

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Behandling af galdestensmerter**

Klassiske anfald af galdestensmerter er akut indsættende, og vanlig peroral behandling vil derfor ofte være insufficient. Patienterne kan udstyres med rektalt paracetamol/nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), eller sublingval NSAID, som har relativ hurtig virkning. Ved kraftigere smerter er lægebesøg med parenteral medicinsk behandling indiceret. Man bør i første omgang vælge NSAID-behandling, men ofte har patienten fået dette i forvejen, og næste behandlingsvalg er opioider. Morfin kan teoretisk forværre smerterne ved at øge tonus og spasmerne i den glatte muskulatur i bl.a. sphincter Oddi [2]. I praksis er det dog ikke noget større problem, og spasmerne kan eventuelt behandles med glycerylnitrat eller glucagon, som dog har kort virkningsvarighed. Alternativt kan man vælge at give opioidderivater, såsom buprenorphin, en partiel morfinagonist/antagonist, som ikke påvirker trykket i sphincter Oddi [2].

Korrespondance: *Asbjørn Mohr Drewes*, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, DK-9100 Ålborg. E-mail [drewes@smi.auc.dk](mailto:drewes@smi.auc.dk)

Antaget: 29. marts 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. Sekretariatet for Referenceprogrammer: Referenceprogram for behandling af patienter med galdestenssygdomme. København: Lægeforeningens forlag, 2002.
2. Horton JD, Bilhartz LE. Gallstone disease and its complications. I: Feldman M, Tschurny WO, Friedman LSet al, red. Slesinger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: W.B.Saunders, 2002: 1065-90.
3. French EB, Robb WAT. Biliary and renal colic. *BMJ* 1963;2:135-8.
4. Bochus HL. Abdominal pain. I: Berk JE, red. Gastroenterology. Philadelphia: WB Saunders, 1985:22-47.
5. Drewes AM. Visceral smerte. I: Jensen TS, Dahl BD, Arendt-Nielsen L, red. Smerter – en lærebog. København: FADL's Forlag, 2003:153-69.
6. Middelfart HV, Jensen PMF, Højgaard L et al. Ukomplerede galdesten: Hvem skal opereres? *Ugeskr Læger* 1997;159:2992-8.
7. Talley NJ. Gallstones and upper abdominal discomfort. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:182-3.
8. Cervero F. Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiol Rev* 1994;74:95-138.
9. Arendt-Nielsen L, Laursen RJ, Drewes AM. Referred pain as an indicator for neural plasticity. *Prog Brain Res.* 2000;129:343-56.
10. Giamberardino MA. Recent and forgotten aspects of visceral pain. *Eur J Pain* 1999;3:77-92.

## Epidemiologi og galdestenssygdom

Ledende overlæge Torben Jørgensen

Amtssygehuset i Glostrup, Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed

I epidemiologiske studier har man afdækket en række forhold ved galdestenssygdommen. I den populationsbaserede epidemiologi er forekomsten af og risikofaktorer i forbindelse med galdesten belyst, mens den kliniske epidemiologi har bidraget til en bedre forståelse af sygdommens forløb og behandling. I herværende artikel opsummeres status for disse studier.

**Populationsbaseret epidemiologi**

For en del år siden blev galdestenspatienten karakteriseret med de syv F'er: *fat, forty, fair, flabby, familial, flatulent, female*. Der er næppe tvivl om, at disse risikofaktorer mere blev båret frem af de fængende allitterationer end af stringent videnskabeligt arbejde. Med udviklingen af ultralydteknikken blev der i løbet af 1980'erne påbegyndt en række populationsbaserede studier, hvor dele af befolkninger blev tilfældigt udtrukket og ultralydskannet for galdesten samt undersøgt for en række risikofaktorer. Der er nu publiceret over 30 sådanne befolkningsstudier [1], og de viser, at hyppigheden af galdesten varierer betydeligt i forskellige dele af verden med den højeste

prævalens i Amerika (20-40%) efterfulgt af Europa (10-12%) og Asien og Afrika (3-5%).

Galdesten forekommer sjældent hos børn og unge (0,1% blandt 6-19-årige [1]), men forekomsten stiger med alderen og ses 1-2 gange hyppigere hos kvinder end hos mænd [1-3]. Overhyppigheden blandt kvinder skyldes langt overvejende fødsler [2, 3], hvilket kan forklares med, at galden ændres i litogen retning, og at galdeblærens kontraktionsevne nedsættes under graviditeten. Der er flere rapporter om en familiær op-hobning [2, 3], hvilket tyder på en genetisk faktor, uden at der er kommet et gennembrud i den genetiske forskning på dette område. Fedme er en risikofaktor for galdesten hos begge køn [1-3] - inklusive den abdominale fedme [4]. Studier viser en negativ korrelation mellem galdesten og både total-, lavdensitetslipoprotein (LDL)- og højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol [2, 3], men en positiv korrelation med triglycerid. Den negative korrelation med total- og LDL-kolesterol stemmer ikke overens med resultaterne af patofysiologiske studier over galdens sammensætning og lipidprofilen, og det konkluderes, at der mangler incidensstudier til nærmere belysning af disse komplekse forhold [2]. Endelig er høj fasteinsulin og type 2-diabetes positivt korreleret med galdesten [1, 3, 4].

Hvad angår livsstil er der vist en positiv korrelation mellem galdesten og rygning [2] og fysisk inaktivitet [5]. Desuden er der observeret en invers sammenhæng mellem indtagelse af

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

alkohol og galdesten [2, 6]. Inden for kostforskning er der fundet positiv sammenhæng mellem galdesten og høj indtagelse af kulhydrater og protein og lav indtagelse af fiber [6]. Hvad angår indtag af kaffe er der studier, som viser en positiv, og andre, som viser en invers korrelation med galdesten.

Ser man bort fra graviditeter, ligner risikomønsteret i høj grad det, der ses for hjerte-kar-sygdom og type 2-diabetes. Dette stemmer overens med den positive relation mellem galdesten og højt fasteinsulin og kan tyde på, at galdestensdannelse er relateret til det metaboliske syndrom. Man kan således formode, at anbefalinger om ændring i livsstil for at undgå hjerte-kar-sygdom og type 2-diabetes også vil medføre, at der dannes galdesten hos færre. Men dette er ikke forsøgt dokumenteret i interventionsstudier.

Der er en række metodemæssige problemer forbundet med studier over forekomst af og risikofaktorer for galdesten. For det første findes galdesten i to hovedformer: kolesterolsten og pigmentsten. Patogenesen er forskellig, og det er ikke muligt ved ultralydskanning at skelne mellem de to stentyper. De anførte risikofaktorer må formodes at være gældende for kolesterolsten, da disse er hyppigst forekommende i den vestlige verden, og da de fleste undersøgelser er foretaget her. Men tilstedeværelsen af pigmentsten medfører en misklassifikation, som gør risikoestimerne mindre klare. For det andet omhandler mange studier kun allerede diagnosticerede galdesten, da det er mindre arbejdskrævende at spørge en befolkning om forekomsten af galdesten end at gennemføre en ultralydskanning. De diagnosticerede sten udgør langt under halvdelen af de forekommende sten, og patienterne udgør samtidig en kraftigt selekteret gruppe [2]. I denne statusartikel medtages kun studier, hvor populationerne er ultralydskannet for galdesten. For det tredje baseres langt de fleste studier på tværsnitsundersøgelser, hvor det er svært at udtale sig om kausaliteten, idet man ikke ved, om risikofaktoren eller galdesten kom først. I incidensstudier får man den tidsmæssige relation mellem risikofaktoren og galdesten placeret, men disse studier er meget få. Galdestensepidemiologien er således fortsat på et tidligt udviklingsstadium.

### Klinisk epidemiologi

Inden for den kliniske epidemiologi har man især beskæftiget sig med symptomer og galdesten, naturhistorien for galdesten samt hyppighed og forløb af behandling for galdesten. Meget af denne litteratur er opsummeret i en dansk medicinsk teknologivurdering (MTV)-rapport om behandling af galdesten [7].

### Symptomer og galdesten

Den altovervejende indikation for galdestensbehandling er smerter. I adskillige studier – både populationsbaserede studier og kliniske serier – er det forsøgt at beskrive de symptomer, der er specifikke for galdesten. Det samlede billede tyder på, at de smerter, der er relateret til galdesten, er timelange

voldsomme smerter i øvre abdomen eventuelt med udstråling til ryggen. Men litteraturen viser samtidig, at disse smerter er sjældne og også findes hos personer uden galdesten [7]. Samtidig slås det i litteraturen fast, at forekomsten af galdesten ikke er relateret til dyspeptiske symptomer.

Behandlingsresultatet i form af symptomlindring har været belyst i en række klinisk epidemiologiske studier. Persistierende smerter varierer fra 6-41%, dog kun 3-17%, hvis de skal være lige så kraftige som eller værre end før operationen. De eneste prædiktorer for persistierende smerter synes at være dyspepsi sammen med smerter, atypiske smerter sammen med typiske smerter, langvarig smerteanamnese samt psykisk sårbarhed eller psykisk sygdom [7]. I det eneste randomiserede studie, hvor patienter blev allokeret til kolecystektomi eller afventende behandling, blev det konkluderet, at størstedelen af patienternes symptomer forsvandt uden nogen markant forskel på smerte og livskvalitet i de to grupper, og at patienterne bør informeres om, at afventende behandling er et forsvarligt valg [8]. Undersøgelsen er lille, og halvdelen af patienterne allokeret til afventende behandling blev kolecystektomeret i observationsperioden. Yderligere randomiserede studier er påkrævet.

### Naturhistorie

I kohortestudier er det fundet, at asymptomatiske galdesten medfører komplikationer i forbindelse med galdestenssygdommen med en frekvens på 0,2-0,8% om året, mens de tilsvarende tal for symptomatiske galdesten er 0,3-1,2% [7]. I et enkelt studie er det fundet, at personer med galdesten på lang sigt har en højere dødelighed end baggrundsbefolkningen har [9]. Dette skyldes ikke behandlingen eller sygdommen per se, men at galdestenssygdommen er korreleret med en række andre kroniske sygdomme som hjerte-kar-sygdom, diabetes

#### Galdestensepidemiologi

Resultaterne af befolkningsundersøgelser har peget på en række risikofaktorer, som placerer galdesten i samme risikofaktorfelt som type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom. Det må formodes, at forebyggelse af galdesten skal følge de samme retningslinjer som forebyggelse af hjerte-kar-sygdom.

Årlig får ca. 1% af patienterne med galdesten komplikationer.

Mange patienter har persistierende symptomer efter kolecystektomi, og antallet af kolecystektomier er steget kraftigt efter indførelse af laparoskopisk teknik. Afgrænsning af indikationen for kolecystektomi kræver yderligere forskning.

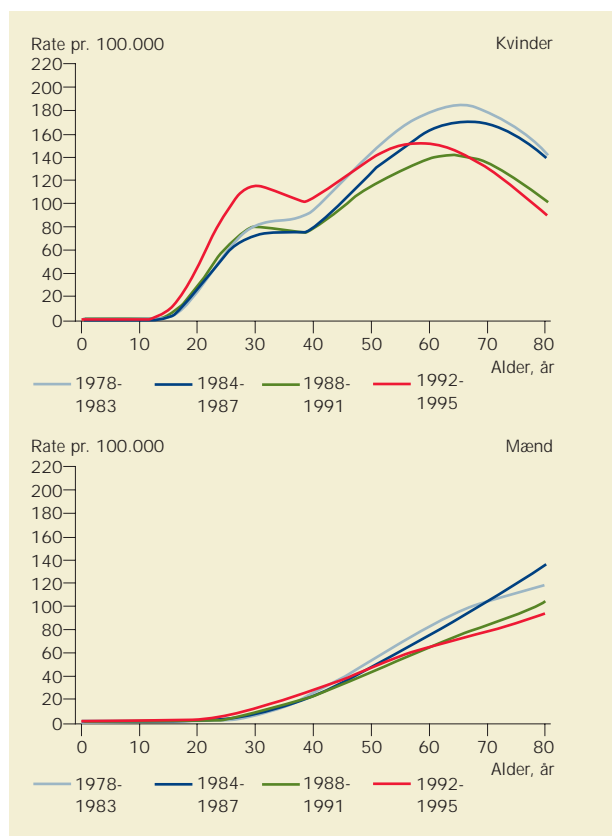
## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

og visse cancerformer, som alle er forbundet med en overdødelighed.

### Hyppighed af behandling

Kun en mindre del af galdesten giver symptomer, og på basis af ovennævnte studier over galdestens naturhistorie, er der foretaget beslutningsanalyser (både for åben og for laparoskopisk kirurgi), som viser, at kolecystektomi hos personer med asymptomatiske galdesten ikke kan anbefales, hvilket der er international enighed om [7]. Det er i flere studier vist, at kolecystektomiraten var stationær eller let faldende frem til introduktionen af laparoskopisk kolecystektomi, hvorefter der skete en kraftig stigning. I Danmark blev det samtidig vist, at stigningen ikke kunne forklares med en tilsvarende øgning i forekomsten af galdesten, som ifølge befolkningsbaserede studier havde været konstant fra 1983 til 1991 [7]. Der var således tale om ændret indikation for behandling. Samtidig skete der en øgning i de regionale variationer for behandling. Disse variationer er beskedne i Danmark (ca. en faktor 2) og kan skyldes både forskelle i forekomst af galdesten og forskelle i indikationer [7].

Den stigende forekomst af galdesten med stigende alder [1] afspejles i kolecystektomiraten, idet den stiger eksponentielt



**Figur 1.** Kolecystektomi uden indgreb på dybe galdeveje pr. 100.000 indbyggere i Danmark i perioden 1978-1995. Øverste kurve er kvinder med galdevejsdiagnose, nederste kurve er mænd med galdevejsdiagnose.

med alderen hos mænd. Hos kvinder observeres en lille top omkring 30-40-års-alderen og derefter en ny stigning (Figur 1) [7]. Den lille top skyldes muligvis, at graviditeter fremprovokerer symptomer, eller at læger er mere opmærksomme på galdesten ved mavesmerter efter en graviditet.

### Forløb af behandling

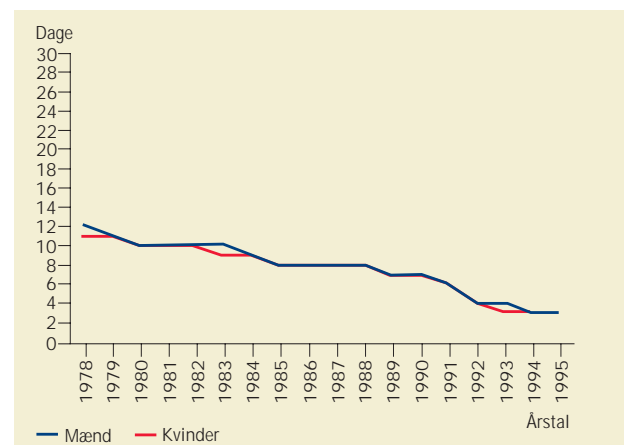
Indlæggelseslængden i forbindelse med kolecystektomi har været jævnt faldende i Danmark fra 1978 og frem til introduktionen af laparoskopisk kolecystektomi, hvorefter der kom et yderligere fald (Figur 2). Indlæggelseslængden afhænger af det kirurgiske traume, men ovenstående fald viser også, at holdningen til længden af hospitaliseringer har ændret sig [7].

Der er en signifikant højere forekomst af dyspepsi blandt tidligere kolecystektomerede patienter end blandt personer med galdesten og normal galdeblære [7]. Samtidig er der if. litteraturen en klar korrelation mellem dyspepsi og galderefluks og øget galderefluks til ventriklen efter kolecystektomi [7].

Den alvorligste komplikation i forbindelse med kolecystektomi er choledochuslæsioner. Litteraturen tyder på, at disse steg i forbindelse med introduktionen af laparoskopisk kolecystektomi, og ifølge et italiensk studie [10] er der ikke tegn på, at andelen af choledochuslæsioner er faldet igen. Der hersker dog ikke enighed om disse fund. I de randomiserede studier, hvor åben kirurgi sammenlignes med laparoskopisk kirurgi, ses der ingen signifikant forskel i komplikationer – men materialerne er små. Tredivedagesdødeligheden varierer med alder og køn, men den ændrede sig ikke i forbindelse med indførelse af laparoskopisk kirurgi [7]. Der ses ingen forskel i 30-dages-dødeligheden efter kolecystektomi på afdelinger, hvor man opererer få eller mange patienter i Danmark [7].

### Konklusion

Risikofaktorerne til galdestensdannelse er belyst til en vis



**Figur 2.** Det gennemsnitlige antal indlæggelsesdage for elektiv kolecystektomi uden indgreb på dybere galdeveje i Danmark i perioden 1978-1995.

grad. Fundene tyder på, at galdesten er relateret til det metaboliske syndrom, hvorfor det kan forventes, at de strategier, som benyttes ved forebyggelse af type 2-diabetes og hjertekar-sygdom, også vil medføre reduktion i forekomsten af galdesten. Der ligger en stor udfordring i afgrænsning af behandlingsindikationerne og sikring af det optimale forløb for galdestenspatienter.

Korrespondance: *Torben Jørgensen*, Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Amtssygehuset i Glostrup, Bygning 84/85, DK-2600 Glostrup.  
E-mail: [torjoe01@glostruphosp.kbhamt.dk](mailto:torjoe01@glostruphosp.kbhamt.dk)

Antaget: 25. april 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

#### Litteratur

1. Kratzer W, Mason RA, Kächele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. *J Clin Ultrasound* 1999;27:1-7.
2. Jørgensen T. Gallstones. *Dan Med Bull* 1990; 37:336-46.
3. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. *Hepatology* 1997;26:809-18.
4. Gonzalez Villapando C, Rivera Martinez D, Arredondo Perez B et al. High prevalence of cholelithiasis in a low income Mexican population: an ultrasonographic survey. *Arch Med Res* 1997;28:543-7.
5. Devesa F, Ferrando J, Caldenty M et al. Cholelithiasis disease and associated factors in a Spanish population. *Dig Dis Sci* 2001;46:1424-36.
6. Attili AF, Scafato E, Marchioli R et al. Diet and gallstones in Italy: The cross-sectional MICOL results. *Hepatology* 1998;27:1492-8.
7. Jørgensen T. Behandling af patienter med galdesten. København: Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi og Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering, 1999.
8. Vethrus M, Soreide O, Eide GE et al. Pain and quality of life in patients with symptomatic, non-complicated gallbladder stones: results of a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:270-6.
9. Grimaldi CH, Nelson RG, Pettitt DJ et al. Increased mortality with gallstone disease: results of a 20 year population-based survey in Pima Indians. *Ann Internal Med* 1993;118:185-90.
10. Gentileschi P, Di Paola M, Catarci M et al. Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2004;18:232-6.

## Alternativer til kolecystektomi

Professor Niels Qvist, 1. reservelæge Thomas Kjærgaard Larsen & professor Ove B. Schaffalitzky de Muckadell

Odense Universitetshospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling A og Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S

Selv om kolecystektomi ikke synes at have nogen større betydning for den gastrointestinale funktion på længere sigt, er fjernelse af en fungerende galdeblære rapporteret at kunne resultere i tendens til diare eller dysptiske gener hos nogle patienter. Hvorvidt dette kan forklares ud fra tabet af reservoirfunktion for galdeopsamling er uvist, men det kan ikke udelukkes. Endelig er kolecystektomi forbundet med en ikke ubetydelig morbiditet, endog af alvorlig karakter, såfremt der sker skade på de dybe galdegange. På den baggrund vil alternativer til kolecystektomi være interessante. Det vigtigste vil være observation eller *watchful waiting*. Andre alternativer er perkutan kolecystolitotomi, ekstrakorporal stenknusning og medicinsk opløsning af galdesten.

### Observation eller watchful waiting

Det er efterhånden velkendt, at såvel »galdestensmerter« som andre gastrointestinale symptomer ikke er konsistent relaterede til forekomst af galdeblæresten [1, 2]. Det kan derfor være vanskeligt at rådgive patienten, der har symptomgivende galdesten, med hensyn til at lade sig kolecystektomere eller ej. I et studie fra Norge blev 69 patienter randomiseret til observation eller *watchful waiting*, mens 68 patienter blev randomiseret til laparoskopisk kolecystektomi [3]. Livs-

kvalitetsundersøgelser og smertescorer viste en ensartet og signifikant forbedring i symptomscore både hos dem, der blev kolecystektomeret, og hos dem, der fortsatte på observation i løbet af en femårsobservationsperiode. I alt 51% af patienterne i observationsgruppen havde på et eller andet tidspunkt valgt at lade sig kolecystektomere. De, der valgte kolecystektomi i observationsgruppen, havde signifikant højere initial smertescorere end dem, der fortsatte på observation. Undersøgelsen viste således, at patienter med sværere smerter blev kolecystektomeret, og *watchful waiting* kan derfor nok overvejende appliceres, når det drejer sig om patienter med lette til moderate smerter. Et andet aspekt, der er afgørende for smerteoplevelsen, kan være patientens psykiske habitus og den forudgående information.

Patofysiologien bag symptomgivende galdesten er stort set ukendt. Eksperimentelle undersøgelser har dog vist, at galdestensmerterne kan udløses af galdeblæredistension. Karakteren og sværhedsgraden ved symptomgivende galdesten kunne derfor i teorien være relateret til galdeblærens funktion. Blandt 100 konsekutive patienter med symptomer på ukomplicerede galdesten, der var henvist til vurdering med henblik på kolecystektomi, blev der ved skintigrafisk undersøgelse fundet en udslukket galdeblærefunktion hos 44, nedsat galdeblærefunktion hos 25 og en normal galdeblærefunktion hos 32. Der kunne ikke påvises nogen relation mellem galdeblærefunktionen og karakteren af symptomerne [4]. Der var ingen absolut operationsindikation hos nogen af patienterne, som blev opfordret til at se tiden an. I alt 69 patienter valgte kolecystektomi. Ved etårsefterundersøgelsen var symptomerne forsvundet hos 80% af patienterne med fungerende