscopica piuttosto che il trattamento conservativo (Grado di raccomandazione: condizionato; Certezza delle prove: molto bassa).

Raccomandazioni PICO 4

4.1 Raccomandiamo di eseguire la colecistectomia precoce piuttosto che il trattamento radiologico-interventistico (drenaggio percutaneo o colecistostomia) nei pazienti ad alto rischio con colecistite acuta (Grado di raccomandazione: forte; certezza delle prove: alta).

4.2 Suggeriamo di eseguire il trattamento radiologico-interventistico (drenaggio percutaneo o colecistostomia) nei pazienti con colecistite acuta la cui condizione precluda l'intervento chirurgico (Grado di raccomandazione: condizionata; certezza delle prove: molto bassa).

4.3 Raccomandazione per la ricerca

Si raccomanda di condurre studi comparativi tra drenaggio endoscopico e colecistectomia laparoscopica nei pazienti con colecistite acuta ad alto rischio che possono essere sottoposti a intervento chirurgico.

Nota di raccordo con le raccomandazioni cliniche

Questa raccomandazione per la ricerca non modifica la raccomandazione 4.1 a favore della colecistectomia precoce né la raccomandazione 4.2 per i pazienti non operabili.

Razionale metodologico

La certezza delle prove relativa al confronto tra colecistectomia laparoscopica e drenaggio percutaneo non è automaticamente applicabile al confronto con il drenaggio endoscopico. L'eventuale indicazione a condurre ulteriori studi sul drenaggio percutaneo richiede l'identificazione e la documentazione delle specifiche incertezze ancora da risolvere.

Raccomandazioni PICO 6

6.1 Nei pazienti con colecistite acuta, raccomandiamo di eseguire la colecistectomia laparoscopica piuttosto che a cielo aperto. (Grado di raccomandazione: forte; certezza delle prove: alta).

6.2 Nei pazienti anziani con colecistite acuta, suggeriamo di eseguire la colecistectomia laparoscopica piuttosto che a cielo aperto (Grado di raccomandazione: condizionato. certezza delle prove: bassa).

Raccomandazione PICO 7

7.1 Nei pazienti con colecistite acuta raccomandiamo di eseguire la colecistectomia precoce piuttosto che ritardata (Grado di raccomandazione: forte; certezza delle prove: moderata).

Indice

1. Introduzione e razionale	7
2. Obiettivi, ambiti di applicazione e utilizzatori della LG	17
3. Metodologia.....	20
4. Raccomandazioni	32
5. Revisione esterna del documento	104
6. Applicabilità	104
7. Aggiornamento della LG	108
8. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni	109
9. Appendici	111

1. Introduzione e razionale

La colecistite acuta litiasica rappresenta un rilevante problema di sanità pubblica, per via della sua elevata prevalenza, dell'eterogeneità nella gestione clinica e dei costi connessi, determinati anche dall'impatto organizzativo e tecnologico degli interventi richiesti per la sua terapia.[1]

Questa condizione costituisce una delle principali cause di accesso alle cure chirurgiche in regime di urgenza o emergenza[2] e, in caso di evoluzione della malattia e di peggioramento dell'infiammazione, può determinare un incremento significativo della morbilità e della mortalità.[3] Secondo le stime del Global Burden of Disease Study, nel 2010 il tasso di mortalità per colecistite acuta era pari a circa 1,3 per 100.000 abitanti. [4]

L'eziologia è variabile, ma nella maggior parte dei casi è correlata alla presenza di un calcolo che ostruisce il normale deflusso della bile nel dotto cistico. L'ostruzione causa una contrazione persistente della colecisti, con conseguente infiammazione locale, sovracrescita batterica ed edema della parete colecistica. L'edema progressivo può condurre a congestione venosa e, nei casi più gravi, a necrosi e perforazione della parete. [5,6]

La notevole variabilità clinica con cui la malattia si manifesta può rappresentare un ostacolo alla diagnosi tempestiva e, al contempo, un fattore di incertezza nella scelta del trattamento più adeguato. [7-10]

La colecistectomia laparoscopica rappresenta oggi l'approccio terapeutico più comunemente adottato. [11] Tuttavia, nel corso del tempo, l'indicazione all'intervento chirurgico ha subito significative modifiche, in parallelo con l'evoluzione tecnologica e l'aumento dell'esperienza tecnica da parte dei chirurghi.

Nel 1992, una consensus conference del National Institutes of Health ha riconosciuto la colecistectomia laparoscopica come procedura sicura ed efficace per il trattamento della colelitiasi sintomatica. [12] Tuttavia, la presenza di infiammazione acuta rende l'intervento tecnicamente più complesso e, nelle prime linee guida disponibili, la colecistite acuta era considerata una controindicazione relativa all'approccio laparoscopico. [13]

Negli anni successivi, numerosi studi hanno mostrato che l'approccio laparoscopico è associato a un recupero post-operatorio più rapido rispetto alla tecnica a cielo aperto. [14-16] Nonostante ciò, permane un'elevata eterogeneità nella pratica clinica, determinata non solo dalle differenti presentazioni cliniche, ma anche dalla variabilità delle risorse disponibili nelle strutture ospedaliere e dalle competenze tecniche. [14]

Diversi studi hanno documentato tale variabilità. Un'analisi retrospettiva condotta da Lluís et al. ha evidenziato che, nonostante la riconosciuta sicurezza dell'approccio laparoscopico, il 18,4% dei pazienti con colecistite acuta litiasica era stato sottoposto a colecistectomia laparotomica. La scelta del tipo di intervento non era uniforme e risultava influenzata da fattori quali età, sesso e stato generale del paziente, con una maggiore propensione ad adottare la laparoscopia nei soggetti più giovani, di sesso femminile e in buone condizioni generali. [16]

Attualmente, la colecistite acuta [17], insieme ad altri fattori come l'età avanzata [18], il sesso maschile [19,20], l'obesità [21,22], pregressi interventi chirurgici addominali [23,24] e il diabete mellito [25], è riconosciuta tra i principali fattori di rischio per la conversione della colecistectomia laparoscopica in laparotomica [26], con tassi di conversione stimati tra l'1% e il 15%. [27]

La correlazione tra la severità dell'infiammazione e l'aumentata complessità tecnica dell'intervento chirurgico, con conseguente incremento del rischio di complicanze intra- e post-operatorie, ha reso evidente la necessità di sviluppare una nomenclatura standardizzata. Tale classificazione, articolata per gradi progressivi di infiammazione, mira a migliorare l'accuratezza diagnostica e, in ultima analisi, a consentire una stratificazione più appropriata dei pazienti, così da orientare in modo più adeguato le scelte terapeutiche. [28-33]

Si è visto infatti come una più precisa definizione del grado di infiammazione sia associata a un miglioramento della prognosi, degli esiti clinici e dell'efficienza nella gestione delle risorse terapeutiche. [28, 31-33]

Le principali classificazioni sono quelle riportate nelle Linee Guida Tokyo 2013 [33] e quella proposta dall'*American Association for the Surgery of Trauma (AAST)* per le emergenze in chirurgia generale (*Emergency General Surgery -EGS-*), comprendenti la colecistite acuta. [34]

Sebbene simili nell'intento, le due classificazioni si differenziano per l'approccio adottato nella definizione della gravità. Le Linee Guida di Tokyo propongono un modello graduale basato su parametri fisiologici, sintomi clinici, e riscontri intraoperatori e anatomico-patologici. [35] Al contrario, la classificazione AAST EGS valuta la severità dell'infiammazione esclusivamente sulla base dei reperti anatomici rilevati durante l'intervento chirurgico. [34, 36-40]

Successivamente, sono state introdotte e validate ulteriori scale di grading per la valutazione della gravità della colecistite acuta. [40,42] Accanto a queste classificazioni, meritano infine menzione anche alcuni sistemi di

valutazione della difficoltà tecnica della colecistectomia, applicabili indipendentemente dalla presenza di infiammazione, e basati su reperti preoperatori e intraoperatori. [43,44]

Le più recenti discussioni in ambito terapeutico sulla colecistite acuta si sono concentrate in particolare sulla tempistica e sull'appropriatezza dell'intervento chirurgico come approccio iniziale, soprattutto in specifici sottogruppi di popolazione.

La letteratura adotta definizioni temporali eterogenee di colecistectomia precoce, spesso comprese tra 24 e 96 ore dal ricovero. Ai fini operativi della presente Linea Guida, per colecistectomia precoce si intende l'intervento entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi, secondo il Quesito 7. Nei Quesiti 3 e 4 il termine indica inoltre una strategia chirurgica durante il ricovero indice, alternativa al trattamento iniziale non chirurgico. I termini «d'urgenza» e «in urgenza», quando utilizzati per questi confronti, si riferiscono a tale strategia e non definiscono una diversa finestra temporale. L'intervento va organizzato tempestivamente secondo le condizioni cliniche e le risorse disponibili. Le differenti finestre adottate negli studi sono riportate nella sintesi delle prove e nelle note al Quesito 7. [45-48]

Tra le opzioni terapeutiche per la gestione della colecistite acuta litiasica rientrano, oltre all'approccio chirurgico, il trattamento conservativo e il drenaggio percutaneo, strategie particolarmente rilevanti nei pazienti definiti ad alto rischio chirurgico. [45]

In alcune linee guida, come quelle olandesi, il drenaggio percutaneo viene indicato come una valida alternativa nei pazienti ad alto rischio. [49] Tuttavia, tale raccomandazione non risulta supportata da un livello di evidenza scientifica adeguato.

Al contrario, il trial clinico randomizzato CHOCOLATE ha evidenziato come l'esecuzione di una colecistectomia laparoscopica nei pazienti ad alto rischio sia associata a una riduzione significativa delle complicanze maggiori rispetto al trattamento iniziale con il drenaggio percutaneo. [50]

Linee guida sulla gestione della colecistite acuta sono state pubblicate da numerose società scientifiche internazionali, ma in genere non hanno raggiunto livelli elevati di raccomandazione e presentano indicazioni controverse, sia in merito all'approccio chirurgico sia alla tempistica dell'intervento.

Nel contesto asiatico, sono state prodotte tre edizioni successive delle linee guida Tokyo (TG) nel 2007 (TG07), 2013 (TG13) e 2018 (TG18), focalizzate sulla diagnosi e sul trattamento della colecistite acuta. [29, 33, 46]

Nel 2016, le linee guida della World Society of Emergency Surgery (WSES) hanno affrontato aspetti ancora non chiariti, quali la diagnosi, la valutazione del rischio chirurgico e la gestione della calcolosi della via biliare eventualmente associata a quella della colecisti. [51] Tali indicazioni si discostavano sensibilmente, negli algoritmi diagnostico-terapeutici proposti, da quelli contenuti nelle linee guida TG13. [33]

La successiva revisione della letteratura e le discussioni emerse nel corso della consensus conference tenutasi a Gerusalemme nel 2015, in occasione del Terzo Congresso Internazionale della World Society of Emergency Surgery (WSES), hanno confermato la chirurgia come trattamento di riferimento per la colecistite acuta. Sono tuttavia emerse due eccezioni: i pazienti che rifiutano l'intervento, e quelli per i quali la chirurgia non può essere presa in considerazione per l'elevatissimo rischio ("patient not fit for surgery"). [45]

Nel 2017, la WSES, in collaborazione con la Società Italiana di Chirurgia Geriatrica (S.I.C.G.), ha promosso una nuova consensus conference dedicata alla gestione della colecistite acuta nei pazienti anziani, con l'obiettivo di approfondire le opzioni terapeutiche in questo sottogruppo di soggetti fragili, tradizionalmente considerato a rischio elevato per l'intervento chirurgico. [52] Anche in questo caso, tuttavia, non è stato raggiunto un accordo che supportasse in modo univoco il trattamento chirurgico nei pazienti anziani, né si è giunti a considerare l'età avanzata, di per sé, come una controindicazione assoluta alla chirurgia.

Le linee guida di Tokyo 2018 (TG18) hanno raggiunto conclusioni più simili alle raccomandazioni contenute nelle linee guida WSES 2016, soprattutto per quanto riguarda l'indicazione alla chirurgia per la colecistite acuta di grado 3. [46]

L'ultimo aggiornamento delle linee guida sopracitate è stato prodotto dalla WSES nel 2020. [45]

In ambito nazionale, indicazioni per la gestione della colecistite acuta sono contenute nel documento redatto nel 2012 dalla Società Italiana di Chirurgia Endoscopica e nuove tecnologie (SICE), in collaborazione con l'Associazione dei Chirurghi Ospedalieri Italiani (ACOI), la Società Italiana di Chirurgia (SIC), la Società Italiana di Chirurgia d'Urgenza e del Trauma (SICUT), la Società Italiana di Chirurgia nell'Ospedalità Privata (SICOP) e la European Association for Endoscopic Surgery (EAES). Tale documento si è concentrato sulla gestione delle condizioni responsabili di addome acuto. [53]

Anche la Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) ha pubblicato linee guida di riferimento per la realtà statunitense. [54] A queste si affiancano altri documenti sviluppati a livello nazionale, come le più recenti linee guida olandesi. [49]

La produzione reiterata di raccomandazioni da parte di diverse società scientifiche internazionali evidenzia il forte interesse verso la gestione della colecistite acuta e sottolinea come tale ambito presenti ancora numerosi elementi di incertezza. Tuttavia, sia le linee guida americane che quelle olandesi richiedono un aggiornamento sostanziale, sia per quanto concerne la metodologia adottata nella loro elaborazione, sia per il significativo scarto temporale rispetto al contesto clinico e organizzativo attuale, in particolare in relazione alla realtà italiana.

1.1 Epidemiologia

La prevalenza stimata della calcolosi della colecisti nella popolazione generale si attesta intorno al 10-15%. [1,55] Secondo un recente studio su grandi basi di dati, essa è in aumento negli Stati Uniti dove rappresenta la seconda causa di ricorso ai sistemi sanitari relativamente all'apparato digerente, con un ingente impatto economico.[56] Tra il 20% e il 40% dei pazienti con calcoli della colecisti svilupperà nel tempo complicanze correlate, con un'incidenza annua stimata tra l'1% e il 3%. La colecistite acuta rappresenta la prima manifestazione clinica nel 10-15% dei casi. [1, 57-59]

Studi internazionali mostrano come sebbene le donne abbiano una prevalenza più alta di colelitiasi, gli uomini presentino forme più gravi di colecistite acuta e maggiori complicanze operatorie [2,60-64]

Anche in Italia sono stati condotti numerosi studi epidemiologici che hanno messo in evidenza la rilevanza e l'elevata prevalenza di questa patologia. Lo studio M.I.C.O.L., pubblicato nel 1995, ha coinvolto 33.494

partecipanti reclutati su tutto il territorio nazionale con l'obiettivo di valutare la prevalenza della calcolosi della colecisti, della colecistectomia e delle patologie correlate. I risultati hanno mostrato una maggior prevalenza nel sesso femminile: tre volte maggiore nelle donne più giovani, due in quelle di età superiore ai 50 anni. Con l'età la prevalenza aumenta in entrambi i sessi. Un ulteriore dato rilevante emerso dallo studio riguardava l'elevata proporzione di soggetti già sottoposti a colecistectomia (41,8% tra le donne e 29,1% tra gli uomini), segnalando un trend, all'epoca più marcato in Italia rispetto ad altri Paesi, a sottoporre i pazienti ad intervento chirurgico.[59] Negli anni Novanta, infatti, l'incidenza annua di colecistectomia in Italia era pari a 210 interventi per 100.000 abitanti, un valore sensibilmente più elevato rispetto a quanto registrato in altri contesti europei, come il Regno Unito, dove l'incidenza variava tra 70 e 80 per 100.000 abitanti. [65-69] Inoltre, una quota significativa di tali interventi veniva eseguita in pazienti asintomatici. [59, 67]

Uno studio pubblicato a quasi venti anni di distanza, che prendeva in considerazione la popolazione dell'Emilia-Romagna, ha però mostrato un cambiamento in questo atteggiamento. In questo caso, in un periodo compreso tra il 2001 ed il 2012, su un totale di 123.061 accessi ospedalieri con diagnosi primaria di colecistite acuta o colelitiasi, erano stati sottoposti a colecistectomia 84.628 pazienti, con un corrispettivo aumento nell'impiego della tecnica laparoscopica, ed un tasso di mortalità statisticamente differente se ad essere confrontati erano gli interventi eseguiti in laparotomia rispetto agli interventi eseguiti per via laparoscopica. [70]

Un ulteriore studio, quasi contemporaneo su popolazione di pazienti affetti da colecistite acuta litiasica di un'altra area geografica del Nord Italia, ha evidenziato un tasso di interventi pari al 66.5%, con un andamento positivo nel periodo considerato, in salita da 53.9% nel 1997 al 68.45% nel 2013. Il periodo in esame in questo caso era compreso tra il 1997 ed il 2013, mentre la popolazione oggetto di studio era costituita da 8959 pazienti con diagnosi di colecistite acuta. Di questi, il 71.67% era stato sottoposto ad intervento con tecnica laparoscopica, anche in questo caso con un trend in aumento nel periodo considerato. [71]

Bibliografia

1. Gale SC, Shafi S, Dombrovskiy VY, Arumugam D, Crystal JS. The public health burden of emergency general surgery in the United States: A 10-year analysis of the Nationwide Inpatient Sample–2001 to 2010. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77(2):202-208. doi:10.1097/TA.0000000000000362.
2. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: Has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7(2):132-140.
3. Yeh DD, Cropano C, Fagenholz P, et al. Gangrenous cholecystitis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79:812-816.
4. Stewart B, Khanduri P, McCord C, et al. Global disease burden of conditions requiring emergency surgery. *Br J Surg.* 2014;101(1):9-22. doi:10.1002/bjs.9329.
5. Kratzer W, Mason RA, Kächele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. *J Clin Ultrasound.* 1999;27(1):1-7.
6. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg.* 1993;165(4):399-404.
7. Vera K, Pei KY, Schuster KM, Davis KA. Validation of a new American Association for the Surgery of Trauma (AAST) anatomic severity grading system for acute cholecystitis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(4):650-654. doi:10.1097/TA.0000000000001762.
8. Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD005440.
9. Cao AM, Eslick GD, Cox MR. Early cholecystectomy is superior to delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: A meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015;19:848-857.
10. Borzellino G, Sauerland S, Minicozzi AM, et al. Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results. *Surg Endosc.* 2008;22:8-15.
11. Yan Y, Hua Y, Yuan W, et al. Utility of Tokyo Guidelines 2018 in early laparoscopic cholecystectomy for mild and moderate acute calculus cholecystitis: A retrospective cohort study. *Front Surg.* 2023;9:1022258. doi:10.3389/fsurg.2022.1022258.
12. NIH consensus conference. Gallstones and laparoscopic cholecystectomy. *JAMA.* 1993;269:1018-1024.
13. The role of laparoscopic cholecystectomy (L.C.). Guidelines for clinical application. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons (SAGES). *Surg Endosc.* 1993;7:369-370.
14. Kuwabara K, Matsuda S, Ishikawa KB, et al. Comparative quality of laparoscopic and open cholecystectomy in the elderly using propensity score matching analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2010;2010. doi:10.1155/2010/490147.
15. El Nakeeb A, Mahdy Y, Salem A, et al. Open cholecystectomy has a place in the laparoscopic era: A retrospective cohort study. *Indian J Surg.* 2017;79:437-443.
16. Lluís N, Carbonell S, Villodre C, et al. Propensity score matching analysis of laparoscopic surgery vs open approach in 4,297 adult patients with acute appendicitis, acute cholecystitis, or gastrointestinal tract perforation. A prospective multicenter study of nationwide outcomes. *Int J Surg.* 2023;9:1022258. doi:10.3389/fsurg.2022.1022258.
17. Utsumi M, Aoki H, Kunitomo T, et al. Preoperative risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open cholecystectomy and the usefulness of the 2013 Tokyo Guidelines. *Acta Med Okayama.* 2017;71:419-425.

18. Kama NA, Kologlu M, Doganay M, et al. A risk score for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Am J Surg*. 2001;181:520-525.
19. Thesbjerg SE, Harboe KM, Bardram L, Rosenberg J. Sex differences in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2010;24:3068-3072.
20. van der Steeg HJ, Alexander S, Houterman S, et al. Risk factors for conversion during laparoscopic cholecystectomy—experiences from a general teaching hospital. *Scand J Surg*. 2011;100:169-173.
21. Angrisani L, Lorenzo M, De Palma G, et al. Laparoscopic cholecystectomy in obese patients compared with nonobese patients. *Surg Laparosc Endosc*. 1995;5:197-201.
22. Ammori BJ, Vezakis A, Davides D, et al. Laparoscopic cholecystectomy in morbidly obese patients. *Surg Endosc*. 2001;15:1336-1339.
23. Diez J, Delbene R, Ferreres A. The feasibility of laparoscopic cholecystectomy in patients with previous abdominal surgery. *HPB Surg*. 1998;10:353-356.
24. Karayiannakis AJ, Polychronidis A, Perente S, et al. Laparoscopic cholecystectomy in patients with previous upper or lower abdominal surgery. *Surg Endosc*. 2004;18:97-101.
25. Warchałowski Ł, Łuszczki E, Bartosiewicz A, et al. The analysis of risk factors in the conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:7571.
26. Magnano San Lio R, Barchitta M, Maugeri A, et al. Preoperative risk factors for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1):408. doi:10.3390/ijerph20010408.
27. Hu ASY, Menon R, Gunnarsson R, de Costa A. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery—a systematic literature review of 30 studies. *Am J Surg*. 2017;214:920-930.
28. Yeh DD, Cropano C, Fagenholz P, et al. Gangrenous cholecystitis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;79:812-816.
29. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14:78-82.
30. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14:15-26.
31. Shafi S, Aboutanos M, Brown CV-R, et al. Measuring anatomic severity of disease in emergency general surgery. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76:884-887.
32. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: A decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013;217:833-842, e3.
33. Campanile FC, Catena F, Coccolini F, et al. The need for new “patient-related” guidelines for the treatment of acute cholecystitis. *World J Emerg Surg*. 2011;6:2-4.
34. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(1):35-46.
35. Tominaga GT, Staudenmayer KL, Shafi S, et al. The American Association for the Surgery of Trauma Grading Scale for 16 Emergency General Surgery Conditions. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;81:1.
36. Hayasaki A, Takahashi K, Fujii T, et al. Factor analysis influencing postoperative hospital stay and medical costs for patients with definite, suspected, or unmatched diagnosis of acute cholecystitis according to the Tokyo Guidelines 2013. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:1-10.
37. Crandall ML, Agarwal S, Muskat P, et al. Application of a uniform anatomic grading system to measure disease severity in eight emergency general surgical illnesses. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77:705-708.

38. Savage SA, Klekar CS, Priest EL, et al. Validating a new grading scale for emergency general surgery diseases. *J Surg Res.* 2015;196:264-269.
39. Shafi S, Priest EL, Crandall ML, et al. Multicenter validation of American Association for the Surgery of Trauma Grading System for acute colonic diverticulitis and its use for emergency general surgery quality improvement program. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;80:405-411.
40. Hernandez M, Aho JM, Habermann EB, Choudhry A, Morris D, Zielinski M. Increased anatomic severity predicts outcomes: Validation of the American Association for the Surgery of Trauma's emergency general surgery score in appendicitis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82:73-78.
41. Madni TD, Nakonezny PA, Imran JB, et al. A comparison of cholecystitis grading scales. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(3):471-478. doi:10.1097/TA.0000000000002125.
42. Madni TD, Leshikar DE, Minshall CT, et al. The Parkland grading scale for cholecystitis. *Am J Surg.* 2017.
43. Sugrue M, Sahebally SM, Ansaloni L, Zielinski MD. Grading operative findings at laparoscopic cholecystectomy - A new scoring system. *World J Emerg Surg.* 2015;10:14. doi:10.1186/s13017-015-0005-x.
44. Regimbeau JM, Fuks D, Pautrat K, et al. Effect of postoperative antibiotic administration on postoperative infection following cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:145-154. doi:10.1001/jama.2014.7586.
45. Solomkin JS. Clinical trial evidence to advance the science of cholecystectomy. *JAMA.* 2014;312:135-136. doi:10.1001/jama.2014.7588.
46. Pisano M, Allievi N, Gurusamy K, et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):61. doi:10.1186/s13017-020-00336-x.
47. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: Flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):55-72.
48. Bourgouin S, Monchal T, Julien C, et al. Early versus delayed cholecystectomy for cholecystitis at high risk of operative difficulties: A propensity score-matching analysis. *Am J Surg.* 2021;221(5):1061-1068. doi:10.1016/j.amjsurg.2020.09.019.
49. Gupta G, Shahbaj A, Pipal DK, et al. Evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in acute calculous cholecystitis: A prospective, randomized study. *J Minim Invasive Surg.* 2022;25(4):139-144. doi:10.7602/jmis.2022.25.4.139.
50. Dutch Guidelines for the treatment of gallstone disease. Consulted July 25, 2025. Available at: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/galsteenlijden/startpagina_-_galsteenlijden_update_1e_cyclus.html.
51. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2016;11(1):1-23.
52. Pisano M, Ceresoli M, Cimbanassi S, et al. 2017 WSES and SICG guidelines on acute calculous cholecystitis in elderly population. *World J Emerg Surg.* 2019;14(1):1-16.
53. Agresta F, Ansaloni L, Baiocchi GL, et al. Laparoscopic approach to acute abdomen from the Consensus Development Conference of the Società Italiana di Chirurgia Endoscopica e nuove tecnologie (SICE), Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani (ACOI), Società Italiana di Chirurgia (SIC), Società Italiana di Chirurgia d'Urgenza e del Trauma (SICUT), Società Italiana di Chirurgia nell'Ospedalità Privata (SICOP), and the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc.* 2012;26(8):2134-2164. doi:10.1007/s00464-012-2331-3.
54. Overby DW, Apelgren KN, Richardson W, Fanelli R; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. *Surg Endosc.* 2010;24(10):2368-2386. doi:10.1007/s00464-010-1268-7.

55. Costanzo ML, D'Andrea V, Lauro A, Bellini MI. Acute cholecystitis from biliary lithiasis: Diagnosis, management and treatment. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(3):482. doi:10.3390/antibiotics12030482.
56. Wang L, Mirzaie S, Dunnsiri T, et al. Systematic review and meta-analysis of the 2010 ASGE non-invasive predictors of choledocholithiasis and comparison to the 2019 ASGE predictors. *Clin J Gastroenterol*. 2022;15:286-300.
57. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2021. *Gastroenterology*. 2021;162(2):621. doi:10.1053/j.gastro.2021.10.017.
58. 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(2):158-165.
59. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(1):8-23.
60. Knab LM, Boller AM, Mahvi DM. Cholecystitis. *Surg Clin North Am*. 2014;94(2):455-470. doi:10.1016/j.suc.2014.01.005.
61. Nikfarjam M, Harnaen E, Tufail F, et al. Sex differences and outcomes of management of acute cholecystitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2013;23(1):61-65. doi:10.1097/SLE.0b013e3182773e52.
62. Ambe PC, Weber SA, Wassenberg D. Is gallbladder inflammation more severe in male patients presenting with acute cholecystitis? *BMC Surg*. 2015;15(1):48. doi:10.1186/s12893-015-0034-0.
63. Kumar S, Kumar P, Verma RK, Agarwal A. A study of impact of gender on operative findings and outcome in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg J*. 2017;4(1):390-394. doi:10.18203/2349-2902.isj20164476.
64. Saleem AEAA. Difficulties in laparoscopic cholecystectomy regarding gender: Comparative study. *Egyptian J Surg*. 2022;41(4):1491. doi:10.4103/ejs.ejs_238_22.
65. Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(2):157-169.
66. Bateson MC. Gallbladder disease prevalence and cholecystectomy rates. In: Capocaccia L, Ricci G, Angelico F, et al., eds. *Recent advances in the epidemiology and prevention of gallstone disease*. Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1991:13-21.
67. Attili AF, Natali L, Cincis M, et al. Prospective study on the incidence and indications for cholecystectomy in a small Italian town. *J Clin Gastroenterol*. 1991;13:580-582.
68. Bunker JP. Surgical manpower: A comparison of operations and surgeons in the United States and in England and Wales. *N Engl J Med*. 1970;222:135-139.
69. Wayda E. A comparison of surgical rates in Canada and in England and Wales. *N Engl J Med*. 1970;289:1224-1234.
70. Catena F, Melotti RM, Louis D, et al. Cholecystectomy in Emilia-Romagna region (Italy): A retrospective cohort study based on a large administrative database. *Ann Ital Chir*. 2017;88:215-221. PMID: 28874618.
71. Ceresoli M, Zucchi A, Pisano M, et al. Epidemiology of acute cholecystitis and its treatment in Bergamo District, Northern Italy. *Minerva Chir*. 2016;71(2):106-113. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26354326.

2. Obiettivi, ambiti di applicazione e utilizzatori della LG

Le considerazioni fin qui esposte evidenziano la necessità di una Linea Guida dedicata alla gestione della colecistite acuta. Una nuova revisione sistematica delle evidenze disponibili potrebbe contribuire a ridurre le attuali incertezze cliniche, promuovendo una maggiore uniformità nelle pratiche professionali o, quantomeno, offrendo un inquadramento della loro variabilità che consenta un approccio terapeutico più personalizzato, fondato sulle migliori evidenze disponibili e compatibile con le risorse effettivamente presenti.

La presente Linea Guida si propone di:

1. migliorare e standardizzare la pratica clinica del trattamento chirurgico della colecistite acuta a livello nazionale, indicando ai professionisti le modalità di trattamento più efficaci e sicure, e contribuendo alla riduzione della variabilità delle pratiche cliniche nel nostro Paese;
2. offrire ai pazienti la possibilità di accedere a percorsi terapeutici ottimizzati e personalizzati;
3. fornire ai decisori e agli operatori sanitari una base di riferimento fondata sulle migliori evidenze scientifiche disponibili.

2.1 Quali argomenti affronta questa linea guida

La presente Linea Guida si propone di fornire indicazioni specifiche su quesiti clinici riguardanti il trattamento chirurgico della colecistite acuta litiasica. L'attenzione è rivolta in particolare alla definizione delle indicazioni all'intervento chirurgico, anche in relazione alle diverse condizioni fisiologiche e cliniche dei pazienti, nonché ad alcuni aspetti tecnici di rilievo.

La popolazione destinataria è costituita da soggetti adulti con diagnosi di colecistite acuta. Spetta al professionista sanitario responsabile del percorso di cura valutare la possibilità e l'opportunità di applicare quanto suggerito o raccomandato, sulla base del bilancio individualizzato tra rischi e benefici, delle preferenze espresse dal paziente, delle risorse disponibili e dell'esperienza maturata all'interno della struttura sanitaria.

Le prospettive e le preferenze dei pazienti sono state considerate attraverso l'analisi delle evidenze disponibili in letteratura e mediante il coinvolgimento diretto di un rappresentante dei pazienti all'interno del panel. La

ricerca sistematica ha incluso esclusivamente pubblicazioni pertinenti alla diagnosi e al trattamento della colecistite acuta litiasica.

2.2 Utilizzatori della linea guida

Le raccomandazioni contenute in questa Linea Guida si riferiscono alla popolazione adulta con diagnosi di colecistite acuta. Esse sono rivolte a tutti i professionisti sanitari coinvolti a vario titolo nella gestione di tale condizione clinica (chirurghi, anestesisti, gastroenterologi, radiologi, radiologi interventisti, infermieri e infettivologi).

Il documento è inoltre destinato ai responsabili di struttura e ai decisori sanitari impegnati nella programmazione, organizzazione e gestione dei percorsi assistenziali per i pazienti affetti da colecistite acuta.

2.3 Aspetti medico-legali

Questa Linea Guida è stata prodotta secondo la metodologia indicata dal Centro Nazionale per la Clinical Governance e l'Eccellenza delle Cure (CNCG) [1], ai fini della pubblicazione nel Sistema Nazionale Linee Guida, come previsto dalla Legge 8 marzo 2017, n. 24. Questo aspetto, unitamente alla relativa novità della metodologia GRADE e della standardizzazione nella formulazione delle sue raccomandazioni nel panorama italiano, comporta il rischio che il lettore ne possa travisare il significato; questa eventualità è particolarmente rilevante nel caso del loro utilizzo per contenziosi medico-legali.

Come descritto nell'apposito paragrafo della sezione Metodologia, con l'applicazione del GRADE, le raccomandazioni sono il risultato del bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli delle alternative terapeutiche, tenendo conto anche dei valori e delle preferenze dei pazienti, delle risorse disponibili, dell'equità e della accettabilità. Esse sono state espresse anche in presenza di sostanziali limitazioni metodologiche, scarse evidenze disponibili e prove con un livello limitato di certezza, al fine di fornire indicazioni utili ai destinatari della Linea Guida.

Quando la superiorità di un intervento rispetto a un altro non risultava sufficientemente certa, il Panel ha espresso una raccomandazione condizionale (o debole), a favore o contro il trattamento. Questo tipo di raccomandazione non deve essere interpretato come un obbligo, ma lascia invece ampio spazio al processo decisionale condiviso tra il professionista e il paziente, e alla considerazione delle sue preferenze e dei suoi

valori, nonché delle circostanze e delle caratteristiche individuali. In questo senso, anche le raccomandazioni “forti” non devono essere intese come standard terapeutici rigidi, poiché anche per esse dovranno essere considerate le preferenze del singolo paziente, la disponibilità di attrezzature e presidi e l’esperienza del team curante in merito a ciascuna tipologia di trattamento.

Bibliografia

1. Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica v. 2.0 dicembre 2024. Disponibile su: <https://www.iss.it/web/guest/-/snlg-manuale-metodologico>. Consultato il 25/7/2025.

3. Metodologia

La presente Linea Guida è stata sviluppata secondo la metodologia GRADE, in conformità alle indicazioni riportate nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica e nel Manuale operativo per l'invio e la valutazione delle Linee Guida da pubblicare nel SNLG, entrambi elaborati dal Centro Nazionale per la Clinical Governance e l'Eccellenza delle Cure (CNCG). [2, 3, 4]

La Linea Guida formula raccomandazioni informate dalle migliori evidenze disponibili in merito all'efficacia e alla sicurezza degli interventi, elaborate da un panel multidisciplinare di esperti. Il processo di sviluppo ha seguito le indicazioni metodologiche contenute nei suddetti Manuali, mentre la presentazione dei contenuti è stata strutturata in accordo con le indicazioni di reporting dell'Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE), mediante l'utilizzo dello strumento AGREE Quality of Reporting. [1]

Nel processo di valutazione, è stata considerata l'influenza del genere come variabile rilevante in relazione ai domini oggetto delle analisi effettuate. Tuttavia, l'attuale corpo di evidenze disponibile risulta insufficiente in termini di quantità, qualità e consistenza dei dati per supportare conclusioni definitive o per formulare raccomandazioni cliniche basate su un robusto fondamento metodologico. In particolare, la significativa carenza di studi primari che valutino l'impatto del sesso e del genere sugli esiti della colecistite acuta, unita alla limitata potenza degli studi esistenti, la variabilità dei risultati e la mancanza di analisi stratificate o disaggregate che permettano di valutare efficacia, sicurezza e preferenze dei trattamenti nei due sessi, non hanno consentito di esplicitare indicazioni precise o di delineare effetti differenziati che possano influenzare in modo significativo le pratiche di intervento. Pertanto, pur riconoscendo la rilevanza del genere come fattore potenzialmente influente, al momento non è stato possibile formulare raccomandazioni concrete a riguardo, in attesa di ulteriori ricerche che possano colmare queste lacune metodologiche. È quindi raccomandabile che futuri studi clinici randomizzati e osservazionali includano sistematicamente l'analisi del sesso come variabile prespecificata, e che i risultati degli outcomes primari siano riportati in modo disaggregato.

3.1 Meeting del panel

I meeting iniziali del panel si sono svolti a Roma in data 05/09/2024 e 06/09/2024. Sono stati resi pubblici e discussi gli eventuali interessi rilevanti o potenzialmente rilevanti di tutti i membri del panel. Sono poi stati presentati gli obiettivi del lavoro, i compiti e la tempistica prevista. È stata discussa la bozza dello Scope e

considerate alcune opinioni di stakeholders ai quali la bozza era stata inviata per e-mail. Per favorire la partecipazione ai meeting anche di coloro impossibilitati a recarsi presso la località dove sono stati organizzati, è stato predisposto un collegamento in videoconferenza. È stata discussa la ricerca delle linee guida esistenti e la loro qualità e concordato che le due Linee Guida risultate accettabili [5, 6] in base all'allegato C del Manuale Operativo oltre che necessitare di un rilevante aggiornamento, non fossero direttamente adattabili al contesto clinico italiano.

Sono quindi state chiarite le modalità con le quali sarebbe stata impostata la ricerca bibliografica ed il ruolo dei componenti del Gruppo di Lavoro. Il Gruppo di Lavoro e il panel hanno quindi lavorato per via telematica, sia mediante e-mail che meeting in teleconferenza. Per garantire il lavoro di gruppo a distanza, il Gruppo di Lavoro ha inoltre impiegato i seguenti software che consentono la condivisione di contenuti e la collaborazione online di gruppi di lavoro:

- Zotero 5.0 (ultima versione 5.0.96.3, Roy Rosenzweig Center for History and New Media at George Mason University, Fairfax – Virginia U.S.A.) per la gestione della bibliografia;
- Rayyan © (a <https://www.rayyan.ai>, Copyright © 2021 Rayyan) per la selezione in doppio degli articoli derivanti dalla ricerca sistematica.

Durante i meeting del panel, è stato adottato un processo formale di consenso basato su una metodologia Delphi modificata, che ha permesso a tutti i membri di esprimere liberamente il proprio parere sulle raccomandazioni proposte. Il consenso è stato raggiunto attraverso più round di confronto strutturato, e per ogni raccomandazione si è ottenuto un accordo unanime (100%) da parte di tutti i membri votanti. Le eventuali divergenze sono state discusse in sessioni plenarie moderate dal co-chair metodologico, nel rispetto dei principi di trasparenza e inclusività previsti dal Manuale SNLG.

3.2 Sviluppo dei quesiti clinici

I quesiti affrontati in questa Linea Guida sono stati formulati dal panel nel corso del meeting iniziale secondo lo schema PICO (Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome). Per ciascun quesito, il panel ha individuato molteplici esiti di interesse, redigendo un elenco e attribuendo a ciascun esito un grado di importanza attraverso una votazione strutturata [2, 8], secondo la seguente classificazione:

- Esiti critici (importanti ed essenziali);

- Esiti importanti ma non essenziali;
- Esiti non importanti.

Sono stati quindi considerati nella revisione della letteratura, e successivamente nella formulazione delle raccomandazioni, solo gli esiti classificati come ‘critici’, secondo i criteri riportati nella Tabella 1, come previsto dalla metodologia GRADE.

Il consenso del panel è stato raggiunto attraverso un processo formalizzato, ispirato ad una metodologia Delphi modificata, articolata in più round. Tale processo ha incluso la valutazione quantitativa del livello di accordo tra i membri del panel e una discussione strutturata dei disaccordi, secondo quanto indicato nel Manuale metodologico SNLG.

In questa fase sono stati individuati sia gli esiti desiderabili sia quelli indesiderabili (Tabella 1).

Tabella 1: Classificazione degli esiti proposta dal metodo GRADE		
Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in:
da 7 a 9	Esiti critici	Tabelle sulla qualità delle prove: SÌ Considerati per formulare la raccomandazione: SÌ
da 4 a 6	Esiti importanti ma non essenziali	Tabelle sulla qualità delle prove: SÌ Considerati per formulare la raccomandazione: NO
da 1 a 3	Esiti non importanti	Tabelle sulla qualità delle prove: NO Considerati per formulare la raccomandazione: NO

3.3 Ricerca bibliografica e selezione della letteratura

È stata preliminarmente condotta una ricerca bibliografica finalizzata a identificare le linee guida esistenti sull'argomento. Sono state individuate due linee guida internazionali sulla colecistite acuta, pubblicate rispettivamente nel 2020 e nel 2022, successivamente sottoposte a valutazione mediante lo “Strumento per lo screening preliminare di linee guida affidabili” riportato nell’Allegato C del Manuale Operativo SNLG [5, 6].

Entrambe hanno mostrato una qualità metodologica parzialmente accettabile, ma non sono state ritenute direttamente adattabili al contesto clinico e organizzativo italiano. In particolare, sono emerse criticità relative alla metodologia adottata, con assenza o applicazione incompleta del metodo GRADE, alla trasferibilità delle raccomandazioni al contesto italiano, con riferimento alla popolazione target, alla disponibilità delle risorse e ai modelli organizzativi, nonché all'aggiornamento delle evidenze considerate. Alla luce di tali elementi, il panel ha deciso di procedere allo sviluppo *de novo* della presente Linea Guida, secondo i criteri metodologici previsti dal Manuale metodologico e dal Manuale operativo del SNLG. La ricerca ha coperto il periodo dal 1° gennaio 2000 al 17 novembre 2023, ed è stata successivamente aggiornata l'8 febbraio 2024, utilizzando le medesime stringhe di ricerca per includere la letteratura pubblicata dal 17 novembre 2023 in poi. Le strategie di ricerca sono state costruite secondo un approccio ampio e sensibile, per massimizzare il recupero di studi potenzialmente rilevanti, e applicate su database bibliografici quali PubMed, Embase, Cochrane Library e Web of Science (vedi Appendice C: stringhe e diagramma PRISMA). L'elenco dei titoli e degli abstract risultante dall'interrogazione delle banche dati è stato importato su Rayyan, dove due membri del ERT hanno effettuato lo screening in modo indipendente, decidendo l'inclusione o l'esclusione degli articoli secondo criteri predefiniti. In caso di disaccordo, la decisione finale è stata presa congiuntamente dopo discussione. Sono stati esclusi case report, protocolli di trial, revisioni narrative, lettere, editoriali, position papers, abstract congressuali e poster. Gli articoli selezionati sono stati poi esaminati in full text e ulteriormente analizzati con la medesima metodologia per confermare l'inclusione.

In assenza di revisioni sistematiche di trial controllati e randomizzati, o in presenza di revisioni giudicate di bassa qualità metodologica sulla base dello strumento AMSTAR 2 [9], si è proceduto all'analisi diretta degli studi primari, effettuando meta-analisi *de novo* quando possibile. In alcuni casi, sono stati rilevati problemi metodologici nelle revisioni disponibili (es. errori nell'inserimento dei dati, inclusione di studi non rilevanti o con disegni non compatibili con il PICO), che hanno reso necessario il ricorso a nuove meta-analisi.

Sono stati inclusi anche studi pubblicati successivamente alle revisioni sistematiche individuate, nonché revisioni sistematiche con meta-analisi di studi osservazionali comparativi e, ove rilevanti, singoli studi osservazionali di adeguata ampiezza e qualità metodologica.

In ambiti, quali quello chirurgico, nei quali la conduzione di trial randomizzati controllati può risultare complessa o non sempre realizzabile, gli studi osservazionali possono fornire informazioni rilevanti, in particolare quando ben condotti, di adeguate dimensioni campionarie e rappresentativi della pratica clinica. Tali studi sono stati pertanto considerati nell'analisi delle evidenze e valutati secondo i criteri previsti dalla metodologia GRADE, tenendo conto del disegno dello studio, del rischio di bias e degli altri domini che concorrono alla determinazione della certezza complessiva delle evidenze..

Revisioni narrative, opinioni di esperti e documenti di consenso non sono stati inclusi come studi empirici nella ricerca primaria degli effetti degli interventi. Il loro eventuale contributo ai domini dell'EtD è distinto dalla sintesi delle prove, come specificato nel paragrafo 3.5. L'indirettezza rispetto al PICO non costituisce di per sé un criterio di esclusione: le evidenze pertinenti sono valutate nel dominio GRADE dell'indirectness. Analogamente, gli studi osservazionali basati su registri richiedono una valutazione di eleggibilità e del rischio di bias coerente con il loro disegno.

I criteri di eleggibilità relativi a popolazione, interventi, comparatori, esiti e disegno dello studio sono distinti dalla valutazione del rischio di bias e dalla scelta degli studi utilizzati nella sintesi. La qualità delle linee guida è stata valutata mediante AGREE II [1], il rischio di bias dei risultati degli RCT mediante RoB 2 [10] e quello degli studi osservazionali comparativi mediante ROBINS-I [11]. AMSTAR 2 [9] è stato utilizzato per valutare l'affidabilità delle revisioni sistematiche come fonti di sintesi, senza determinare l'eleggibilità dei singoli studi primari. Quando una revisione non è stata ritenuta sufficientemente affidabile, sono stati valutati direttamente gli studi primari pertinenti al PICO. Le sintesi riportate comprendono gli RCT a rischio basso o con «some concerns» e gli studi osservazionali a rischio basso o moderato. Tale restrizione riguarda il contributo alle analisi e non equivale a un criterio generale di ineleggibilità degli studi. Gli studi ROBINS-I a rischio critico non contribuiscono alle stime degli effetti. I giudizi di rischio di bias sono considerati nella valutazione della certezza per ciascun outcome, separatamente da inconsistenza, indirettezza, imprecisione e bias di pubblicazione. La selezione, le restrizioni applicate e la certezza delle prove sono descritte nelle

sezioni dei singoli quesiti. Il presente documento riporta le analisi disponibili, senza attribuire risultati ad ulteriori analisi di sensibilità non presentate. [8, 10–12]

Per ciascun quesito clinico e per ogni esito considerato, la certezza complessiva delle prove è stata valutata secondo cinque dimensioni previste dal metodo GRADE [8, 12]:

- Rischio di bias;
- Inconsistenza dei risultati;
- Limitata trasferibilità dei risultati al contesto di interesse (indirectness);
- Imprecisione delle stime (in presenza di pochi studi o eventi);
- Bias di pubblicazione.

In nessun caso si è ravvisata la presenza di condizioni che consentissero un innalzamento della certezza delle evidenze. I livelli di certezza sono stati classificati come segue:

- Alta: è molto probabile che l'effetto reale del trattamento sia simile a quello stimato;
- Moderata: è probabile che l'effetto stimato sia rappresentativo della realtà, ma potrebbero esistere differenze anche sostanziali;
- Bassa: è possibile che l'effetto stimato non rifletta accuratamente la realtà;
- Molto bassa: è probabile che l'effetto stimato non sia rappresentativo della realtà, e che le differenze con l'effetto reale possano essere anche rilevanti.

3.4 Valori e preferenze dei pazienti

Il rappresentante dei pazienti, in qualità di membro laico del panel, ha partecipato a tutte le fasi del processo di sviluppo della Linea Guida, dalla formulazione dei quesiti clinici alla prioritizzazione degli esiti, fino alla formulazione e approvazione delle raccomandazioni e del documento finale. Nell'ambito della prioritizzazione degli esiti, il suo contributo è stato considerato al pari di quello degli altri componenti del panel.

La ricerca bibliografica ha incluso anche evidenze relative ai valori e alle preferenze dei pazienti. Tali evidenze, ove disponibili, sono state considerate nell'ambito del processo di formulazione delle raccomandazioni. In assenza di evidenze specifiche, il contributo del rappresentante dei pazienti, unitamente alle considerazioni espresse dagli altri membri del panel, è stato utilizzato per informare la valutazione di questo dominio.

Le informazioni derivanti dalla letteratura e dal confronto all'interno del panel sono state quindi integrate nel processo decisionale ai fini della formulazione delle raccomandazioni.

3.5 Considerazione di fonti informative alternative

Le informazioni sugli effetti degli interventi sono distinte dalle informazioni utilizzate per gli altri domini dell'EtD. Le fonti empiriche relative a efficacia e sicurezza sono riportate nella selezione degli studi e nella sintesi delle prove del rispettivo quesito. Le evidenze indirette pertinenti sono considerate nel dominio GRADE dell'indirectness; i dati osservazionali provenienti da registri richiedono anche la valutazione del rischio di bias. L'esperienza dei membri del panel informa i giudizi su valori e preferenze, risorse, equità, accettabilità e fattibilità, senza sostituire le prove empiriche sugli effetti degli interventi. Le raccomandazioni di altre linee guida e i documenti di consenso forniscono contesto o consentono di identificare studi primari e revisioni, ma non costituiscono di per sé prove dell'efficacia. Nelle sezioni EtD dei singoli quesiti sono distinti gli studi disponibili dai giudizi del panel e del rappresentante dei pazienti. I contributi esperti sono qualificati come giudizi del panel e non concorrono come studi empirici alla stima degli effetti o all'attribuzione della certezza GRADE.

3.6 Sintesi delle prove e formulazione delle raccomandazioni

L'ERT ha sintetizzato le prove di efficacia e sicurezza degli interventi in tabelle sinottiche che riportano le caratteristiche generali degli studi selezionati, la sintesi quantitativa degli effetti osservati, l'indicazione della loro entità e il livello di certezza delle evidenze. Le tabelle includono esclusivamente gli esiti classificati come "critici" nella fase di prioritizzazione.

Per la formulazione delle raccomandazioni è stata applicata la metodologia GRADE, che prevede la valutazione complessiva del bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili attraverso l'utilizzo dell'"Evidence to Decision Framework" (EtD) [13, 14]. Questo strumento integra, oltre ai dati di efficacia, anche dimensioni rilevanti quali valori e preferenze dei pazienti, risorse e costi, equità, accettabilità e fattibilità, consentendo una valutazione strutturata e trasparente per ciascun quesito affrontato.

In accordo con il metodo GRADE, il panel ha formulato raccomandazioni classificate come:

- **Raccomandazioni forti** (a favore o contro): espresse nei casi in cui il panel ritiene che i benefici dell'intervento superino chiaramente i rischi (o viceversa per le raccomandazioni contrarie), in modo tale che la maggior parte dei pazienti trarrebbe vantaggio da un'adozione generalizzata del comportamento raccomandato.
- **Raccomandazioni condizionate** (a favore o contro): espresse quando vi è un bilancio favorevole (o sfavorevole) tra benefici e rischi, ma con incertezza residua che richiede un'attenta valutazione del singolo caso, tenendo conto delle preferenze individuali, delle caratteristiche cliniche e del contesto operativo.

Per garantire coerenza e chiarezza comunicativa, le raccomandazioni sono espresse con formulazioni standardizzate, come di seguito:

- Raccomandiamo di utilizzare (raccomandazione forte a favore)
- Suggeriamo di utilizzare (raccomandazione condizionata a favore)
- Suggeriamo che è possibile utilizzare... oppure... (raccomandazione condizionata neutra)
- Suggeriamo di non utilizzare (raccomandazione condizionata contro)
- Raccomandiamo di non utilizzare (raccomandazione forte contro).

Per ciascuna raccomandazione, il panel ha riportato una motivazione strutturata che illustra il processo decisionale, giustificando la forza della raccomandazione alla luce delle evidenze disponibili, del grado di certezza, e dei fattori valutati nel framework decisionale.

Le raccomandazioni includono anche importanti considerazioni relative a sottogruppi di popolazione, ove pertinenti. Il testo iniziale delle raccomandazioni è stato predisposto dal Gruppo di Lavoro sulla base delle evidenze sintetizzate e, successivamente, discusso dal panel secondo la metodologia descritta nel paragrafo dedicato ai meeting. La versione finale di ciascuna raccomandazione è stata sottoposta a voto formale da parte dei membri del panel attraverso uno strumento elettronico (Google Forms).

Come previsto dal metodo GRADE, esistono cinque condizioni paradigmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” anche in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”. [15]

In linea con i principi metodologici del GRADE, il Gruppo di Lavoro ha ritenuto comunque prioritario fornire indicazioni cliniche ogniqualevolta fosse possibile, anche in presenza di evidenze limitate o eterogenee, al fine di offrire ai destinatari un documento il più possibile utile nella pratica quotidiana. È tuttavia fondamentale che tali limitazioni metodologiche vengano considerate nella lettura, interpretazione e applicazione delle raccomandazioni, tenendo conto del contesto clinico e organizzativo specifico in cui esse saranno adottate.

3.7 Evidence-to-decision framework

Il panel ha rivisto le tabelle delle evidenze e ha fornito i suoi giudizi nel contesto del consensus meeting per quanto riguarda:

- La magnitudine dell'effetto
- La magnitudine del danno
- La certezza delle evidenze
- Qualsiasi variazione nei valori e preferenze dei pazienti
- Costi relativi agli interventi
- Effetto di ciascun intervento sull'equità
- Accettabilità di ogni intervento
- Fattibilità di ogni intervento.

3.8 Analisi statistica

Per i quesiti che contribuiscono alle raccomandazioni della presente Linea Guida, la sintesi quantitativa degli effetti è basata sui confronti diretti mediante meta-analisi a coppie (pairwise), quando i dati sono sufficientemente comparabili. In presenza di eterogeneità clinica o metodologica che impedisce una sintesi quantitativa, i risultati sono descritti narrativamente. Le analisi relative al Quesito 1, escluso dal processo di formulazione delle raccomandazioni, non contribuiscono alla sintesi delle prove della presente Linea Guida.

Pairwise Meta-analisi

Quando gli studi inclusi hanno confrontato due soli trattamenti, è stata condotta una meta-analisi a coppie per sintetizzare i risultati. Per gli esiti continui è stata utilizzata la differenza media (Mean Difference, MD); in presenza di eterogeneità nelle misure adottate o nelle scale, si è preferita la differenza media standardizzata

(Standardized Mean Difference, SMD). Per gli esiti dicotomici, l'effetto è stato espresso tramite l'Odds Ratio (OR), stimato mediante modelli a effetti casuali.

L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata attraverso l'indice I^2 , considerato indicativo di eterogeneità sostanziale per valori superiori al 75%. Nei confronti in cui si sono riscontrati eventi zero in uno o entrambi i gruppi, è stata applicata la correzione di continuità di Haldane. Per esplorare il rischio di bias di pubblicazione, in caso di dieci o più studi inclusi nella meta-analisi secondo le indicazioni Cochrane, sono stati prodotti funnel plot per ciascun confronto.

I risultati sono stati rappresentati graficamente tramite forest plot, che illustrano l'effetto stimato per ciascuno studio con i relativi intervalli di confidenza (95%CI). È stata inoltre condotta un'analisi di sottogruppo in base all'anno di pubblicazione degli studi (<2020 vs ≥ 2020), con l'obiettivo di valutare l'eventuale impatto temporale sui risultati.

Sintesi dei risultati

Per ogni analisi condotta, sono stati presentati i seguenti elementi:

- *Forest plot*, per visualizzare le stime dell'effetto di ciascun confronto.
- Valutazione dell'eterogeneità mediante l'indice I^2 .
- Analisi di sottogruppo per verificare la robustezza dei risultati in specifiche popolazioni (ad es, studi pubblicati prima o dopo il 2020).

Le meta-analisi a coppie sono state condotte con il software R (versione 3.4.2) e il pacchetto metafor.

3.9 Analisi economica

Il processo di selezione e valutazione della letteratura ha incluso anche gli studi finalizzati a determinare l'impatto economico degli interventi esaminati nella presente Linea Guida. In conformità a quanto previsto dal Manuale metodologico, il Gruppo di Lavoro ha preso in considerazione esclusivamente le analisi economiche complete, ovvero quegli studi che confrontano costi e conseguenze di alternative assistenziali, come l'analisi costo-efficacia, costo-utilità e costo-beneficio.

Non sono state considerate, invece, le semplici analisi di costo, in quanto queste non consentono un confronto tra interventi alternativi, non tenendo conto delle relative conseguenze in termini di esiti clinici. Inoltre, tali

analisi sono particolarmente soggette a variazioni locali e temporali nei costi, limitandone l'utilità e la generalizzabilità nella formulazione di raccomandazioni.

Bibliografia

1. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, Consortium ANS. The AGREE Reporting Checklist: A tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352:i1152.
2. GRADE. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Disponibile su: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html> Consultato il 12/12/2021.
3. Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure. Procedure di invio e valutazione di linee guida di pratica clinica per la pubblicazione nel SNLG Manuale Operativo v. 3.2 aprile 2025. Disponibile su: <https://www.iss.it/web/guest/-/snlg-manuale-operativo>. Consultato il 25/7/2025.
4. Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica v. 2.0 dicembre 2024. Disponibile su: <https://www.iss.it/web/guest/-/snlg-manuale-metodologico>. Consultato il 25/7/2025.
5. Shabanzadeh DM, Christensen DW, Ewertsen C, Friis-Andersen H, Helgstrand F, et al. National clinical practice guidelines for the treatment of symptomatic gallstone disease: 2021 recommendations from the Danish Surgical Society. *Scand J Surg*. 2022;111(3):11-30. doi:10.1177/14574969221111027.
6. Pisano M, Allievi N, Gurusamy K, Borzellino G, Cimbanassi S, Boerna D, et al. World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg*. 2020;15(1):61. doi:10.1186/s13017-020-00336-x.
7. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, Kersten S, Komulainen J, Kopp IB, et al. Guidelines International Network: Principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. *Ann Intern Med*. 2015;163:548-553; doi:[10.7326/M14-1885](https://doi.org/10.7326/M14-1885).
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-926; doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008; doi:10.1136/bmj.j4008.
10. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (aggiornato Agosto 2024). Cochrane; 2024. Disponibile su: www.cochrane.org/handbook. Consultato il 25/7/2025.
11. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919.
12. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE Guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:383-394; doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
13. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016. doi:10.1136/bmj.i2016

14. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ. 2016;353:i2089. doi:10.1136/bmj.i2089
15. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol. 2013;66(7):726-735. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.02.003
16. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 4th Edition. Oxford University Press; 2015. <https://repository.chds.hsph.harvard.edu/repository/2613/>

4. Raccomandazioni

4.1 Quesito n 1: Diagnosi di colecistite acuta

Q1. Nei pazienti con sospetto clinico di colecistite acuta, in termini di accuratezza diagnostica, è preferibile l'ecografia addominale, la tomografia computerizzata con mezzo di contrasto (se non controindicato) addominale, o la colangio-risonanza magnetica per confermare la diagnosi di colecistite acuta?

Il quesito n. 1 riguarda la tecnica diagnostica. Il panel ha preso in considerazione sia la popolazione generale di pazienti affetti da colecistite acuta, sia alcuni sottogruppi di popolazione le cui specifiche condizioni generali o locali potrebbero potenzialmente modificare il rapporto rischio-beneficio di una procedura diagnostica (pazienti anziani, pazienti ad alto rischio, pazienti in stato di gravidanza, pazienti con obesità).

**TC: Tomografia Computerizzata; RM: Risonanza Magnetica.*

- **Q1.1** Nei pazienti con sospetto clinico di colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una ecografia dell'addome (I) o una TC dell'addome o una colangio-RM (C) per confermare la diagnosi?
- **Q1.2** Nei pazienti anziani con sospetto clinico di colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una ecografia dell'addome (I) o una TC dell'addome o una colangio-RM (C) per confermare la diagnosi?
- **Q1.3** Nei pazienti con obesità con sospetto clinico di colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una ecografia dell'addome (I) o una TC dell'addome o una colangio-RM (C) per confermare la diagnosi?
- **Q1.4** Nei pazienti ad alto rischio con sospetto clinico di colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una ecografia dell'addome (I) o una TC dell'addome o una colangio-RM (C) per confermare la diagnosi?
- **Q1.5** Nelle pazienti in stato di gravidanza con sospetto clinico di colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una ecografia dell'addome (I) o una TC dell'addome o una colangio-RM (C) per confermare la diagnosi?

Motivazione dell'esclusione dal processo di formulazione della raccomandazione

Il quesito è mantenuto nel documento per rendere trasparente l'ambito clinico inizialmente prioritizzato dal panel. Tuttavia, in accordo con il panel di esperti, esso è stato escluso dal processo di formulazione delle raccomandazioni della presente linea guida, in quanto dedicata al management terapeutico della colecistite acuta. Inoltre, le evidenze identificate riguardavano prevalentemente l'accuratezza diagnostica delle singole metodiche, erano caratterizzate da eterogeneità metodologica, indirettezza e imprecisione e non consentivano

un confronto sufficientemente robusto e trasferibile tra ecografia, TC con mezzo di contrasto e colangio-RM sugli outcome critici prioritizzati. Non sono state inoltre identificate evidenze adeguate per i sottogruppi prespecificati. Per tali ragioni non è stata formulata alcuna raccomandazione per il Quesito 1 e non sono state incluse una sintesi GRADE né una Summary of Findings table.

4.2 Quesito n 2: Diagnosi di litiasi della via biliare in corso di colecistite acuta

Q2. In termini di accuratezza diagnostica è preferibile l'ecografia dell'addome, la colangio-risonanza magnetica (RM), o l'ecografia endoscopica (EUS) per la diagnosi di litiasi della via biliare in corso di colecistite acuta?

Il quesito n. 2 riguarda le indicazioni alla tecnica diagnostica in caso di sospetta litiasi della via biliare in corso di colecistite acuta. Il panel ha ritenuto di prendere in considerazione sia la popolazione generale di pazienti affetti da colecistite acuta, sia alcuni sottogruppi di popolazione le cui specifiche condizioni generali o locali potrebbero potenzialmente modificare il rapporto rischio-beneficio di una procedura diagnostica (pazienti di età avanzata, pazienti con comorbidità multiple, pazienti in stato di gravidanza o pazienti con obesità).

- **Q2.1** Nei pazienti con colecistite acuta e sospetto clinico-laboratoristico di litiasi della via biliare principale (P) è preferibile eseguire una Ecografia endoscopica (I) o una ColangioRM (C) per la conferma della diagnosi?
- **Q2.2** Nei pazienti anziani con colecistite acuta e sospetto clinico-laboratoristico di litiasi della via biliare principale (P) è preferibile eseguire una Ecografia endoscopica (I) o una ColangioRM (C) per la conferma della diagnosi?
- **Q2.3** Nei pazienti obesi con colecistite acuta e sospetto clinico-laboratoristico di litiasi della via biliare principale (P) è preferibile eseguire una Ecografia endoscopica (I) o una ColangioRM (C) per la conferma della diagnosi?
- **Q2.4** Nei pazienti con comorbidità multiple con colecistite acuta e sospetto clinico-laboratoristico di litiasi della via biliare principale (P) è preferibile eseguire una Ecografia endoscopica (I) o una ColangioRM (C) per la conferma della diagnosi?

- **Q2.5** Nelle pazienti in stato di gravidanza con colecistite acuta e sospetto clinico-laboratoristico di litiasi della via biliare principale (P) è preferibile eseguire una Ecografia endoscopica (I) o una ColangioRM (C) per la conferma della diagnosi?

Selezione degli studi

La ricerca della letteratura non ha portato all'individuazione di studi che rispondessero alle PICO relative a questo quesito.

Il panel ha preso atto della mancanza di evidenze dirette nella letteratura per rispondere agli specifici PICO formulati per questo quesito. Il panel ha ritenuto che, in assenza di studi rilevanti sul quesito, qualsiasi raccomandazione formulata sarebbe stata non fondata e quindi potenzialmente fuorviante. Per queste ragioni, il panel ha deciso di non formulare una raccomandazione.

4.3 Quesito n 3: Approccio chirurgico versus trattamento conservativo con sola terapia antibiotica

Q3. In termini di efficacia e sicurezza è preferibile l'approccio chirurgico o il trattamento conservativo con la sola terapia antibiotica per il trattamento dei pazienti con colecistite acuta?

Il quesito n. 3 riguarda il confronto tra approccio chirurgico e trattamento conservativo con sola terapia antibiotica nella colecistite acuta. Il panel ha preso in considerazione sia la popolazione generale di pazienti affetti da colecistite acuta sia alcuni sottogruppi di popolazione le cui specifiche condizioni generali o locali potrebbero potenzialmente modificare il rapporto rischio-beneficio di un intervento chirurgico o della terapia conservativa con antibiotici (popolazione di pazienti anziani, ad alto rischio, in stato di gravidanza, o con obesità).

Per ognuno di questi sottogruppi, il panel ha definito uno specifico sotto-quesito in termini di PICO.

- **Q3.1** Nei pazienti con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia laparoscopica precoce (I) o un trattamento conservativo con terapia antibiotica (C)?
- **Q3.2** Nei pazienti *anziani* (>75 anni) con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia laparoscopica precoce (I) o un trattamento conservativo con terapia antibiotica (C)?
- **Q3.3** Nei pazienti *con obesità* con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia laparoscopica precoce (I) o un trattamento conservativo con terapia antibiotica (C)?
- **Q3.4** Nei pazienti *ad alto rischio* con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia laparoscopica precoce (I) o un trattamento conservativo con terapia antibiotica (C)?
- **Q3.5** Nelle pazienti *in stato di gravidanza* con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia laparoscopica precoce (I) o un trattamento conservativo con terapia antibiotica (C)?

Raccomandazioni

3.1 Nei pazienti con colecistite acuta raccomandiamo di eseguire la colecistectomia laparoscopica precoce piuttosto che il trattamento conservativo con la sola terapia antibiotica (Grado di raccomandazione: forte; Certezza delle prove: alta).

3.2 Nei pazienti anziani con colecistite acuta raccomandiamo di eseguire la colecistectomia laparoscopica precoce piuttosto che il trattamento conservativo con la sola terapia antibiotica (Grado di raccomandazione: forte; Certezza delle prove: alta).

3.3 Nelle pazienti in stato di gravidanza con colecistite acuta, suggeriamo la colecistectomia laparoscopica piuttosto che il trattamento conservativo (Grado di raccomandazione: condizionato; Certezza delle prove: molto bassa).

Corrispondenza tra sottoquesiti e raccomandazioni: Q3.1 → raccomandazione 3.1; Q3.2 → raccomandazione 3.2; Q3.5 → raccomandazione 3.3. La numerazione delle raccomandazioni è progressiva e distinta da quella dei sottoquesiti; per Q3.3 e Q3.4 non è formulata una raccomandazione specifica.

Esiti principali:

- Complicanze post-operatorie (6.7)
- Reintervento (5.2)
- Nuovo ricovero per calcolosi della colecisti (7)
- Nuovo ricovero per calcolosi della via biliare (6.6)
- Recidiva dei sintomi (7.4)
- Mortalità (6.9)
- Qualità della vita (7.1)
- Tasso di colecistectomie (7.1)
- Tempo operatorio (5.5)

- Dolore/riduzione del dolore (6.3)
- Lunghezza della degenza ospedaliera (6.9)
- Costi (6.6)

Selezione degli studi

Sono state identificate sette revisioni sistematiche aventi come scopo il confronto tra trattamento antibiotico e chirurgico con colecistectomia per la gestione dei pazienti con colecistite acuta [1-7]. Le revisioni sono state tutte valutate nella loro qualità metodologica secondo la scala AMSTAR 2. Cinque revisioni non sono state ulteriormente prese in considerazione perché risultate di scarsa qualità. Due, di qualità moderata [6,7] hanno incluso le due opzioni di trattamento. Tuttavia, queste due revisioni includono nel gruppo trattato con terapia conservativa non solo pazienti sottoposti esclusivamente a terapia antibiotica ma anche pazienti sottoposti a trattamento chirurgico dopo il primo ciclo di terapia antibiotica e non possono quindi rispondere alla PICO di riferimento.

Per questi motivi, si è proceduto ad eseguire una nuova meta-analisi *ad hoc* degli studi primari, finalizzata alla raccolta delle evidenze necessarie per produrre una raccomandazione aggiornata.

Sono stati inclusi gli studi comparativi che confrontano esclusivamente i due gruppi di trattamento definiti nella PICO di riferimento.

La nostra revisione ha portato all'identificazione di 2821 studi, tra i quali 927 duplicati. Successivamente al processo di screening, sei studi (riportati in cinque articoli) di cui quattro RCT [8-10, 12] e due studi osservazionali retrospettivi [9, 11] sono stati valutati per essere inclusi nella meta-analisi. (**Figura 1**)

Tutti gli studi presi in considerazione non specificano il tipo di terapia antibiotica somministrata ai pazienti. Uno degli articoli inclusi riporta due distinti studi su pazienti di età superiore ai 75 anni: un RCT (42 pazienti) e un osservazionale retrospettivo su (630 pazienti). L'esito primario del RCT è la morbidità; tra gli esiti secondari gli autori hanno incluso la mortalità, il tasso di nuovo ricovero e la lunghezza della degenza ospedaliera. [9]

La sintesi comprende RCT e studi osservazionali retrospettivi. La valutazione del rischio di bias è distinta per disegno: RoB 2 per i risultati degli RCT e ROBINS-I per quelli degli studi non

randomizzati. I giudizi contribuiscono alla valutazione GRADE dei singoli outcome; ROBINS-I non è applicato agli RCT.

Considerato che la linea guida di riferimento su cui si basa la raccomandazione adottata risale al 2010, è opportuno esplicitare che la revisione sistematica condotta per la presente linea guida, aggiornata alla più recente letteratura disponibile, non ha identificato nuovi studi pertinenti relativi ai sottogruppi Q3.3 e Q3.4. Pertanto, non è stato possibile effettuare una sintesi quantitativa o qualitativa delle evidenze per tali popolazioni specifiche, e l'analisi è stata limitata ai quesiti Q3.1 e Q3.2.

In assenza di evidenze dirette aggiornate, il panel ha comunque proceduto alla formulazione delle raccomandazioni facendo riferimento al framework Evidence-to-Decision (EtD) previsto dalla metodologia GRADE, considerando in modo strutturato il bilancio tra benefici e rischi, la certezza complessiva delle evidenze disponibili (anche indirette), i valori e le preferenze dei pazienti, nonché aspetti di fattibilità, accettabilità ed impatto sulle risorse.

Per quanto riguarda il quesito Q3.5 (colecistite acuta in gravidanza), in assenza di evidenze dirette specifiche, è stata adottata la raccomandazione della linea guida SAGES sulla laparoscopia in gravidanza, selezionata attraverso un processo metodologicamente rigoroso di GRADE-Adolopment, garantendo coerenza con gli standard metodologici adottati nella presente linea guida. [13]

Sintesi delle prove

Q3.1 - Popolazione generale

Complicanze

La meta-analisi eseguita ha evidenziato una riduzione del tasso di complicanze nel gruppo sottoposto a sola terapia antibiotica, seppur non statisticamente significativa [6 studi, 1729 pazienti, OR: 0.49; 95%CI: 0.20-1.24]. Studi inclusi: [8-12]. Vedi Figure 2-5.

[Certezza delle prove: alta]

Mortalità

La meta-analisi eseguita ha evidenziato che il trattamento conservativo con la sola terapia antibiotica ha un tasso di mortalità raddoppiato rispetto alla colecistectomia, seppur in assenza di significatività statistica [6 studi, 1729 pazienti, OR: 1.92; 95%CI: 0.85-4.31]. Studi inclusi: [8-12]. Vedi Figure 6-6b.

[Certezza delle prove: alta]

Reintervento

Gli studi presi in considerazione evidenziano che il 28% dei pazienti inclusi nel gruppo destinato al trattamento conservativo ha comunque avuto bisogno di una colecistectomia nel corso dello studio. Studi inclusi: [8-12]. Vedi Figure 7-8.

[Certezza delle prove: alta]

Q3.2 - Pazienti anziani

Complicanze

Nel RCT preso in considerazione, il tasso di morbidità della colecistectomia laparoscopica è risultato circa dimezzato rispetto a quello del trattamento conservativo [4/24(17%) vs. 6/18(33%)].

[Certezza delle prove: moderata perché derivante da un RCT con giudizio di qualità ridotto di un livello per imprecisione]

Mortalità

Nel RCT preso in considerazione il tasso di mortalità è risultato nullo in entrambi i gruppi.

[Certezza delle prove: moderata perché derivante da un RCT con giudizio di qualità ridotto di un livello per imprecisione]

Reintervento

Nel RCT preso in considerazione il tasso di reinterventi è risultato pari a 8,3% nel gruppo del trattamento chirurgico (2/24) e del 50% in quello del trattamento conservativo (9/18 dei quali 5 interventi resisi necessari per il fallimento della terapia antibiotica).

[Certezza delle prove: moderata perché derivante da un RCT con giudizio di qualità ridotto di un livello per imprecisione]

Nuovi ricoveri

Nel RCT preso in considerazione i pazienti sottoposti a colecistectomia hanno avuto una minor necessità di ricoveri successivi al primo [2/24 (8.3%) vs. 8/18 (44%)].

[Certezza delle prove: moderata perché derivante da un RCT con giudizio di qualità ridotto di un livello per imprecisione]

Q3.5 Pazienti in stato di gravidanza

Per questo quesito ci si è basati sulla linea guida SAGES che ha complessivamente preso in considerazione 16 studi osservazionali ad alto rischio di bias alcuni dei quali comprendono nella popolazione di riferimento anche pazienti non affette da colecistite acuta.

[Certezza delle prove: molto bassa osservazionale ad alto rischio di bias e incertezze sulla diretta trasferibilità dei risultati]

Tabella SoF PICO 3 Sintesi delle evidenze GRADE

Popolazione: pazienti con colecistite acuta; colecistectomia laparoscopica precoce rispetto a terapia antibiotica.

Le cinque dimensioni GRADE sono riportate esplicitamente per ciascun outcome critico.

Outcome critico	Studi e partecipanti	Effetto	Valutazione GRADE nelle cinque dimensioni	Certezza	Importanza
Complicanze post-operatorie	6 studi; 1.729 pazienti	OR 0,49 (IC 95% 0,20-1,24), terapia antibiotica vs colecistectomia [8-12]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non seria; indirettezza: non seria; imprecisione: non seria; publication bias: non rilevato	Alta	CRITICO
Reintervento	6 studi; 1.729 pazienti	Il 28% dei pazienti trattati conservativamente ha richiesto colecistectomia [8-12]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non seria; indirettezza: non seria; imprecisione: non seria; publication bias: non rilevato	Alta	CRITICO
Nuovo ricovero per calcolosi della colecisti	1 RCT; 42 pazienti anziani	2/24 (8,3%) vs 8/18 (44%), chirurgia vs terapia conservativa [9]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non valutabile; indirettezza: seria (sottogruppo anziano); imprecisione: seria; publication bias: non rilevato	Moderata	CRITICO
Nuovo ricovero per calcolosi della via biliare	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Recidiva dei sintomi	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Mortalità	6 studi; 1.729 pazienti	OR 1,92 (IC 95% 0,85-4,31), terapia antibiotica vs colecistectomia [8-12]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non seria; indirettezza: non seria; imprecisione: non seria; publication bias: non rilevato	Alta	CRITICO
Qualità della vita	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO

Outcome critico	Studi e partecipanti	Effetto	Valutazione GRADE nelle cinque dimensioni	Certezza	Importanza
Tasso di colecistectomie	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Tempo operatorio	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Dolore/riduzione del dolore	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Lunghezza della degenza ospedaliera	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Costi	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO

Nota: quando non sono disponibili studi pertinenti, l'effetto e la certezza non sono stimabili; ciò non equivale a evidenza di assenza di effetto.

Certezza delle prove

Alta per il quesito Q3.1, moderata per il quesito Q3.2, molto bassa per il quesito Q3.5.

Bilancio degli effetti

Nella popolazione generale (Q3.1), il panel ha ritenuto che il bilancio tra effetti desiderati ed indesiderati sia favorevole alla colecistectomia, tenendo in considerazione da un lato la minor mortalità del trattamento chirurgico e dall'altro la minor morbidità del trattamento conservativo, ma anche la probabilità di dover ricorrere ad una colecistectomia tra coloro inizialmente sottoposti ad esso.

Nella popolazione anziana (>75 anni - Q3.2) il bilancio è favorevole alla colecistectomia che dimostra una minor morbi-mortalità, tasso di reinterventi e di ricoveri successivi al primo nell'unico RCT disponibile.

Costi

Ahmed *et al.* [14] hanno condotto un'analisi economica seguendo criteri predefiniti. I costi sono stati più alti per la colecistectomia rispetto al trattamento antibiotico (−\$1334; −€1205) (95% credible interval −£1413 to −£632). I quality-adjusted life years (QALYs) aggiustati per partecipante sono stati £1.413 per la colecistectomia e £1.395 per il trattamento conservativo.

Valori e preferenze dei pazienti

In letteratura, non è stata trovata nessuna evidenza riguardante questa dimensione. Nella fase di prioritizzazione degli esiti, il membro “laico” del panel (rappresentante dei pazienti) ha espresso le sue preferenze in linea con quelle del resto del panel. Per questo motivo il panel ritiene che non sussistano variabilità o incertezze circa i valori e le preferenze dei pazienti.

Equità

Nel contesto del sistema sanitario italiano il panel ha ritenuto che non sussistano variabilità o incertezze circa l'equità dei trattamenti.

Accettabilità

In letteratura, non è stata trovata nessuna evidenza riguardante questa dimensione. Tuttavia, il panel ritiene che non sussistano problemi di accettabilità.

Fattibilità

Nell'ambito del sistema sanitario italiano il panel non ha ritenuto che esistano delle problematiche relative alla fruizione dell'uno o dell'altro trattamento.

Indicatore di processo

Misura della percentuale di pazienti con diagnosi di colecistite acuta, inclusi anziani e donne in gravidanza, che vengono sottoposti a colecistectomia laparoscopica entro 7 giorni dall'inizio dei sintomi ($\text{Numero di pazienti che hanno ricevuto l'intervento entro questo intervallo di tempo} / \text{Numero totale di pazienti con diagnosi di colecistite acuta}$). Il risultato viene poi moltiplicato per 100 per ottenere una percentuale). L'obiettivo è che almeno il 70% di questi pazienti venga trattato con colecistectomia precoce, secondo le raccomandazioni.

Indicatore di esito

Misura della percentuale di pazienti che, dopo aver subito la colecistectomia laparoscopica precoce entro 7 giorni dall'inizio dei sintomi, sviluppano complicanze post-operatorie entro 30 giorni dall'intervento (Numero

di pazienti con complicanze / Numero totale di pazienti sottoposti a colecistectomia precoce, moltiplicando poi il risultato per 100). Lo standard atteso è che non più del 15% dei pazienti manifesti complicanze.

Nota alla raccomandazione

Il panel ha formulato una raccomandazione forte a favore dell'approccio chirurgico laparoscopico basata su studi randomizzati e controllati, sia per la popolazione generale (Q3.1) che per quella anziana (Q3.2).

Per quest'ultima si deve tener conto che la raccomandazione è basata su un solo studio effettuato su pazienti di età superiore ai 75 anni i cui risultati non evidenziano alcuna mortalità e sono favorevoli alla chirurgia per l'esito morbidità, tasso di reinterventi e di nuovi ricoveri correlati alla litiasi della colecisti.

La scelta dell'intervento nel singolo caso deve quindi tenere in considerazione fattori individuali del paziente e del contesto della struttura in cui si opera.

La scelta della soglia dei 75 anni per la raccomandazione è stata unicamente motivata dalle caratteristiche anagrafiche dei pazienti inclusi nello studio che ha supportato la raccomandazione, e non può essere considerata come un limite definito.

Bibliografia

1. Bagepally BS, Haridoss M, Sasidharan A, Kayala VJ, Oswal NK. Systematic review and meta-analysis of gallstone disease treatment outcomes in early cholecystectomy versus conservative management/delayed cholecystectomy. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000675. doi:10.1136/bmjgast-2021-000675.
2. Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, Ahmed I, Stewart F, McNamee P, et al. Systematic review of the clinical and cost effectiveness of cholecystectomy versus observation/conservative management for uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis. *Surg Endosc.* 2015;29(3):637-647. doi:10.1007/s00464-014-3712-6.
3. Fialkowski E, Halpin V, Whinney RR. Acute cholecystitis. *BMJ Clin Evid.* 2008;0411.
4. Halpin V. Acute cholecystitis. *BMJ Clin Evid.* 2014;0411.
5. Koti RS, Davidson CJ, Davidson BR. Surgical management of acute cholecystitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(4):403-419. doi:10.1007/s00423-015-1306-y.
6. Loozen CS, Oor JE, Van Ramshorst B, Van Santvoort HC, Boerma DJ. Conservative treatment of acute cholecystitis: A systematic review and pooled analysis. *Surg Endosc.* 2017;31(2):504-515. doi:10.1007/s00464-016-5011-x.
7. Van Dijk AH, De Reuver PR, Tasma TNT, Van Dieren S, Hugh TJ, Boermeester MA. Systematic review of antibiotic treatment for acute calculous cholecystitis. *Br J Surg.* 2016;103(7):797-811. doi:10.1002/bjs.10146.
8. Ahmed I, Hudson J, Innes K, Hernández R, Gillies K, Bruce R, et al. Effectiveness of conservative management versus laparoscopic cholecystectomy in the prevention of recurrent symptoms and

- complications in adults with uncomplicated symptomatic gallstone disease (C-GALL trial): Pragmatic, multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2023;075383. doi:10.1136/bmj-2023-075383.
9. Kivivuori A, Salminen P, Ukkonen M, Ilves I, Vihervaara H, Zalevska K, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus antibiotic therapy for acute cholecystitis in patients over 75 years: Randomized clinical trial and retrospective cohort study. *Scand J Surg*. 2023;112(4):219-226. doi:10.1177/14574969231178650.
 10. Vetrhus M, Søndena O, Nesvik I, Søndena K. Acute cholecystitis: Delayed surgery or observation. A randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(9):985-990. doi:10.1080/00365520310004056.
 11. McGillicuddy EA, Schuster KM, Barre K, Suarez L, Hall MR, Kaml GJ, et al. Non-operative management of acute cholecystitis in the elderly. *Br J Surg*. 2012;99(9):1254-1261. doi:10.1002/bjs.8836.
 12. Schmidt M, Søndena K, Vetrhus M, Berhane T, Eide GE. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of observation versus surgery for acute cholecystitis: Non-operative management is an option in some patients. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(10):1257-1262. doi:10.3109/00365521.2011.598548.
 13. Overby DW, Apelgren KN, Richardson W, Fanelli R; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. *Surg Endosc*. 2010;24(10):2368-2386. doi:10.1007/s00464-010-1268-7.

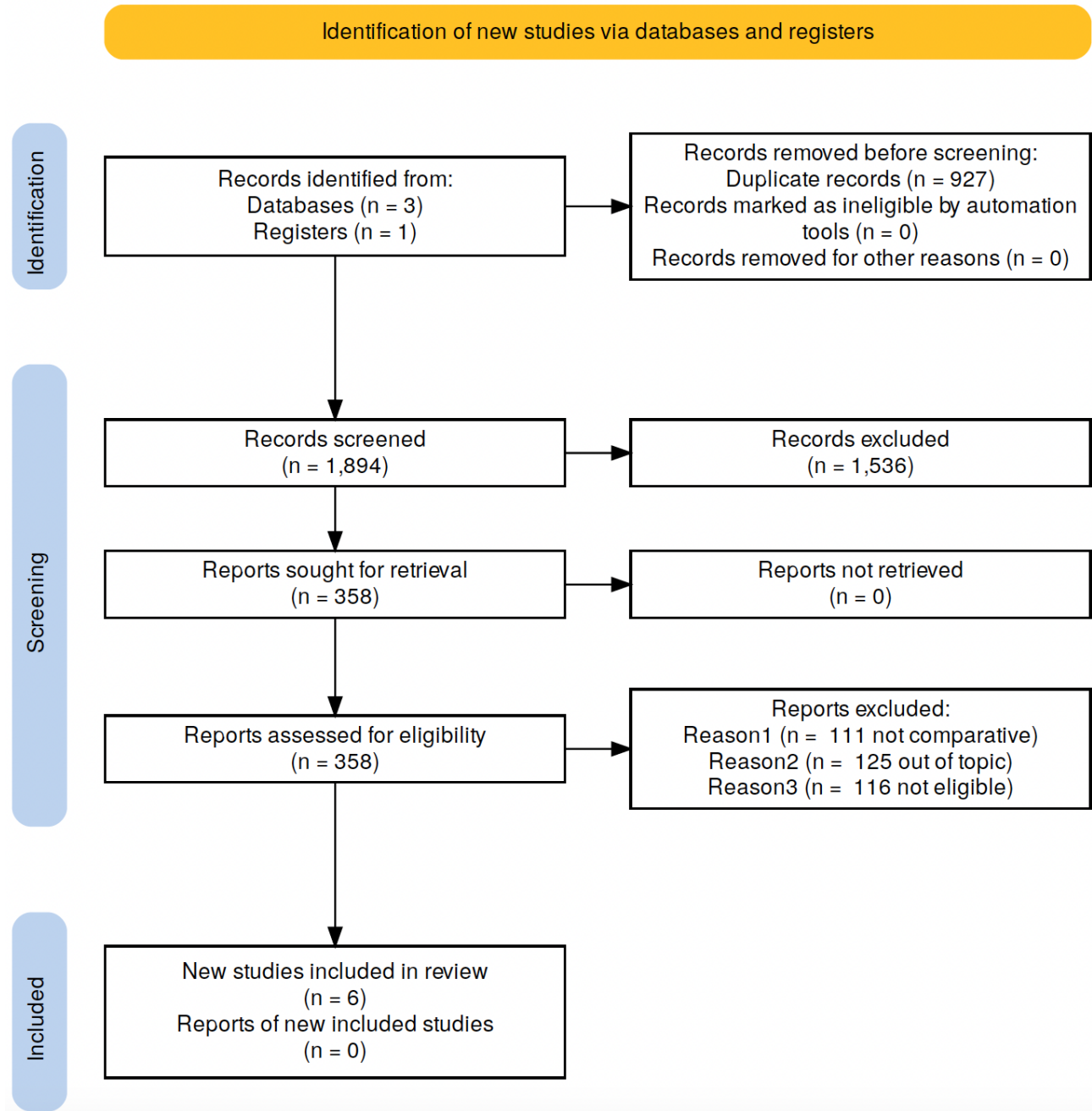


Figura 1. Diagramma PRISMA. Fonti consultate: PubMed/MEDLINE, Embase e Web of Science;
registro: Cochrane CENTRAL.

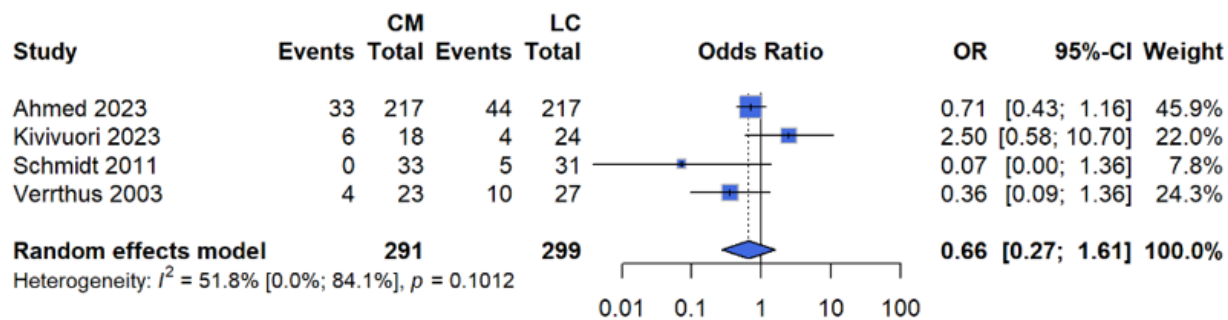


Figura 2. Forest plot relativo alle complicanze

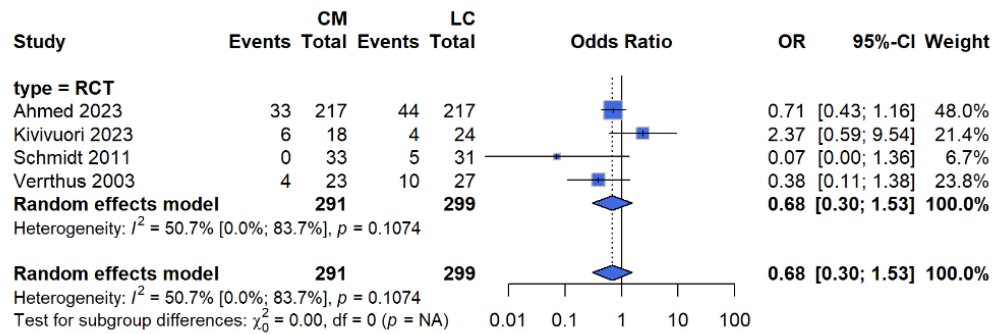


Figure 3. Tasso di complicanze globale per RCT

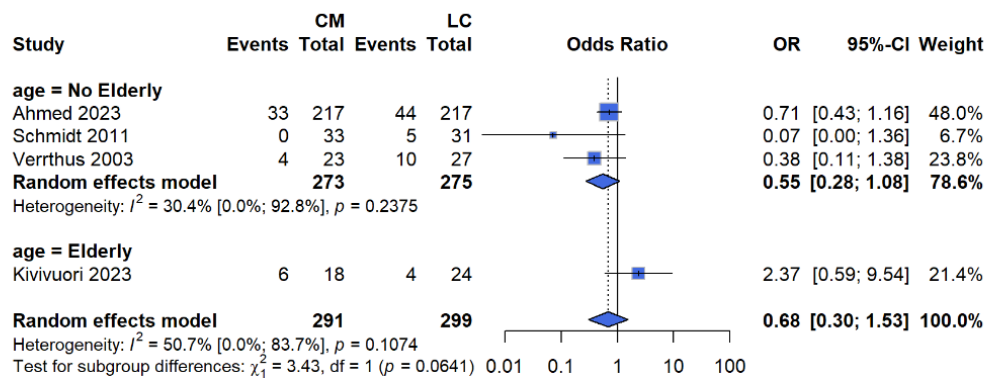


Figure 4. Tasso di complicanze in base all'età in RCT

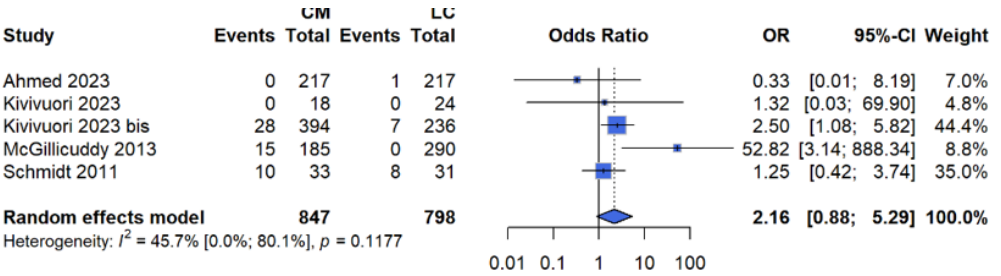


Figure 5. Tasso di complicanze complessive pazienti anziani

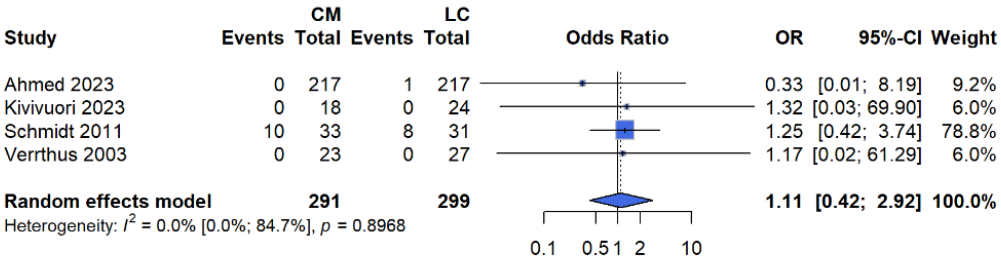


Figure 6. Mortalità

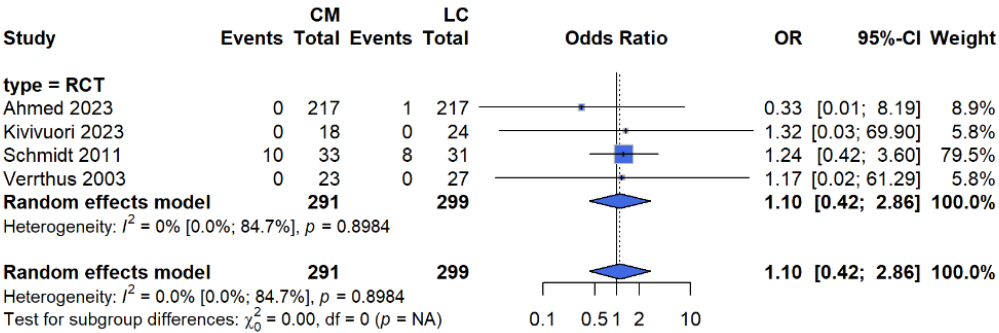


Figure 6a. Mortalità per RCT

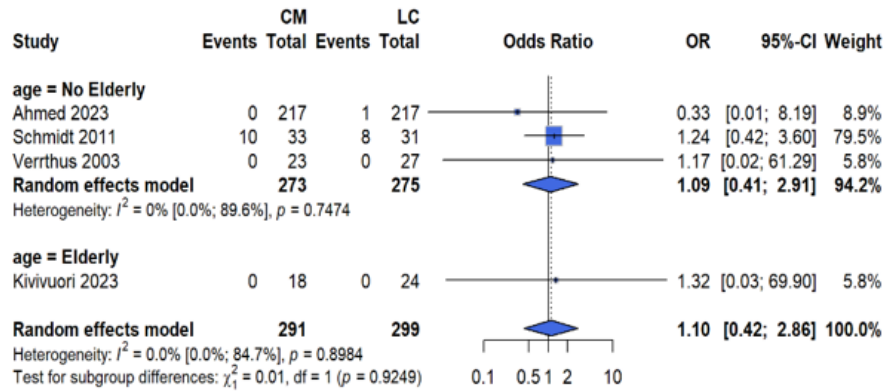


Figure 6b. Mortalità nei pazienti anziani

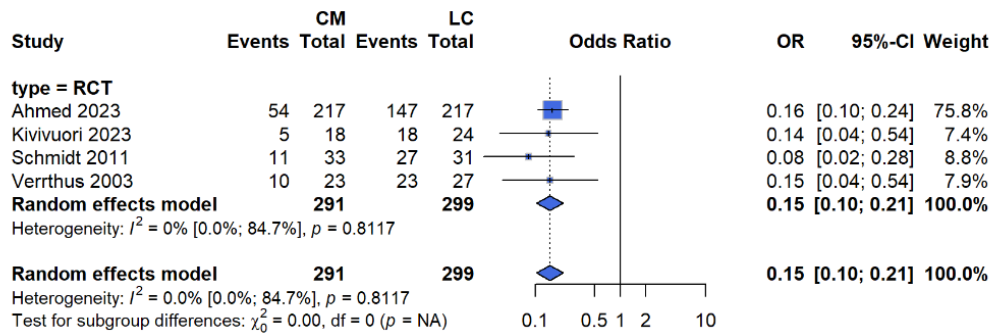


Figure 7. Tasso di colecistectomie

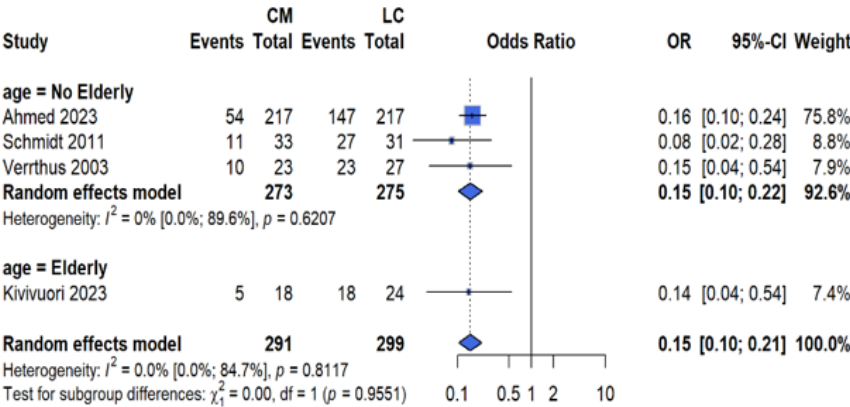


Figura 8. Tasso di colecistectomie nei pazienti anziani

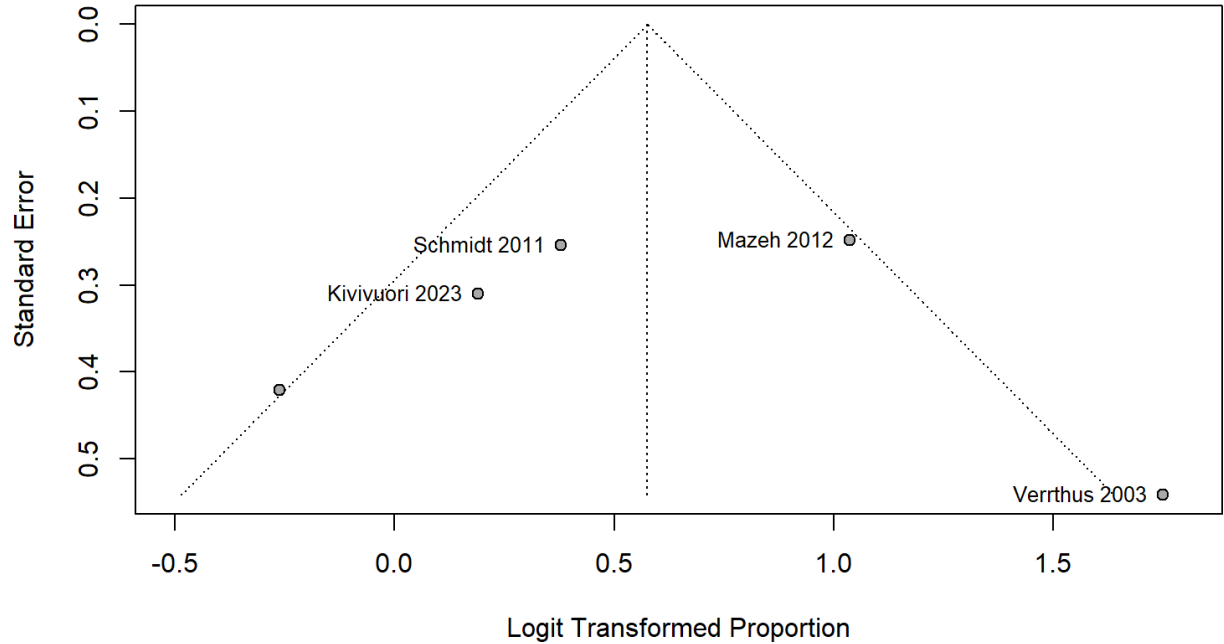


Figura 9. Funnel plot

4.4 Quesito n 4: Trattamento radiologico-interventistico (drenaggio percutaneo della colecisti) o endoscopico-interventistico (drenaggio endoscopico della colecisti)

Q4. In termini di efficacia e sicurezza è preferibile l'approccio chirurgico o quello radiologico-interventistico o endoscopico-interventistico per il trattamento dei pazienti con colecistite acuta?

Il quesito n. 4 riguarda l'utilizzo del drenaggio percutaneo o endoscopico della colecisti confrontato con la chirurgia per i pazienti affetti da colecistite acuta. Il panel ha preso in considerazione sia la popolazione generale di pazienti affetti da colecistite acuta sia alcuni sottogruppi di popolazione le cui specifiche condizioni generali o locali potrebbero potenzialmente modificare il rapporto rischio beneficio di una procedura terapeutica (pazienti anziani, pazienti ad alto rischio, pazienti in stato di gravidanza, pazienti con obesità).

- **Q4.1** Nei pazienti con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire un intervento chirurgico di colecistectomia (I) o il drenaggio percutaneo TC/Eco-guidato o endoscopico della colecisti (C)?
- **Q4.2** Nei pazienti *anziani* con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire un intervento chirurgico di colecistectomia (I) o il drenaggio percutaneo TC/Eco-guidato o endoscopico della colecisti (C)?
- **Q4.3** Nei pazienti *con obesità* con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire un intervento chirurgico di colecistectomia (I) o il drenaggio percutaneo TC/Eco-guidato o endoscopico della colecisti (C)?
- **Q4.4** Nei pazienti ad alto rischio con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire un intervento chirurgico di colecistectomia (I) o il drenaggio percutaneo TC/Eco-guidato o endoscopico della colecisti (C)?
- **Q4.5** Nelle pazienti in *stato di gravidanza* con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire un intervento chirurgico di colecistectomia (I) o il drenaggio percutaneo TC/Eco-guidato o endoscopico della colecisti (C)?

Raccomandazioni

4.1 Raccomandiamo di eseguire la colecistectomia precoce piuttosto che il trattamento radiologico-interventistico (drenaggio percutaneo o colecistostomia) nei pazienti ad alto rischio con colecistite acuta (Grado di raccomandazione: forte; Certezza delle prove: alta).

4.2 Suggeriamo di eseguire il trattamento radiologico-interventistico (drenaggio percutaneo o colecistostomia) nei pazienti con colecistite acuta la cui condizione precluda l'intervento chirurgico (Grado di raccomandazione: condizionata; Certezza delle prove: molto bassa).

4.3 Raccomandazione per la ricerca. Si raccomanda di condurre studi comparativi tra drenaggio endoscopico e colecistectomia laparoscopica nei pazienti con colecistite acuta ad alto rischio che possono essere sottoposti a intervento chirurgico.

Nota di raccordo con le raccomandazioni cliniche

Questa raccomandazione per la ricerca non modifica la raccomandazione 4.1 a favore della colecistectomia precoce né la raccomandazione 4.2 per i pazienti non operabili.

Razionale metodologico

La certezza delle prove relativa al confronto tra colecistectomia laparoscopica e drenaggio percutaneo non è automaticamente applicabile al confronto con il drenaggio endoscopico. L'eventuale indicazione a condurre ulteriori studi sul drenaggio percutaneo richiede l'identificazione e la documentazione delle specifiche incertezze ancora da risolvere.

Corrispondenza tra sottoquesiti e raccomandazioni: le raccomandazioni 4.1 e 4.2 e la raccomandazione per la ricerca 4.3 riguardano il Q4.4, distinguendo i pazienti ad alto rischio operabili da quelli non operabili. I numeri 4.1–4.3 identificano le indicazioni in sequenza e non i sottoquesiti Q4.1–Q4.3. Per Q4.1, Q4.2, Q4.3 e Q4.5 non è formulata una raccomandazione specifica.

Esiti principali:

- Complicanze post-operatorie (7.5)

- Reintervento (6.6)
- Nuovo ricovero per calcolosi della colecisti (7.2)
- Nuovo ricovero per calcolosi della via biliare (6.8)
- Recidiva dei sintomi (7.3)
- Mortalità (7.2)
- Qualità della vita (6.8)
- Tasso di colecistectomie (7.4)
- Tempo operatorio (6.1)
- Dolore/riduzione del dolore (6.4)
- Lunghezza della degenza ospedaliera (7)
- Costi (7.1)

Selezione degli studi

Sono state identificate 18 revisioni sistematiche con meta-analisi, aventi come obiettivo il confronto tra i tre principali approcci terapeutici (chirurgico, radiologico interventistico percutaneo ed endoscopico) nei pazienti affetti da colecistite acuta [1-18].

Le revisioni sono state valutate per la loro qualità metodologica utilizzando la scala AMSTAR 2. Tra queste, le meta-analisi di Mohan, Luk e Huang sono state giudicate di qualità moderata secondo tale valutazione [5, 7, 12]. Le altre revisioni sono risultate di qualità scarsa e non sono state considerate ulteriormente.

Le revisioni di Mohan et al. e Luk et al., tuttavia, non includono i trattamenti richiesti dalla PICO di riferimento, in quanto non prevedono il confronto con il trattamento chirurgico. La prima revisione confronta il drenaggio endoscopico transpapillare, il drenaggio endoscopico guidato dagli ultrasuoni e il drenaggio percutaneo in pazienti ad alto rischio, giungendo alla conclusione che il drenaggio percutaneo presenta il più alto tasso di successo tecnico (98,7%) rispetto al drenaggio endoscopico transpapillare (83%) e al drenaggio endoscopico guidato dagli ultrasuoni (95,3%). Tuttavia, il drenaggio endoscopico guidato dagli ultrasuoni ha mostrato il più alto tasso di successo clinico (96,7%) [7]. La seconda revisione confronta il drenaggio endoscopico guidato dagli ultrasuoni e il drenaggio percutaneo, giungendo a conclusioni simili [5].

La meta-analisi di Huang et al., invece, è l'unica che risponde al quesito di riferimento, sebbene solo per il sottogruppo di pazienti ad alto rischio [12]. Tuttavia, gli autori segnalano che la definizione di "pazienti ad alto rischio" risulta eterogenea, rispecchiando l'eterogeneità complessiva dello studio. Considerando questi risultati, è stato deciso di analizzare gli studi primari presenti in letteratura per raccogliere evidenze sufficienti a formulare una raccomandazione aggiornata.

La nostra revisione ha permesso di identificare 4482 studi, dei quali sono stati successivamente selezionati 65 (quattro RCT, 61 studi osservazionali comparativi) [19-84] (Figura 1).

Tra i quattro RCT, uno è a basso rischio di bias e confronta la colecistectomia laparoscopica precoce con il drenaggio percutaneo in una popolazione ad alto rischio (APACHE II score 7–14) [57]. Un secondo RCT, ad alto rischio di bias, confronta la colecistectomia precoce con quella differita dopo drenaggio percutaneo in pazienti con colecistite di grado II secondo Tokyo e a basso rischio [32]; questo confronto e questa popolazione non corrispondono al Q4.4 relativo ai pazienti ad alto rischio e lo studio non contribuisce alla relativa sintesi. Gli altri RCT confrontano il drenaggio percutaneo con quello endoscopico e, non includendo il confronto con la colecistectomia richiesto dal PICO, non contribuiscono alla relativa sintesi degli effetti [39, 76].

Tra gli studi osservazionali, 33 sono stati giudicati a basso (12) o moderato (21) rischio di bias. La maggior parte di questi studi confronta la colecistectomia con il drenaggio percutaneo o il drenaggio percutaneo con il drenaggio endoscopico transmurale in gruppi di pazienti con diverse caratteristiche. Una minoranza di studi ha confrontato la colecistectomia e il drenaggio endoscopico transmurale. Tuttavia, l'eterogeneità delle popolazioni, dei criteri di inclusione, dei trattamenti e degli esiti analizzati impedisce l'esecuzione di un'analisi quantitativa complessiva.

Gli studi considerati utili per le raccomandazioni hanno riguardato esclusivamente pazienti ad alto rischio. Non sono state trovate evidenze sufficienti per rispondere al quesito relativo alla popolazione generale (Q4.1) e agli altri sottogruppi previsti dal panel (Q4.2, Q4.3, Q4.5), che pertanto non sono stati analizzati. L'analisi si è quindi limitata al quesito Q4.4, relativo ai pazienti ad alto rischio. Inoltre, non sono emerse prove con

sufficiente grado di confidenza per confrontare il trattamento endoscopico-interventistico con la colecistectomia.

Sintesi delle prove

L'unico RCT a basso rischio di bias [57] ha incluso pazienti con un punteggio APACHE II compreso tra 7 e 14, escludendo sia i pazienti a minor rischio che quelli con un punteggio superiore a 15, considerati del tutto non idonei ad essere sottoposti ad un intervento chirurgico. Lo studio è stato interrotto anticipatamente per motivi etici, dopo un'analisi intermedia che ha rivelato un notevole aumento delle complicanze maggiori nei pazienti sottoposti a drenaggio percutaneo (8/66 vs. 44/68; 12% vs. 65%; RR = 0.19; 95% CI= 0.10–0.37; $p < 0.001$), reinterventi (8/66 vs. 45/68; 12% vs. 66%; $p < 0.001$) e recidiva della sintomatologia biliare, che ha richiesto un nuovo ricovero per litiasi (3/66 vs. 36/68; 5% vs. 53%; $p < 0.001$) rispetto ai pazienti sottoposti a colecistectomia in urgenza. La mortalità, seppur non statisticamente significativa al momento dell'interruzione dello studio, è risultata tripla nel gruppo che ha ricevuto una colecistostomia rispetto a quello chirurgico (2/66 vs. 6/68; 3% vs. 9%; $p=0.27$). Va segnalato che i due decessi nel gruppo colecistectomia e i tre nel gruppo colecistostomia erano dovuti a cause non correlate all'intervento indice (due casi in ciascun gruppo) o sconosciute (un caso nel gruppo colecistectomia). I tre decessi rimanenti nel gruppo della colecistostomia erano invece riconducibili a sepsi da colecistite. Inoltre, 11 pazienti (16%) del gruppo colecistostomia hanno subito una colecistectomia d'emergenza per recidiva della colecistite o deterioramento clinico. La degenza postoperatoria totale mediana (comprendente i ricoveri successivi a quello indice) è risultata maggiore nel gruppo della colecistostomia, pari a 5 (IQ 4-8) vs. 9 (IQ 6-19) giorni. Il follow-up è stato condotto ad un anno dalla randomizzazione per tutti i pazienti. Lo studio ha incluso pazienti sottoposti a colecistostomia per via transepatica o transperitoneale ma l'analisi non ha distinto i due sottogruppi.

La metanalisi di Huang et al. conferma i risultati dello studio randomizzato (incluso nella loro analisi) riguardo alla mortalità (RR = 2.87; 95% CI= 1.33–6.18; $p = 0.007$; $I^2 = 73\%$) e il tasso di nuovi

ricoveri (RR = 4.70; 95% CI= 3.30–6.70; $p < 0.00001$; $I^2 = 0$), ma non dimostra una differenza nella morbilità (RR = 0.98; 95% CI = 0.46–2.11; $p = 0.96$; $I^2 = 90\%$) quando vengono inclusi anche gli studi con colecistectomie non laparoscopiche [12].

Due studi retrospettivi su grandi basi di dati amministrativi, non compresi nella revisione sistematica di Huang *et al.*, concordano nell'indicare che nella popolazione ad alto rischio il drenaggio percutaneo abbia esiti peggiori della colecistectomia, in termini di mortalità (con incrementi tra 1,45 e 34,22 volte nei diversi sottogruppi considerati) e tasso di nuovi ricoveri [30, 8].

Tabella SoF PICO 4 Sintesi delle evidenze GRADE

Popolazione: pazienti ad alto rischio operabili; confronto tra colecistectomia precoce e drenaggio percutaneo.

Le cinque dimensioni GRADE sono riportate per ciascun outcome critico. Le evidenze di questo confronto non sono trasferite al confronto con il drenaggio endoscopico né alla raccomandazione per la ricerca 4.3.

Outcome critico	Studi e partecipanti	Effetto	Valutazione GRADE nelle cinque dimensioni	Certezza	Importanza
Complicanze post-operatorie	1 RCT; 134 pazienti ad alto rischio	8/66 vs 44/68; RR 0,19 (IC 95% 0,10-0,37), colecistectomia vs drenaggio [57]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non valutabile; indirettezza: non seria; imprecisione: seria; publication bias: non rilevato; upgrade per forte associazione	Alta	CRITICO
Reintervento	1 RCT; 134 pazienti ad alto rischio	8/66 vs 45/68 (12% vs 66%), colecistectomia vs drenaggio [57]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non valutabile; indirettezza: non seria; imprecisione: seria; publication bias: non rilevato; upgrade per forte associazione	Alta	CRITICO
Nuovo ricovero per calcolosi della colecisti	1 RCT; 134 pazienti ad alto rischio	3/66 vs 36/68 (5% vs 53%), colecistectomia vs drenaggio [57]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non valutabile; indirettezza: non seria; imprecisione: seria; publication bias: non rilevato; upgrade per forte associazione	Alta	CRITICO
Nuovo ricovero per calcolosi della via biliare	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Recidiva dei sintomi	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Mortalità	1 RCT; 134 pazienti ad alto rischio	2/66 vs 6/68 (3% vs 9%); $p=0,27$ [57]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non valutabile; indirettezza: non seria; imprecisione: seria; publication bias: non rilevato; upgrade per forte associazione	Alta	CRITICO
Qualità della vita	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Tasso di colecistectomie	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Tempo operatorio	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Dolore/riduzione del dolore	Nessuno studio eleggibile;	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO

Outcome critico	Studi e partecipanti	Effetto	Valutazione GRADE nelle cinque dimensioni	Certezza	Importanza
	numerosità non disponibile				
Lunghezza della degenza ospedaliera	1 RCT; 134 pazienti ad alto rischio	Mediana 5 (IQR 4-8) vs 9 (IQR 6-19) giorni [57]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non valutabile; indirettezza: non seria; imprecisione: seria; publication bias: non rilevato; upgrade per forte associazione	Alta	CRITICO
Costi	1 RCT; 134 pazienti ad alto rischio	£4.993 vs £7.427; differenza £2.434 per paziente [57]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non valutabile; indirettezza: non seria; imprecisione: seria; publication bias: non rilevato	Moderata	CRITICO

Nota: quando non sono disponibili studi pertinenti, l'effetto e la certezza non sono stimabili; ciò non equivale a evidenza di assenza di effetto.

Certezza delle prove

La certezza delle prove per gli esiti complicanze post-operatorie, reintervento, nuovo ricovero per calcolosi della colecisti, nuovo ricovero per calcolosi della via biliare, recidiva dei sintomi, mortalità, degenza post-operatoria, costi nei pazienti ad alto rischio è stata giudicata alta perché derivante da uno studio randomizzato e controllato con giudizio di qualità ridotto di un livello per imprecisione ma aumentato di un livello per una forte o molto forte associazione intervento/esito.

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti indesiderati e desiderati favorisce la colecistectomia precoce nei pazienti ad alto rischio.

Costi

Non sono stati condotti studi di costo-beneficio, costo-efficacia o costo-utilità. Lo studio randomizzato di Loozen *et al.* ha, invece, effettuato un'analisi di costo. I costi diretti medi misurati un anno dopo la randomizzazione sono risultati £4993 per il gruppo della colecistectomia e £7427 in quello della colecistostomia, con una differenza di £2434 per paziente [57].

Analisi di costo sono state condotte anche in 9 studi osservazionali. Sette di questi confrontavano i costi del drenaggio percutaneo con quelli della colecistectomia precoce [21, 22, 43, 57, 57, 69, 72], riportando costi inferiori per la colecistectomia. Un altro studio ha confrontato i costi del drenaggio percutaneo con quelli della colecistectomia tardiva [28]. Un ulteriore studio ha confrontato il drenaggio percutaneo con quello transpapillare, riscontrando costi maggiori per il drenaggio percutaneo, dovuti a una più lunga ospedalizzazione: \$62,562 (IQR \$40,707–97,978) rispetto a \$40,413 (IQR \$25,244–65,608; $p < 0.001$) [20].

L'eterogeneità delle unità di misura e dei metodi di stima dei costi non ha consentito l'esecuzione di una meta-analisi.

Valori e preferenze dei pazienti

Nessuna evidenza è stata trovata in letteratura. Nella fase di prioritizzazione degli esiti, il membro “laico” del panel (rappresentante dei pazienti) ha espresso la sua preferenza in linea con quelle del resto del panel. Per questo motivo il panel ritiene che non sussistano variabilità o incertezze circa i valori e le preferenze dei pazienti.

Equità

Nell'ambito del sistema sanitario italiano il panel ha ritenuto che esistano delle barriere all'equo accesso all'una o all'altra tecnica, dettate dalla diversificata disponibilità dell'accesso alle procedure di radiologia interventistica ed endoscopiche. Un ulteriore ostacolo è stato identificato nella diversa expertise dell'operatore esecutore della procedura.

Accettabilità

Per quanto riguarda il dominio dell'accettabilità, il panel ha sollevato dubbi legati alla diversa percezione dell'atto terapeutico nei confronti della terapia chirurgica da parte del paziente. Il patient advocate ha inoltre espresso il suo parere circa la necessità della presenza di un dispositivo esterno successivamente agli interventi (drenaggio percutaneo collegato a reservoir), alla necessità della gestione domiciliare di tale dispositivo, e alla necessità di accessi ospedalieri successivi per la gestione dello stesso.

Fattibilità

Nell'ambito del sistema sanitario italiano il panel ha ritenuto che esistano delle problematiche relative alla condizione di operabilità o meno dei pazienti.

Indicatore di processo

Misurazione della percentuale di pazienti con diagnosi di colecistite acuta sottoposti a colecistectomia laparoscopica entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi (Numero di pazienti operati entro i 7 giorni / Numero totale di pazienti diagnosticati con colecistite acuta, espresso in percentuale). Lo standard minimo atteso è pari

o superiore al 70%. I dati necessari possono essere estratti dalla cartella clinica elettronica, dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO), dai registri operatori e dal sistema informatico ospedaliero, con una frequenza di rilevazione preferibilmente trimestrale o semestrale.

Indicatore di esito

Si intende valutare la percentuale di pazienti con colecistite che, a seguito di colecistectomia precoce o trattamento radiologico-interventistico, sviluppano complicanze o decedono entro 30 giorni dall'intervento (misura della sicurezza e dell'efficacia dei trattamenti eseguiti) (Numero di pazienti con complicanze o decesso entro il periodo considerato / Numero totale di pazienti trattati, espresso in percentuale). Il valore di riferimento atteso è inferiore o uguale al 20%. Le fonti informative comprendono cartelle cliniche elettroniche, schede di dimissione ospedaliera (SDO), registri operatori e sistema informatico ospedaliero, con una frequenza di raccolta dati annuale o in occasione di audit specifici.

Bibliografia

1. Itoi T, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic gallbladder drainage for management of acute cholecystitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010;71(6):1038-1045. doi:10.1016/j.gie.2010.01.026
2. Ahmed O, Rogers AC, Bolger JC, Mastrosimone A, Lee MJ, Keeling AN, et al. Meta-analysis of outcomes of endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy for the management of acute cholecystitis. *Surg Endosc*. 2018;32(4):1627-1635. doi:10.1007/s00464-018-6041-3.
3. Kalva NR, Vanar V, Forcione D, Bechtold ML, Puli SR. Efficacy and Safety of Lumen Apposing Self-Expandable Metal Stents for EUS Guided Cholecystostomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;2018:1-6. doi:10.1155/2018/7070961
4. Manta R, Mutignani M, Galloro G, Conigliaro R, Zullo A. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage for acute cholecystitis with a lumen-apposing metal stent: a systematic review of case series. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;30(7):695-698. doi:10.1097/MEG.0000000000001112
5. Luk SWY, Irani S, Krishnamoorthi R, Wong Lau JY, Wai Ng EK, Teoh AYB. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy for high risk surgical patients with acute cholecystitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2019;51(08):722-732. doi:10.1055/a-0929-6603
6. Krishnamoorthi R, Jayaraj M, Thoguluva Chandrasekar V, Singh D, Law J, Larsen, et al. EUS-guided versus endoscopic transpapillary gallbladder drainage in high-risk surgical patients with acute cholecystitis: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2020;34(5):1904-1913. doi:10.1007/s00464-020-07409-7
7. Mohan BP, Khan SR, Trakroo S, Ponnada S, Jayaraj M, Asokkumar R. et al. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage, transpapillary drainage, or percutaneous drainage in high risk acute cholecystitis patients: a systematic review and comparative meta-analysis. *Endoscopy*. 2020;52(02):96-106. doi:10.1055/a-1020-3932

8. Lyu Y, Li T, Wang B, Cheng Y, Chen L, Zhao S. Comparison of Three Methods of Gallbladder Drainage for Patients with Acute Cholecystitis Who Are at High Surgical Risk: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2021;31(11):1295-1302. doi:10.1089/lap.2020.0897
9. Podboy A, Yuan J, Stave CD, Chan SM, Hwang JH, Teoh AYB. Comparison of EUS-guided endoscopic transpapillary and percutaneous gallbladder drainage for acute cholecystitis: a systematic review with network meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2021;93(4):797-804.e1. doi:10.1016/j.gie.2020.09.040
10. Fabbri C, Binda C, Sbrancia M, et al. Determinants of outcomes of transmural EUS-guided gallbladder drainage: systematic review with proportion meta-analysis and meta-regression. *Surg Endosc*. 2022;36(11):7974-7985. doi:10.1007/s00464-022-09339-y
11. Guzmán-Calderón E, Chacaltana A, Díaz-Arocutipa C, Díaz R, Arcana R, Ramón Aparicio J. EUS-Guided gallbladder drainage vs percutaneous transhepatic drainage in patients with acute cholecystitis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Peru*. 2022;42(3):163-170.
12. Huang H, Zhang H, Yang D, Wang W, Zhang X. Percutaneous cholecystostomy versus emergency cholecystectomy for the treatment of acute calculous cholecystitis in high-risk surgical patients: a meta-analysis and systematic review. *Updates Surg*. 2022;74(1):55-64. doi:10.1007/s13304-021-01081-9
13. Nassar A, Elshahat I, Forsyth K, Shaikh S, Ghazanfar M. Outcome of early cholecystectomy compared to percutaneous drainage of gallbladder and delayed cholecystectomy for patients with acute cholecystitis: systematic review and meta-analysis. *HPB*. 2022;24(10):1622-1633. doi:10.1016/j.hpb.2022.04.010
14. Boregowda U, Chen M, Saligram S. Endoscopic Ultrasound-Guided Gallbladder Drainage versus Percutaneous Gallbladder Drainage for Acute Cholecystitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*. 2023;13(4):657. doi:10.3390/diagnostics13040657
15. Cirocchi R, Amato L, Ungania S, Buononato M, Tebala GD, Cirillo B. et al. Management of Acute Cholecystitis in High-Risk Patients: Percutaneous Gallbladder Drainage as a Definitive Treatment vs. Emergency Cholecystectomy—Systematic Review and Meta-Analysis. *JCM*. 2023;12(15):4903. doi:10.3390/jcm12154903
16. Cirocchi R, Cozza V, Sapienza P, Tebala G, Cianci MC, Burini G, et al. Percutaneous cholecystostomy as bridge to surgery vs surgery in unfit patients with acute calculous cholecystitis: A systematic review and meta-analysis. *The Surgeon*. 2023;21(4):e201-e223. doi:10.1016/j.surge.2022.12.003
17. Hemerly MC, De Moura DTH, Do Monte Junior ES, Proença IM, Ribeiro IB, Yvamoto EY et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided cholecystostomy versus percutaneous cholecystostomy (PTC) in the management of acute cholecystitis in patients unfit for surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2023;37(4):2421-2438. doi:10.1007/s00464-022-09712-x
18. Malik A, Malik MI, Amjad W, Javaid S. Efficacy of endoscopic trans-papillary gallbladder stenting and drainage in acute calculous cholecystitis in high-risk patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2023;16:26317745231192177. doi:10.1177/26317745231192177
19. Abi-Haidar Y, Sanchez V, Williams SA, Itani KMF. Revisiting Percutaneous Cholecystostomy for Acute Cholecystitis Based on a 10-Year Experience. *Arch Surg*. 2012;147(5). doi:10.1001/archsurg.2012.135
20. Ali H, Shamooun S, Bolick NL, Swethaa Manickam, Usama Sattar, Shiva Poola, et al. Outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided gallbladder drainage compared to percutaneous cholecystostomy in acute cholecystitis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2023;27(1):56-62. doi:[10.14701/ahbps.22-065](https://doi.org/10.14701/ahbps.22-065)

21. Anderloni A, Fugazza A, Costa G, Ardito A, Mei S, Ceolin M, et al. OC.16.5: Eus-Guided Versus Percutaneous Gallbladder Drainage in Fragile Patients with Acute Cholecystitis: A Retrospective Analysis. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49:e125. doi:[10.1016/S1590-8658\(17\)30404-8](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(17)30404-8)
22. Anderson JE, Chang DC, Talamini MA. A nationwide examination of outcomes of percutaneous cholecystostomy compared with cholecystectomy for acute cholecystitis, 1998–2010. *Surg Endosc*. 2013;27(9):3406-3411. doi:10.1007/s00464-013-2924-5
23. Anderson JE, Inui T, Talamini MA, Chang DC. Cholecystostomy offers no survival benefit in patients with acute acalculous cholecystitis and severe sepsis and shock. *Journal of Surgical Research*. 2014;190(2):517-521. doi:10.1016/j.jss.2014.02.043.
24. Chaar A, Zamora-Sifuentes J, Nasser A, Szpunar S, Barawi M. Tu1129 Eus-Guided Versus Percutaneous Gallbladder Drainage In Patients Who Are Unfit For Cholecystectomy: A Community Hospital Setting. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;89(6):AB571. doi:10.1016/j.gie.2019.03.977.
25. Chikamori F, Kuniyoshi N, Shibuya S, Takase Y. Early scheduled laparoscopic cholecystectomy following percutaneous transhepatic gallbladder drainage for patients with acute cholecystitis. *Surgical Endoscopy*. 2002;16(12):1704-1707. doi:10.1007/s00464-002-9004-6.
26. Cho DH, Lee SS, Oh D, Song TJ, Park DH, Seo DW, et al. Mo1236 EUS-Guided Gallbladder Drainage Reduces Late Adverse Event and Need for Re-Intervention Compared With Percutaneous Cholecystostomy in Patients Who Are Not Eligible for Surgery. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;85(5):AB469. doi:10.1016/j.gie.2017.03.1094
27. Choi JW, Park SH, Choi SY, Kim HS, Kim TH. Comparison of clinical result between early laparoscopic cholecystectomy and delayed laparoscopic cholecystectomy after percutaneous transhepatic gallbladder drainage for patients with complicated acute cholecystitis. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2012;16(4):147. doi:10.14701/kjhbps.2012.16.4.147.
28. Curry J, Chervu N, Cho NY, Hadaya J, Vadlakonda A, Kim S, et al. Percutaneous cholecystostomy tube placement as a bridge to cholecystectomy for grade III acute cholecystitis: A national analysis. *Surgery Open Science*. 2024;18:6-10. doi:10.1016/j.sopen.2024.01.006
29. de Mestral C, Gomez D, Haas B, Zagorski B, Rotstein OD, Nathens AB. Cholecystostomy: a bridge to hospital discharge but not delayed cholecystectomy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(1):175-179; discussion 179-180. doi:10.1097/TA.0b013e31827890e1.
30. De Mestral C, Rotstein OD, Laupacis A, Hoch JS, Zagorski B, Alali AS, et al. Comparative Operative Outcomes of Early and Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: A Population-Based Propensity Score Analysis. *Annals of Surgery*. 2014;259(1):10-15. doi:10.1097/SLA.0b013e3182a5cf36
31. El Hadidi A, Negm A, Halim M, Basheer M, Samir M, Attia Mohamed SA. Cholecystectomy versus percutaneous cholecystostomy drainage in critically ill patients with acute calculous syndrome: a comparative study. *Egypt J Surg*. 2019;38(1):46. doi:10.4103/ejs.ejs_104_18.
32. El-Gendi A, El-Shafei M, Emara D. Emergency Versus Delayed Cholecystectomy After Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage in Grade II Acute Cholecystitis Patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017;21(2):284-293. doi:10.1007/s11605-016-3304-y.
33. Fleming MM, DeWane MP, Luo J, Liu F, Zhang Y, Pei KY. A propensity score matched comparison of readmissions and cost of laparoscopic cholecystectomy vs percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis. *The American Journal of Surgery*. 2019;217(1):83-89. doi:10.1016/j.amjsurg.2018.10.047.
34. Garcés-Albir M, Martín-Gorgojo V, Perdomo R, Molina-Rodríguez JL, Muñoz-Forner E, Dorcaratto D, et al. Acute cholecystitis in elderly and high-risk surgical patients: is percutaneous cholecystostomy preferable to emergency cholecystectomy? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2020;24(11):2579-2586. doi:10.1007/s11605-019-04424-5

35. Hu YR, Pan JH, Tong XC, Li KQ, Chen SR, Huang Y. Efficacy and safety of B-mode ultrasound-guided percutaneous transhepatic gallbladder drainage combined with laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in elderly and high-risk patients. *BMC Gastroenterol.* 2015;15(1):81. doi:10.1186/s12876-015-0294-2.
36. Huang W, Xu H, Guo Y, Li M, Peng G, Wu T. Efficacy of early laparoscopic cholecystectomy compared with percutaneous transhepatic gallbladder drainage in treating acute calculous cholecystitis in elderly patients. *Acta Chirurgica Belgica.* 2024;124(3):178-186. doi:10.1080/00015458.2023.2232672.
37. Irani S, Ngamruengphong S, Teoh A, Will U, Nieto J, Abu Dayyeh BK, et al. Similar Efficacies of Endoscopic Ultrasound Gallbladder Drainage With a Lumen-Apposing Metal Stent Versus Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage for Acute Cholecystitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2017;15(5):738-745. doi:10.1016/j.cgh.2016.12.021.
38. Ishii K, Fujita Y, Suzuki E, Koyama Y, Tsujino S, Nagao A, et al. The Efficacy and Safety of EUS-Guided Gallbladder Drainage as a Bridge to Surgery for Patients with Acute Cholecystitis. *JCM.* 2023;12(8):2778. doi:10.3390/jcm12082778.
39. Jang JW, Lee SS, Song TJ, Hyun YS, Park DH, Seo D, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Transmural and Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage Are Comparable for Acute Cholecystitis. *Gastroenterology.* 2012;142(4):805-811. doi:10.1053/j.gastro.2011.12.051.
40. Jia B, Liu K, Tan L, Jin Z, Liu Y. Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage Combined with Laparoscopic Cholecystectomy versus Emergency Laparoscopic Cholecystectomy in Acute Complicated Cholecystitis: Comparison of Curative Efficacy. *Am Surg.* 2018;84(3):438-442.
41. Jung BH, Park JJ. Impact of scheduled laparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis, following percutaneous transhepatic gallbladder drainage. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2017;21(1):21. doi:10.14701/ahbps.2017.21.1.21.
42. Karakayali FY, Akdur A, Kirnap M, Harman A, Ekici Y, Moray G. Emergency cholecystectomy vs percutaneous cholecystostomy plus delayed cholecystectomy for patients with acute cholecystitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International.* 2014;13(3):316-322. doi:10.1016/S1499-3872(14)60045-X.
43. Ke CW, Wu SD. Comparison of Emergency Cholecystectomy with Delayed Cholecystectomy After Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage in Patients with Moderate Acute Cholecystitis. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* 2018;28(6):705-712. doi:10.1089/lap.2017.0502.
44. Kim HO, Ho Son B, Yoo CH, Ho Shin J. Impact of Delayed Laparoscopic Cholecystectomy After Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage for Patients With Complicated Acute Cholecystitis. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques.* 2009;19(1):20-24. doi:10.1097/SLE.0b013e318188e2fe.
45. Kim IG, Kim JS, Jeon JY, Jung JP, Chon SE, Kim HJ, et al. Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage Changes Emergency Laparoscopic Cholecystectomy to an Elective Operation in Patients with Acute Cholecystitis. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* 2011;21(10):941-946. doi:10.1089/lap.2011.0217
46. Kim JH, Kim JW, Jeong IH, Choi TY, Yoo BM, Kim JH, et al. Surgical Outcomes of Laparoscopic Cholecystectomy for Severe Acute Cholecystitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2008;12(5):829-835. doi:10.1007/s11605-008-0504-0
47. Kim KH, Sung CK, Park BK, Kim WK, Oh CW, Kim KS. Percutaneous gallbladder drainage for delayed laparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis. *The American Journal of Surgery.* 2000;179(2):111-113. doi:10.1016/S0002-9610(00)00247-6.

48. Kim SY, Yoo KS. Efficacy of preoperative percutaneous cholecystostomy in the management of acute cholecystitis according to severity grades. *Korean J Intern Med.* 2018;33(3):497-505. doi:10.3904/kjim.2016.209.
49. Kurihara H, Bunino FM, Fugazza A, Marrano E, Mauri G, Ceolin M, et al. Endosonography-Guided Versus Percutaneous Gallbladder Drainage Versus Cholecystectomy in Fragile Patients with Acute Cholecystitis—A High-Volume Center Study. *Medicina.* 2022;58(11):1647. doi:10.3390/medicina58111647.
50. La Greca A, Di Grezia M, Magalini S, Di Giorgio A, Lodoli C, Di Flumeri G, et al. Comparison of cholecystectomy and percutaneous cholecystostomy in acute cholecystitis: results of a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(20):4668-4674.
51. Latif J, Kushairi A, Thurley P, Bhatti I, Awan A. Laparoscopic Cholecystectomy Versus Percutaneous Cholecystostomy: Suitability of APACHE-II Score, ASA Grade, and Tokyo Guidelines 18 Grade as Predictors of Outcome in Patients With Acute Cholecystitis. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques.* 2022;32(3):342-349. doi:10.1097/SLE.0000000000001048.
52. Lau J, Sinha S. Outcome Predictors of Percutaneous Cholecystostomy As Definitive Versus Bridging Treatment for Acute Cholecystitis. *Cureus.* Published online December 5, 2023. doi:10.7759/cureus.49962.
53. Lee O, Shin YC, Ryu Y, Yoon SJ, Kim H, Shin SH, et al. Comparison between percutaneous transhepatic gallbladder drainage and upfront laparoscopic cholecystectomy in patients with moderate-to-severe acute cholecystitis: a propensity score-matched analysis. *Ann Surg Treat Res.* 2023;105(5):310. doi:10.4174/astr.2023.105.5.310
54. Lee R, Ha H, Han YS, Kwon HJ, Ryeom H, Chun JM. Percutaneous transhepatic gallbladder drainage followed by elective laparoscopic cholecystectomy for patients with moderate to severe acute cholecystitis. *Medicine.* 2017;96(44):e8533. doi:10.1097/MD.0000000000008533
55. Lee O, Shin YC, Ryu Y, Yoon SJ, Kim H, Shin SH, et al. Comparison between percutaneous transhepatic gallbladder drainage and upfront laparoscopic cholecystectomy in patients with moderate-to-severe acute cholecystitis: a propensity score-matched analysis. *Ann Surg Treat Res.* 2023;105(5):310. doi:10.4174/astr.2023.105.5.310.
56. Liu H, Gan XM, Xiong J. Efficacy of PTGBD sequential early LC in the treatment of elderly patients with high-risk moderate acute cholecystitis. *Chin J Bases Clin Gen Surg.* 2020;27:1-6.
57. Lee O, Shin YC, Ryu Y, Yoon SJ, Kim H, Shin SH, et al. Comparison between percutaneous transhepatic gallbladder drainage and upfront laparoscopic cholecystectomy in patients with moderate-to-severe acute cholecystitis: a propensity score-matched analysis. *Ann Surg Treat Res.* 2023;105(5):310. doi:10.4174/astr.2023.105.5.310.
58. Lu P, Chan CL, Yang NP, Chang NT, Lin KB, Lai KR. Outcome comparison between percutaneous cholecystostomy and cholecystectomy: a 10-year population-based analysis. *BMC Surg.* 2017;17(1):130. doi:10.1186/s12893-017-0327-6.
59. Melloul E, Denys A, Demartines N, Calmes JM, Schäfer M. Percutaneous drainage versus emergency cholecystectomy for the treatment of acute cholecystitis in critically ill patients: does it matter? *World J Surg.* 2011;35(4):826-833. doi:10.1007/s00268-011-0985-y.
60. Lee O, Shin YC, Ryu Y, Yoon SJ, Kim H, Shin SH, et al. Comparison between percutaneous transhepatic gallbladder drainage and upfront laparoscopic cholecystectomy in patients with moderate-to-severe acute cholecystitis: a propensity score-matched analysis. *Ann Surg Treat Res.* 2023;105(5):310. doi:10.4174/astr.2023.105.5.310.
61. Na BG, Yoo YS, Mun SP, Kim SH, Lee HY, Choi NK. The safety and efficacy of percutaneous transhepatic gallbladder drainage in elderly patients with acute cholecystitis before laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg Treat Res.* 2015;89(2):68. doi:10.4174/astr.2015.89.2.68.

62. Ni Q, Chen D, Xu R, Shang D. The Efficacy of Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage on Acute Cholecystitis in High-Risk Elderly Patients Based on the Tokyo Guidelines: A Retrospective Case–Control Study. *Medicine*. 2015;94(34):e1442. doi:10.1097/MD.0000000000001442.
63. Otowa Y, Sawa H, Oji K, Arai K, Murata K, Mii Y, et al. Early Laparoscopic Cholecystectomy Has an Advantage over Antecedent Drainage for Grade II/III Acute Cholecystitis. *Indian J Surg*. 2021;83(1):155-159. doi:10.1007/s12262-020-02305-9.
64. Ridditid W, Luangsukrerak T, Piyachaturawat P, Teeratorn N, Angsuwatcharakon P, Kongkam P, et al. Ultimate outcomes of three modalities for non-surgical gallbladder drainage in acute cholecystitis with or without concomitant common bile duct stones. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2022;26(1):104-112. doi:10.14701/ahbps.21-098.
65. Rodríguez-Sanjuán JC, Arruabarrena A, Sánchez-Moreno L, González-Sánchez F, Herrera LA, Gómez-Fleitas M. Acute cholecystitis in high surgical risk patients: percutaneous cholecystostomy or emergency cholecystectomy? *The American Journal of Surgery*. 2012;204(1):54-59. doi:10.1016/j.amjsurg.2011.05.013.
66. Şahin AG, Alçı E. Impact of surgical timing on postoperative quality of life in acute cholecystitis: a comparative analysis of early, intermediate, and delayed laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2025;39(4):2489-2497. doi:10.1007/s00464-025-11620-9
67. Saumoy M, Tyberg A, Brown E, Eachempati SR, Lieberman M, Afaneh C, et al. Successful Cholecystectomy After Endoscopic Ultrasound Gallbladder Drainage Compared With Percutaneous Cholecystostomy, Can it Be Done? *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2019;53(3):231-235. doi:10.1097/MCG.0000000000001036.
68. Schlottmann F, Gaber C, Strassle PD, Patti MG, Charles AG. Cholecystectomy Vs. Cholecystostomy for the Management of Acute Cholecystitis in Elderly Patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2019;23(3):503-509. doi:10.1007/s11605-018-3863-1
69. Shah RN, Khara HS, Iqbal U, Confer B, Khan YI, Diehl DL, et al. Sa1395 Endoscopic Ultrasound-Guided Gallbladder Drainage (Eus-Gb) Compared To Percutaneous Gallbladder Drainage (Pc-Gb) For High-Risk Non-Surgical Patients With Acute Cholecystitis: A Large Academic Tertiary Care Center Experience. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;91(6):AB170-AB171. doi:10.1016/j.gie.2020.03.1128.
70. Siddiqui A, Kunda R, Tyberg A, Arain MA, Noor A, Mumtaz T, et al. Three-way comparative study of endoscopic ultrasound-guided transmural gallbladder drainage using lumen-apposing metal stents versus endoscopic transpapillary drainage versus percutaneous cholecystostomy for gallbladder drainage in high-risk surgical patients with acute cholecystitis: clinical outcomes and success in an International, Multicenter Study. *Surg Endosc*. 2019;33(4):1260-1270. doi:10.1007/s00464-018-6406-7.
71. Simorov A, Ranade A, Parcels J, Shaligram A, Shostrom V, Boilesen E, et al. Emergent cholecystostomy is superior to open cholecystectomy in extremely ill patients with acalculous cholecystitis: a large multicenter outcome study. *The American Journal of Surgery*. 2013;206(6):935-941. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.08.019.
72. Smith TJ, Manske JG, Mathiason MA, Kallies KJ, Kothari SN. Changing Trends and Outcomes in the Use of Percutaneous Cholecystostomy Tubes for Acute Cholecystitis. *Annals of Surgery*. 2013;257(6):1112-1115. doi:10.1097/SLA.0b013e318274779c
73. Somuncu E. Percutaneous cholecystostomy instead of laparoscopy to treat acute cholecystitis during the COVID-19 pandemic period: A case series experience. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. Published online 2020. doi:10.14744/tjtes.2020.69804
74. Tanaka K, Takano Y, Kigawa G, Shiozawa T, Takahashi Y, Nagahama M. Percutaneous transhepatic gallbladder drainage versus endoscopic gallbladder stenting for managing acute cholecystitis until laparoscopic cholecystectomy. *Asian J Endoscop Surg*. 2024;17(1):e13253. doi:10.1111/ases.13253

75. Teoh A, Serna C, Penas I, Chong C, Perez-Miranda M, Ng E, et al. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage reduces adverse events compared with percutaneous cholecystostomy in patients who are unfit for cholecystectomy. *Endoscopy*. 2016;49(02):130-138. doi:10.1055/s-0042-119036.
76. Teoh AYB, Kitano M, Itoi T, Pérez-Miranda M, Ogura T, Chan SM, et al. Endosonography-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy in very high-risk surgical patients with acute cholecystitis: an international randomised multicentre controlled superiority trial (DRAC 1). *Gut*. 2020;69(6):1085-1091. doi:10.1136/gutjnl-2019-319996.
77. Teoh AYB, Leung CH, Tam PTH, Au Yeung KKY, Mok RCY, Chan DL, et al. EUS-guided gallbladder drainage versus laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a propensity score analysis with 1-year follow-up data. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2021;93(3):577-583. doi:10.1016/j.gie.2020.06.066.
78. Tsumura H, Ichikawa T, Hiyama E, Kagawa T, Nishihara M, Murakami Y, et al. An evaluation of laparoscopic cholecystectomy after selective percutaneous transhepatic gallbladder drainage for acute cholecystitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004;59(7):839-844. doi:10.1016/S0016-5107(04)00456-0.
79. Tyberg A, Duarte-Chavez R, Shahid HM, Sarkar A, Simon A, Shah-Khan SM, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Gallbladder Drainage Versus Percutaneous Drainage in Patients With Acute Cholecystitis Undergoing Elective Cholecystectomy. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023;14(6):e00593. doi:10.14309/ctg.0000000000000593.
80. Tyberg A, Saumoy M, Sequeiros EV, Giovannini M, Artifon E, Teoh A, et al. EUS-guided Versus Percutaneous Gallbladder Drainage: Isn't It Time to Convert? *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2018;52(1):79-84. doi:10.1097/MCG.0000000000000786.
81. Uchiyama H, Shirabe K, Yoshizumi T, Ikegami T, Soejima Y, Ikeda T, et al. Verification of our therapeutic criterion for acute cholecystitis: "perform a subemergency laparoscopic cholecystectomy when a patient is judged to be able to tolerate general anesthesia"--the experience in a single community hospital. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013;104(10):339-343.
82. Yamazaki S, Shimizu A, Kubota K, Notake T, Yoshizawa T, Masuo H, et al. Urgent versus elective laparoscopic cholecystectomy following percutaneous transhepatic gallbladder drainage for high-risk grade II acute cholecystitis. *Asian Journal of Surgery*. 2023;46(1):431-437. doi:10.1016/j.asjsur.2022.05.046.
83. Yu HB, Song HL, Pan BJ, Jin X, Jun X, Gao G. Is it safe to give laparoscopic cholecystectomy (LC) treatment of acute cholecystitis in senile patients 3 months after percutaneous transhepatic gallbladder drainage (PTGD)? A case-control study. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(9):13766-13771.
84. Zehetner J, Degnera E, Olasky J, Mason RA, Drangsholt S, Moazzez A, et al. Percutaneous Cholecystostomy Versus Laparoscopic Cholecystectomy in Patients With Acute Cholecystitis and Failed Conservative Management: A Matched-Pair Analysis. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2014;24(6):523-527. doi:10.1097/SLE.0b013e31829015d2.

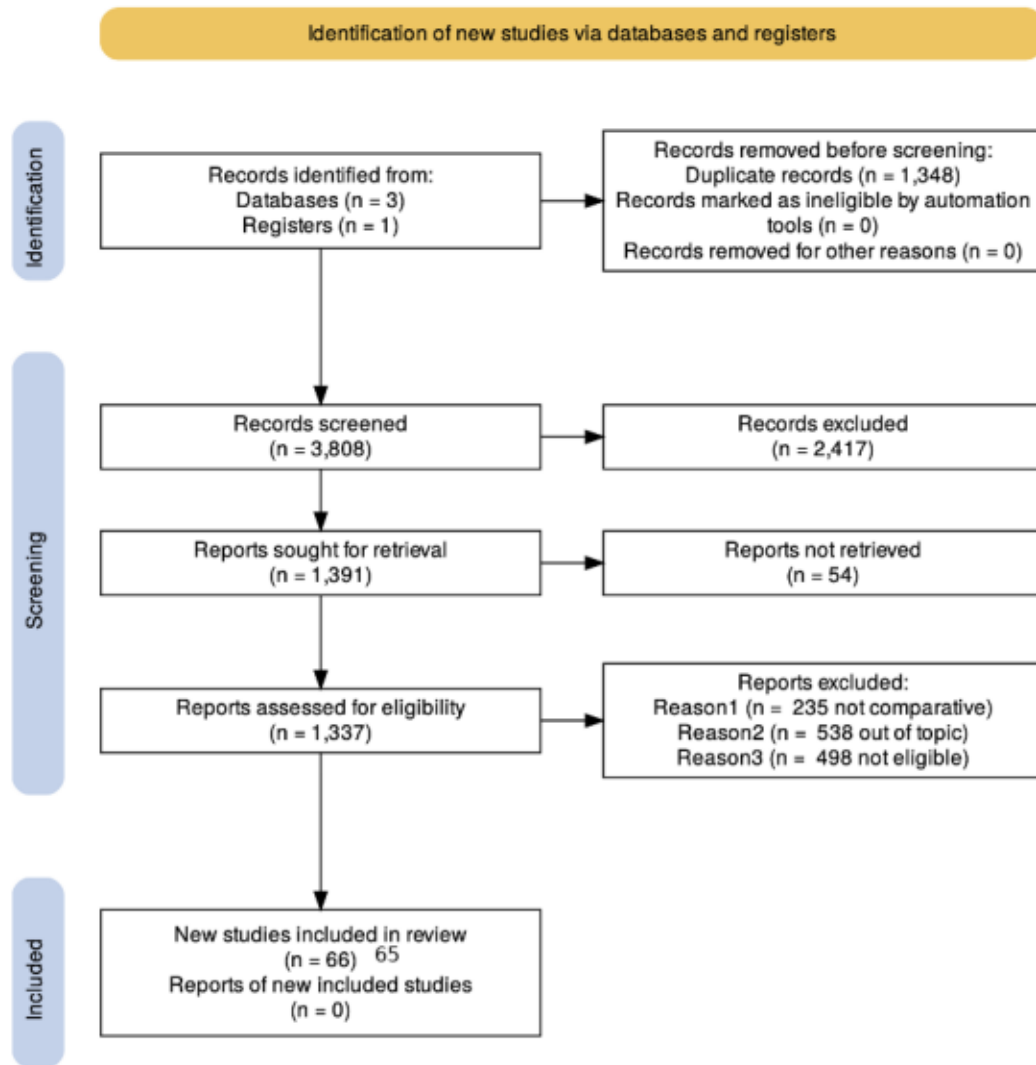


Figura 1. PRISMA Flow, i database consultati corrispondono ad EMBASE, WOS e Scopus

4.5 Quesito n 5: Approccio chirurgico o quello endoscopico-interventistico per il trattamento dei pazienti con colecistite acuta e litiasi della via biliare principale

Q5. In termini di efficacia e sicurezza è preferibile l'approccio chirurgico o quello endoscopico-interventistico per il trattamento dei pazienti con colecistite acuta e litiasi della via biliare principale?

Il quesito n. 5 riguarda le indicazioni al trattamento endoscopico-interventistico in caso di colecistite acuta e concomitante litiasi della via biliare principale. Il panel ha ritenuto di prendere in considerazione sia la popolazione generale di pazienti affetti da colecistite acuta, sia alcuni sottogruppi di popolazione le cui specifiche condizioni generali o locali potrebbero potenzialmente modificare il rapporto rischio beneficio di un intervento chirurgico (pazienti di età avanzata, pazienti con comorbidità multiple, pazienti in stato di gravidanza o pazienti con obesità).

Per ognuno di questi aspetti il panel ha definito uno specifico sotto-quesito in termini di PICO.

- **Q5.1** Nei pazienti con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire un intervento di colecistectomia laparoscopica e bonifica endoscopica della via biliare con concomitante rimozione dei calcoli in un unico tempo (I) o eseguire un trattamento in due tempi, prima endoscopico con successiva colecistectomia laparoscopica (C)?
- **Q5.2** Nei pazienti anziani con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire un intervento di colecistectomia laparoscopica e bonifica endoscopica della via biliare con concomitante rimozione dei calcoli in un unico tempo (I) o eseguire un trattamento in due tempi, prima endoscopico con successiva colecistectomia laparoscopica (C)?
- **Q5.3** Nei pazienti obesi con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire un intervento di colecistectomia laparoscopica e bonifica endoscopica della via biliare con concomitante rimozione dei calcoli in un unico tempo (I) o eseguire un trattamento in due tempi, prima endoscopico con successiva colecistectomia laparoscopica (C)?
- **Q5.4** Nei pazienti con comorbidità multiple con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire un intervento di colecistectomia laparoscopica e bonifica endoscopica della via biliare con concomitante

rimozione dei calcoli in un unico tempo (I) o eseguire un trattamento in due tempi, prima endoscopico con successiva colecistectomia laparoscopica (C)?

- Q5.5 Nelle pazienti in stato di gravidanza con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire un intervento di colecistectomia laparoscopica e bonifica endoscopica della via biliare con concomitante rimozione dei calcoli in un unico tempo (I) o eseguire un trattamento in due tempi, prima endoscopico con successiva colecistectomia laparoscopica (C)?

Selezione degli studi

La ricerca della letteratura non ha portato all'individuazione di studi che rispondessero alle PICO relative a questo quesito.

Il panel ha preso atto della mancanza di evidenze dirette nella letteratura per rispondere agli specifici PICO formulati per questo quesito. Il panel ha ritenuto che, in assenza di studi rilevanti sul quesito, qualsiasi raccomandazione formulata sarebbe stata non fondata e quindi potenzialmente fuorviante. Per queste ragioni, il panel ha deciso di non formulare una raccomandazione.

Tabella SoF PICO 5 Sintesi delle evidenze GRADE

Popolazione: pazienti con colecistite acuta e litiasi della via biliare principale; trattamento in uno rispetto a due tempi. Le cinque dimensioni GRADE sono riportate esplicitamente per ciascun outcome critico.

Outcome critico	Studi e partecipanti	Effetto	Valutazione GRADE nelle cinque dimensioni	Certezza	Importanza
Complicanze post-operatorie	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Reintervento	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Nuovo ricovero per calcolosi della colecisti	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Nuovo ricovero per calcolosi della via biliare	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Recidiva dei sintomi	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO

Outcome critico	Studi e partecipanti	Effetto	Valutazione GRADE nelle cinque dimensioni	Certezza	Importanza
Mortalità	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Qualità della vita	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Tasso di colecistectomie	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Tempo operatorio	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Dolore/riduzione del dolore	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Lunghezza della degenza ospedaliera	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Costi	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO

Nota: quando non sono disponibili studi pertinenti, l'effetto e la certezza non sono stimabili; ciò non equivale a evidenza di assenza di effetto.

Figura PRISMA PICO 5 -Selezione degli studi

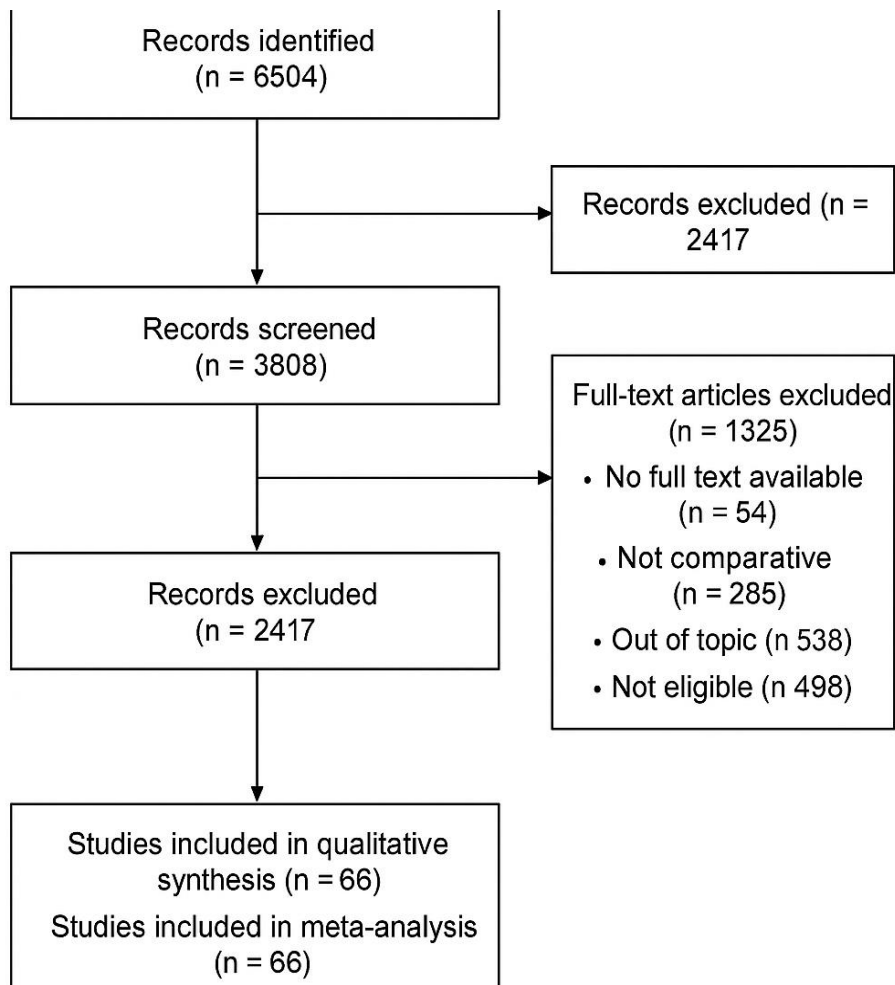


Figura 1. Diagramma PRISMA. Fonti consultate: PubMed/MEDLINE, Embase e Web of Science;
registro: Cochrane CENTRAL.

4.6 Quesito n 6: Tecnica chirurgica

Q6. In termini di efficacia e sicurezza è preferibile l’approccio laparoscopico o quello a cielo aperto per il trattamento dei pazienti con colecistite acuta?

Il quesito n. 6 riguarda le indicazioni al trattamento laparoscopico. Il panel ha preso in considerazione sia la popolazione generale di pazienti affetti da colecistite acuta sia alcuni sottogruppi di popolazione le cui

specifiche condizioni generali o locali potrebbero potenzialmente modificare il rapporto rischio beneficio di un intervento laparoscopico (pazienti anziani, pazienti ad alto rischio, pazienti in stato di gravidanza, pazienti con obesità).

Per ognuno di questi sottogruppi il panel ha definito uno specifico sotto-quesito in termini di PICO.

- **Q6.1** Nei pazienti con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia laparoscopica (I) o a cielo aperto (C)?
- **Q6.2** Nei pazienti *anziani* con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia laparoscopica (I) o a cielo aperto (C)?
- **Q6.3** Nei pazienti *con obesità* con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia laparoscopica (I) o a cielo aperto (C)?
- **Q6.4** Nei pazienti ad alto rischio con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia laparoscopica (I) o a cielo aperto (C)?
- **Q6.5** Nelle pazienti in *stato di gravidanza* con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia laparoscopica (I) o a cielo aperto (C)?

Raccomandazione

6.1 Nei pazienti con colecistite acuta, raccomandiamo di eseguire la colecistectomia laparoscopica piuttosto che a cielo aperto (Grado di raccomandazione: forte; Certezza delle prove: alta).

6.2 Nei pazienti anziani con colecistite acuta, suggeriamo di eseguire la colecistectomia laparoscopica piuttosto che a cielo aperto (Grado di raccomandazione: condizionato; Certezza delle prove: bassa).

Esiti principali:

- Complicanze post-operatorie (8)
- Reintervento (6.8)
- Nuovo ricovero per calcolosi della colecisti (3.4)
- Nuovo ricovero per calcolosi della via biliare (5)

- Recidiva dei sintomi (4.4)
- Mortalità (6.5)
- Qualità della vita (7.3)
- Tasso di colecistectomie (4.2)
- Tempo operatorio (7.4)
- Dolore/riduzione del dolore (7.7)
- Lunghezza della degenza ospedaliera (7.9)
- Costi (7.1)

Selezione degli studi

Sono state identificate tredici revisioni sistematiche incentrate sul confronto tra l'approccio chirurgico mini-invasivo e quello laparotomico nel trattamento dei pazienti con colecistite acuta [1–13]. La qualità metodologica delle revisioni è stata valutata utilizzando la scala AMSTAR 2. Quattro revisioni sono risultate di buona qualità, mentre le restanti sono state classificate come di qualità scarsa.

Tre delle revisioni escluse non rispondevano alla PICO di riferimento: due includevano esclusivamente pazienti con cirrosi epatica [7, 12], mentre una considerava anche soggetti affetti da patologie delle vie biliari differenti dalla colecistite acuta [13].

La quarta revisione, pur rientrando tra quelle di buona qualità, ha incluso una popolazione costituita unicamente da pazienti con colecistite acuta severa, definita come gangrenosa o empiematosa [3]. Gli autori hanno condotto due revisioni sistematiche distinte: la prima confrontava pazienti con colecistite severa e non severa, risultando quindi non pertinente rispetto alla PICO; la seconda, mirata al confronto tra approccio laparoscopico e a cielo aperto nei soli pazienti con colecistite severa, non ha identificato studi primari eleggibili per l'analisi.

Alla luce di tali limitazioni, si è proceduto alla realizzazione di una meta-analisi ad hoc degli studi primari, con l'obiettivo di raccogliere le evidenze necessarie per la formulazione di una raccomandazione aggiornata.

La nostra revisione ha portato all'identificazione di 6186 studi. Successivamente al processo di screening, 22 studi sono stati valutati per essere inclusi nella meta-analisi [14-35]. (**Figura 1**) Di questi, otto sono osservazionali prospettici, dieci osservazionali retrospettivi, ed i restanti quattro RCT.

Tutti contengono due bracci di confronto (colecistectomia laparoscopica vs colecistectomia open). Sette studi (un RCT [23], due prospettici [15, 28], quattro retrospettivi [20, 25, 29, 34] sono stati pubblicati prima del 2000.

Dodici sono stati valutati come aventi basso rischio di bias secondo la valutazione ROBINS I e sono quindi stati inclusi nella meta-analisi. (**Figura 2**) [15-18, 20-23, 27, 27, 31, 34].

Mancano evidenze riguardanti il quesito sull'esecuzione della colecistectomia laparoscopica piuttosto che a cielo aperto per colecistite acuta nei pazienti con obesità (Q6.3), nei pazienti ad alto rischio (Q6.4) e nelle pazienti in stato di gravidanza (Q6.5).

Sintesi delle prove

Q6.1 - popolazione generale

Complicanze

La meta-analisi eseguita ha evidenziato un dimezzamento del tasso di complicanze nel gruppo di pazienti sottoposto a colecistectomia laparoscopica rispetto alla tecnica open, con effetto statisticamente significativo [12 studi, 1914 pazienti, OR: 2.29; 95%CI: 1.54-3.39]. L'effetto a favore dell'intervento laparoscopico è confermato nell'analisi limitata ai soli RCT, seppur in assenza di significatività statistica [4 studi, 310 pazienti, OR: 0.16; 95%CI: 0.07-0.33]. **Figura 2, Figura 3** Studi inclusi: [15-18, 20-23, 27, 31, 34]. Vedi Figure 2-3.

[certezza delle prove: alta.]

Mortalità

La meta-analisi eseguita ha evidenziato che la colecistectomia laparoscopica è gravata da un tasso di mortalità inferiore rispetto alla colecistectomia open, con effetto non statisticamente significativo [12 studi, 1914 pazienti, OR: 3.09; 95%CI: 1.47-6.49]. **Figura 4, Figura 5** Studi inclusi: [15-18, 20-23, 27, 31, 34]. Vedi Figure 4-5.

[certezza delle prove: alta].

Tempo operatorio

La meta-analisi eseguita ha evidenziato tempistiche operatorie sovrapponibili tra il gruppo di pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica ed il gruppo di pazienti sottoposti a colecistectomia open [5 studi, MD: -5.18; 95% CI: -96.30-85.94]. L'effetto è confermato nell'analisi limitata ai soli RCT. **Figura 6** Studi inclusi: [15-18, 20-23, 27, 31, 34]. Vedi Figure 6-7.

[certezza delle prove: alta].

Dolore

Johannson *et al.* hanno pubblicato un RCT il cui obiettivo principale era quello di determinare se l'approccio chirurgico (chirurgia laparoscopica vs chirurgia open) avesse un impatto sulla morbidità e sulla ripresa post-operatoria. Tra gli esiti dello studio, gli autori hanno riportato la valutazione del dolore alla dimissione secondo la scala VAS che non è risultata differire significativamente tra i due gruppi (CL: 2 (0–5), CO: 1 (0–4), $p=0.165$). [22]

[certezza delle prove: moderata perché derivante da un RCT con giudizio di qualità ridotto di un livello per imprecisione]. Figura 7

Q6.2 - Pazienti anziani

Montenegro *et al.* hanno pubblicato nel 2021 una meta-analisi avente come popolazione di studio quella dei pazienti anziani affetti da colecistite acuta [11]. Gli autori hanno incluso 11 studi, per un totale di 375.623 pazienti anziani, definiti come di età superiore ai 60 anni, sottoposti a colecistectomia laparoscopica. Il cut off di età per definire la popolazione anziana è stato di 60 anni in tre studi, 65 anni in tre studi, 70 anni in uno studio ed 80 anni in tre studi. In generale, al crescere dell'età, gli autori hanno notato un aumento delle complicanze post-operatorie, conversione, leak biliare e mortalità. Tuttavia, un confronto di questi esiti relativamente al tipo di approccio scelto è risultato impossibile, essendo l'approccio laparoscopico riportato come preferenziale nella maggior parte degli studi.

Chau *et al.* [18] hanno condotto uno studio osservazionale prospettico includendo 296 pazienti operati di colecistectomia da Gennaio 1994 a Dicembre 1999. Di questi, 169 sono stati sottoposti a colecistectomia

laparoscopica e 31 avevano un'età superiore a 75 anni. Dei restanti 127 pazienti sottoposti a colecistectomia laparotomica, 42 avevano un'età superiore a 75 anni. Il tasso di conversione è stato del 35.5% (11/31), mentre la lunghezza della degenza ospedaliera è stata significativamente inferiore nel gruppo dei pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica, così come il numero di complicanze complessivo.

Gli autori aggiungevano, inoltre, che delle 127 colecistectomie eseguite con tecnica open, 11 erano state eseguite da chirurghi non esperti nella tecnica laparoscopica al momento dello studio.

Pessaux *et al.* nel 2001 hanno condotto un ulteriore studio osservazionale prospettico con l'obiettivo di confrontare l'efficacia delle tecniche laparoscopiche e laparotomiche nel trattamento di pazienti con colecistite acuta di età superiore ai 75 anni [31]. Gli autori hanno incluso nello studio un totale di 139 pazienti, di cui 50 nel gruppo laparoscopico e 89 nel gruppo laparotomico. La durata della degenza ospedaliera, il tempo operatorio ed il tempo di ripresa dei pazienti sono risultati significativamente più corti nel gruppo laparoscopico, mentre non sono state riscontrate differenze per quanto riguarda morbidità e mortalità, pur essendo stati registrati due decessi soltanto nel gruppo di pazienti sottoposti a chirurgia open.

[certezza delle prove: bassa per disegno osservazionale degli studi].

Tabella SoF PICO 6 Sintesi delle evidenze GRADE

Popolazione: pazienti con colecistite acuta; colecistectomia laparoscopica rispetto a laparotomica. Le cinque dimensioni GRADE sono riportate esplicitamente per ciascun outcome critico.

Outcome critico	Studi e partecipanti	Effetto	Valutazione GRADE nelle cinque dimensioni	Certezza	Importanza
Complicanze post-operatorie	12 studi; 1.914 pazienti	Effetto a favore della laparoscopia; OR riportato 2,29 (IC 95% 1,54-3,39) [15-18,20-23,27,31,34]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non seria; indirettezza: non seria; imprecisione: non seria; publication bias: non rilevato	Alta	CRITICO
Reintervento	Nessuno eleggibile; studio non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Nuovo ricovero per calcolosi della colecisti	Nessuno eleggibile; studio non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Nuovo ricovero per calcolosi della via biliare	Nessuno eleggibile; studio non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Recidiva dei sintomi	Nessuno eleggibile; studio non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO

Outcome critico	Studi e partecipanti	Effetto	Valutazione GRADE nelle cinque dimensioni	Certezza	Importanza
Mortalità	12 studi; 1.914 pazienti	Mortalità inferiore con laparoscopia; OR riportato 3,09 (IC 95% 1,47-6,49) [15-18,20-23,27,31,34]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non seria; indirettezza: non seria; imprecisione: non seria; publication bias: non rilevato	Alta	CRITICO
Qualità della vita	Nessuno studio eleggibile; numerosità disponibile non	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Tasso di colecistectomie	Nessuno studio eleggibile; numerosità disponibile non	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Tempo operatorio	5 studi	MD -5,18 min (IC 95% -96,30 a 85,94) [15-18,20-23,27,31,34]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: seria; indirettezza: non seria; imprecisione: seria; publication bias: non rilevato	Moderata	CRITICO
Dolore/riduzione del dolore	1 RCT	VAS alla dimissione: 2 (0-5) vs 1 (0-4); p=0,165 [22]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non valutabile; indirettezza: non seria; imprecisione: seria; publication bias: non rilevato	Moderata	CRITICO
Lunghezza della degenza ospedaliera	2 studi osservazionali nel sottogruppo anziano	Degenza significativamente inferiore con laparoscopia [18,31]	Rischio di bias: serio; inconsistenza: non seria; indirettezza: seria; imprecisione: seria; publication bias: non rilevato	Bassa	CRITICO
Costi	Nessuno studio eleggibile; numerosità disponibile non	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO

Nota: quando non sono disponibili studi pertinenti, l'effetto e la certezza non sono stimabili; ciò non equivale a evidenza di assenza di effetto.

Certezza delle prove

La certezza delle prove per gli esiti complicanze post-operatorie e mortalità, nella popolazione generale di pazienti affetti da colecistite acuta, è stata giudicata moderata perché condizionata dalle certezze delle prove per l'esito dolore (considerato critico), perché derivante da studi randomizzati e controllati con giudizio di qualità ridotto di un livello per imprecisione, ma aumentato di un livello per una forte o molto forte associazione intervento/esito. Per gli stessi esiti nei pazienti anziani, la certezza globale delle prove è stata giudicata bassa per tipologia di studio (studi osservazionali).

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti indesiderati e desiderati favorisce la colecistectomia laparoscopica nella popolazione generale dei pazienti affetti da colecistite acuta e nei pazienti anziani.

Valori e preferenze dei pazienti

Nessuna evidenza è stata trovata in letteratura. Nella fase di prioritizzazione degli esiti il membro “laico” del panel (rappresentante dei pazienti) ha espresso le sue preferenze in linea con quelle del resto del panel. Per questo motivo il panel ritiene che non sussistano variabilità o incertezze circa i valori e le preferenze dei pazienti.

Equità

Nell'ambito del sistema sanitario italiano, il panel ha ritenuto che non esistano delle barriere all'equo accesso all'uno o all'altro trattamento chirurgico.

Accettabilità

Per quanto riguarda il dominio dell'accettabilità, il panel ha ritenuto che non sussistono fattori limitanti.

Fattibilità

Nell'ambito del sistema sanitario italiano, il panel ha ritenuto che non esistano delle problematiche relative alla fruizione dell'uno o dell'altro approccio.

Nota alla raccomandazione

Il panel ha formulato una raccomandazione a favore della colecistectomia laparoscopica nel paziente anziano condizionata, oltre che dalla certezza delle prove bassa, anche dalla variabilità delle condizioni generali e del rischio operatorio in questa popolazione di pazienti. La scelta dell'intervento nel singolo caso deve, quindi, tenere in considerazione i fattori individuali, locali e generali, del paziente. La scelta della soglia dei 75 anni per la raccomandazione è stata unicamente motivata dalle caratteristiche anagrafiche dei pazienti inclusi negli studi che hanno supportato la raccomandazione, e non può essere considerata come un limite definito.

Indicatore di processo

Misurazione della percentuale di pazienti con diagnosi di colecistite acuta sottoposti a colecistectomia laparoscopica ($\text{Numero di pazienti operati con tecnica laparoscopica} / \text{Numero totale di pazienti sottoposti a colecistectomia}$, espresso in percentuale). Lo standard minimo atteso è pari o superiore al 80%. I dati necessari possono essere estratti dalla cartella clinica elettronica, dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO), dai

registri operatori e dal sistema informatico ospedaliero, con una frequenza di rilevazione preferibilmente trimestrale o semestrale.

Indicatore di esito

Si intende valutare la percentuale di pazienti con colecistite che, a seguito di colecistectomia laparoscopica, sviluppino complicanze o decedono entro 30 giorni dall'intervento (misura della sicurezza e dell'efficacia del trattamento eseguito) (Numero di pazienti con complicanze o decesso entro il periodo considerato / Numero totale di pazienti trattati con tecnica laparoscopica, espresso in percentuale), comparando il dato con quello dei pazienti che con la medesima patologia, a seguito di colecistectomia laparotomica sviluppino complicanze o decedono entro 30 giorni dall'intervento. Il valore di riferimento atteso è inferiore o uguale al 20%. Le fonti informative comprendono cartelle cliniche elettroniche, schede di dimissione ospedaliera (SDO), registri operatori e sistema informatico ospedaliero, con una frequenza di raccolta dati annuale o in occasione di audit specifici.

Bibliografia

1. Baawad FAM, Alqarni AHA, Alzahrani AA, Alasmari AAF, Alsuhaibani AS, AlAli AH, et al. Surgical Approaches To Gallbladder Diseases; A Systematic Review Of Recent Literature. *Indo Am J Pharm Sci.* 2018;5(11):11430-11436.
2. Bhattacharya D, Ammori BJ. Contemporary Minimally Invasive Approaches to the Management of Acute Cholecystitis: A Review and Appraisal: *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques.* 2005;15(1):1-8. doi:[10.1097/01.sle.0000153730.24862.0a](https://doi.org/10.1097/01.sle.0000153730.24862.0a)
3. Borzellino G, Sauerland S, Minicozzi AM, Verlato G, Di Pietrantonj C, De Manzoni G, Cordiano C. Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results. *Surg Endosc.* 2008;22(1):8-15. doi:[10.1007/s00464-007-9511-6](https://doi.org/10.1007/s00464-007-9511-6)
4. Coccolini F, Catena F, Pisano M, Gheza F, Fagioli S, Di Saverio S, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery.* 2015;18:196-204. doi:[10.1016/j.ijssu.2015.04.0834](https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.04.0834).
5. Giger U, Michel JM, Vonlanthen R, Becker K, Kocher T, Krähenbühl L. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: indication, technique, risk and outcome. *Langenbecks Arch Surg.* 2005;390(5):373-380. doi:[10.1007/s00423-004-0509-45](https://doi.org/10.1007/s00423-004-0509-45).
6. Halpin V. Acute cholecystitis. *BMJ Clin Evid.* 2014;2014:0411.6.
7. Laurence JM, Tran PD, Richardson AJ, Pleass HCC, Lam VWT. Laparoscopic or open cholecystectomy in cirrhosis: a systematic review of outcomes and meta-analysis of randomized trials. *HPB.* 2012;14(3):153-161. doi:[10.1111/j.1477-2574.2011.00425.x7](https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00425.x7).
8. Lyu Y, Li T, Wang B, Cheng Y, Chen L, Zhao S. Comparison of Three Methods of Gallbladder Drainage for Patients with Acute Cholecystitis Who Are at High Surgical Risk: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* 2021;31(11):1295-1302. doi:[10.1089/lap.2020.0897](https://doi.org/10.1089/lap.2020.0897)

9. Malik A, Malik MI, Amjad W, Javaid S. Efficacy of endoscopic trans-papillary gallbladder stenting and drainage in acute calculous cholecystitis in high-risk patients: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastrointest Endosc.* 2023;16:26317745231192177. doi:10.1177/26317745231192177.
10. Marzoug OA. Laparoscopic versus open surgical approach of cholecystectomy in patients with symptomatic cholelithiasis: A systematic review of comparative trials. *Int J Sci Rep.* 2021;7(3):167. doi:10.18203/issn.2454-2156.IntJSciRep20210545.
11. Montenegro DM, Chukwu M, Ehsan P, Aburumman RN, Muthanna SI, Menon SR, et al. The safety of minimally invasive and open cholecystectomy in elderly patients with acute cholecystitis: A systematic review. *Cureus.* 2022. doi:10.7759/cureus.31170.
12. Puggioni A, Wong LL. A meta-analysis of laparoscopic cholecystectomy in patients with cirrhosis. *J Am Coll Surg.* 2003;197(6):921-926. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2003.08.011.
13. Shamiyeh A, Wayand W. Current status of laparoscopic therapy of cholecystolithiasis and common bile duct stones. *Dig Dis.* 2005;23(2):119-126. doi:10.1159/000088593.
14. Amendolara M, Perri S, Pasquale E, Biasiato R. Surgical treatment in acute cholecystitis emergencies. *Chir Ital.* 2001;53(3):375-381.
15. Araujo-Teixeira JP, Rocha-Reis J, Costa-Cabral A, Barros H, Saraiva AC, Araujo-Teixeira AM. Laparoscopie ou laparotomie dans la cholécystite aiguë (200 cas). Comparaison des résultats et facteurs prédisposant à la conversion. *Chirurgie.* 1999;124(5):529-535. doi:10.1016/S0001-4001(00)88276-8.
16. Boo YJ, Kim WB, Kim J, Song TJ, Choi SY, Kim YC, Suh SO. Systemic immune response after open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: a prospective randomized study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(2):207-214. doi:10.1080/00365510601011585.
17. Catena F, Ansaloni L, Di Saverio S, Gazzotti F, Gagliardi S, Coccolini F, et al. The ACTIVE (Acute Cholecystitis Trial Invasive Versus Endoscopic) study: multicenter randomized, double-blind, controlled trial of laparoscopic (LC) versus open (LTC) surgery for acute cholecystitis (AC) in adults. *Trials.* 2008;9:1. doi:10.1186/1745-6215-9-1.
18. Chau CH, Tang CN, Siu WT, Ha JP, Li MK. Laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy in elderly patients with acute cholecystitis: Retrospective study. *Hong Kong Med J.* 2002;8(6):394-399.
19. El Atrash O, Gerges S, Abd Elhamid A. Assessment of surgical outcome from laparoscopic versus open cholecystectomy during 1st week of acute cholecystitis. *Ain Shams Med J.* 2020;71(4):969-981. doi:10.21608/asmj.2020.148954.
20. Eldar S, Sabo E, Nash E, Abrahamson J, Matter I. Laparoscopic versus open cholecystectomy in acute cholecystitis. *Surg Laparosc Endosc.* 1997;7(5):407-414.
21. Glavić Ž, Begić L, Šimleša D, Rukavina A. Treatment of acute cholecystitis: A comparison of open vs laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2001;15(4):398-401. doi:10.1007/s004640000333.
22. Johansson M, Thune A, Nelvin L, Stiernstam M, Westman B, Lundell L. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Br J Surg.* 2005;92(1):44-49. doi:10.1002/bjs.4836.
23. Kiviluoto T, Sirén J, Luukkonen P, Kivilaakso E. Randomised trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. *Lancet.* 1998;351(9099):321-325. doi:10.1016/S0140-6736(97)08447-X.
24. Koperna T, Kisser M, Schulz F. Laparoscopic versus open treatment of patients with acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology.* 1999;46(26):753-757.
25. Krähenbühl L, Büchler MW. Laparoscopic versus open cholecystectomy in acute cholecystitis. *Dig Surg.* 1996;13(4-5):332-337. doi:10.1159/000172458.

26. Kurihara H, Bunino FM, Fugazza A, Marrano E, Mauri G, Ceolin M, et al. Endosonography-guided versus percutaneous gallbladder drainage versus cholecystectomy in fragile patients with acute cholecystitis: a high-volume center study. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(11):1647. doi:10.3390/medicina58111647.
27. Lluís N, Carbonell S, Villodre C, Zapater P, Cantó M, Mena L, Ramia JM, Lluís F; LUCENTUM Project Researchers. Propensity score matching analysis of laparoscopic surgery vs open approach in 4,297 adult patients with acute appendicitis, acute cholecystitis, or gastrointestinal tract perforation: a prospective multicentre study of nationwide outcomes. *Int J Surg*. 2023;109:1603-1611. doi:10.1097/JS9.0000000000000384.
28. Lujan JA, Sanchez-Bueno F, Parrilla P, Robles R, Torralba JA, Gonzalez-Costea R. Laparoscopic vs open cholecystectomy in patients aged 65 and older. *Surg Laparosc Endosc*. 1998;8(3):208-210.
29. Massie MT, Massie LB, Marrangoni AG, D'Amico FJ, Sell HW. Advantages of laparoscopic cholecystectomy in the elderly and in patients with high ASA classifications. *J Laparoendosc Surg*. 1993;3(5):467-476. doi:10.1089/lps.1993.3.467.
30. Moyson J, Thill V, Simoens C, Smets D, Debergh N, Mendes da Costa P. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in the elderly: A retrospective study of 100 patients. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(88):1975-1980.
31. Pessaux P, Regenet N, Tuech JJ, Rouge C, Bergamaschi R, Arnaud JP. Laparoscopic versus open cholecystectomy: a prospective comparative study in the elderly with acute cholecystitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2001;11(4):252-255. doi:10.1097/00129689-200108000-00005.
32. Sista F, Schietroma M, Carlei F, Cecilia EM, Piccione F, De Santis G, Lancione L, Iannucci D, Giuliani A, Amicucci G, Leardi S. The neutrophils response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Ann Ital Chir*. 2013;84:153-158.
33. Tucker JJ, Yanagawa F, Grim R, Bell T, Ahuja V. Laparoscopic cholecystectomy is safe but underused in the elderly. *Am Surg*. 2011;77(8):1014-1020. doi:10.1177/000313481107700820.
34. Unger SW, Rosenbaum G, Unger HM, Edelman DS. A comparison of laparoscopic and open treatment of acute cholecystitis. *Surg Endosc*. 1993;7(5):408-411. doi:10.1007/BF00311731.
35. Wolf AS, Nijssen BA, Sokal SM, Chang Y, Berger DL. Surgical outcomes of open cholecystectomy in the laparoscopic era. *Am J Surg*. 2009;197(6):781-784. doi:10.1016/j.amjsurg.2008.05.010.

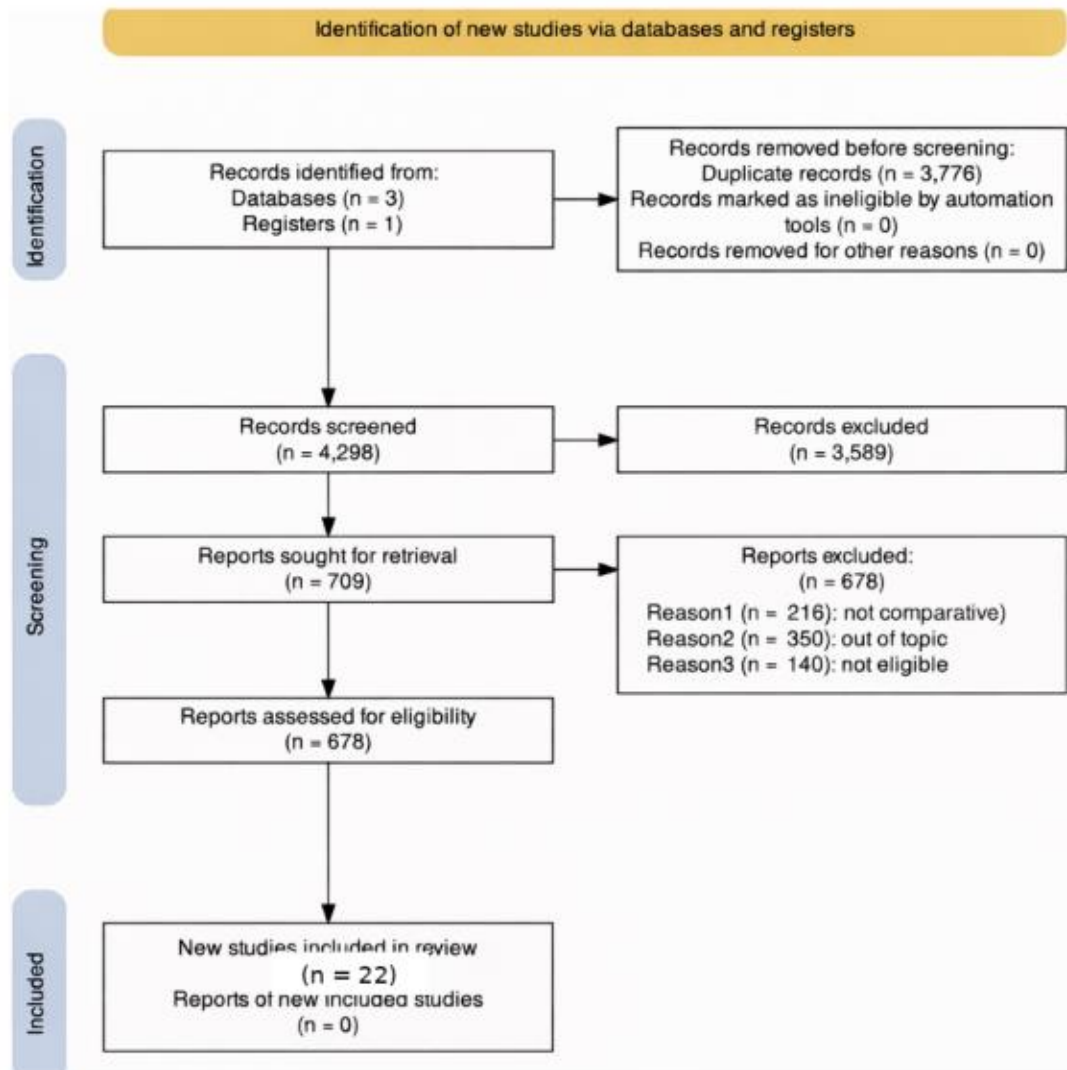


Figura 1. Diagramma PRISMA. Fonti consultate: PubMed/MEDLINE, Embase e Web of Science;
registro: Cochrane CENTRAL.

Forest plot

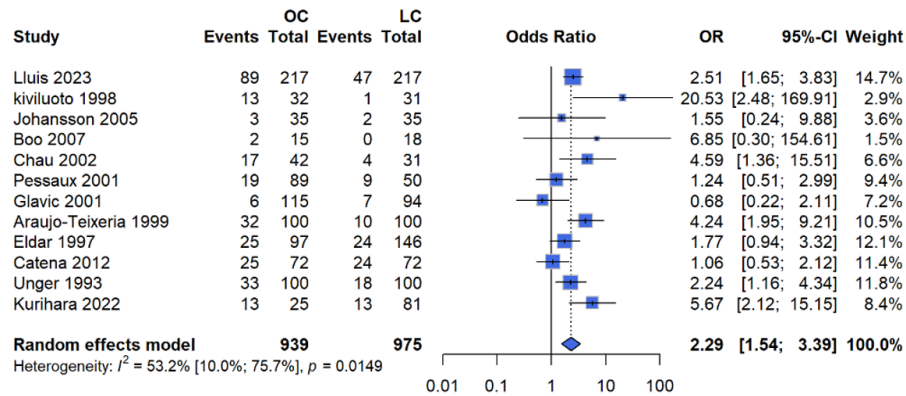


Figura 2. Complicanze post-operatorie

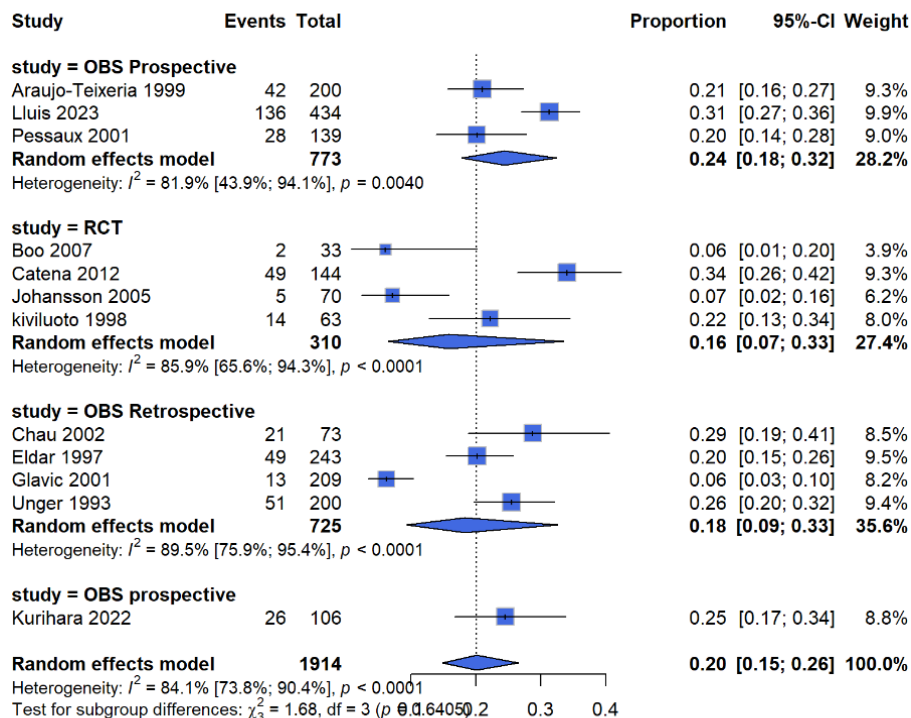


Figura 3. Complicanze post-operatorie per tipo di studio

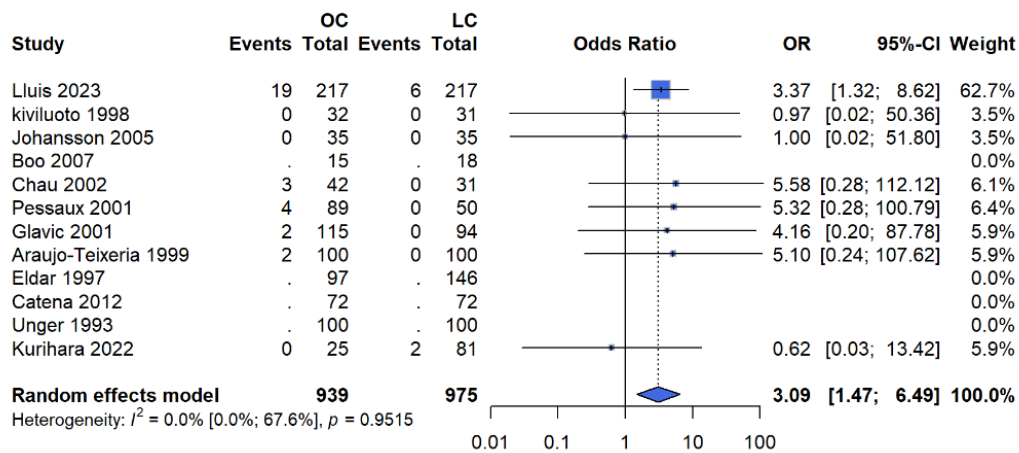


Figura 4. Mortalità

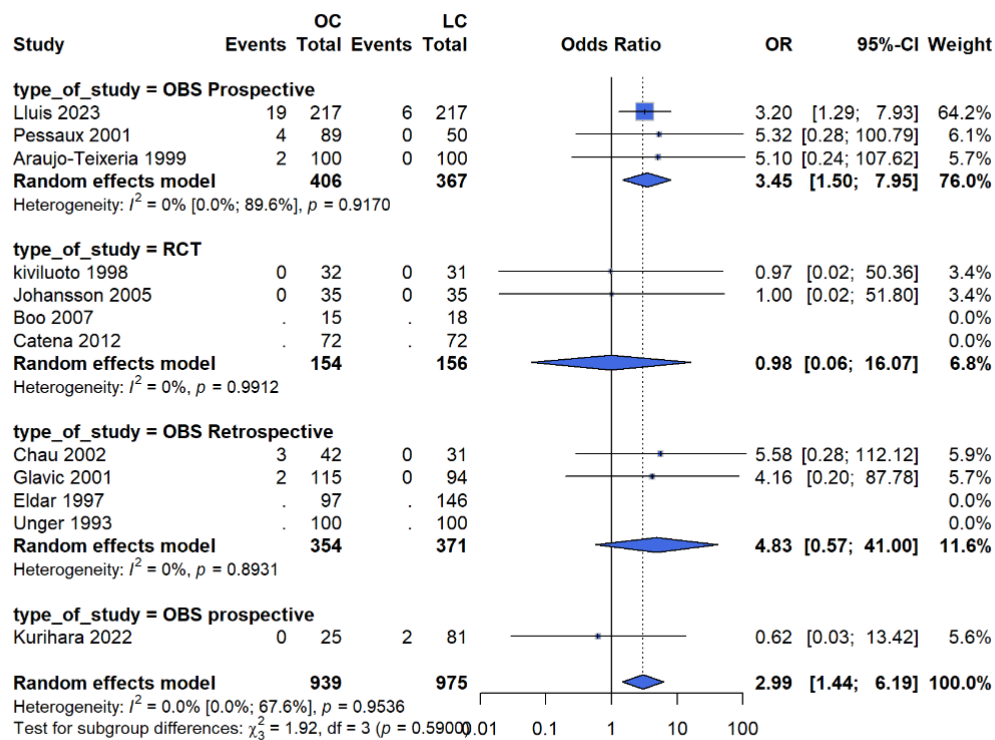


Figura 5. Mortalità per tipo di studio

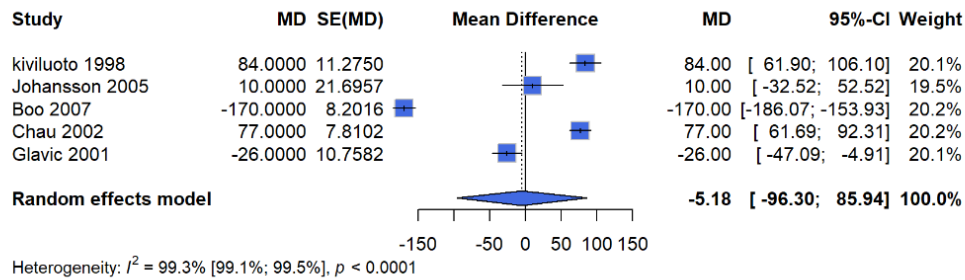


Figura 6. Tempo operatorio

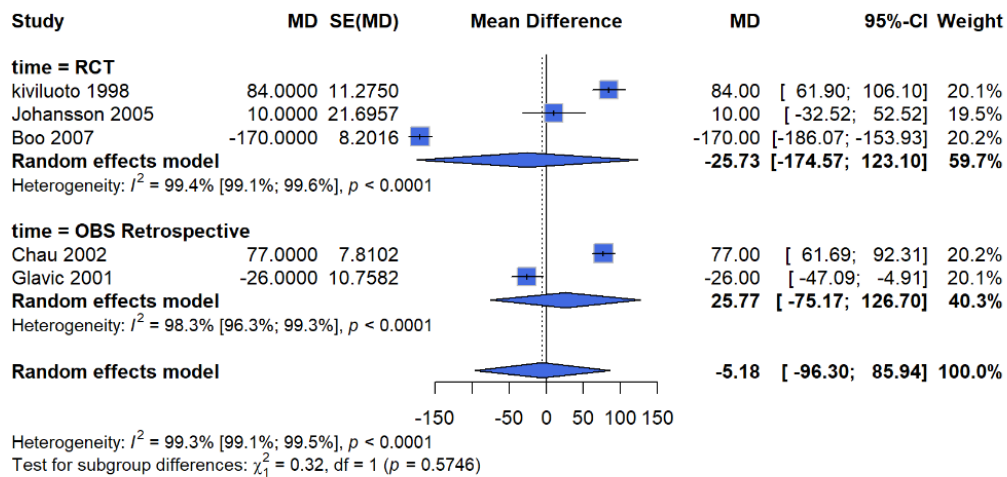


Figura 7. Tempo operatorio per tipo di studio

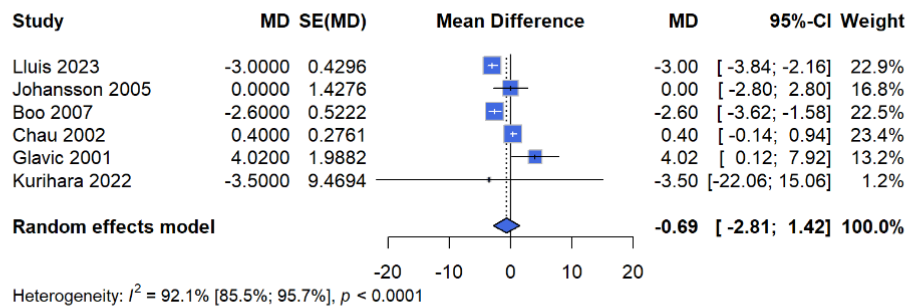


Figura 8. Degenza ospedaliera

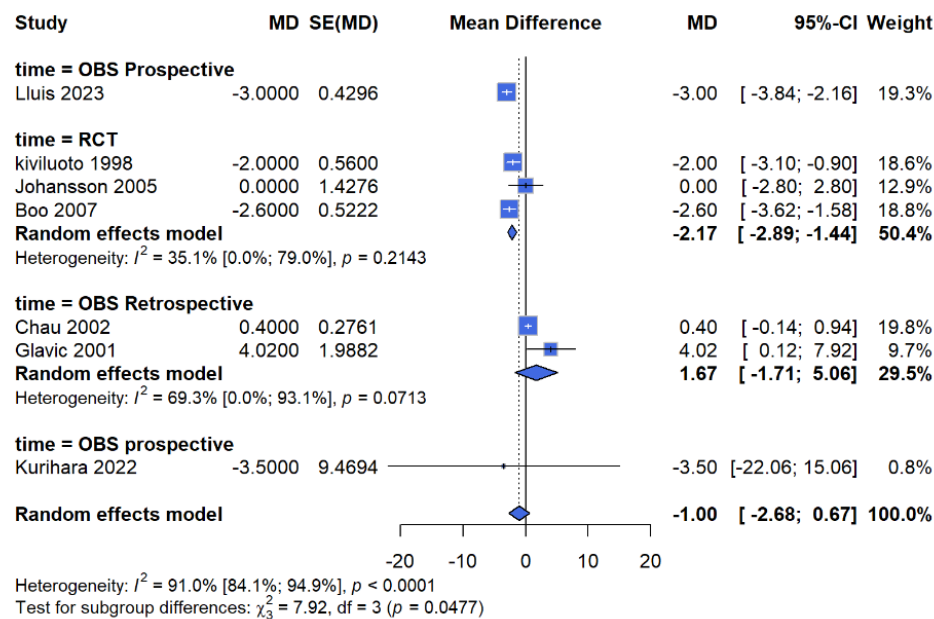


Figura 9. Degenza ospedaliera per tipo di studio

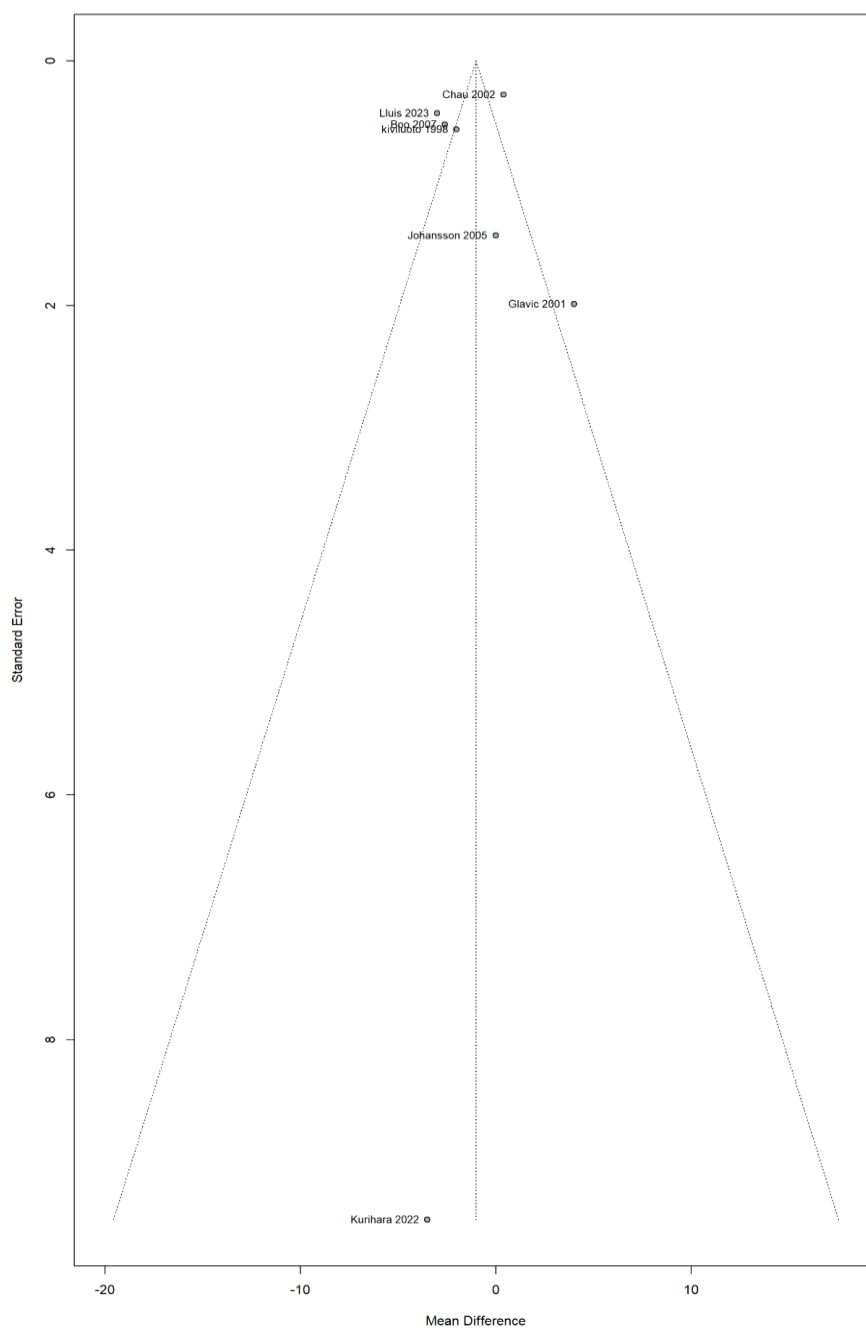


Figura 10. Funnel plot

4.7 Quesito n 7: Tempistica dell'intervento

Q7. In termini di efficacia e sicurezza è preferibile un approccio chirurgico precoce o ritardato per il trattamento dei pazienti con colecistite acuta?

Il quesito n. 7 riguarda la tempistica del trattamento chirurgico. Il panel ha preso in considerazione sia la popolazione generale di pazienti affetti da colecistite acuta sia alcuni sottogruppi di popolazione le cui specifiche condizioni generali o locali potrebbero potenzialmente modificare il rapporto rischio beneficio di un intervento chirurgico (pazienti di età avanzata, pazienti ad alto rischio, pazienti in stato di gravidanza, o pazienti con obesità).

Per intervento precoce si intende un intervento eseguito entro i 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

Per intervento ritardato si intende un intervento eseguito dopo le 4 settimane dall'insorgenza dei sintomi, in cui l'episodio di colecistite acuta è stato inizialmente risolto con la terapia conservativa (antibiotico +/- drenaggio della colecisti).

Per ognuno di questi aspetti il panel ha definito uno specifico sotto-quesito in termini di PICO.

- **Q7.1** Nei pazienti con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia precoce (I) o ritardata (C)?
- **Q7.2** Nei pazienti *anziani* con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia precoce (I) o ritardata (C)?
- **Q7.3** Nei pazienti *con obesità* con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia precoce (I) o ritardata (C)?
- **Q7.4** Nei pazienti ad alto rischio con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia precoce (I) o ritardata (C)?
- **Q7.5** Nelle pazienti in *stato di gravidanza* con colecistite acuta (P) è preferibile eseguire una colecistectomia precoce (I) o ritardata (C)?

Raccomandazione

7.1 Nei pazienti con colecistite acuta raccomandiamo di eseguire la colecistectomia precoce piuttosto che ritardata (Grado di raccomandazione: forte; Certezza delle prove: moderata).

Esiti principali:

- Complicanze post-operatorie 7.9
- Mortalità 7.7
- Re-ammissione ospedaliera 5.7
- Tempo operatorio 5.4
- Durata della degenza ospedaliera 6.1

Selezione degli studi

Sono state individuate venticinque revisioni sistematiche focalizzate sul confronto tra differenti tempistiche per l'esecuzione dell'intervento chirurgico [1-25].

Nonostante l'ampia produzione scientifica sul tema, il panel ha rilevato marcate disomogeneità tra gli studi inclusi, sia nei criteri di selezione delle popolazioni, sia nelle definizioni operative utilizzate. Tali differenze hanno reso estremamente difficile la valutazione delle revisioni sistematiche e delle meta-analisi prodotte nel corso degli anni.

In particolare, la definizione dei termini “*precoce*” e “*differita*” varia sensibilmente: in alcuni studi l'intervento “precoce” è eseguito entro un determinato intervallo di ore dall'esordio dei sintomi, mentre altri considerano un periodo calcolato dall'inizio del ricovero ospedaliero. Inoltre, i periodi di tempo considerati vanno da 24 ore o 72 ore fino a un massimo di 7 giorni. Anche l'ampiezza temporale considerata non è uniforme, spaziando da 24 o 72 ore fino a un massimo di 7 giorni. Analogamente, la colecistectomia “differita” viene comunemente collocata tra 4 e 12 settimane dall'episodio acuto, ma in alcune casistiche include interventi effettuati già dopo 5 giorni, mentre altre estendono il limite temporale in modo da sovrapporsi parzialmente con le definizioni più usuali di “precoce”. Questa eterogeneità non solo condiziona la composizione dei campioni studiati, ma limita anche la confrontabilità dei risultati tra le diverse revisioni sistematiche e meta-analisi, basate su criteri temporali e definizioni non allineati.

Per superare tali criticità, il panel ha ritenuto opportuno condurre una propria meta-analisi, applicando criteri univoci e ben definiti. Questa scelta ha consentito di sintetizzare i dati in maniera coerente e di fornire una valutazione più chiara e mirata sulla tempistica dell'intervento nei pazienti con colecistite acuta.

La nostra nuova revisione sistematica e meta-analisi, ha considerato la colecistectomia precoce come la colecistectomia eseguita entro sette giorni dall'esordio della sintomatologia, mentre la colecistectomia tardiva è stata identificata come la colecistectomia eseguita dopo le quattro settimane dall'esordio dei sintomi.

Abbiamo identificato 21 RCTs (**Figura 1**).

Tre studi sono stati esclusi dalla meta-analisi a causa di un alto rischio di bias [26-28], mentre altri due non riportavano dati sugli esiti di interesse [29, 30]. Inoltre, due studi sono stati esclusi per l'adozione di limiti temporali non omogenei rispetto agli altri [31, 32] (Figura 2). Complessivamente, sono stati inclusi nella meta-analisi 14 RCT [33-46].

Il calcolo dell'intervallo di tempo medio tra l'insorgenza dei sintomi e l'esecuzione dell'intervento chirurgico ha consentito l'omogeneizzazione dei due gruppi di confronto: pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica precoce (qui definita per convenzione come intervento effettuato entro i sette giorni successivi all'insorgenza della sintomatologia) e pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica tardiva (qui definita per convenzione come intervento effettuato dopo le quattro settimane successive all'insorgenza della sintomatologia).

Tuttavia, mancano evidenze specifiche sul quesito riguardante l'esecuzione della colecistectomia precoce rispetto a quella tardiva per colecistite acuta nei pazienti anziani (Q7.2), nei pazienti con obesità (Q7.3), nei pazienti con comorbidità multiple (Q7.4), e nelle pazienti in gravidanza (Q7.5).

Sintesi delle prove

Complicanze

Nella popolazione generale di pazienti con colecistite acuta, la meta-analisi, che ha incluso tredici RCT per questo esito, ha evidenziato un tasso di incidenza di complicanze postoperatorie lievemente più elevato, non statisticamente significativo, nei pazienti sottoposti a colecistectomia ritardata rispetto ai pazienti sottoposti a

colecistectomia precoce [OR 1.250 95%CI 0.75; 2.08, I^2 49.8%](Figura 2). L'analisi degli studi pubblicati dopo il 2000 ha confermato questo risultato [OR 1.21; 95% CI 0.68; 2.16, I^2 53.6%](Figura 3). Studi inclusi: [33-46]. Vedi Figure 2-3.

L'unico RCT che ha esaminato il confronto tra colecistectomia eseguita entro 24 ore dal ricovero e quella effettuata tra 7 e 45 giorni, e che non è stato incluso nella meta-analisi, ha confermato una minore morbidità nei pazienti sottoposti a colecistectomia precoce rispetto a quelli trattati nel periodo comunemente considerato intermedio tra colecistectomia “precoce” e “differita” [32].

[certezza delle prove: moderata perché derivante da studi randomizzati con giudizio di qualità ridotto di un livello per eterogeneità].

Mortalità

La meta-analisi ha incluso sei RCT. I risultati non hanno evidenziato differenze in termini di mortalità tra colecistectomia ritardata e precoce [6 studi, OR 1.01; 95%CI 0.20; 5.07, I^2 0.0%]. L'analisi degli studi pubblicati dopo il 2000 ha confermato questo risultato [OR 0.99; 95% CI 0.14; 7.11, I^2 0%]. Studi inclusi: [33-46]. Vedi Figura 4.

[certezza delle prove: moderata perché derivante da studi randomizzati con giudizio di qualità ridotto di un livello per imprecisione].

Riammissione ospedaliera

La meta-analisi, che ha incluso due RCT, ha evidenziato una tendenza verso un maggior tasso di re-ricoveri nel gruppo di pazienti sottoposti a colecistectomia ritardata rispetto a quelli sottoposti a colecistectomia precoce [2 studi, OR 8.05; 95%CI 0.65; 68.2, I^2 0.0%]. Entrambi gli studi analizzati sono stati pubblicati dopo il 2000. Studi inclusi: [33-46]. Vedi Figura 5.

[certezza delle prove: moderata perché derivante da studi randomizzati con giudizio di qualità ridotto di un livello per imprecisione].

Tempo operatorio

La meta-analisi, comprendente sei RCT, ha evidenziato tempi operatori sostanzialmente sovrapponibili tra i due gruppi di pazienti [6 studi, MD 9.47; 95%CI -9.59; 28.52, I^2 98%]. L'analisi degli studi pubblicati dopo il 2000 ha confermato questo risultato, seppur mettendo in evidenza un aumento dei tempi operatori nel gruppo

di pazienti sottoposti a colecistectomia ritardata statisticamente non significativo [MD 14.37; 95% CI -5.47; 34.21, I² 98%]. Studi inclusi: [33-46]. Vedi Figura 6.

[certezza delle prove: moderata perché derivante da studi randomizzati con giudizio di qualità ridotto di un livello per eterogeneità]

Degenza ospedaliera

La meta-analisi, comprendente sette RCT, ha evidenziato un aumento della degenza media post-operatoria quando la colecistectomia differita è stata comparata alla colecistectomia precoce [7 studi, MD 3.25; 95%CI 1.88; 4.63, I² 90.7%]. L'analisi degli studi pubblicati dopo il 2000 ha confermato questo risultato [MD 3.65; 95% CI 2.30; 5.01, I² 92.6%]. Studi inclusi: [33-46]. Vedi Figura 7.

L'unico RCT (non incluso nella meta-analisi) che ha esaminato il confronto tra la colecistectomia eseguita entro 24 ore dal ricovero e a 7-45 giorni ha confermato la minor durata della degenza per la colecistectomia precoce.[32]

[certezza delle prove: moderata perché derivante da studi randomizzati con giudizio di qualità ridotto di un livello per eterogeneità].

Tabella SoF PICO 7 Sintesi delle evidenze GRADE

Popolazione: pazienti con colecistite acuta; colecistectomia precoce rispetto a ritardata. Le cinque dimensioni GRADE sono riportate esplicitamente per ciascun outcome critico.

Outcome critico	Studi e partecipanti	Effetto	Valutazione GRADE nelle cinque dimensioni	Certezza	Importanza
Complicanze post-operatorie	13 RCT	OR 1,25 (IC 95% 0,75-2,08), ritardata vs precoce [33-46]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: seria; indirettezza: non seria; imprecisione: non seria; publication bias: non rilevato	Moderata	CRITICO
Reintervento	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Nuovo ricovero per calcolosi della colecisti	2 RCT	OR 8,05 (IC 95% 0,65-68,2), ritardata vs precoce [33-46]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non seria; indirettezza: non seria; imprecisione: seria; publication bias: non rilevato	Moderata	CRITICO
Nuovo ricovero per calcolosi della via biliare	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Recidiva dei sintomi	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO

Outcome critico	Studi e partecipanti	Effetto	Valutazione GRADE nelle cinque dimensioni	Certezza	Importanza
Mortalità	6 RCT	OR 1,01 (IC 95% 0,20-5,07) [33-46]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: non seria; indirettezza: non seria; imprecisione: seria; publication bias: non rilevato	Moderata	CRITICO
Qualità della vita	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Tasso di colecistectomie	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Tempo operatorio	6 RCT	MD 9,47 min (IC 95% -9,59 a 28,52) [33-46]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: molto seria (I ² 98%); indirettezza: non seria; imprecisione: seria; publication bias: non rilevato	Moderata	CRITICO
Dolore/riduzione del dolore	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO
Lunghezza della degenza ospedaliera	7 RCT	MD 3,25 giorni (IC 95% 1,88-4,63), ritardata vs precoce [33-46]	Rischio di bias: non serio; inconsistenza: seria (I ² 90,7%); indirettezza: non seria; imprecisione: non seria; publication bias: non rilevato	Moderata	CRITICO
Costi	Nessuno studio eleggibile; numerosità non disponibile	Non stimabile per assenza di evidenze dirette	Rischio di bias, inconsistenza, indirettezza, imprecisione e publication bias: non valutabili	Non valutabile	CRITICO

Nota: quando non sono disponibili studi pertinenti, l'effetto e la certezza non sono stimabili; ciò non equivale a evidenza di assenza di effetto.

Certezza delle prove

La certezza globale delle prove è stata giudicata moderata, considerata la riduzione di un livello per l'elevato grado di eterogeneità in tre degli esiti critici analizzati (complicanze, tempo operatorio e degenza ospedaliera), e il rischio di imprecisione nei restanti due esiti critici (mortalità e riammissione ospedaliera).

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti indesiderati e desiderati favorisce la colecistectomia precoce.

Costi

Non sono stati effettuati studi di costo-beneficio, costo-efficacia o costo-utilità.

Valori e preferenze dei pazienti

Nessuna evidenza è stata trovata in letteratura su questo aspetto. Inoltre, nella fase di prioritizzazione degli esiti il membro "laico" del panel ha espresso le sue preferenze in linea con quelle del resto del panel. Per questo motivo il panel ritiene che non sussistano variabilità o incertezze circa i valori e le preferenze dei pazienti.

Equità

Nell'ambito del sistema sanitario italiano, il panel ha ritenuto che esistano delle barriere all'equo accesso all'uno o all'altro trattamento chirurgico dettate dall'esperienza del chirurgo ad eseguire una colecistectomia potenzialmente più complessa entro le 72 h.

Accettabilità

Il membro laico del panel ha mosso l'osservazione che la percezione della sintomatologia dolorosa più prolungata nel caso di un intervento ritardato o più pronunciata nel caso di un intervento complesso possa limitarne l'accettabilità da parte del paziente.

Fattibilità

Nell'ambito del sistema sanitario italiano, il panel ha ritenuto che esistano delle problematiche relative alla fruizione dell'uno o dell'altro approccio, soprattutto in caso di concomitante calcolosi della via biliare o di terapia anticoagulante in atto.

Nota alle raccomandazioni

Il panel ha formulato una raccomandazione forte a favore della colecistectomia precoce (entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi) rispetto a quella differita (dopo le quattro settimane dall'esordio dei sintomi), basandosi su studi randomizzati controllati (RCT) e su studi controllati.

La scelta dell'intervento nel singolo caso deve considerare che la definizione di “precoce” e “differita” non è uniforme. La meta-analisi ha incluso studi che confrontavano pazienti sottoposti a intervento entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi con quelli operati con almeno 4 settimane di ritardo. Tuttavia, all'interno di questa definizione temporale, i criteri di inclusione per definire la colecistectomia precoce e tardiva variano tra i diversi studi: più comunemente, l'intervento precoce è definito come quello effettuato entro 72 ore dall'insorgenza dei sintomi o dal ricovero, ma in alcuni casi il limite si estende fino a 7 giorni. Per la colecistectomia differita, la definizione più comune è quella di intervento eseguito dopo 6 settimane dal primo episodio, sebbene in alcuni studi siano stati adottati intervalli di 4 o 8 settimane.

Indicatore di processo

Misurazione della percentuale di pazienti con diagnosi di colecistite acuta sottoposti a colecistectomia precoce entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi (Numero di pazienti operati entro i 7 giorni / Numero totale di pazienti diagnosticati con colecistite acuta, espresso in percentuale). Lo standard minimo atteso è pari o superiore al 70%. I dati necessari possono essere estratti dalla cartella clinica elettronica, dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO), dai registri operatori e dal sistema informatico ospedaliero, con una frequenza di rilevazione preferibilmente trimestrale o semestrale.

Indicatore di esito

Si intende valutare la percentuale di pazienti con colecistite che, a seguito di colecistectomia precoce eseguita entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi, sviluppano complicanze o decedono entro 30 giorni dall'intervento (misura della sicurezza e dell'efficacia dei trattamenti eseguiti) (Numero di pazienti con complicanze o decesso entro il periodo considerato / Numero totale di pazienti trattati, espresso in percentuale), confrontando il dato con quello relativo ai pazienti sottoposti a colecistectomia ritardata dopo le 4 settimane dall'esordio dei sintomi. Il valore di riferimento atteso è inferiore o uguale al 20%. Le fonti informative comprendono cartelle cliniche elettroniche, schede di dimissione ospedaliera (SDO), registri operatori e sistema informatico ospedaliero, con una frequenza di raccolta dati annuale o in occasione di audit specifici.

Bibliografia

1. Bagepally BS, Haridoss M, Sasidharan A, Kayala VJ, Oswal NK. Systematic review and meta-analysis of gallstone disease treatment outcomes in early cholecystectomy versus conservative management/delayed cholecystectomy. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000675. doi:10.1136/bmjgast-2021-000675.
2. Borzellino G, Khuri S, Pisano M, Mansour S, Allievi N, Ansaloni L, Kluger Y. Timing of early laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):16. doi:10.1186/s13017-021-00360-5.
3. Campanile FC, Pisano M, Coccolini F, Catena F, Agresta F, Ansaloni L. Acute cholecystitis: WSES position statement. *World J Emerg Surg.* 2014;9(1):58. doi:10.1186/1749-7922-9-58.
4. Cao AM, Eslick GD, Cox MR. Early cholecystectomy is superior to delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: A meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(5):848-857. doi:10.1007/s11605-015-2747-x.
5. Catarci M, Papi C. Early versus delayed-interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: A metaanalysis. *Surg Endosc.* 2007;21(3):488. doi:10.1007/s00464-006-9006-x.

6. Chong CC-N, Chiu PW-Y, Lee KF, Lai PB-S. Timing of laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: Any controversy? *Surg Pract.* 2012;16(1):22-27. doi:10.1111/j.1744-1633.2011.00576.x.
7. Coccolini F, Solaini L, Binda C, Catena F, Chiarugi M, Fabbri C, Ercolani G, Cucchetti A. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: Refining the best surgical timing through network meta-analysis of randomized trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2022;32(6):755-763. doi:10.1097/SLE.0000000000001103.
8. Gallagher TK, Kelly ME, Hoti E. Meta-analysis of the cost-effectiveness of early versus delayed cholecystectomy for acute cholecystitis. *BJS Open.* 2019;3(2):146-152. doi:10.1002/bjs.5.50120.
9. Gurusamy K, Samraj K, Gluud C, Wilson E, Davidson BR. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *J Br Surg.* 2010;97(2):141-150. doi:10.1002/bjs.6870.
10. Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD005440. doi:10.1002/14651858.CD005440.pub3.
11. Huang SZ, Chen HQ, Liao WX, Zhou WY, Chen JH, Li WC, Zhou H, Liu B, Hu KP. Comparison of emergency cholecystectomy and delayed cholecystectomy after percutaneous transhepatic gallbladder drainage in patients with acute cholecystitis: A systematic review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2021;73(2):481-494. doi:10.1007/s13304-020-00894-4.
12. Koti RS, Davidson CJ, Davidson BR. Surgical management of acute cholecystitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(4):403-419. doi:10.1007/s00423-015-1306-y.
13. Kourounis G, Rooke ZC, McGuigan M, Georgiades F. Systematic review and meta-analysis of early vs late interval laparoscopic cholecystectomy following percutaneous cholecystostomy. *HPB.* 2022;24(9):1405-1415. doi:10.1016/j.hpb.2022.03.016.
14. Lau H, Lo CY, Patil NG, Yuen WK. Early versus delayed-interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: A metaanalysis. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2006;20(1):82-87. doi:10.1007/s00464-005-0100-2.
15. Loozen CS, Van Ramshorst B, Van Santvoort HC, Boerma D. Early cholecystectomy for acute cholecystitis in the elderly population: A systematic review and meta-analysis. *Digest Surg.* 2017;34(5):371-379. doi:10.1159/000455241.
16. Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Zhao S, Chen L. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: An up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc.* 2018;32(12):4728-4741. doi:10.1007/s00464-018-6400-0.
17. Menahem B, Mulliri A, Fohlen A, Guittet L, Alves A, Lubrano J. Delayed laparoscopic cholecystectomy increases the total hospital stay compared to an early laparoscopic cholecystectomy after acute cholecystitis: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB.* 2015;17(10):857-862. doi:10.1111/hpb.12449.
18. Papi C, Catarci M, D'Ambrosio L, Gili L, Koch M, Grassi GB, Capurso L. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(1):147-155. doi:10.1046/j.1572-0241.2003.04002.x.
19. Schuld J, Glanemann M. Acute cholecystitis. *Vis Med.* 2015;31(3):163-165. doi:10.1159/000431275.
20. Shikata S, Noguchi Y, Fukui T. Early versus delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgery Today.* 2005;35(7):553-560. doi:10.1007/s00595-005-2998-3.
21. Siddiqui T, MacDonald A, Chong PS, Jenkins JT. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Surg.* 2008;195(1):40-47. doi:10.1016/j.amjsurg.2007.03.004.

22. Song GM, Bian W, Zeng XT, Zhou JG, Luo YQ, Tian X. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: Early or delayed?: Evidence from a systematic review of discordant meta-analyses. *Medicine*. 2016;95(23):e3835. doi:10.1097/MD.0000000000003835.
23. Thangavelu A, Rosenbaum S, Thangavelu D. Timing of cholecystectomy in acute cholecystitis. *J Emerg Med*. 2018;54(6):892-897. doi:10.1016/j.jemermed.2018.02.045.
24. Wu XD, Tian X, Liu MM, Wu L, Zhao S, Zhao L. Meta-analysis comparing early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg*. 2015;102(11):1302-1313. doi:10.1002/bjs.9886.
25. Zhou MW, Gu XD, Xiang JB, Chen ZY. Comparison of clinical safety and outcomes of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: A meta-analysis. *Sci World J*. 2014;2014:274516. doi:10.1155/2014/274516.
26. Akhtar NN, Fawad A, Allam KM. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Pak J Med Health Sci*. 2016;10(3):1039-1043.
27. El-Din MMB, Halim HR, El-Hamid MAESA, El-Razek MSA. Early Versus Delayed Laparoscopic Cholecystectomy in Cases of Acute Calcular Cholecystitis. *QJM*. 2021;114(Supplement_1):hcab097.045. doi:[10.1093/qjmed/hcab097.045](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab097.045)
28. Onuk ZA, Gündüz UR, Koç Ü, Kızılateş E, Gömceli İ, Akbaş SH, et al. Same-admission laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: the importance of 72 hours and oxidative stress markers. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2019;25:440-446.
29. Gupta G, Shahbaj A, Pipal DK, Saini P, Verma V, Gupta S, et al. Evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in acute calculous cholecystitis: A prospective, randomized study. *J Minim Invasive Surg*. 2022;25(4):139-144. doi:10.7602/jmis.2022.25.4.139.
30. Macafee DAL, Humes DJ, Bouliotis G, Beckingham IJ, Whynes DK, Lobo DN. Prospective randomized trial using cost-utility analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder disease. *Br J Surg*. 2009;96(9):1031-1040. doi:10.1002/bjs.6685.
31. Chandler CF, Lane JS, Ferguson P, Thompson JE, Ashley SW. Prospective evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. *Am Surg*. 2000;66(9):896-900.
32. Gutt CN, Encke J, Köninger J, Harnoss JC, Weigand K, Kipfmüller K, et al. Acute cholecystitis: Early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC Study, NCT00447304). *Ann Surg*. 2013;258(3):385-393. doi:10.1097/SLA.0b013e3182a1599b.
33. Agrawal R, Sood KC, Agarwal B. Evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Surg Res Pract*. 2015;2015:349801. doi:10.1155/2015/349801.
34. Arafa AS, Khairy MM, Amin MF. Emergency versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Egypt J Surg*. 2019;38(2). https://ejstur.journals.ekb.eg/article_364398.html.
35. Faizi KS, Ahmed I, Ahmad H. Comparison of Early Versus Cholecystectomy: Choosing the Best. *Pak J Medical Health Sci*. 2013;7:212-215.
36. Isil RG, Yazici P, Isil CT, Mihmanli M. Does surgical experience really matter on the treatment approach to acute cholecystitis? A randomized clinical trial. *Ann Ital Chir*. 2021;92(1):28-34.
37. Johansson M, Thune A, Blomqvist A, Nelvin L, Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(5):642-645. doi:[10.1016/s1091-255x\(03\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(03)00065-9)
38. Kolla SB, Aggarwal S, Kumar A, Kumar R, Chumber S, Parshad R, Seenu V. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: A prospective randomized trial. *Surg Endosc*. 2004;18(9):1323-1327. doi:10.1007/s00464-003-9230-6.

39. Lai PBS, Kwong KH, Leung KL, Kwok SPY, Chan ACW, Chung SCS, Lau WY. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *J Br Surg*. 1998;85(6):764-767. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00708.x.
40. Lal S, Rohitaj R, Najim M, Dua M, Chakravarti S. Early and Delayed Laparoscopic Cholecystectomy in Acute Calculus Cholecystitis: A Prospective Randomized-comparative Study. *World Journal of Laparoscopic Surgery*. 2022;14(3):149-156. doi:[10.5005/jp-journals-10033-1465](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10033-1465).
41. Lo CM, Liu CL, Fan ST, Lai EC, Wong J. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg*. 1998;227(4):461-467. doi:[10.1097/0000658-199804000-00001](https://doi.org/10.1097/0000658-199804000-00001).
42. Mustafa MIT, Tayeh AL, Chaudhry SM, Tayeh MI. Early vs delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Pak J Med Health Sci*. 2016;10(2):371-373.1.
43. Razzaq M, Shahab A, Mahmood M. Outcome of Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. *Pak J Med Health Sci*. 2016;10:538-540.
44. Rajcok M, Bak V, Danihel L, Kukucka M, Schnorrer M. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in treatment of acute cholecystitis. *Bratisl Med J*. 2016;117(06):328-331. doi:10.4149/BLL_2016_065.
45. Roulin D, Saadi A, Di Mare L, Demartines N, Halkic N. Early versus delayed cholecystectomy for acute cholecystitis, are the 72 hours still the rule?: A randomized trial. *Ann Surg*. 2016;264(5):717-722. doi:10.1097/SLA.0000000000001886.
46. Yadav R, Rao H, Goel G. A randomized comparative study of early and delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: A tertiary center experience and review of literature. *Int J Curr Pharm Res*. 2023;15(5):78-82. doi:10.22159/ijcpr.2023v15i5.3059.

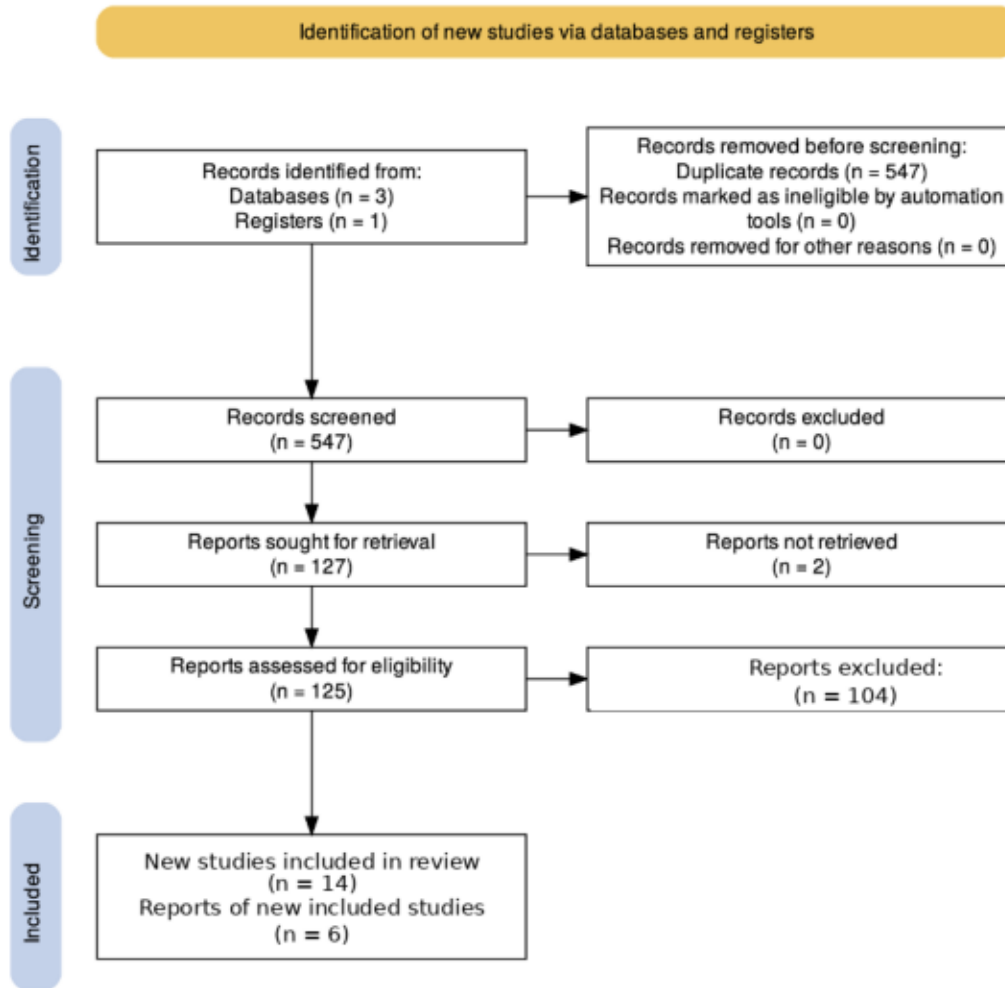


Figura 1. PRISMA flow

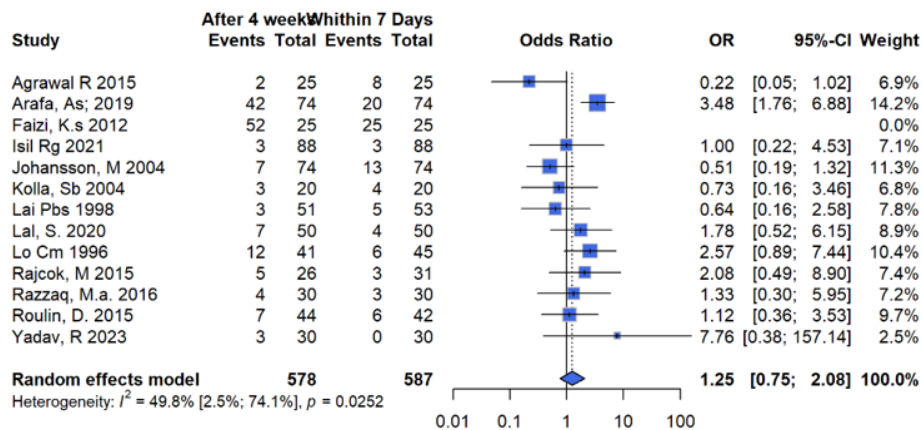


Figura 2. Complicanze

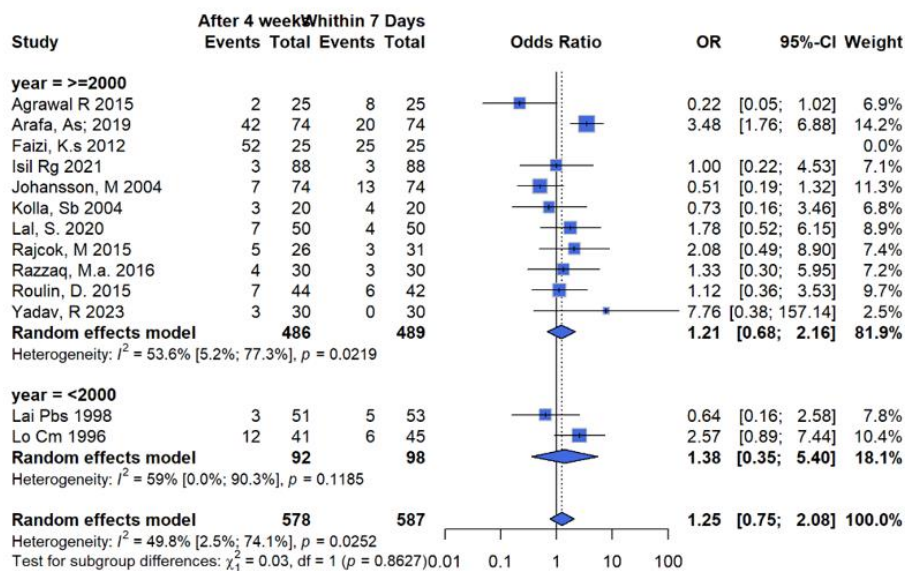


Figura 3. Complicanze suddivise per anno di pubblicazione

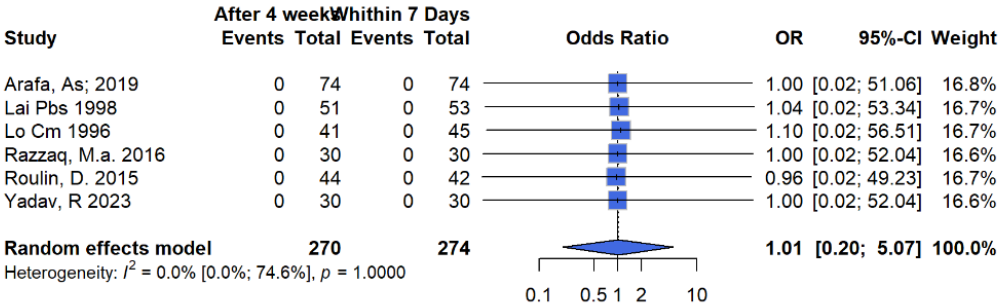


Figura 4. Mortalità

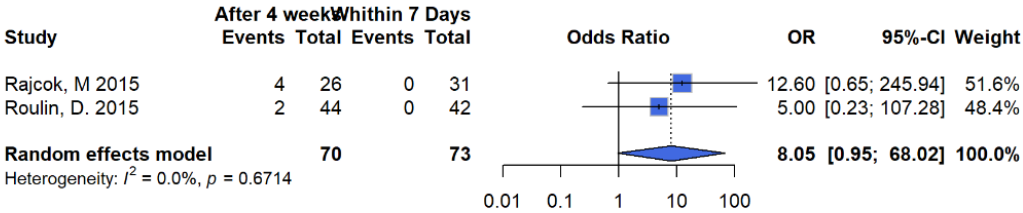


Figura 5. Nuovo ricovero

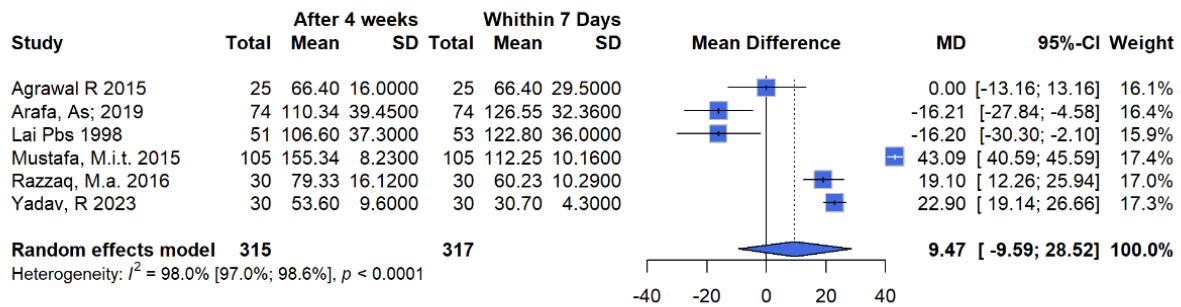


Figura 6. Tempo operatorio

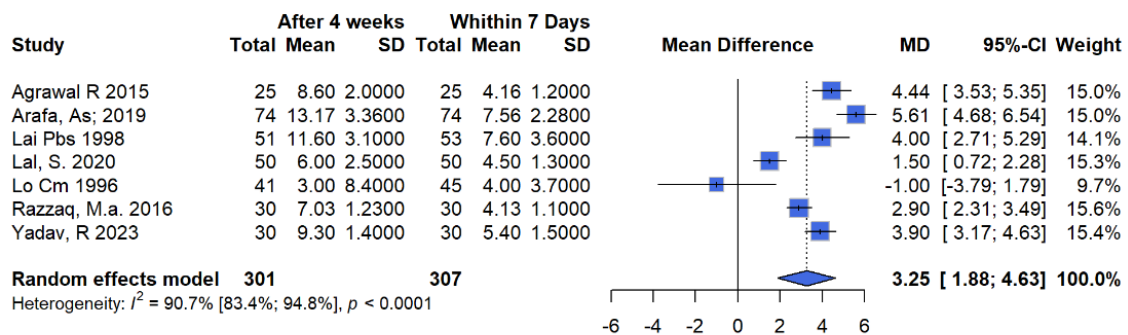


Figura 7. Degenza ospedaliera

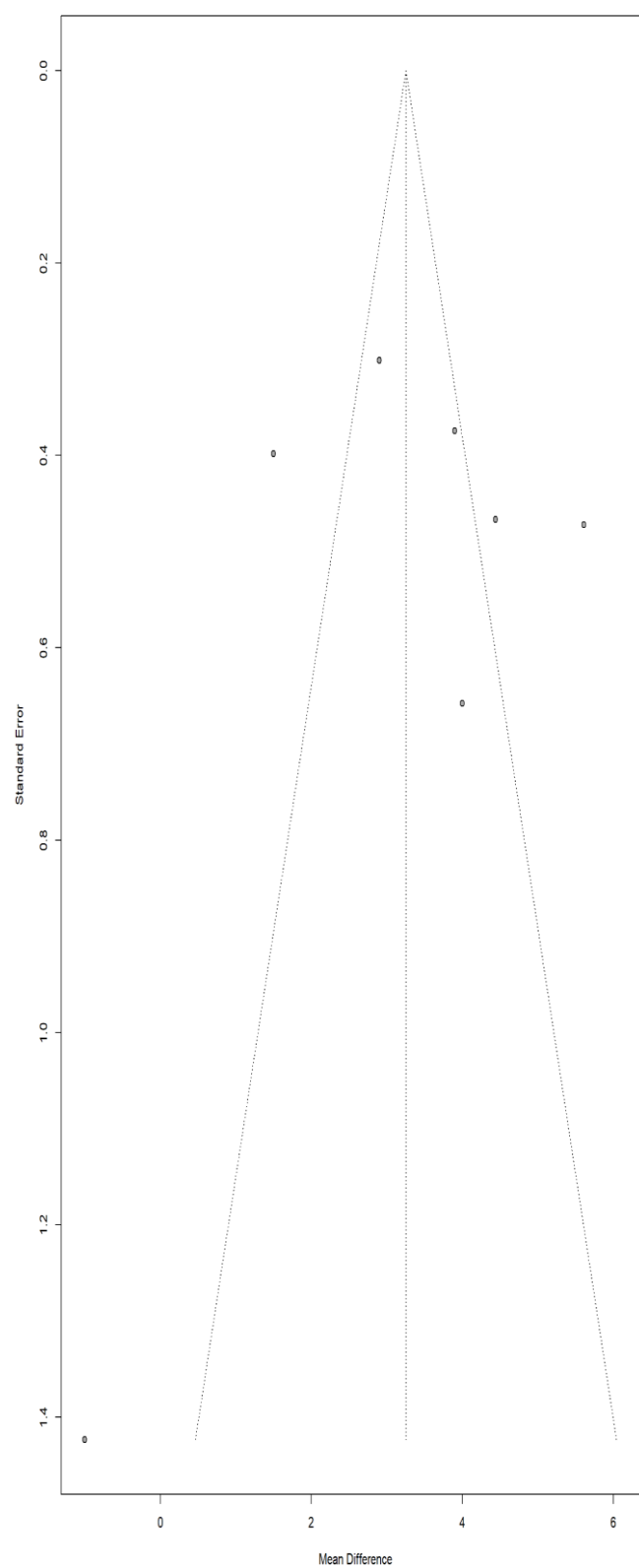


Figura 9. Funnel plot

5. Revisione esterna del documento

La versione completa della bozza del documento è stata sottoposta al panel per l'approvazione finale e successivamente valutata da due revisori esterni indipendenti, incaricati di esprimersi sia sui contenuti sia sulla metodologia adottata. I revisori sono stati selezionati tra esperti internazionali di comprovata autorevolezza sugli argomenti trattati dalla Linea Guida, con rilevante esperienza clinica nello specifico ambito, una solida produzione scientifica su riviste nazionali e internazionali di alto impatto, e competenze nella metodologia di sviluppo delle linee guida.

La selezione è avvenuta anche sulla base della disponibilità dei revisori e della loro adeguata conoscenza della lingua italiana, necessaria per una piena comprensione del contenuto della bozza. Entrambi hanno sottoscritto le dichiarazioni relative agli interessi concorrenti, come previsto dal Manuale metodologico.

Ai revisori è stata inviata una versione draft della Linea Guida, accompagnata da indicazioni per la revisione del contenuto e dell'interpretazione delle evidenze a supporto delle raccomandazioni. I revisori hanno fornito commenti strutturati, domande aperte e osservazioni puntuali direttamente sul testo. Tutti i commenti sono stati valutati dal team metodologico, che ha provveduto alla loro integrazione o, in caso di osservazioni minori non accolte, ha fornito una giustificazione puntuale ai referenti. (per i dettagli si rimanda all'Appendice A).

6. Applicabilità

Per ogni quesito, il Panel degli esperti ha considerato l'applicabilità degli interventi oggetto di raccomandazioni rispetto all'intero contesto nazionale italiano. In particolare, sono stati presi in considerazione la fattibilità degli interventi, la disponibilità di esperienza richiesta agli operatori sanitari, le risorse finanziarie, tecnologiche e di personale necessarie all'applicazione delle raccomandazioni. La applicabilità della Linea Guida nei singoli ambiti locali potrà essere favorita dalla predisposizione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA), in grado di consentire la contestualizzazione nella pratica clinica e assistenziale in quel contesto territoriale ben definito della Linea Guida e delle sue raccomandazioni.

La valutazione dell'attuale disponibilità di evidenze scientifiche, sebbene utile, evidenzia alcune lacune significative che richiedono un approfondimento tramite la realizzazione di nuovi RCTs. In particolare, per

quanto riguarda la gestione conservativa della colecistectomia, è fondamentale un maggiore impegno nella raccolta di dati che permettano di comprendere in modo più preciso gli effetti a lungo termine di approcci terapeutici differenti dalla colecistectomia, nonché le variabili che possano influenzare i risultati. Per migliorare la qualità e l'affidabilità delle evidenze, è cruciale che i futuri studi prendano in considerazione sottogruppi di popolazione specifici, come gli anziani, per i quali le condizioni fisiologiche e le comorbidità possono avere un impatto significativo sui risultati clinici, e i pazienti pluricomorbidi, che presentano un quadro complesso di salute che potrebbe alterare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti. Ulteriori studi sono inoltre necessari sulle donne in gravidanza, argomento sul quale la letteratura contemporanea mostra ampie carenze.

Una suddivisione per genere dovrebbe essere parte integrante della progettazione dei nuovi studi, al fine di esplorare potenziali differenze nei risultati terapeutici tra pazienti di sesso maschile e femminile, considerando le possibili variabili biologiche, sociali e comportamentali che potrebbero influenzare la risposta al trattamento. La raccolta di evidenze disaggregate per sesso e la considerazione delle differenze nei sottogruppi di popolazione permetterebbe non solo di ottenere una visione più completa e accurata degli effetti della gestione conservativa, ma anche di orientare le scelte terapeutiche verso un approccio più personalizzato e adattato alle caratteristiche individuali dei pazienti.

La realizzazione di RCTs sulla base di queste considerazioni metodologiche offrirebbe un contributo fondamentale per migliorare la qualità delle cure e consentire raccomandazioni più precise e basate sull'evidenza per gruppi di pazienti diversificati, favorendo una medicina sempre più centrata sulla persona e meno generalista.

Fattori facilitanti e ostacolanti l'applicazione della Linea Guida nella pratica clinica e clinico-organizzativa

È estremamente importante che il personale sanitario riceva aggiornamenti periodici sulle raccomandazioni, mediante corsi, seminari, e workshop che includano pratiche cliniche ed esempi reali. Inoltre, il coinvolgimento attivo dei livelli dirigenziali e gestionali è fondamentale per garantire che l'applicazione nella pratica clinica quotidiana della Linea Guida sia considerata prioritaria, attraverso un

sistema organizzativo che promuova la cultura della qualità e dell'efficienza, con una forte leadership orientata al miglioramento continuo.

Da ultimo, la realizzazione di audit regolari, che misurino l'aderenza alla Linea Guida, e la comunicazione dei risultati attraverso feedback tempestivi è un fattore chiave per monitorare l'efficacia dell'applicazione. Tra gli ostacoli, invece, possono essere annoverati la resistenza, da parte di professionisti e organizzazioni, all'introduzione di nuove pratiche, in quanto le pratiche cliniche consolidate potrebbero entrare in conflitto con la nuova Linea Guida, rallentando l'adozione. È dunque necessario adottare strategie per motivare e coinvolgere il personale, favorendo una transizione che minimizzi le difficoltà. È inoltre cruciale garantire l'allocazione di risorse in modo tale da facilitare l'adozione delle raccomandazioni.

Per la corretta applicazione della Linea Guida è fondamentale il coinvolgimento di tutte le figure professionali, mediche e non. Se la Linea Guida non è implementata in modo coerente tra i vari professionisti, la sua efficacia può essere limitata. In questo senso, la creazione di un approccio multidisciplinare e il rafforzamento della collaborazione tra i vari gruppi professionali sono essenziali.

Per una corretta applicazione della Linea Guida sarà necessario promuovere corsi di formazione continua che coinvolgano i professionisti in modo pratico, utilizzando casi studio, simulazioni e formazione peer-to-peer. Può essere utile integrare la Linea Guida nei sistemi informatici già esistenti, come le piattaforme di gestione del flusso clinico, per permettere ai professionisti sanitari di accedere alle raccomandazioni direttamente nelle fasi di cura del paziente. Per giungere ad un monitoraggio e ad un feedback regolari, è opportuno creare un sistema di audit che permetta di raccogliere dati sull'adesione alle Linee Guida, con report regolari che analizzino i risultati e identifichino le aree di miglioramento. È fondamentale che in questo contesto la leadership sanitaria, dai dirigenti ai responsabili dei vari reparti e dell'ospedale, mostri un impegno visibile nell'attuazione della Linea Guida, promuovendo la qualità come valore centrale e assicurando che ogni livello dell'organizzazione comprenda e sostenga l'importanza delle raccomandazioni.

Potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni

L'applicazione della Linea Guida può avere un impatto economico significativo, sia nel breve che nel lungo periodo. I principali effetti includono la riduzione dei costi sanitari a lungo termine. Sebbene l'adozione iniziale

della Linea Guida richieda investimenti (in termini di formazione, tecnologia e risorse), a lungo termine si possono ottenere risparmi derivanti dalla riduzione di errori clinici, complicazioni, trattamenti non necessari e prolungamento dei tempi di degenza ospedaliera. Applicare correttamente la Linea Guida significa ridurre i trattamenti inefficaci o non necessari, ottimizzando l'utilizzo delle risorse disponibili, sia in termini di personale che di strutture sanitarie. Questo porta a un miglioramento complessivo dell'efficienza e della sostenibilità economica delle organizzazioni sanitarie.

Indicatori per monitorare l'applicazione delle raccomandazioni

Tra gli indicatori di applicazione, di assoluto rilievo sono il tasso di adesione alla Linea Guida e i tempi medi di implementazione che intercorrono tra la pubblicazione della Linea Guida e la sua applicazione effettiva in pratica clinica. È fondamentale che venga effettuata un'attenta analisi degli esiti clinici attraverso la misura dell'impatto della Linea Guida sulla riduzione delle complicazioni, dei ricoveri, della durata della degenza ospedaliera e delle recidive. Il personale sanitario deve essere interrogato sull'applicazione, con la raccolta di informazioni da parte delle diverse figure professionali coinvolte nel processo assistenziale per valutare la facilità d'uso, la comprensibilità e la percezione della Linea Guida, al fine di identificare le aree di miglioramento. Anche il punto di vista del paziente deve essere tenuto in considerazione, attraverso il monitoraggio della soddisfazione dei pazienti con sondaggi o interviste, per valutare come la Linea Guida influenzi la qualità percepita delle cure. Infine, è opportuno monitorare i costi complessivi delle cure per i pazienti sottoposti a trattamenti basati sulla Linea Guida, confrontando i risultati economici prima e dopo la loro implementazione.

7. Aggiornamento della LG

Il primo aggiornamento della Linea Guida è previsto entro gennaio 2027, mediante revisione sistematica della letteratura e rivalutazione delle evidenze che possano modificare la direzione o la forza delle raccomandazioni. Successivamente, gli aggiornamenti ordinari saranno programmati ogni tre anni dalla data dell'ultimo aggiornamento. Le società scientifiche promotrici, con il supporto dell'ERT e del panel, cureranno la revisione delle prove, delle tabelle GRADE e dei giudizi EtD, documentando le modifiche e le nuove versioni.

Un aggiornamento straordinario potrà essere avviato prima della scadenza ordinaria qualora emergano nuove evidenze capaci di modificare la direzione o la forza anche di una sola raccomandazione, secondo le modalità previste dal Manuale metodologico. La versione aggiornata sarà sottoposta al percorso di valutazione previsto dal SNLG e diffusa tramite i canali indicati di seguito.

Saranno utilizzate molteplici modalità di diffusione del documento e dei suoi contenuti:

- pubblicazione sul sito internet SNLG-ISS;
- pubblicazione sul sito internet di società scientifiche;
- pubblicazioni scientifiche;
- presentazione a congressi nazionali ed internazionali.

8. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni

8.1 Gestione degli interessi concorrenti e loro conflitti

La gestione dei conflitti di interesse ha riguardato tutti i soggetti coinvolti, a qualunque titolo, nello sviluppo della presente Linea Guida. Il processo è stato condotto secondo i principi stabiliti dal *Guidelines International Network* [7] e descritti nel *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica*, a cura del Centro Nazionale per la Clinical Governance e l'Eccellenza delle Cure (CNCG) [4].

Le dichiarazioni relative a interessi finanziari e non finanziari sono state raccolte mediante la modulistica standardizzata riportata nell'Appendice 5 del Manuale metodologico CNCG, prima dell'adesione formale ai lavori del panel o del gruppo di lavoro.

Per garantire l'impiego delle migliori competenze scientifiche e professionali disponibili, evitando al contempo interferenze provenienti da interessi privati e/o personali, economici o di altra natura, il Comitato Tecnico Scientifico (CTS) ha stabilito che i soggetti autori di articoli scientifici inclusi nel corpus di evidenze utilizzate per un determinato quesito dovessero astenersi dal voto relativo a quel quesito e, qualora la pubblicazione fosse risultata determinante per la raccomandazione, anche dalla relativa discussione.

Infine, riconoscendo l'autorevolezza scientifica dei membri del panel e la possibilità di conflitti indiretti, si è fatto ricorso a procedure formali di consenso per minimizzare l'influenza di eventuali interessi secondari e garantire l'imparzialità del processo decisionale.

Il consenso dei membri del panel è stato ottenuto dopo la presentazione della revisione sistematica e critica delle prove scientifiche disponibili, preparata dal ERT, e la discussione guidata da un moderatore esperto (Co-chair metodologico) volta a facilitare l'espressione delle opinioni e la comprensione delle diverse prospettive. Il consenso definitivo è stato raggiunto mediante votazione a maggioranza dei membri del panel.

La Linea Guida è completamente indipendente da qualsiasi influenza esterna, sia in termini di contenuti che di orientamenti scientifici. Nessun finanziamento esterno è stato ricevuto per la stesura e la revisione, garantendo così la totale imparzialità e obiettività nella sua elaborazione.

L'indipendenza editoriale è garantita attraverso un processo di sviluppo che prevede la partecipazione esclusiva di esperti scientifici e professionisti del settore, selezionati sulla base delle loro competenze e senza alcuna interferenza da parte di soggetti esterni, inclusi sponsor, finanziatori o altri gruppi di interesse. Ogni aggiornamento della Linea Guida avverrà seguendo un metodo trasparente e basato su dati e evidenze scientifiche, senza che questi vengano influenzati da considerazioni economiche o commerciali.

Tutti i componenti del gruppo di lavoro hanno dichiarato formalmente eventuali conflitti di interesse al momento dell'inizio del progetto ed è stato loro richiesto di aggiornare tale dichiarazione in caso di variazioni.

8.2 Ente finanziatore

Il presente progetto è stato programmato e condotto dalla Società Italiana di Chirurgia (SIC), in collaborazione con la Società Italiana di Chirurgia Endoscopica e nuove tecnologie (SICE), ed è stato finanziato dalle società senza avvalersi di finanziamenti esterni da soggetti for-profit né no-profit. I lavori di produzione della Linea Guida si sono svolti indipendentemente, in assenza di ogni condizionamento da parte delle società scientifiche.

8.3 Dichiarazioni del produttore

Tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza. La presente Linea Guida non è stata presentata né pubblicata, in tutto o in parte con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione. La SIC e la SICE sono disposte a fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNCG, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

9. Appendici

APPENDICE A

Revisione esterna

Osservazioni Pertinenti e Rilevanti

Prof. Marco Caricato

La prima raccomandazione riporta una suggestiva contraddizione tra raccomandazione ed accuratezza diagnostica che risulta tuttavia corretta ed accettabile. Nella raccomandazione 3 non vedo una definizione di colecistectomia laparoscopica precoce. Aspetti relativi ad equità ed accettabilità: non so se possono essere così facilmente esclusi. Nel quesito 4 compare nella raccomandazione un termine “colecistectomia in urgenza (precoc)e"! Con un riferimento temporale mai comparso nella analisi, se non nell'analisi dei costi.

Mancano nel testo le raccomandazioni relative ai quesiti 2 e 5.

Il risultato mi sembra interessante ed utile. Il tema della colecistectomia “non precoc)e" non è affrontato, e forse non era affrontabile con il rigore necessario sulla base della scarsa letteratura.

Risposta

I quesiti Q2 e Q5 non sono stati esaminati per mancanza di letteratura. Come risposta all’osservazione la spiegazione relativa è stata esplicitata nel testo.

Per quanto riguarda il Q3 e Q4 hai ragione. Abbiamo ragionato con lo stesso schema del Q7 nel quale, però abbiamo dovuto eliminare una definizione rigorosa per i motivi spiegati nella "nota alle raccomandazioni".

Nel Q3 e nel Q4 la definizione ha una necessità e una nuance lievemente diversa perché dovevamo connotare una colecistectomia alternativa al trattamento non chirurgico (teoricamente altrimenti si sarebbe potuto pensare alla colecistectomia non come alternativa al trattamento non chirurgico e questo avrebbe chiaramente alterato l'analisi e le interpretazioni. Una connessione alla nota del Q7 è stata aggiunta alle note Note alla Raccomandazione del Q3 e del Q4.

Prof Mario Guerrieri

Il testo è corretto, esplicito e ben documentato. Può essere utile per i chirurghi e i pazienti sottoposti a chirurgia per colecistite acuta. Personalmente ritengo che le tempistiche dell'intervento debbano essere meglio esplicitate in tutti i quesiti che vi fanno riferimento in maniera uniforme in modo da evitare possibili malinterpretazioni. Le raccomandazioni relative ai quesiti 2 e 5 sono mancanti.

Risposta

I quesiti Q2 e Q5 non sono stati esaminati per mancanza di letteratura. Come risposta all'osservazione la spiegazione relativa è stata esplicitata nel testo. Abbiamo esplicitato in maniera chiara nel testo le definizioni relative alle tempistiche di riferimento.

APPENDICE B

L'Appendice B riporta le sintesi delle valutazioni AMSTAR contenute nella presente Linea Guida. Le schede analitiche RoB 2 e ROBINS-I costituiscono documentazione metodologica distinta dalle sintesi qui riportate.

Tabella 2. Sintesi AMSTAR – PICO 2

Author	Year	AMSTAR Score
Ansaloni	2016	2
Costanzo	2023	3
Sebghatollahi	2023	1
Tse	2004	2

Tabella 3. Sintesi AMSTAR – PICO 3

Author	Year	AMSTAR Score
Bagepally BS	2021	4
Loozen CS	2017	7
Guo-Min Song	2016	4
van Dijk AH	2016	7
Schuld J	2015	6
Koti RS	2015	1
Cao AM	2015	5
Halpin V	2014	2
Brazzelli M	2015	5
Fialkowski E	2008	1
Lau H	2006	4

Tabella 4. Sintesi AMSTAR – PICO 4

Author	Year	AMSTAR Score
Itoi T	2010	3
Mailk	2023	3
Cirocchi	2023	3
Cirocchi	2023	3
Boregowda U	2023	3
Nassar A	2022	3
Hemerly MC	2023	3
Fabbri C	2022	3
Huang Hj	2022	3
Podboy A	2021	3
Lyu Yx	2021	3
Krishnamoorthi, R	2020	3
Mohan BP	2020	3
Luk SWY	2019	3
Kalva NR	2018	2
Ahmed O	2018	3
Guzman Calderon	2022	NR
Manta R	2018	NR

Tabella 5. Sintesi AMSTAR – PICO 5

Author	Year	AMSTAR Score
Chan	2023	1
Mohseni	2022	1

Tabella 6. Sintesi AMSTAR – PICO 6

Author	Year	AMSTAR Score
Ansaloni	2016	2
Costanzo	2023	3
Sebghatollahi	2023	1
Tse	2004	2

Tabella 7. Sintesi AMSTAR – PICO 7

Author	Year	AMSTAR Score
Bagepally	2021	3
Borzellino	2021	3
Campanile	2014	1
Cao	2015	3
Chong	2012	1
Coccolini	2022	2
Gallagher	2019	2
Gurusamy	2010	3
Gurusamy	2013	4
Huang	2021	3
Koti	2015	1
Kourounis	2022	2
Lau	2006	1
Loozen	2017	2
Menahem	2015	2
Okamoto	2017	1
Papi	2003	2
Pisano	2020	2
Sauerland	2006	7
Schmidt	2012	4
Shikata	2005	3
Schuld	2015	2
Siddiqui	2008	3
Song	2016	2
Thangavelu	2018	1
Wu	2015	3
Zhou	2014	3

APPENDICE C

STRINGHE DI RICERCA

Per ciascun PICO sono riportate esclusivamente le strategie finali effettivamente eseguite nei database PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science e Cochrane CENTRAL. Le query esplorative e intermedie sono state eliminate.

PUBMED

Quesito n 2: Diagnosi di litiasi della via biliare in corso di colecistite acuta

Q2. In termini di accuratezza diagnostica è preferibile l'ecografia dell'addome, la colangio-risonanza magnetica (RM), o l'ecografia endoscopica (EUS) per la diagnosi di litiasi della via biliare in corso di colecistite acuta?

Keywords – strategia di ricerca

Population	Acute cholecystitis with common bile duct stones, Acute calculous cholecystitis with common bile duct stones, Acute cholecystitis with choledocholithiasis, Acute calculous cholecystitis with choledocholithiasis, Acute cholecystitis with cholangitis, Acute calculous cholecystitis with cholangitis
Intervention	ultrasound, abdominal ultrasound, US, ultrasonography
Comparison	abdominal computed tomography, computed tomography, tomography, CT, CT scan, Magnetic resonance, MRI, cholangio-Magnetic resonance imaging (MRI), EUS, Endoscopic Ultrasound

Strategia di ricerca: Acute cholecystitis with common bile duct stones OR Acute calculous cholecystitis with common bile duct stones OR Acute cholecystitis with choledocholithiasis OR Acute calculous cholecystitis with choledocholithiasis OR Acute cholecystitis with cholangitis OR Acute calculous cholecystitis with cholangitis AND ultrasound OR abdominal ultrasound OR US OR Ultrasonography AND abdominal computed tomography OR computed tomography OR tomography OR CT OR CT scan OR Magnetic resonance OR MRI OR cholangio-Magnetic resonance imaging (MRI) OR EUS OR Endoscopic Ultrasound

Quesito n 3: Trattamento non-operativo con antibiotici

Q3. In termini di efficacia e sicurezza è preferibile l'approccio chirurgico o la terapia antibiotica per il trattamento dei pazienti con colecistite acuta?

Keywords – strategia di ricerca

Population	Acute cholecystitis, Acute calculous cholecystitis
-------------------	--

Intervention	Antibiotics, antibiotic therapy, observation, conservative treatment, conservative therapy, nonoperative treatment, nonoperative therapy
Comparison	Cholecystectomy, surgery, surgical intervention, laparoscopy, open surgery, laparotomy, open cholecystectomy

Strategia di ricerca: Acute cholecystitis OR Acute calculous cholecystitis AND Antibiotics OR antibiotic therapy OR observation OR conservative treatment OR conservative therapy OR nonoperative treatment OR nonoperative therapy OR nonoperative management AND Cholecystectomy OR surgery OR surgical intervention OR laparoscopy OR open surgery OR laparotomy OR open cholecystectomy

Quesito n 4: Trattamento radiologico-interventistico (drenaggio percutaneo della colecisti) o endoscopico-interventistico (drenaggio endoscopico della colecisti)

Q4. In termini di efficacia e sicurezza è preferibile l'approccio chirurgico o quello radiologico-interventistico o endoscopico-interventistico per il trattamento dei pazienti con colecistite acuta?

Keywords – strategia di ricerca

Population	Acute cholecystitis, Acute calculous cholecystitis
Intervention	Percutaneous drainage, drain, radiological drainage, CT-guided percutaneous drainage, Ultrasound-guided percutaneous drainage, cholecystostomy, endoscopy, endoscopic drain, endoscopic drainage, stent, endoscopic stent
Comparison	Cholecystectomy, surgery, surgical intervention, laparoscopy, open surgery, open cholecystectomy, laparotomy

Strategia di ricerca: Acute cholecystitis OR Acute calculous cholecystitis AND Percutaneous drainage OR drain OR radiological drainage OR CT-guided percutaneous drainage OR Ultrasound-guided percutaneous drainage OR cholecystostomy OR endoscopy OR endoscopic drain OR endoscopic drainage OR stent OR endoscopic stent AND Cholecystectomy OR surgery OR surgical intervention OR laparoscopy OR open surgery OR open cholecystectomy OR laparotomy

Quesito n 5: Trattamento della litiasi della via biliare

Q5. In termini di efficacia e sicurezza è preferibile l'approccio chirurgico o quello endoscopico-interventistico per il trattamento dei pazienti con colecistite acuta e litiasi della via biliare principale?

Keywords – strategia di ricerca

Population	Acute cholecystitis with common bile duct stones, Acute calculous cholecystitis with common bile duct stones, Acute cholecystitis with choledocholithiasis, Acute calculous cholecystitis with choledocholithiasis, Acute cholecystitis with cholangitis, Acute calculous cholecystitis with cholangitis
Intervention	Common bile duct exploration, biliary tract exploration, choledocholithotomy, transcystic common bile duct exploration, rendezvous common bile duct exploration
Comparison	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoscopic sphincterotomy

Strategia di ricerca: Acute cholecystitis with common bile duct stones OR Acute calculous cholecystitis with common bile duct stones OR Acute cholecystitis with choledocholithiasis OR Acute calculous cholecystitis with choledocholithiasis OR Acute cholecystitis with cholangitis OR Acute calculous cholecystitis with cholangitis AND Common bile duct exploration OR biliary tract exploration OR choledocholithotomy OR transcystic common bile duct exploration OR rendezvous common bile duct exploration AND Endoscopic retrograde cholangiopancreatography OR endoscopic sphincterotomy

Quesito n 6: Tecnica chirurgica

Q6. In termini di efficacia e sicurezza è preferibile l'approccio laparoscopico o quello a cielo aperto per il trattamento dei pazienti con colecistite acuta?

Keywords – strategia di ricerca

Population	Acute cholecystitis, Acute calculous cholecystitis
Intervention	Laparoscopic cholecystectomy, laparoscopic surgery, laparoscopy
Comparison	Open cholecystectomy, surgery, surgical intervention, open surgery, laparotomy

Strategia di ricerca: Acute cholecystitis OR Acute calculous cholecystitis AND Laparoscopic cholecystectomy OR laparoscopic surgery OR laparoscopy AND Open cholecystectomy OR surgery OR surgical intervention OR open surgery OR laparotomy

Quesito n 7: Tecnica chirurgica

Q7. In termini di efficacia e sicurezza è preferibile un approccio chirurgico precoce o ritardato per il trattamento dei pazienti con colecistite acuta?

Keywords – strategia di ricerca

Population	Acute cholecystitis, Acute calculous cholecystitis
Intervention	Early Laparoscopic cholecystectomy, within 48 hours, within 2 days, within 72 hours, within 3 days, early laparoscopic surgery, early laparoscopy, early surgery
Comparison	Delayed laparoscopic cholecystectomy, delayed surgery, surgical intervention, open surgery, laparotomy, after 10 days

Strategia di ricerca: Acute cholecystitis OR Acute calculous cholecystitis AND early laparoscopic cholecystectomy OR early laparoscopic surgery OR early laparoscopy OR early surgery OR early surgical intervention OR early operation AND delayed laparoscopic surgery OR delayed laparoscopy OR Delayed surgery OR delayed surgical intervention OR delayed operation

Embase

Embase

Session Results

.....

No.	Query Results	Results	Date
#111.	((('acute cholecystitis'/exp OR 'acute cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous cholecystitis') AND [2000-2023]/py)) AND (((('delayed laparoscopic surgery' OR (delayed AND laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2000-2023]/py) OR (('delayed laparoscopy' OR (delayed AND ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy))) AND [2000-2023]/py) OR (('delayed surgery'/exp OR 'delayed surgery' OR (delayed AND ('surgery'/exp	19	17 Nov 2023

OR surgery))) AND [2000-2023]/py) OR (('delayed surgical intervention' OR (delayed AND surgical AND ('intervention'/exp OR intervention)))) AND [2000-2023]/py) OR (('delayed operation' OR (delayed AND ('operation'/exp OR operation)))) AND [2000-2023]/py)) OR (('delayed laparoscopic cholecystectomy'/exp OR 'delayed laparoscopic cholecystectomy') AND [2000-2023]/py)) AND (((('early laparoscopic cholecystectomy'/exp OR 'early laparoscopic cholecystectomy' OR (early AND laparoscopic AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy)))) AND [2000-2023]/py) OR (('early laparoscopic surgery' OR (early AND laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery)))) AND [2000-2023]/py) OR (('early laparoscopy' OR (early AND ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy))) AND [2000-2023]/py) OR (('early surgery'/exp OR 'early surgery' OR (early AND ('surgery'/exp OR surgery)))) AND [2000-2023]/py) OR (('early surgical intervention' OR (early AND surgical AND ('intervention'/exp OR intervention)))) AND [2000-2023]/py) OR (('early operation' OR (early AND ('operation'/exp OR operation)))) AND [2000-2023]/py))) AND ('case control study'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'cohort analysis'/de

OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative
 study'/de OR 'consensus development'/de OR
 'control group'/de OR 'controlled clinical
 trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'diagnostic
 test accuracy study'/de OR 'evidence based
 medicine'/de OR 'human'/de OR 'major clinical
 study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'multicenter
 study'/de OR 'observational study'/de OR
 'outcomes research'/de OR 'practice guideline'/de
 OR 'prospective study'/de OR 'quality control'/de
 OR 'randomized controlled trial'/de OR
 'randomized controlled trial topic'/de OR
 'retrospective study'/de OR 'systematic
 review'/de OR 'systematic review topic'/de)) AND
 ('consensus development'/de OR 'systematic
 review'/de OR 'systematic review topic'/de) AND
 ('article'/it OR 'review'/it)

#110.((((('acute cholecystitis'/exp OR 'acute 390 17 Nov 2023
 cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute

calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous
 cholecystitis') AND [2000-2023]/py)) AND
 (((('delayed laparoscopic surgery' OR (delayed
 AND laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('delayed laparoscopy' OR
 (delayed AND ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('delayed surgery'/exp OR
 'delayed surgery' OR (delayed AND ('surgery'/exp

OR surgery))) AND [2000-2023]/py) OR (('delayed surgical intervention' OR (delayed AND surgical AND ('intervention'/exp OR intervention)))) AND [2000-2023]/py) OR (('delayed operation' OR (delayed AND ('operation'/exp OR operation)))) AND [2000-2023]/py)) OR (('delayed laparoscopic cholecystectomy'/exp OR 'delayed laparoscopic cholecystectomy') AND [2000-2023]/py)) AND (((('early laparoscopic cholecystectomy'/exp OR 'early laparoscopic cholecystectomy' OR (early AND laparoscopic AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy)))) AND [2000-2023]/py) OR (('early laparoscopic surgery' OR (early AND laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery)))) AND [2000-2023]/py) OR (('early laparoscopy' OR (early AND ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy)))) AND [2000-2023]/py) OR (('early surgery'/exp OR 'early surgery' OR (early AND ('surgery'/exp OR surgery)))) AND [2000-2023]/py) OR (('early surgical intervention' OR (early AND surgical AND ('intervention'/exp OR intervention)))) AND [2000-2023]/py) OR (('early operation' OR (early AND ('operation'/exp OR operation)))) AND [2000-2023]/py))) AND ('case control study'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'cohort analysis'/de

OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative
study'/de OR 'consensus development'/de OR
'control group'/de OR 'controlled clinical
trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'diagnostic
test accuracy study'/de OR 'evidence based
medicine'/de OR 'human'/de OR 'major clinical
study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'multicenter
study'/de OR 'observational study'/de OR
'outcomes research'/de OR 'practice guideline'/de
OR 'prospective study'/de OR 'quality control'/de
OR 'randomized controlled trial'/de OR
'randomized controlled trial topic'/de OR
'retrospective study'/de OR 'systematic
review'/de OR 'systematic review topic'/de)

#109.(((('acute cholecystitis'/exp OR 'acute 396 17 Nov 2023

cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute
calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous
cholecystitis') AND [2000-2023]/py)) AND
((((('delayed laparoscopic surgery' OR (delayed
AND laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery)))
AND [2000-2023]/py) OR (('delayed laparoscopy' OR
(delayed AND ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy)))
AND [2000-2023]/py) OR (('delayed surgery'/exp OR
'delayed surgery' OR (delayed AND ('surgery'/exp
OR surgery))) AND [2000-2023]/py) OR (('delayed
surgical intervention' OR (delayed AND surgical
AND ('intervention'/exp OR intervention))) AND

[2000-2023]/py) OR (('delayed operation' OR
 (delayed AND ('operation'/exp OR operation))) AND
 [2000-2023]/py)) OR (('delayed laparoscopic
 cholecystectomy'/exp OR 'delayed laparoscopic
 cholecystectomy') AND [2000-2023]/py)) AND
 (((('early laparoscopic cholecystectomy'/exp OR
 'early laparoscopic cholecystectomy' OR (early
 AND laparoscopic AND ('cholecystectomy'/exp OR
 cholecystectomy))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('early laparoscopic surgery' OR (early AND
 laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND
 [2000-2023]/py) OR (('early laparoscopy' OR
 (early AND ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('early surgery'/exp OR
 'early surgery' OR (early AND ('surgery'/exp OR
 surgery))) AND [2000-2023]/py) OR (('early
 surgical intervention' OR (early AND surgical AND
 ('intervention'/exp OR intervention))) AND
 [2000-2023]/py) OR (('early operation' OR (early
 AND ('operation'/exp OR operation))) AND
 [2000-2023]/py))

#108. (('early laparoscopic cholecystectomy'/exp OR 664,951 17 Nov 2023

'early laparoscopic cholecystectomy' OR (early
 AND laparoscopic AND ('cholecystectomy'/exp OR
 cholecystectomy))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('early laparoscopic surgery' OR (early AND
 laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND

[2000-2023]/py) OR (('early laparoscopy' OR
 (early AND ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('early surgery'/exp OR
 'early surgery' OR (early AND ('surgery'/exp OR
 surgery))) AND [2000-2023]/py) OR (('early
 surgical intervention' OR (early AND surgical AND
 ('intervention'/exp OR intervention))) AND
 [2000-2023]/py) OR (('early operation' OR (early
 AND ('operation'/exp OR operation))) AND
 [2000-2023]/py)

#107.(((('delayed laparoscopic surgery' OR (delayed AND 140,489 17 Nov 2023

laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND
 [2000-2023]/py) OR (('delayed laparoscopy' OR
 (delayed AND ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('delayed surgery'/exp OR
 'delayed surgery' OR (delayed AND ('surgery'/exp
 OR surgery))) AND [2000-2023]/py) OR (('delayed
 surgical intervention' OR (delayed AND surgical
 AND ('intervention'/exp OR intervention))) AND
 [2000-2023]/py) OR (('delayed operation' OR
 (delayed AND ('operation'/exp OR operation))) AND
 [2000-2023]/py) OR (('delayed laparoscopic
 cholecystectomy'/exp OR 'delayed laparoscopic
 cholecystectomy') AND [2000-2023]/py)

#106.('delayed laparoscopic cholecystectomy'/exp OR 183 17 Nov 2023

'delayed laparoscopic cholecystectomy') AND
 [2000-2023]/py

- #105. (('delayed laparoscopic surgery' OR (delayed AND laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2000-2023]/py) OR (('delayed laparoscopy' OR (delayed AND ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy))) AND [2000-2023]/py) OR (('delayed surgery'/exp OR 'delayed surgery' OR (delayed AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2000-2023]/py) OR (('delayed surgical intervention' OR (delayed AND surgical AND ('intervention'/exp OR intervention))) AND [2000-2023]/py) OR (('delayed operation' OR (delayed AND ('operation'/exp OR operation))) AND [2000-2023]/py) 140,489 17 Nov 2023
- #104. ('delayed operation' OR (delayed AND ('operation'/exp OR operation))) AND [2000-2023]/py 120,292 17 Nov 2023
- #103. ('delayed surgical intervention' OR (delayed AND surgical AND ('intervention'/exp OR intervention))) AND [2000-2023]/py 7,178 17 Nov 2023
- #102. ('delayed surgery'/exp OR 'delayed surgery' OR (delayed AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2000-2023]/py 139,053 17 Nov 2023
- #101. ('delayed laparoscopy' OR (delayed AND ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy))) AND [2000-2023]/py 3,938 17 Nov 2023
- #100. ('delayed laparoscopic surgery' OR (delayed AND laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2000-2023]/py 5,272 17 Nov 2023

- #99. ('early operation' OR (early AND ('operation'/exp OR operation))) AND [2000-2023]/py 544,823 17 Nov 2023
- #98. ('early surgical intervention' OR (early AND surgical AND ('intervention'/exp OR intervention))) AND [2000-2023]/py 33,805 17 Nov 2023
- #97. ('early surgery'/exp OR 'early surgery' OR (early AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2000-2023]/py 655,695 17 Nov 2023
- #96. ('early laparoscopy' OR (early AND ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy))) AND [2000-2023]/py 20,104 17 Nov 2023
- #95. ('early laparoscopic surgery' OR (early AND laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2000-2023]/py 26,176 17 Nov 2023
- #94. ('early laparoscopic cholecystectomy'/exp OR 'early laparoscopic cholecystectomy' OR (early AND laparoscopic AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy))) AND [2000-2023]/py 3,210 17 Nov 2023
- #93. (((('acute cholecystitis'/exp OR 'acute cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous cholecystitis') AND [2000-2023]/py)) AND (((('open cholecystectomy'/exp OR 'open cholecystectomy' OR (open AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy))) AND [2000-2023]/py) OR (('surgical intervention'/exp OR 'surgical intervention' OR (surgical AND

('intervention'/exp OR intervention))) AND
 [2000-2023]/py) OR (('surgery'/exp OR surgery)
 AND [2000-2023]/py) OR (('open surgery'/exp OR
 'open surgery' OR (open AND ('surgery'/exp OR
 surgery))) AND [2000-2023]/py)) AND
 (((('laparoscopic cholecystectomy'/exp OR
 'laparoscopic cholecystectomy' OR (laparoscopic
 AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('laparoscopic
 surgery'/exp OR 'laparoscopic surgery' OR
 (laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('laparoscopy'/exp OR
 laparoscopy) AND [2000-2023]/py))) AND ('case
 control study'/de OR 'case study'/de OR 'clinical
 article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical
 trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative
 effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR
 'consensus development'/de OR 'control group'/de
 OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled
 study'/de OR 'cross sectional study'/de OR
 'diagnostic test accuracy study'/de OR 'double
 blind procedure'/de OR 'evidence based
 medicine'/de OR 'evidence based practice'/de OR
 'human'/de OR 'intention to treat analysis'/de OR
 'intervention study'/de OR 'major clinical
 study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'meta analysis
 topic'/de OR 'methodology'/de OR 'multicenter

study'/de OR 'observational study'/de OR
 'outcomes research'/de OR 'practice guideline'/de
 OR 'prospective study'/de OR 'randomized
 controlled trial'/de OR 'randomized controlled
 trial topic'/de OR 'retrospective study'/de OR
 'sample size'/de OR 'single blind procedure'/de
 OR 'systematic review'/de) AND ('article'/it OR
 'review'/it)

#92. (((('acute cholecystitis'/exp OR 'acute 4,404 17 Nov 2023
 cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute

calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous
 cholecystitis') AND [2000-2023]/py)) AND (((('open
 cholecystectomy'/exp OR 'open cholecystectomy' OR
 (open AND ('cholecystectomy'/exp OR
 cholecystectomy))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('surgical intervention'/exp OR 'surgical
 intervention' OR (surgical AND
 ('intervention'/exp OR intervention))) AND
 [2000-2023]/py) OR (('surgery'/exp OR surgery)
 AND [2000-2023]/py) OR (('open surgery'/exp OR
 'open surgery' OR (open AND ('surgery'/exp OR
 surgery))) AND [2000-2023]/py)) AND
 (((('laparoscopic cholecystectomy'/exp OR
 'laparoscopic cholecystectomy' OR (laparoscopic
 AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('laparoscopic
 surgery'/exp OR 'laparoscopic surgery' OR

(laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('laparoscopy'/exp OR
 laparoscopy) AND [2000-2023]/py))

#91. (('laparoscopic cholecystectomy'/exp OR 268,130 17 Nov 2023

'laparoscopic cholecystectomy' OR (laparoscopic
 AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('laparoscopic
 surgery'/exp OR 'laparoscopic surgery' OR
 (laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('laparoscopy'/exp OR
 laparoscopy) AND [2000-2023]/py))

#90. (('open cholecystectomy'/exp OR 'open 6,300,742 17 Nov 2023

cholecystectomy' OR (open AND
 ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy))) AND
 [2000-2023]/py) OR (('surgical intervention'/exp
 OR 'surgical intervention' OR (surgical AND
 ('intervention'/exp OR intervention))) AND
 [2000-2023]/py) OR (('surgery'/exp OR surgery)
 AND [2000-2023]/py) OR (('open surgery'/exp OR
 'open surgery' OR (open AND ('surgery'/exp OR
 surgery))) AND [2000-2023]/py))

#89. ('laparotomy'/exp OR laparotomy) AND 98,885 17 Nov 2023
 [2000-2023]/py

#88. ('open surgery'/exp OR 'open surgery' OR (open 339,696 17 Nov 2023
 AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND
 [2000-2023]/py

#87. ('surgery'/exp OR surgery) AND [2000-2023]/py 6,281,533 17 Nov 2023

- #86. ('surgical intervention'/exp OR 'surgical intervention' OR (surgical AND ('intervention'/exp OR intervention))) AND [2000-2023]/py 4,936,164 17 Nov 2023
- #85. ('open cholecystectomy'/exp OR 'open cholecystectomy' OR (open AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy))) AND [2000-2023]/py 9,044 17 Nov 2023
- #84. ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy) AND [2000-2023]/py 185,956 17 Nov 2023
- #83. ('laparoscopic surgery'/exp OR 'laparoscopic surgery' OR (laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2000-2023]/py 228,705 17 Nov 2023
- #82. ('laparoscopic cholecystectomy'/exp OR 'laparoscopic cholecystectomy' OR (laparoscopic AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy))) AND [2000-2023]/py 26,859 17 Nov 2023
- #81. (((('acute cholecystitis with common bile duct stones' OR (acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND duct AND stones)) AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous cholecystitis with common bile duct stones' OR (acute AND calculous AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND duct AND stones)) AND [2000-2023]/py) OR (('acute cholecystitis with

choledocholithiasis' OR (acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND ('choledocholithiasis'/exp OR choledocholithiasis))) AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous cholecystitis with choledocholithiasis' OR (acute AND calculous AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND ('choledocholithiasis'/exp OR choledocholithiasis))) AND [2000-2023]/py) OR (('acute cholecystitis with cholangitis' OR (acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND ('cholangitis'/exp OR cholangitis))) AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous cholecystitis with cholangitis' OR (acute AND calculous AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND ('cholangitis'/exp OR cholangitis))) AND [2000-2023]/py)) AND (((('common bile duct exploration'/exp OR 'common bile duct exploration' OR (common AND ('bile'/exp OR bile) AND duct AND ('exploration'/exp OR exploration)))) AND [2000-2023]/py) OR (('biliary tract exploration' OR (biliary AND ('tract'/exp OR tract) AND ('exploration'/exp OR exploration)))) AND [2000-2023]/py) OR (('choledocholithotomy'/exp OR choledocholithotomy) AND [2000-2023]/py) OR (('transcystic common bile duct exploration' OR

(transcystic AND common AND ('bile'/exp OR bile)
AND duct AND ('exploration'/exp OR exploration)))
AND [2000-2023]/py) OR (('rendezvous common bile
duct exploration' OR (rendezvous AND common AND
('bile'/exp OR bile) AND duct AND
('exploration'/exp OR exploration))) AND
[2000-2023]/py)) AND (((('endoscopic retrograde
cholangiopancreatography'/exp OR 'endoscopic
retrograde cholangiopancreatography' OR
(endoscopic AND retrograde AND
('cholangiopancreatography'/exp OR
cholangiopancreatography))) AND [2000-2023]/py)
OR (('endoscopic sphincterotomy'/exp OR
'endoscopic sphincterotomy' OR (endoscopic AND
('sphincterotomy'/exp OR sphincterotomy))) AND
[2000-2023]/py))) AND ('case study'/de OR
'clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR
'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR
'comparative effectiveness'/de OR 'comparative
study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR
'controlled study'/de OR 'diagnostic test
accuracy study'/de OR 'feasibility study'/de OR
'human'/de OR 'intermethod comparison'/de OR
'major clinical study'/de OR 'medical record
review'/de OR 'meta analysis'/de OR 'multicenter
study'/de OR 'network meta analysis'/de OR
'observational study'/de OR 'practice

guideline'/de OR 'prospective study'/de OR
 'quality control'/de OR 'retrospective study'/de
 OR 'systematic review'/de)

#80. (((('acute cholecystitis with common bile duct stones' OR (acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND duct AND stones)) AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous cholecystitis with common bile duct stones' OR (acute AND calculous AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND duct AND stones)) AND [2000-2023]/py) OR (('acute cholecystitis with choledocholithiasis' OR (acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND ('choledocholithiasis'/exp OR choledocholithiasis))) AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous cholecystitis with choledocholithiasis' OR (acute AND calculous AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND ('choledocholithiasis'/exp OR choledocholithiasis))) AND [2000-2023]/py) OR (('acute cholecystitis with cholangitis' OR (acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND ('cholangitis'/exp OR cholangitis))) AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous cholecystitis with cholangitis' OR (acute AND

105 17 Nov 2023

calculous AND ('cholecystitis'/exp OR
 cholecystitis) AND with AND ('cholangitis'/exp OR
 cholangitis))) AND [2000-2023]/py)) AND
 (((('common bile duct exploration'/exp OR 'common
 bile duct exploration' OR (common AND ('bile'/exp
 OR bile) AND duct AND ('exploration'/exp OR
 exploration))) AND [2000-2023]/py) OR (('biliary
 tract exploration' OR (biliary AND ('tract'/exp
 OR tract) AND ('exploration'/exp OR
 exploration))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('choledocholithotomy'/exp OR
 choledocholithotomy) AND [2000-2023]/py) OR
 (('transcystic common bile duct exploration' OR
 (transcystic AND common AND ('bile'/exp OR bile)
 AND duct AND ('exploration'/exp OR exploration)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('rendezvous common bile
 duct exploration' OR (rendezvous AND common AND
 ('bile'/exp OR bile) AND duct AND
 ('exploration'/exp OR exploration))) AND
 [2000-2023]/py)) AND (((('endoscopic retrograde
 cholangiopancreatography'/exp OR 'endoscopic
 retrograde cholangiopancreatography' OR
 (endoscopic AND retrograde AND
 ('cholangiopancreatography'/exp OR
 cholangiopancreatography))) AND [2000-2023]/py)
 OR (('endoscopic sphincterotomy'/exp OR
 'endoscopic sphincterotomy' OR (endoscopic AND

('sphincterotomy'/exp OR sphincterotomy))) AND
[2000-2023]/py))

#79. (('endoscopic retrograde 45,321 17 Nov 2023

cholangiopancreatography'/exp OR 'endoscopic
retrograde cholangiopancreatography' OR
(endoscopic AND retrograde AND
(cholangiopancreatography'/exp OR
cholangiopancreatography))) AND [2000-2023]/py)
OR (('endoscopic sphincterotomy'/exp OR
'endoscopic sphincterotomy' OR (endoscopic AND
(sphincterotomy'/exp OR sphincterotomy))) AND
[2000-2023]/py)

#78. ('endoscopic sphincterotomy'/exp OR 'endoscopic 10,247 17 Nov 2023

sphincterotomy' OR (endoscopic AND
(sphincterotomy'/exp OR sphincterotomy))) AND
[2000-2023]/py

#77. ('endoscopic retrograde 43,059 17 Nov 2023

cholangiopancreatography'/exp OR 'endoscopic
retrograde cholangiopancreatography' OR
(endoscopic AND retrograde AND
(cholangiopancreatography'/exp OR
cholangiopancreatography))) AND [2000-2023]/py

#76. (('common bile duct exploration'/exp OR 'common 3,511 17 Nov 2023

bile duct exploration' OR (common AND ('bile'/exp
OR bile) AND duct AND ('exploration'/exp OR
exploration))) AND [2000-2023]/py) OR (('biliary
tract exploration' OR (biliary AND ('tract'/exp

OR tract) AND ('exploration'/exp OR
exploration))) AND [2000-2023]/py) OR
(('choledocholithotomy'/exp OR
choledocholithotomy) AND [2000-2023]/py) OR
(('transcystic common bile duct exploration' OR
(transcystic AND common AND ('bile'/exp OR bile)
AND duct AND ('exploration'/exp OR exploration)))
AND [2000-2023]/py) OR (('rendezvous common bile
duct exploration' OR (rendezvous AND common AND
(bile'/exp OR bile) AND duct AND
(exploration'/exp OR exploration))) AND
[2000-2023]/py)

#75. ('rendezvous common bile duct exploration' OR 27 17 Nov 2023

(rendezvous AND common AND ('bile'/exp OR bile)
AND duct AND ('exploration'/exp OR exploration)))
AND [2000-2023]/py

#74. ('transcystic common bile duct exploration' OR 408 17 Nov 2023

(transcystic AND common AND ('bile'/exp OR bile)
AND duct AND ('exploration'/exp OR exploration)))
AND [2000-2023]/py

#73. ('choledocholithotomy'/exp OR 236 17 Nov 2023

choledocholithotomy) AND [2000-2023]/py

#72. ('biliary tract exploration' OR (biliary AND 988 17 Nov 2023

('tract'/exp OR tract) AND ('exploration'/exp OR
exploration))) AND [2000-2023]/py

#71. ('common bile duct exploration'/exp OR 'common 2,955 17 Nov 2023

bile duct exploration' OR (common AND ('bile'/exp

OR bile) AND duct AND ('exploration'/exp OR exploration))) AND [2000-2023]/py

#70. (((('acute cholecystitis'/exp OR 'acute cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous cholecystitis') AND [2000-2023]/py)) AND

((('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy) AND [2000-2023]/py) OR (('surgery'/exp OR surgery)

AND [2000-2023]/py) OR (('surgical intervention'/exp OR 'surgical intervention' OR

(surgical AND ('intervention'/exp OR intervention))) AND [2000-2023]/py) OR

((('laparoscopy'/exp OR laparoscopy) AND [2000-2023]/py) OR (('open surgery'/exp OR 'open

surgery' OR (open AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2000-2023]/py) OR

((('laparotomy'/exp OR laparotomy) AND [2000-2023]/py) OR (('open cholecystectomy'/exp

OR 'open cholecystectomy' OR (open AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy))) AND

[2000-2023]/py)) AND (((('percutaneous drainage'/exp OR 'percutaneous drainage' OR

(percutaneous AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2000-2023]/py) OR (('drain'/exp OR drain)

AND [2000-2023]/py) OR (('radiological drainage' OR (radiological AND ('drainage'/exp OR

drainage))) AND [2000-2023]/py) OR (('ct-guided

percutaneous drainage' OR ('ct guided' AND
 percutaneous AND ('drainage'/exp OR drainage)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('ultrasound-guided
 percutaneous drainage' OR ('ultrasound guided'
 AND percutaneous AND ('drainage'/exp OR
 drainage))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('cholecystostomy'/exp OR cholecystostomy) AND
 [2000-2023]/py) OR (('endoscopy'/exp OR
 endoscopy) AND [2000-2023]/py) OR (('endoscopic
 drain' OR (endoscopic AND ('drain'/exp OR
 drain))) AND [2000-2023]/py) OR (('endoscopic
 drainage'/exp OR 'endoscopic drainage' OR
 (endoscopic AND ('drainage'/exp OR drainage)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('stent'/exp OR stent)
 AND [2000-2023]/py) OR (('endoscopic stent'/exp
 OR 'endoscopic stent' OR (endoscopic AND
 ('stent'/exp OR stent))) AND [2000-2023]/py)))
 AND ('case control study'/de OR 'case study'/de
 OR 'clinical article'/de OR 'clinical study'/de
 OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR
 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative
 study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR
 'controlled study'/de OR 'diagnostic test
 accuracy study'/de OR 'double blind procedure'/de
 OR 'evidence based medicine'/de OR 'human'/de OR
 'intention to treat analysis'/de OR 'intervention
 study'/de OR 'major clinical study'/de OR

'medical record review'/de OR 'meta analysis'/de

OR 'meta analysis topic'/de OR 'multicenter

study'/de OR 'observational study'/de OR

'outcomes research'/de OR 'practice guideline'/de

OR 'prospective study'/de OR 'randomized

controlled trial'/de OR 'randomized controlled

trial topic'/de OR 'retrospective study'/de OR

'systematic review'/de OR 'systematic review

topic'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)

#69. (((('acute cholecystitis'/exp OR 'acute 5,815 17 Nov 2023

cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute

calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous

cholecystitis') AND [2000-2023]/py)) AND

((('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy) AND

[2000-2023]/py) OR (('surgery'/exp OR surgery)

AND [2000-2023]/py) OR (('surgical

intervention'/exp OR 'surgical intervention' OR

(surgical AND ('intervention'/exp OR

intervention))) AND [2000-2023]/py) OR

((('laparoscopy'/exp OR laparoscopy) AND

[2000-2023]/py) OR (('open surgery'/exp OR 'open

surgery' OR (open AND ('surgery'/exp OR

surgery))) AND [2000-2023]/py) OR

((('laparotomy'/exp OR laparotomy) AND

[2000-2023]/py) OR (('open cholecystectomy'/exp

OR 'open cholecystectomy' OR (open AND

('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy))) AND

[2000-2023]/py)) AND (((('percutaneous drainage'/exp OR 'percutaneous drainage' OR (percutaneous AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2000-2023]/py) OR (('drain'/exp OR drain) AND [2000-2023]/py) OR (('radiological drainage' OR (radiological AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2000-2023]/py) OR (('ct-guided percutaneous drainage' OR ('ct guided' AND percutaneous AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2000-2023]/py) OR (('ultrasound-guided percutaneous drainage' OR ('ultrasound guided' AND percutaneous AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2000-2023]/py) OR (('cholecystostomy'/exp OR cholecystostomy) AND [2000-2023]/py) OR (('endoscopy'/exp OR endoscopy) AND [2000-2023]/py) OR (('endoscopic drain' OR (endoscopic AND ('drain'/exp OR drain))) AND [2000-2023]/py) OR (('endoscopic drainage'/exp OR 'endoscopic drainage' OR (endoscopic AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2000-2023]/py) OR (('stent'/exp OR stent) AND [2000-2023]/py) OR (('endoscopic stent'/exp OR 'endoscopic stent' OR (endoscopic AND ('stent'/exp OR stent))) AND [2000-2023]/py))

#68. (('percutaneous drainage'/exp OR 'percutaneous drainage' OR (percutaneous AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2000-2023]/py) OR (('drain'/exp

OR drain) AND [2000-2023]/py) OR (('radiological
drainage' OR (radiological AND ('drainage'/exp OR
drainage))) AND [2000-2023]/py) OR (('ct-guided
percutaneous drainage' OR ('ct guided' AND
percutaneous AND ('drainage'/exp OR drainage)))
AND [2000-2023]/py) OR (('ultrasound-guided
percutaneous drainage' OR ('ultrasound guided'
AND percutaneous AND ('drainage'/exp OR
drainage))) AND [2000-2023]/py) OR
(('cholecystostomy'/exp OR cholecystostomy) AND
[2000-2023]/py) OR (('endoscopy'/exp OR
endoscopy) AND [2000-2023]/py) OR (('endoscopic
drain' OR (endoscopic AND ('drain'/exp OR
drain))) AND [2000-2023]/py) OR (('endoscopic
drainage'/exp OR 'endoscopic drainage' OR
(endoscopic AND ('drainage'/exp OR drainage)))
AND [2000-2023]/py) OR (('stent'/exp OR stent)
AND [2000-2023]/py) OR (('endoscopic stent'/exp
OR 'endoscopic stent' OR (endoscopic AND
(('stent'/exp OR stent))) AND [2000-2023]/py)

#67. ('endoscopic stent'/exp OR 'endoscopic stent' OR 30,920 17 Nov 2023
(endoscopic AND ('stent'/exp OR stent))) AND
[2000-2023]/py

#66. ('stent'/exp OR stent) AND [2000-2023]/py 235,331 17 Nov 2023

#65. ('endoscopic drainage'/exp OR 'endoscopic 24,560 17 Nov 2023
drainage' OR (endoscopic AND ('drainage'/exp OR
drainage))) AND [2000-2023]/py

- #64. ('endoscopic drain' OR (endoscopic AND ('drain'/exp OR drain))) AND [2000-2023]/py 6,891 17 Nov 2023
- #63. ('endoscopy'/exp OR endoscopy) AND [2000-2023]/py 752,961 17 Nov 2023
- #62. ('cholecystostomy'/exp OR cholecystostomy) AND [2000-2023]/py 2,002 17 Nov 2023
- #61. ('ultrasound-guided percutaneous drainage' OR ('ultrasound guided' AND percutaneous AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2000-2023]/py 1,541 17 Nov 2023
- #60. ('ct-guided percutaneous drainage' OR ('ct guided' AND percutaneous AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2000-2023]/py 742 17 Nov 2023
- #59. ('radiological drainage' OR (radiological AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2000-2023]/py 5,940 17 Nov 2023
- #58. ('drain'/exp OR drain) AND [2000-2023]/py 58,611 17 Nov 2023
- #57. ('percutaneous drainage'/exp OR 'percutaneous drainage' OR (percutaneous AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2000-2023]/py 23,377 17 Nov 2023
- #56. (((('acute cholecystitis'/exp OR 'acute cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous cholecystitis') AND [2000-2023]/py)) AND (((('antibiotics'/exp OR antibiotics) AND [2000-2023]/py) OR (('antibiotic therapy'/exp OR 'antibiotic therapy' OR (('antibiotic'/exp OR antibiotic) AND ('therapy'/exp OR therapy)))) AND [2000-2023]/py) OR (('observation'/exp OR observation) AND [2000-2023]/py) OR

(('conservative treatment'/exp OR 'conservative treatment' OR (conservative AND ('treatment'/exp OR treatment))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('conservative therapy'/exp OR 'conservative therapy' OR (conservative AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND [2000-2023]/py) OR (('nonoperative treatment'/exp OR 'nonoperative treatment' OR (nonoperative AND ('treatment'/exp OR treatment))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('nonoperative therapy' OR (nonoperative AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND [2000-2023]/py)) OR (('nonoperative management'/exp OR 'nonoperative management') AND [2000-2023]/py)) AND (((('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy) AND [2000-2023]/py) OR (('surgery'/exp OR surgery) AND [2000-2023]/py) OR (('surgical intervention'/exp OR 'surgical intervention' OR (surgical AND ('intervention'/exp OR intervention))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('laparoscopy'/exp OR laparoscopy) AND [2000-2023]/py) OR (('open surgery'/exp OR 'open surgery' OR (open AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('laparotomy'/exp OR laparotomy) AND [2000-2023]/py) OR (('open cholecystectomy'/exp OR 'open cholecystectomy' OR (open AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy))) AND

[2000-2023]/py))) AND ('case control study'/de OR
 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR
 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR
 'cohort analysis'/de OR 'comparative
 effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR
 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled
 study'/de OR 'cross sectional study'/de OR
 'diagnostic test accuracy study'/de OR 'double
 blind procedure'/de OR 'evidence based
 medicine'/de OR 'evidence based practice'/de OR
 'human'/de OR 'intention to treat analysis'/de OR
 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de
 OR 'methodology'/de OR 'multicenter study'/de OR
 'observational study'/de OR 'practice
 guideline'/de OR 'prospective study'/de OR
 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized
 controlled trial topic'/de OR 'retrospective
 study'/de OR 'systematic review'/de)) AND
 ('article'/it OR 'review'/it)) AND ('meta
 analysis'/de OR 'practice guideline'/de OR
 'systematic review'/de)

#55. (((('acute cholecystitis'/exp OR 'acute
 cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute
 calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous
 cholecystitis') AND [2000-2023]/py)) AND
 (((('antibiotics'/exp OR antibiotics) AND
 [2000-2023]/py) OR (('antibiotic therapy'/exp OR

'antibiotic therapy' OR (('antibiotic'/exp OR antibiotic) AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND [2000-2023]/py) OR (('observation'/exp OR observation) AND [2000-2023]/py) OR (('conservative treatment'/exp OR 'conservative treatment' OR (conservative AND ('treatment'/exp OR treatment))) AND [2000-2023]/py) OR (('conservative therapy'/exp OR 'conservative therapy' OR (conservative AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND [2000-2023]/py) OR (('nonoperative treatment'/exp OR 'nonoperative treatment' OR (nonoperative AND ('treatment'/exp OR treatment))) AND [2000-2023]/py) OR (('nonoperative therapy' OR (nonoperative AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND [2000-2023]/py)) OR (('nonoperative management'/exp OR 'nonoperative management') AND [2000-2023]/py)) AND (((('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy) AND [2000-2023]/py) OR (('surgery'/exp OR surgery) AND [2000-2023]/py) OR (('surgical intervention'/exp OR 'surgical intervention' OR (surgical AND ('intervention'/exp OR intervention))) AND [2000-2023]/py) OR (('laparoscopy'/exp OR laparoscopy) AND [2000-2023]/py) OR (('open surgery'/exp OR 'open surgery' OR (open AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2000-2023]/py) OR

((('laparotomy'/exp OR laparotomy) AND
 [2000-2023]/py) OR (('open cholecystectomy'/exp
 OR 'open cholecystectomy' OR (open AND
 ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy)))) AND
 [2000-2023]/py))) AND ('case control study'/de OR
 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR
 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR
 'cohort analysis'/de OR 'comparative
 effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR
 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled
 study'/de OR 'cross sectional study'/de OR
 'diagnostic test accuracy study'/de OR 'double
 blind procedure'/de OR 'evidence based
 medicine'/de OR 'evidence based practice'/de OR
 'human'/de OR 'intention to treat analysis'/de OR
 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de
 OR 'methodology'/de OR 'multicenter study'/de OR
 'observational study'/de OR 'practice
 guideline'/de OR 'prospective study'/de OR
 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized
 controlled trial topic'/de OR 'retrospective
 study'/de OR 'systematic review'/de)) AND
 ('article'/it OR 'review'/it)

#54. (((('acute cholecystitis'/exp OR 'acute
 cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute
 calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous
 cholecystitis') AND [2000-2023]/py)) AND

2,304 17 Nov 2023

(((('antibiotics'/exp OR antibiotics) AND
 [2000-2023]/py) OR (('antibiotic therapy'/exp OR
 'antibiotic therapy' OR (('antibiotic'/exp OR
 antibiotic) AND ('therapy'/exp OR therapy)))) AND
 [2000-2023]/py) OR (('observation'/exp OR
 observation) AND [2000-2023]/py) OR
 (('conservative treatment'/exp OR 'conservative
 treatment' OR (conservative AND ('treatment'/exp
 OR treatment)))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('conservative therapy'/exp OR 'conservative
 therapy' OR (conservative AND ('therapy'/exp OR
 therapy)))) AND [2000-2023]/py) OR (('nonoperative
 treatment'/exp OR 'nonoperative treatment' OR
 (nonoperative AND ('treatment'/exp OR
 treatment)))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('nonoperative therapy' OR (nonoperative AND
 ('therapy'/exp OR therapy)))) AND [2000-2023]/py))
 OR (('nonoperative management'/exp OR
 'nonoperative management') AND [2000-2023]/py))
 AND (((('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy)
 AND [2000-2023]/py) OR (('surgery'/exp OR
 surgery) AND [2000-2023]/py) OR (('surgical
 intervention'/exp OR 'surgical intervention' OR
 (surgical AND ('intervention'/exp OR
 intervention)))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('laparoscopy'/exp OR laparoscopy) AND
 [2000-2023]/py) OR (('open surgery'/exp OR 'open

surgery' OR (open AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2000-2023]/py) OR (('laparotomy'/exp OR laparotomy) AND [2000-2023]/py) OR (('open cholecystectomy'/exp OR 'open cholecystectomy' OR (open AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy))) AND [2000-2023]/py))) AND ('case control study'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'diagnostic test accuracy study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'evidence based medicine'/de OR 'evidence based practice'/de OR 'human'/de OR 'intention to treat analysis'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'methodology'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de)

#53. (((('acute cholecystitis'/exp OR 'acute cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous

cholecystitis') AND [2000-2023]/py)) AND
 (((('antibiotics'/exp OR antibiotics) AND
 [2000-2023]/py) OR (('antibiotic therapy'/exp OR
 'antibiotic therapy' OR (('antibiotic'/exp OR
 antibiotic) AND ('therapy'/exp OR therapy)))) AND
 [2000-2023]/py) OR (('observation'/exp OR
 observation) AND [2000-2023]/py) OR
 (('conservative treatment'/exp OR 'conservative
 treatment' OR (conservative AND ('treatment'/exp
 OR treatment)))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('conservative therapy'/exp OR 'conservative
 therapy' OR (conservative AND ('therapy'/exp OR
 therapy)))) AND [2000-2023]/py) OR (('nonoperative
 treatment'/exp OR 'nonoperative treatment' OR
 (nonoperative AND ('treatment'/exp OR
 treatment)))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('nonoperative therapy' OR (nonoperative AND
 ('therapy'/exp OR therapy)))) AND [2000-2023]/py))
 OR (('nonoperative management'/exp OR
 'nonoperative management') AND [2000-2023]/py))
 AND (((('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy)
 AND [2000-2023]/py) OR (('surgery'/exp OR
 surgery) AND [2000-2023]/py) OR (('surgical
 intervention'/exp OR 'surgical intervention' OR
 (surgical AND ('intervention'/exp OR
 intervention)))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('laparoscopy'/exp OR laparoscopy) AND

[2000-2023]/py) OR (('open surgery'/exp OR 'open surgery' OR (open AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2000-2023]/py) OR (('laparotomy'/exp OR laparotomy) AND [2000-2023]/py) OR (('open cholecystectomy'/exp OR 'open cholecystectomy' OR (open AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy))) AND [2000-2023]/py))

#52. (('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy) AND 6,303,617 17 Nov 2023

[2000-2023]/py) OR (('surgery'/exp OR surgery) AND [2000-2023]/py) OR (('surgical intervention'/exp OR 'surgical intervention' OR (surgical AND ('intervention'/exp OR intervention))) AND [2000-2023]/py) OR (('laparoscopy'/exp OR laparoscopy) AND [2000-2023]/py) OR (('open surgery'/exp OR 'open surgery' OR (open AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2000-2023]/py) OR (('laparotomy'/exp OR laparotomy) AND [2000-2023]/py) OR (('open cholecystectomy'/exp OR 'open cholecystectomy' OR (open AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy))) AND [2000-2023]/py))

#51. ('open cholecystectomy'/exp OR 'open 9,044 17 Nov 2023

cholecystectomy' OR (open AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy))) AND [2000-2023]/py

- #50. ('laparotomy'/exp OR laparotomy) AND 98,885 17 Nov 2023
[2000-2023]/py
- #49. ('open surgery'/exp OR 'open surgery' OR (open 339,696 17 Nov 2023
AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND
[2000-2023]/py
- #48. ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy) AND 185,956 17 Nov 2023
[2000-2023]/py
- #47. ('surgical intervention'/exp OR 'surgical 4,936,164 17 Nov 2023
intervention' OR (surgical AND
(('intervention'/exp OR intervention)))) AND
[2000-2023]/py
- #46. ('surgery'/exp OR surgery) AND [2000-2023]/py 6,281,533 17 Nov 2023
- #45. ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy) AND 51,492 17 Nov 2023
[2000-2023]/py
- #44. (((('antibiotics'/exp OR antibiotics) AND 2,601,765 17 Nov 2023
[2000-2023]/py) OR (('antibiotic therapy'/exp OR
'antibiotic therapy' OR (('antibiotic'/exp OR
antibiotic) AND ('therapy'/exp OR therapy)))) AND
[2000-2023]/py) OR (('observation'/exp OR
observation) AND [2000-2023]/py) OR
 (('conservative treatment'/exp OR 'conservative
treatment' OR (conservative AND ('treatment'/exp
OR treatment)))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('conservative therapy'/exp OR 'conservative
therapy' OR (conservative AND ('therapy'/exp OR
therapy)))) AND [2000-2023]/py) OR (('nonoperative
treatment'/exp OR 'nonoperative treatment' OR

(nonoperative AND ('treatment'/exp OR treatment))) AND [2000-2023]/py) OR (('nonoperative therapy' OR (nonoperative AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND [2000-2023]/py)) OR (('nonoperative management'/exp OR 'nonoperative management') AND [2000-2023]/py)

#43. ('nonoperative management'/exp OR 'nonoperative management') AND [2000-2023]/py 4,515 17 Nov 2023

#42. (('antibiotics'/exp OR antibiotics) AND [2000-2023]/py) OR (('antibiotic therapy'/exp OR 'antibiotic therapy' OR (('antibiotic'/exp OR antibiotic) AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND [2000-2023]/py) OR (('observation'/exp OR observation) AND [2000-2023]/py) OR (('conservative treatment'/exp OR 'conservative treatment' OR (conservative AND ('treatment'/exp OR treatment))) AND [2000-2023]/py) OR (('conservative therapy'/exp OR 'conservative therapy' OR (conservative AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND [2000-2023]/py) OR (('nonoperative treatment'/exp OR 'nonoperative treatment' OR (nonoperative AND ('treatment'/exp OR treatment))) AND [2000-2023]/py) OR (('nonoperative therapy' OR (nonoperative AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND [2000-2023]/py)

#41. ('nonoperative therapy' OR (nonoperative AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND [2000-2023]/py 14,388 17 Nov 2023

- #40. ('nonoperative treatment'/exp OR 'nonoperative treatment' OR (nonoperative AND ('treatment'/exp OR treatment))) AND [2000-2023]/py 655,168 17 Nov 2023
- #39. ('conservative therapy'/exp OR 'conservative therapy' OR (conservative AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND [2000-2023]/py 690,312 17 Nov 2023
- #38. ('conservative treatment'/exp OR 'conservative treatment' OR (conservative AND ('treatment'/exp OR treatment))) AND [2000-2023]/py 694,178 17 Nov 2023
- #37. ('observation'/exp OR observation) AND [2000-2023]/py 407,139 17 Nov 2023
- #36. ('antibiotic therapy'/exp OR 'antibiotic therapy' OR (('antibiotic'/exp OR antibiotic) AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND [2000-2023]/py 1,063,602 17 Nov 2023
- #35. ('antibiotics'/exp OR antibiotics) AND [2000-2023]/py 1,501,704 17 Nov 2023
- #34. (((('ultrasound'/exp OR ultrasound) AND [2000-2023]/py) OR (('abdominal ultrasound'/exp OR 'abdominal ultrasound') AND [2000-2023]/py) OR (us AND [2000-2023]/py) OR (('ultrasonography'/exp OR ultrasonography) AND [2000-2023]/py)) AND (((('abdominal computed tomography'/exp OR 'abdominal computed tomography') AND [2000-2023]/py) OR (('computed tomography'/exp OR 'computed tomography') AND [2000-2023]/py) OR (('tomography'/exp OR 'tomography') AND [2000-2023]/py) OR (('ct'/exp

OR ct) AND [2000-2023]/py) OR (('ct scan'/exp OR
 'ct scan' OR (('ct'/exp OR ct) AND scan)) AND
 [2000-2023]/py)) AND (((('magnetic resonance'/exp
 OR 'magnetic resonance' OR (magnetic AND
 ('resonance'/exp OR resonance)))) AND
 [2000-2023]/py) OR (('mri'/exp OR mri) AND
 [2000-2023]/py) OR (('cholangio-magnetic
 resonance imaging' OR ('cholangio magnetic' AND
 ('resonance'/exp OR resonance) AND ('imaging'/exp
 OR imaging)))) AND [2000-2023]/py)) AND (((('acute
 cholecystitis with common bile duct stones' OR
 (acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis)
 AND with AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND
 duct AND stones)) AND [2000-2023]/py) OR (('acute
 calculous cholecystitis with common bile duct
 stones' OR (acute AND calculous AND
 ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with
 AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND duct AND
 stones)) AND [2000-2023]/py) OR (('acute
 cholecystitis with choledocholithiasis' OR (acute
 AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND
 with AND ('choledocholithiasis'/exp OR
 choledocholithiasis)))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('acute calculous cholecystitis with
 choledocholithiasis' OR (acute AND calculous AND
 ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with
 AND ('choledocholithiasis'/exp OR

choledocholithiasis))) AND [2000-2023]/py) OR
 (('acute cholecystitis with cholangitis' OR
 (acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis)
 AND with AND ('cholangitis'/exp OR cholangitis)))
 AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous
 cholecystitis with cholangitis' OR (acute AND
 calculous AND ('cholecystitis'/exp OR
 cholecystitis) AND with AND ('cholangitis'/exp OR
 cholangitis))) AND [2000-2023]/py)) AND ((eus AND
 [2000-2023]/py) OR (('endoscopic ultrasound'/exp
 OR 'endoscopic ultrasound' OR (endoscopic AND
 ('ultrasound'/exp OR ultrasound)))) AND
 [2000-2023]/py))) AND ('clinical article'/de OR
 'cohort analysis'/de OR 'comparative
 effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR
 'controlled study'/de OR 'double blind
 procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical
 study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'observational
 study'/de OR 'practice guideline'/de OR
 'prospective study'/de OR 'randomized controlled
 trial'/de OR 'randomized controlled trial
 topic'/de OR 'retrospective study'/de OR
 'systematic review'/de)) AND ('meta analysis'/de
 OR 'meta analysis topic'/de OR 'practice
 guideline'/de OR 'systematic review'/de)

#33. (((('ultrasound'/exp OR ultrasound) AND
 [2000-2023]/py) OR (('abdominal ultrasound'/exp

97 17 Nov 2023

OR 'abdominal ultrasound') AND [2000-2023]/py) OR
(us AND [2000-2023]/py) OR
(('ultrasonography'/exp OR ultrasonography) AND
[2000-2023]/py)) AND (((('abdominal computed
tomography'/exp OR 'abdominal computed
tomography') AND [2000-2023]/py) OR (('computed
tomography'/exp OR 'computed tomography') AND
[2000-2023]/py) OR (('tomography'/exp OR
'tomography') AND [2000-2023]/py) OR (('ct'/exp
OR ct) AND [2000-2023]/py) OR (('ct scan'/exp OR
'ct scan' OR (('ct'/exp OR ct) AND scan)) AND
[2000-2023]/py)) AND (((('magnetic resonance'/exp
OR 'magnetic resonance' OR (magnetic AND
('resonance'/exp OR resonance))) AND
[2000-2023]/py) OR (('mri'/exp OR mri) AND
[2000-2023]/py) OR (('cholangio-magnetic
resonance imaging' OR ('cholangio magnetic' AND
('resonance'/exp OR resonance) AND ('imaging'/exp
OR imaging)))) AND [2000-2023]/py)) AND (((('acute
cholecystitis with common bile duct stones' OR
(acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis)
AND with AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND
duct AND stones)) AND [2000-2023]/py) OR (('acute
calculous cholecystitis with common bile duct
stones' OR (acute AND calculous AND
('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with
AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND duct AND

stones)) AND [2000-2023]/py) OR (('acute
cholecystitis with choledocholithiasis' OR (acute
AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND
with AND ('choledocholithiasis'/exp OR
choledocholithiasis))) AND [2000-2023]/py) OR
(('acute calculous cholecystitis with
choledocholithiasis' OR (acute AND calculous AND
('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with
AND ('choledocholithiasis'/exp OR
choledocholithiasis))) AND [2000-2023]/py) OR
(('acute cholecystitis with cholangitis' OR
(acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis)
AND with AND ('cholangitis'/exp OR cholangitis)))
AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous
cholecystitis with cholangitis' OR (acute AND
calculous AND ('cholecystitis'/exp OR
cholecystitis) AND with AND ('cholangitis'/exp OR
cholangitis))) AND [2000-2023]/py)) AND ((eus AND
[2000-2023]/py) OR (('endoscopic ultrasound'/exp
OR 'endoscopic ultrasound' OR (endoscopic AND
('ultrasound'/exp OR ultrasound))) AND
[2000-2023]/py))) AND ('clinical article'/de OR
'cohort analysis'/de OR 'comparative
effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR
'controlled study'/de OR 'double blind
procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical
study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'observational

study'/de OR 'practice guideline'/de OR

'prospective study'/de OR 'randomized controlled

trial'/de OR 'randomized controlled trial

topic'/de OR 'retrospective study'/de OR

'systematic review'/de)

#32. (((ultrasound'/exp OR ultrasound) AND 100 17 Nov 2023

[2000-2023]/py) OR (('abdominal ultrasound'/exp

OR 'abdominal ultrasound') AND [2000-2023]/py) OR

(us AND [2000-2023]/py) OR

((ultrasonography'/exp OR ultrasonography) AND

[2000-2023]/py)) AND (((abdominal computed

tomography'/exp OR 'abdominal computed

tomography') AND [2000-2023]/py) OR (('computed

tomography'/exp OR 'computed tomography') AND

[2000-2023]/py) OR (('tomography'/exp OR

'tomography') AND [2000-2023]/py) OR (('ct'/exp

OR ct) AND [2000-2023]/py) OR (('ct scan'/exp OR

'ct scan' OR (('ct'/exp OR ct) AND scan)) AND

[2000-2023]/py)) AND (((magnetic resonance'/exp

OR 'magnetic resonance' OR (magnetic AND

('resonance'/exp OR resonance))) AND

[2000-2023]/py) OR (('mri'/exp OR mri) AND

[2000-2023]/py) OR (('cholangio-magnetic

resonance imaging' OR ('cholangio magnetic' AND

('resonance'/exp OR resonance) AND ('imaging'/exp

OR imaging))) AND [2000-2023]/py)) AND (((acute

cholecystitis with common bile duct stones' OR

(acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis)
AND with AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND
duct AND stones)) AND [2000-2023]/py) OR (('acute
calculous cholecystitis with common bile duct
stones' OR (acute AND calculous AND
('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with
AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND duct AND
stones)) AND [2000-2023]/py) OR (('acute
cholecystitis with choledocholithiasis' OR (acute
AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND
with AND ('choledocholithiasis'/exp OR
choledocholithiasis))) AND [2000-2023]/py) OR
(('acute calculous cholecystitis with
choledocholithiasis' OR (acute AND calculous AND
('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with
AND ('choledocholithiasis'/exp OR
choledocholithiasis))) AND [2000-2023]/py) OR
(('acute cholecystitis with cholangitis' OR
(acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis)
AND with AND ('cholangitis'/exp OR cholangitis)))
AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous
cholecystitis with cholangitis' OR (acute AND
calculous AND ('cholecystitis'/exp OR
cholecystitis) AND with AND ('cholangitis'/exp OR
cholangitis))) AND [2000-2023]/py)) AND ((eus AND
[2000-2023]/py) OR (('endoscopic ultrasound'/exp
OR 'endoscopic ultrasound' OR (endoscopic AND

('ultrasound'/exp OR ultrasound))) AND
[2000-2023]/py))

#31. (eus AND [2000-2023]/py) OR (('endoscopic 68,925 17 Nov 2023

ultrasound'/exp OR 'endoscopic ultrasound' OR
(endoscopic AND ('ultrasound'/exp OR
ultrasound))) AND [2000-2023]/py)

#30. ('endoscopic ultrasound'/exp OR 'endoscopic 56,029 17 Nov 2023

ultrasound' OR (endoscopic AND ('ultrasound'/exp
OR ultrasound))) AND [2000-2023]/py

#29. eus AND [2000-2023]/py 32,518 17 Nov 2023

#28. (('acute cholecystitis with common bile duct 2,412 17 Nov 2023

stones' OR (acute AND ('cholecystitis'/exp OR
cholecystitis) AND with AND common AND
(('bile'/exp OR bile) AND duct AND stones)) AND
[2000-2023]/py) OR (('acute calculous
cholecystitis with common bile duct stones' OR
(acute AND calculous AND ('cholecystitis'/exp OR
cholecystitis) AND with AND common AND
(('bile'/exp OR bile) AND duct AND stones)) AND
[2000-2023]/py) OR (('acute cholecystitis with
choledocholithiasis' OR (acute AND
(('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with
AND ('choledocholithiasis'/exp OR
choledocholithiasis))) AND [2000-2023]/py) OR
(('acute calculous cholecystitis with
choledocholithiasis' OR (acute AND calculous AND
(('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with

AND ('choledocholithiasis'/exp OR
choledocholithiasis))) AND [2000-2023]/py) OR
(('acute cholecystitis with cholangitis' OR
(acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis)
AND with AND ('cholangitis'/exp OR cholangitis)))
AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous
cholecystitis with cholangitis' OR (acute AND
calculous AND ('cholecystitis'/exp OR
cholecystitis) AND with AND ('cholangitis'/exp OR
cholangitis))) AND [2000-2023]/py)

#27. ('acute calculous cholecystitis with cholangitis' 74 17 Nov 2023

OR (acute AND calculous AND ('cholecystitis'/exp
OR cholecystitis) AND with AND ('cholangitis'/exp
OR cholangitis))) AND [2000-2023]/py

#26. ('acute cholecystitis with cholangitis' OR (acute 1,400 17 Nov 2023

AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND
with AND ('cholangitis'/exp OR cholangitis))) AND
[2000-2023]/py

#25. ('acute calculous cholecystitis with 107 17 Nov 2023

choledocholithiasis' OR (acute AND calculous AND
(('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with
AND ('choledocholithiasis'/exp OR
choledocholithiasis))) AND [2000-2023]/py

#24. ('acute cholecystitis with choledocholithiasis' 1,291 17 Nov 2023

OR (acute AND ('cholecystitis'/exp OR
cholecystitis) AND with AND
(('choledocholithiasis'/exp OR

choledocholithiasis))) AND [2000-2023]/py

#23. ('acute calculous cholecystitis with common bile 42 17 Nov 2023

duct stones' OR (acute AND calculous AND
('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with
AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND duct AND
stones)) AND [2000-2023]/py

#22. ('acute cholecystitis with common bile duct 674 17 Nov 2023

stones' OR (acute AND ('cholecystitis'/exp OR
cholecystitis) AND with AND common AND
('bile'/exp OR bile) AND duct AND stones)) AND
[2000-2023]/py

#21. (((('acute cholecystitis'/exp OR 'acute 310 17 Nov 2023

cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute
calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous
cholecystitis') AND [2000-2023]/py)) AND
((('ultrasound'/exp OR ultrasound) AND
[2000-2023]/py) OR (('abdominal ultrasound'/exp
OR 'abdominal ultrasound') AND [2000-2023]/py) OR
(us AND [2000-2023]/py) OR
(('ultrasonography'/exp OR ultrasonography) AND
[2000-2023]/py)) AND ((('magnetic resonance'/exp
OR 'magnetic resonance' OR (magnetic AND
('resonance'/exp OR resonance))) AND
[2000-2023]/py) OR (('mri'/exp OR mri) AND
[2000-2023]/py) OR (('cholangio-magnetic
resonance imaging' OR ('cholangio magnetic' AND
('resonance'/exp OR resonance) AND ('imaging'/exp

OR imaging))) AND [2000-2023]/py))) AND ('case
 study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative
 effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR
 'controlled study'/de OR 'evidence based
 medicine'/de OR 'human'/de OR 'meta analysis'/de
 OR 'meta analysis topic'/de OR 'observational
 study'/de OR 'phase 1 clinical trial topic'/de OR
 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'practice
 guideline'/de OR 'prospective study'/de OR
 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized
 controlled trial topic'/de OR 'systematic
 review'/de OR 'systematic review topic'/de)) AND
 'article'/it

#20. (((('acute cholecystitis'/exp OR 'acute 551 17 Nov 2023
 cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute
 calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous
 cholecystitis') AND [2000-2023]/py)) AND
 (((('ultrasound'/exp OR ultrasound) AND
 [2000-2023]/py) OR (('abdominal ultrasound'/exp
 OR 'abdominal ultrasound') AND [2000-2023]/py) OR
 (us AND [2000-2023]/py) OR
 (('ultrasonography'/exp OR ultrasonography) AND
 [2000-2023]/py)) AND (((('magnetic resonance'/exp
 OR 'magnetic resonance' OR (magnetic AND
 ('resonance'/exp OR resonance))) AND
 [2000-2023]/py) OR (('mri'/exp OR mri) AND
 [2000-2023]/py) OR (('cholangio-magnetic

resonance imaging' OR ('cholangio magnetic' AND ('resonance'/exp OR resonance) AND ('imaging'/exp OR imaging))) AND [2000-2023]/py))) AND ('case study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'evidence based medicine'/de OR 'human'/de OR 'meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 1 clinical trial topic'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review topic'/de)

#19. (((('acute cholecystitis'/exp OR 'acute cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous cholecystitis') AND [2000-2023]/py)) AND

560 17 Nov 2023

((('ultrasound'/exp OR ultrasound) AND [2000-2023]/py) OR (('abdominal ultrasound'/exp OR 'abdominal ultrasound') AND [2000-2023]/py) OR (us AND [2000-2023]/py) OR (('ultrasonography'/exp OR ultrasonography) AND [2000-2023]/py)) AND (((('magnetic resonance'/exp OR 'magnetic resonance' OR (magnetic AND ('resonance'/exp OR resonance))) AND [2000-2023]/py) OR (('mri'/exp OR mri) AND

[2000-2023]/py) OR (('cholangio-magnetic
resonance imaging' OR ('cholangio magnetic' AND
(('resonance'/exp OR resonance) AND ('imaging'/exp
OR imaging)))) AND [2000-2023]/py))

#18. (('magnetic resonance'/exp OR 'magnetic
resonance' OR (magnetic AND ('resonance'/exp OR
resonance)))) AND [2000-2023]/py) OR (('mri'/exp
OR mri) AND [2000-2023]/py) OR
(('cholangio-magnetic resonance imaging' OR
(('cholangio magnetic' AND ('resonance'/exp OR
resonance) AND ('imaging'/exp OR imaging)))) AND
[2000-2023]/py)

#17. ('cholangio-magnetic resonance imaging' OR
(('cholangio magnetic' AND ('resonance'/exp OR
resonance) AND ('imaging'/exp OR imaging)))) AND
[2000-2023]/py

#16. ('mri'/exp OR mri) AND [2000-2023]/py 1,223,962 17 Nov 2023

#15. ('magnetic resonance'/exp OR 'magnetic resonance'
OR (magnetic AND ('resonance'/exp OR resonance))))
AND [2000-2023]/py 1,550,209 17 Nov 2023

#14. (('abdominal computed tomography'/exp OR
'abdominal computed tomography') AND
[2000-2023]/py) OR (('computed tomography'/exp OR
'computed tomography') AND [2000-2023]/py) OR
(('tomography'/exp OR 'tomography') AND
[2000-2023]/py) OR (('ct'/exp OR ct) AND
[2000-2023]/py) OR (('ct scan'/exp OR 'ct scan'

- OR (('ct'/exp OR ct) AND scan)) AND
[2000-2023]/py)
- #13. ('ct scan'/exp OR 'ct scan' OR (('ct'/exp OR ct) 228,672 17 Nov 2023
AND scan)) AND [2000-2023]/py
- #12. ('ct'/exp OR ct) AND [2000-2023]/py 958,145 17 Nov 2023
- #11. ('tomography'/exp OR 'tomography') AND 2,275,752 17 Nov 2023
[2000-2023]/py
- #10. ('computed tomography'/exp OR 'computed 1,309,234 17 Nov 2023
tomography') AND [2000-2023]/py
- #9. ('abdominal computed tomography'/exp OR 8,423 17 Nov 2023
'abdominal computed tomography') AND
[2000-2023]/py
- #8. (('ultrasound'/exp OR ultrasound) AND 1,976,562 17 Nov 2023
[2000-2023]/py) OR (('abdominal ultrasound'/exp
OR 'abdominal ultrasound') AND [2000-2023]/py) OR
(us AND [2000-2023]/py) OR
(('ultrasonography'/exp OR ultrasonography) AND
[2000-2023]/py)
- #7. ('ultrasonography'/exp OR ultrasonography) AND 931,809 17 Nov 2023
[2000-2023]/py
- #6. us AND [2000-2023]/py 817,520 17 Nov 2023
- #5. ('abdominal ultrasound'/exp OR 'abdominal 13,438 17 Nov 2023
ultrasound') AND [2000-2023]/py
- #4. ('ultrasound'/exp OR ultrasound) AND 577,323 17 Nov 2023
[2000-2023]/py
- #3. (('acute cholecystitis'/exp OR 'acute 10,333 17 Nov 2023
cholecystitis') AND [2000-2023]/py) OR (('acute

calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous
cholecystitis') AND [2000-2023]/py)

#2. ('acute calculous cholecystitis'/exp OR 'acute
calculous cholecystitis') AND [2000-2023]/py

#1. ('acute cholecystitis'/exp OR 'acute
cholecystitis') AND [2000-2023]/py

.....

Embase

Session Results

.....

No.	Query Results	Results	Date
#113.	#112 AND 'Article'/it	21	8 Feb 2024
#112.	#3 AND #105 AND #111	35	8 Feb 2024
#111.	#106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110	10,542	8 Feb 2024
#110.	('delayed operation' OR (delayed AND ('operation'/exp OR operation))) AND [2023-2024]/py	8,910	8 Feb 2024
#109.	('delayed surgical intervention' OR (delayed AND surgical AND ('intervention'/exp OR intervention))) AND [2023-2024]/py	660	8 Feb 2024
#108.	('delayed surgery'/exp OR 'delayed surgery' OR (delayed AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2023-2024]/py	10,427	8 Feb 2024
#107.	('delayed laparoscopy' OR (delayed AND	319	8 Feb 2024

('laparoscopy'/exp OR laparoscopy))) AND

[2023-2024]/py

#106.('delayed laparoscopic surgery' OR (delayed AND 408 8 Feb 2024

laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND

[2023-2024]/py

#105.#99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 51,638 8 Feb 2024

#104.('early operation' OR (early AND ('operation'/exp 40,437 8 Feb 2024

OR operation))) AND [2023-2024]/py

#103.('early surgical intervention' OR (early AND 3,020 8 Feb 2024

surgical AND ('intervention'/exp OR

intervention))) AND [2023-2024]/py

#102.('early surgery'/exp OR 'early surgery' OR (early 50,809 8 Feb 2024

AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND

[2023-2024]/py

#101.('early laparoscopy' OR (early AND 1,342 8 Feb 2024

('laparoscopy'/exp OR laparoscopy))) AND

[2023-2024]/py

#100.('early laparoscopic surgery' OR (early AND 1,685 8 Feb 2024

laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND

[2023-2024]/py

#99. ('early laparoscopic cholecystectomy'/exp OR 238 8 Feb 2024

'early laparoscopic cholecystectomy' OR (early

AND laparoscopic AND ('cholecystectomy'/exp OR

cholecystectomy))) AND [2023-2024]/py

#98. #97 AND 'Article'/it 221 8 Feb 2024

#97. #3 AND #90 AND #96 369 8 Feb 2024

#96. #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 464,810 8 Feb 2024

#95. ('laparotomy'/exp OR laparotomy) AND [2023-2024]/py	6,126 8 Feb 2024
#94. ('open surgery'/exp OR 'open surgery' OR (open AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2023-2024]/py	31,452 8 Feb 2024
#93. ('surgical intervention'/exp OR 'surgical intervention' OR (surgical AND (('intervention'/exp OR intervention)))) AND [2023-2024]/py	348,638 8 Feb 2024
#92. ('surgery'/exp OR surgery) AND [2023-2024]/py	462,900 8 Feb 2024
#91. ('open cholecystectomy'/exp OR 'open cholecystectomy' OR (open AND (('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy)))) AND [2023-2024]/py	698 8 Feb 2024
#90. #87 OR #88 OR #89	18,383 8 Feb 2024
#89. ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy) AND [2023-2024]/py	12,238 8 Feb 2024
#88. ('laparoscopic surgery'/exp OR 'laparoscopic surgery' OR (laparoscopic AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND [2023-2024]/py	15,454 8 Feb 2024
#87. ('laparoscopic cholecystectomy'/exp OR 'laparoscopic cholecystectomy' OR (laparoscopic AND ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy))) AND [2023-2024]/py	2,110 8 Feb 2024
#86. #85 AND 'Article'/it	8 8 Feb 2024
#85. #28 AND #81 AND #84	13 8 Feb 2024
#84. #82 OR #83	2,986 8 Feb 2024

- #83. ('endoscopic sphincterotomy'/exp OR 'endoscopic sphincterotomy' OR (endoscopic AND ('sphincterotomy'/exp OR sphincterotomy))) AND [2023-2024]/py 502 8 Feb 2024
- #82. ('endoscopic retrograde cholangiopancreatography'/exp OR 'endoscopic retrograde cholangiopancreatography' OR (endoscopic AND retrograde AND ('cholangiopancreatography'/exp OR cholangiopancreatography))) AND [2023-2024]/py 2,908 8 Feb 2024
- #81. #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 300 8 Feb 2024
- #80. ('rendezvous common bile duct exploration' OR (rendezvous AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND duct AND ('exploration'/exp OR exploration))) AND [2023-2024]/py 1 8 Feb 2024
- #79. ('transcystic common bile duct exploration' OR (transcystic AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND duct AND ('exploration'/exp OR exploration))) AND [2023-2024]/py 41 8 Feb 2024
- #78. ('choledocholithotomy'/exp OR choledocholithotomy) AND [2023-2024]/py 23 8 Feb 2024
- #77. ('biliary tract exploration' OR (biliary AND ('tract'/exp OR tract) AND ('exploration'/exp OR exploration))) AND [2023-2024]/py 72 8 Feb 2024
- #76. ('common bile duct exploration'/exp OR 'common bile duct exploration' OR (common AND ('bile'/exp OR bile) AND duct AND ('exploration'/exp OR

exploration))) AND [2023-2024]/py

#75. #74 AND 'Article'/it 325 8 Feb 2024

#74. #3 AND #65 AND #73 584 8 Feb 2024

#73. #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 464,903 8 Feb 2024

#72. ('laparotomy'/exp OR laparotomy) AND 6,126 8 Feb 2024
[2023-2024]/py

#71. ('open cholecystectomy'/exp OR 'open 698 8 Feb 2024
cholecystectomy' OR (open AND
('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy))) AND
[2023-2024]/py

#70. ('open surgery'/exp OR 'open surgery' OR (open 31,452 8 Feb 2024
AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND
[2023-2024]/py

#69. ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy) AND 12,238 8 Feb 2024
[2023-2024]/py

#68. ('surgical intervention'/exp OR 'surgical 348,638 8 Feb 2024
intervention' OR (surgical AND
('intervention'/exp OR intervention))) AND
[2023-2024]/py

#67. ('surgery'/exp OR surgery) AND [2023-2024]/py 462,900 8 Feb 2024

#66. ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy) AND 3,798 8 Feb 2024
[2023-2024]/py

#65. #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR 71,892 8 Feb 2024
#61 OR #62 OR #63 OR #64

#64. ('endoscopic stent'/exp OR 'endoscopic stent' OR 2,436 8 Feb 2024
(endoscopic AND ('stent'/exp OR stent))) AND
[2023-2024]/py

#63. ('stent'/exp OR stent) AND [2023-2024]/py	15,132 8 Feb 2024
#62. ('endoscopic drainage'/exp OR 'endoscopic drainage' OR (endoscopic AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2023-2024]/py	1,969 8 Feb 2024
#61. ('endoscopic drain' OR (endoscopic AND ('drain'/exp OR drain))) AND [2023-2024]/py	775 8 Feb 2024
#60. ('endoscopy'/exp OR endoscopy) AND [2023-2024]/py	53,837 8 Feb 2024
#59. ('cholecystostomy'/exp OR cholecystostomy) AND [2023-2024]/py	178 8 Feb 2024
#58. ('ultrasound-guided percutaneous drainage' OR ('ultrasound guided' AND percutaneous AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2023-2024]/py	174 8 Feb 2024
#57. ('ct-guided percutaneous drainage' OR ('ct guided' AND percutaneous AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2023-2024]/py	46 8 Feb 2024
#56. ('radiological drainage' OR (radiological AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2023-2024]/py	420 8 Feb 2024
#55. ('drain'/exp OR drain) AND [2023-2024]/py	6,869 8 Feb 2024
#54. ('percutaneous drainage'/exp OR 'percutaneous drainage' OR (percutaneous AND ('drainage'/exp OR drainage))) AND [2023-2024]/py	1,722 8 Feb 2024
#53. #52 AND 'Article'/it	127 8 Feb 2024
#52. #3 AND #43 AND #51	209 8 Feb 2024
#51. #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	464,903 8 Feb 2024
#50. ('open cholecystectomy'/exp OR 'open cholecystectomy') AND [2023-2024]/py	144 8 Feb 2024
#49. ('laparotomy'/exp OR laparotomy) AND [2023-2024]/py	6,126 8 Feb 2024

[2023-2024]/py

#48. ('open surgery'/exp OR 'open surgery' OR (open
AND ('surgery'/exp OR surgery))) AND

[2023-2024]/py

#47. ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy) AND 12,238 8 Feb 2024

[2023-2024]/py

#46. ('surgical intervention'/exp OR 'surgical
intervention' OR (surgical AND
(intervention'/exp OR intervention))) AND

[2023-2024]/py

#45. ('surgery'/exp OR surgery) AND [2023-2024]/py 462,900 8 Feb 2024

#44. ('cholecystectomy'/exp OR cholecystectomy) AND 3,798 8 Feb 2024

[2023-2024]/py

#43. #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR 176,958 8 Feb 2024

#42

#42. ('nonoperative management'/exp OR 'nonoperative
management' OR (nonoperative AND
(management'/exp OR management))) AND

[2023-2024]/py

#41. ('nonoperative therapy' OR (nonoperative AND
(therapy'/exp OR therapy))) AND [2023-2024]/py 1,212 8 Feb 2024

#40. ('nonoperative treatment'/exp OR 'nonoperative
treatment' OR (nonoperative AND ('treatment'/exp
OR treatment))) AND [2023-2024]/py 42,456 8 Feb 2024

#39. ('conservative therapy'/exp OR 'conservative
therapy' OR (conservative AND ('therapy'/exp OR
therapy))) AND [2023-2024]/py 44,574 8 Feb 2024

- #38. ('conservative treatment'/exp OR 'conservative treatment' OR (conservative AND ('treatment'/exp OR treatment))) AND [2023-2024]/py 44,733 8 Feb 2024
- #37. ('observation'/exp OR observation) AND [2023-2024]/py 26,285 8 Feb 2024
- #36. ('antibiotic therapy'/exp OR 'antibiotic therapy' OR (('antibiotic'/exp OR antibiotic) AND ('therapy'/exp OR therapy))) AND [2023-2024]/py 72,412 8 Feb 2024
- #35. ('antibiotics'/exp OR antibiotics) AND [2023-2024]/py 105,256 8 Feb 2024
- #34. #33 AND 'Article'/it 5 8 Feb 2024
- #33. #3 AND #8 AND #32 14 8 Feb 2024
- #32. #18 AND #31 972 8 Feb 2024
- #31. #29 OR #30 5,181 8 Feb 2024
- #30. ('endoscopic ultrasound'/exp OR 'endoscopic ultrasound' OR (endoscopic AND ('ultrasound'/exp OR ultrasound))) AND [2023-2024]/py 4,071 8 Feb 2024
- #29. eus AND [2023-2024]/py 2,613 8 Feb 2024
- #28. #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 210 8 Feb 2024
- #27. ('acute calculous cholecystitis with cholangitis' OR (acute AND calculous AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND ('cholangitis'/exp OR cholangitis))) AND [2023-2024]/py 8 8 Feb 2024
- #26. ('acute cholecystitis with cholangitis' OR (acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND ('cholangitis'/exp OR cholangitis))) AND [2023-2024]/py 132 8 Feb 2024

- #25. ('acute calculous cholecystitis with choledocholithiasis' OR (acute AND calculous AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND ('choledocholithiasis'/exp OR choledocholithiasis))) AND [2023-2024]/py 6 8 Feb 2024
- #24. ('acute cholecystitis with choledocholithiasis' OR (acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND ('choledocholithiasis'/exp OR choledocholithiasis))) AND [2023-2024]/py 111 8 Feb 2024
- #23. ('acute calculous cholecystitis with common bile duct stones' OR (acute AND calculous AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND duct AND stones)) AND [2023-2024]/py 3 8 Feb 2024
- #22. ('acute cholecystitis with common bile duct stones' OR (acute AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis) AND with AND common AND ('bile'/exp OR bile) AND duct AND stones)) AND [2023-2024]/py 45 8 Feb 2024
- #21. #20 AND 'Article'/it 163 8 Feb 2024
- #20. #3 AND #8 303 8 Feb 2024
- #19. #14 OR #18 238,370 8 Feb 2024
- #18. #15 OR #16 OR #17 119,931 8 Feb 2024
- #17. ('cholangio-magnetic resonance imaging' OR ('cholangio magnetic' AND ('resonance'/exp OR resonance) AND ('imaging'/exp OR imaging))) AND 8 Feb 2024

[2023-2024]/py

#16. ('mri'/exp OR mri) AND [2023-2024]/py 98,080 8 Feb 2024

#15. ('magnetic resonance'/exp OR 'magnetic resonance' 116,935 8 Feb 2024

OR (magnetic AND ('resonance'/exp OR resonance)))

AND [2023-2024]/py

#14. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 214,678 8 Feb 2024

#13. ('ct scan'/exp OR 'ct scan' OR (('ct'/exp OR ct) 20,848 8 Feb 2024

AND scan)) AND [2023-2024]/py

#12. ('ct'/exp OR ct) AND [2023-2024]/py 78,364 8 Feb 2024

#11. ('tomography'/exp OR tomography) AND 184,092 8 Feb 2024

[2023-2024]/py

#10. ('computed tomography'/exp OR 'computed 107,327 8 Feb 2024

tomography' OR (computed AND ('tomography'/exp OR

tomography))) AND [2023-2024]/py

#9. ('abdominal computed tomography'/exp OR 7,815 8 Feb 2024

'abdominal computed tomography' OR (abdominal AND

computed AND ('tomography'/exp OR tomography)))

AND [2023-2024]/py

#8. #4 OR #5 OR #6 OR #7 156,625 8 Feb 2024

#7. ('echography'/exp OR echography) AND 67,204 8 Feb 2024

[2023-2024]/py

#6. us AND [2023-2024]/py 66,686 8 Feb 2024

#5. ('abdominal ultrasound'/exp OR 'abdominal 5,575 8 Feb 2024

ultrasound' OR (abdominal AND ('ultrasound'/exp

OR ultrasound))) AND [2023-2024]/py

#4. ('ultrasound'/exp OR ultrasound) AND 51,950 8 Feb 2024

[2023-2024]/py

- #3. #1 OR #2870 8 Feb 2024
- #2. ('acute calculous cholecystitis'/exp OR 'acute calculous cholecystitis' OR (acute AND calculous AND ('cholecystitis'/exp OR cholecystitis))) AND [2023-2024]/py83 8 Feb 2024
- #1. ('acute cholecystitis'/exp OR 'acute cholecystitis') AND [2023-2024]/py842 8 Feb 2024

Pubmed

Database	Strategia finale effettivamente eseguita
PubMed/ MEDLI NE	((((((delayed laparoscopic surgery) OR (delayed laparoscopy)) OR (Delayed surgery)) OR (delayed surgical intervention)) OR (delayed operation)) AND ((((((early laparoscopic cholecystectomy) OR (early laparoscopy)) OR (early laparoscopic surgery)) OR (early surgery)) OR (early surgical intervention)) OR (early operation))) AND ((Acute cholecystitis) OR (Acute calculous cholecystitis))

WOS

Web of Science Search Strategy (v0.1)

Database: Web of Science Core Collection

Entitlements:

- WOS.IC: 2009 to 2014
- WOS.CCR: 2009 to 2014
- WOS.SCI: 1985 to 2023
- WOS.AHCI: 1985 to 2023
- WOS.BHCI: 2009 to 2014
- WOS.BSCI: 2009 to 2014
- WOS.ESCI: 2015 to 2023
- WOS.ISTP: 1990 to 2023
- WOS.SSCI: 1985 to 2023
- WOS.ISSHP: 1990 to 2023

Searches:

1: (ALL=(Acute cholecystitis)) OR ALL=(Acute calculous cholecystitis) Timespan: 2000-01-01 to 2023-11-17 Date Run: Fri Nov 17 2023 14:53:04 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 6454

2: (((ALL=(ultrasound)) OR ALL=(abdominal ultrasound)) OR ALL=(US)) OR ALL=(Ultrasonography)
Timespan: 2000-01-01 to 2023-11-17 Date Run: Fri Nov 17 2023 15:00:38 GMT+0100
(Ora standard dell'Europa centrale) Results: 2483671

3: (((((((ALL=(abdominal computed tomography)) OR ALL=(computed tomography)) OR ALL=(tomography)) OR ALL=(CT)) OR ALL=(CT scan)) OR ALL=(Magnetic resonance)) OR ALL=(MRI)) OR ALL=(cholangio-Magnetic resonance imaging) Date Run:

Fri Nov 17 2023 15:02:34 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 2556757

4: #3 AND #2 AND #1 Date Run: Fri Nov 17 2023 15:02:43 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 460

5: #3 AND #2 AND #1 and Article (Document Types) Date Run: Fri Nov 17 2023 15:03:14 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 374

6: #3 AND #2 AND #1 and Review Article (Document Types) Date Run: Fri Nov 17 2023 15:08:03 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 70

7: (((((((ALL=(Acute cholecystitis with common bile duct stones)) OR ALL=(Acute calculous cholecystitis with common bile duct stones)) OR ALL=(Acute calculous cholecystitis with common bile duct stones)) OR ALL=(Acute cholecystitis with choledocholithiasis)) OR ALL=(Acute calculous cholecystitis with choledocholithiasis)) OR ALL=(Acute cholecystitis with cholangitis)) OR ALL=(Acute calculous cholecystitis with cholangitis) Date Run: Fri Nov 17 2023 15:12:47 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 1082

8: (ALL=(EUS)) OR ALL=(Endoscopic Ultrasound) Date Run: Fri Nov 17 2023 15:13:36 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 32417

9: #8 OR #3 OR #2 Date Run: Fri Nov 17 2023 15:13:53 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 4852121

10: #8 OR #3 Date Run: Fri Nov 17 2023 15:15:15 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 2581648

11: #10 AND #7 AND #2 Date Run: Fri Nov 17 2023 15:15:34 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 142

12: #10 AND #7 AND #2 and Review Article (Document Types) Date Run: Fri Nov 17 2023 15:16:08 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 21

13: (((((((ALL=(Antibiotics)) OR ALL=(antibiotic therapy)) OR ALL=(observation)) OR ALL=(conservative treatment)) OR ALL=(conservative therapy)) OR ALL=(nonoperative treatment)) OR ALL=(nonoperative therapy)) OR ALL=(nonoperative management) Date Run: Fri Nov 17 2023 15:19:46 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 2213272

14: (((((((ALL=(Cholecystectomy)) OR ALL=(surgery)) OR ALL=(surgical intervention)) OR ALL=(laparoscopy)) OR ALL=(open surgery)) OR ALL=(laparotomy)) OR ALL=(open cholecystectomy) Date Run: Fri Nov 17 2023 15:21:09 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 3811463

15: #14 AND #13 AND #1 Date Run: Fri Nov 17 2023 15:21:24 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 618

16: #14 AND #13 AND #1 and Review Article or Article (Document Types)
Date Run: Fri Nov 17 2023 15:21:36 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)
Results: 603

17: #14 AND #13 AND #1 and Review Article or Article (Document Types) and Review Article (Document Types)
Date Run: Fri Nov 17 2023 15:22:12 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)
Results: 85

18: (((((((ALL=(Percutaneous drainage)) OR ALL=(drain)) OR ALL=(radiological drainage)) OR ALL=(CT-guided percutaneous drainage)) OR ALL=(Ultrasound-guided percutaneous drainage)) OR ALL=(cholecystostomy)) OR ALL=(endoscopy)) OR ALL=(endoscopic drain)) OR ALL=(endoscopic drainage)) OR ALL=(stent)) OR ALL=(endoscopic stent)
Date Run: Fri Nov 17 2023 15:25:16 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)
Results: 464635

19: ((((((ALL=(Cholecystectomy)) OR ALL=(surgery)) OR ALL=(surgical intervention)) OR ALL=(laparoscopy)) OR ALL=(open surgery)) OR ALL=(open cholecystectomy)) OR ALL=(laparotomy)
Date Run: Fri Nov 17 2023 15:26:39 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)
Results: 3811463

20: #19 AND #18 AND #1
Date Run: Fri Nov 17 2023 15:27:04 GMT+0100
(Ora standard dell'Europa centrale)
Results: 1566

21: #19 AND #18 AND #1 and Article or Review Article (Document Types)
Date Run: Fri Nov 17 2023 15:27:25 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)
Results: 1434

22: #19 AND #18 AND #1 and Article or Review Article (Document Types) and Review Article (Document Types)
Date Run: Fri Nov 17 2023 15:28:01 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)
Results: 194

23: (((ALL=(Common bile duct exploration)) OR ALL=(biliary tract exploration)) OR ALL=(choledocholithotomy)) OR ALL=(transcystic common bile duct exploration)) OR ALL=(rendezvous common bile duct exploration)
Date Run: Fri Nov 17 2023 15:30:30 GMT+0100

(Ora standard dell'Europa centrale) Results: 2057

24: (ALL=(endoscopic sphincterotomy)) OR ALL=(Endoscopic retrograde cholangiopancreatography)

Date Run: Fri Nov 17 2023 15:31:14 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)

Results: 15734

25: #24 AND #23 AND #7

Date Run: Fri Nov 17 2023 15:31:30 GMT+0100

(Ora standard dell'Europa centrale) Results: 49

26: #24 AND #23 AND #7 and Article or Review Article (Document Types)

Date Run: Fri Nov 17 2023 15:31:40 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)

Results: 49

27: #24 AND #23 AND #7 and Article or Review Article (Document Types) and Review Article (Document Types)

Date Run: Fri Nov 17 2023 15:32:01 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)

Results: 7

28: ((ALL=(Laparoscopic cholecystectomy)) OR ALL=(laparoscopic surgery)) OR ALL=(laparoscopy)

Date Run: Fri Nov 17 2023 15:33:34 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)

Results: 75508

29: (((ALL=(Open cholecystectomy)) OR ALL=(surgery)) OR ALL=(surgical intervention)) OR ALL=(open surgery)) OR ALL=(laparotomy)

Date Run: Fri Nov 17 2023 15:34:38

GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 3794788

30: #29 AND #28 AND #1 Date Run: Fri Nov 17 2023 15:34:48 GMT+0100
(Ora standard dell'Europa centrale) Results: 2611

31: #29 AND #28 AND #1 and Article or Review Article (Document Types)
Date Run: Fri Nov 17 2023 15:34:55 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)
Results: 2507

32: #29 AND #28 AND #1 and Article or Review Article (Document Types) and Review Article (Document Types)
Date Run: Fri Nov 17 2023 15:37:25 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)
Results: 243

33: (((((ALL=(early laparoscopic cholecystectomy)) OR ALL=(early laparoscopic surgery)) OR ALL=(early laparoscopy)) OR ALL=(early surgery)) OR ALL=(early surgical intervention)) OR ALL=(early operation)
Date Run: Fri Nov 17 2023 15:39:58 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)
Results: 446870

34: (((((ALL=(delayed laparoscopic surgery)) OR ALL=(delayed laparoscopic cholecystectomy)) OR ALL=(delayed laparoscopy)) OR ALL=(Delayed surgery)) OR ALL=(delayed surgical intervention)) OR ALL=(delayed operation)
Date Run: Fri Nov 17 2023 15:41:15 GMT+0100
(Ora standard dell'Europa centrale) Results: 137140

35: #34 AND #33 AND #1 Date Run: Fri Nov 17 2023 15:41:27 GMT+0100
(Ora standard dell'Europa centrale) Results: 384

36: #34 AND #33 AND #1 and Article or Review Article (Document Types)

Date Run: Fri Nov 17 2023 15:41:37 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)

Results: 363

37: #34 AND #33 AND #1 and Article or Review Article (Document Types) and Review Article (Document Types)

Date Run: Fri Nov 17 2023 15:42:13 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)

Results: 52

Web of Science Search Strategy (v0.1)

Database: Web of Science Core Collection

Entitlements:

- WOS.IC: 2009 to 2014
- WOS.CCR: 2009 to 2014
- WOS.SCI: 1985 to 2024
- WOS.AHCI: 1985 to 2024
- WOS.BHCI: 2009 to 2014
- WOS.BSCI: 2009 to 2014
- WOS.ESCI: 2015 to 2024
- WOS.ISTP: 1990 to 2024
- WOS.SSCI: 1985 to 2024
- WOS.ISSHP: 1990 to 2024

Searches:

- 1: ALL=(Acute cholecystitis) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:06:39 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 62
- 2: ALL=(Acute calculous cholecystitis) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:06:51 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 5
- 3: #2 OR #1 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:06:58 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 62
- 4: ALL=(ultrasound) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:08:08 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 4919
- 5: ALL=(abdominal ultrasound) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:08:21 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 312
- 6: ALL=(US) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:08:28 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 19167
- 7: ALL=(Ultrasonography) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:08:37 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 947
- 8: #7 OR #6 OR #5 OR #4 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:08:45 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 23943
- 9: ALL=(abdominal computed tomography) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:09:17 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 364
- 10: ALL=(computed tomography) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:09:33 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 3932
- 11: ALL=(tomography) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:09:48 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 6117
- 12: ALL=(CT) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:09:54 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 9893
- 13: ALL=(CT scan) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024

01:10:00 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 1665
14: ALL=(Magnetic resonance) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:10:13 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 5597
15: ALL=(cholangio Magnetic resonance) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:10:57 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 2
16: ALL=(MRI) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:11:04 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 4408
17: #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:11:16 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 19864
18: #17 AND #8 AND #3 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:11:27 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 6
19: ALL=(Acute cholecystitis with common bile duct stones) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:13:39 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 7
20: ALL=(Acute calculous cholecystitis with common bile duct stones) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:14:23 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 1
21: ALL=(Acute cholecystitis with choledocholithiasis) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:14:50 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 7
22: ALL=(Acute calculous cholecystitis with choledocholithiasis) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:15:15 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 1
23: ALL=(Acute cholecystitis with cholangitis) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:15:46 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 3
24: ALL=(Acute calculous cholecystitis with cholangitis) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:15:53 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 0
25: #24 OR #23 OR #22 OR #21 OR #20 OR #19 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:16:02 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 11
26: ALL=(EUS) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:16:26 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 140
27: ALL=(Endoscopic Ultrasound) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:16:36 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 245
28: #27 OR #26 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:16:42 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 298
29: #17 OR #28 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:16:49 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 20115
30: #29 AND #25 AND #8 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:17:02 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 4
31: ALL=(Antibiotics) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:18:08 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 5120
32: ALL=(antibiotic therapy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:18:21 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 1031
33: ALL=(observation) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:18:36 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 12242
34: ALL=(conservative treatment) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:18:49 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 580
35: ALL=(conservative therapy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:19:01 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 258
36: ALL=(nonoperative treatment,) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:19:13 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 110
37: ALL=(nonoperative therapy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:19:24 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 31
38: ALL=(nonoperative management) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:19:38 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 103
39: #38 OR #37 OR #36 OR #35 OR #34 OR #33 OR #32 OR #31 Timespan: 2023-11-17 to

2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:19:50 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 18005

40: ALL=(Cholecystectomy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:20:19 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 206

41: ALL=(surgery) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:20:34 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 33899

42: ALL=(surgical intervention) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:20:47 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 1897

43: ALL=(laparoscopy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:20:57 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 337

44: ALL=(open surgery) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:21:09 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 3363

45: ALL=(laparotomy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:21:16 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 319

46: ALL=(open cholecystectomy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:21:26 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 37

47: #46 OR #45 OR #44 OR #43 OR #42 OR #41 OR #40 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:21:43 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 34459

48: #47 AND #39 AND #3 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:22:05 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 5

49: ALL=(Percutaneous drainage) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:23:20 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 88

50: ALL=(drain) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:23:26 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 939

51: ALL=(radiological drainage) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:23:46 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 16

52: ALL=(CT-guided percutaneous drainage) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:24:12 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 2

53: ALL=(cholecystostomy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:24:31 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 12

54: ALL=(endoscopy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:25:01 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 1728

55: ALL=(endoscopic drain) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:25:11 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 22

56: ALL=(endoscopic drainage) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:25:25 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 130

57: ALL=(stent) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:25:34 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 829

58: ALL=(endoscopic stent) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:25:47 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 112

59: #58 OR #57 OR #56 OR #55 OR #54 OR #53 OR #52 OR #51 OR #50 OR #49 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:26:02 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 3475

60: #59 AND #47 AND #3 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:26:41 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 21

61: ALL=(Common bile duct exploration) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:27:40 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 12

62: ALL=(biliary tract exploration) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:27:56 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 4

63: ALL=(choledocholithotomy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:28:12 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 2

64: #63 OR #62 OR #61 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:28:53 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 17

65: ALL=(Endoscopic retrograde cholangiopancreatography) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:29:14 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 103

66: ALL=(endoscopic sphincterotomy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue

Feb 13 2024 01:29:23 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 23
 67: #66 OR #65 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:29:28 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 111
 68: #67 AND #64 AND #25 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:29:43 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 1
 69: ALL=(Laparoscopic cholecystectomy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:30:48 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 134
 70: ALL=(laparoscopic surgery) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:31:19 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 1110
 71: ALL=(laparoscopy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:31:28 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 337
 72: #71 OR #70 OR #69 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:31:38 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 1247
 73: ALL=(Open cholecystectomy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:31:59 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 37
 74: ALL=(surgery) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:32:06 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 33899
 75: ALL=(surgical intervention) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:32:13 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 1897
 76: ALL=(open surgery) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:32:23 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 3363
 77: ALL=(laparotomy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:32:31 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 319
 78: #77 OR #76 OR #75 OR #74 OR #73 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:32:39 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 34407
 79: #78 AND #72 AND #3 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:32:55 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 27
 80: ALL=(Early Laparoscopic cholecystectomy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:35:14 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 42
 81: ALL=(early laparoscopic surgery) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:35:31 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 417
 82: ALL=(early laparoscopy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:35:43 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 127
 83: ALL=(early surgery) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:35:50 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 12414
 84: ALL=(early surgical intervention) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:36:18 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 749
 85: ALL=(early operation) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:36:25 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 4003
 86: #85 OR #84 OR #83 OR #82 OR #81 OR #80 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:36:37 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 16091
 87: ALL=(delayed laparoscopic surgery) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:37:00 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 32
 88: ALL=(delayed laparoscopy) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:37:14 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 12
 89: ALL=(Delayed surgery) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:37:28 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 1056
 90: ALL=(delayed operation) Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:37:45 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 389
 91: #90 OR #89 OR #88 OR #87 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:37:54 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 1394
 92: #91 AND #86 AND #3 Timespan: 2023-11-17 to 2024-02-08 Date Run: Tue Feb 13 2024 01:38:15 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale) Results: 2

