VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

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

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. Cholelithiasic 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. Vetrhus 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 »galdestenssmerter« 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]. Livskvalitetsundersøgelser 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 smertescore 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 galdestenssmerterne 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 udslukt 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

galdeblære og hos 86% af de patienter, der havde en ikkefungerende galdeblære. I alt 31 patienter valgte fortsat observation, og hos 38% af de patienter, der havde en fungerende galdeblære, forsvandt symptomerne, mens symptomerne forsvandt hos 60% af de patienter, der havde en ikkefungerende galdeblære. Denne forskel var ikke statistisk signifikant. Patientmaterialet er dog relativt lille. Et andet vigtigt aspekt ved observation er risikoen for udviklingen af akutte biliære komplikationer, der i en periode på seks år er angivet til 3,1% pr. år [5], således at alderen kan spille ind ved beslutningen om at vælge mellem primær kolecystektomi eller observation ved symptomgivende galdesten. Muligvis aftager risikoen dog med tiden.

Kolecystolitotomi

Perkutan kolecystolitotomi enten endoskopisk eller åbent er relativt effektiv til at fjerne galdesten med, men på grund af den høje risiko for stenrecidiv har metoden kun en stærkt begrænset rolle i behandlingen af eksempelvis højrisikopatienter, hvor operationen kan foregå i lokalanæstesi [6]. Metoden bør primært reserveres til patienter med ledsagende kolecystitis. Den kumulative risiko for stenrecidiv er afhængig af galdeblærefunktionen, men kan begrænses ved adjuverende galdesyrebehandling. I de meget sjældne tilfælde, hvor galdesten er resultatet af metaboliske forstyrrelser, er kolecystolitotomi velindikeret samtidig med behandlingen af den metaboliske sygdom.

Kolecystolitotripsi

Det umiddelbart tiltalende ved ekstrakorporal stenknusning (ESWL) er, at metoden er ikkeinvasiv, og at man bevarer en normal galdeblærefunktion, der dog også er en forudsætning for at anvende metoden. Der tilstræbes fragmentering af galdestenene til en diameter på <4 mm for at tillade fri passage til tarmen. Stenpassagen er ofte smertefuld for patienterne. Således må op til 60-70% af patienterne behandles med stærkere analgetika [7]. Intensiveret stenknusning til mindre fragmenter end de anbefalede 4 mm kan mindske patientens ubehag i forbindelse med stenafgang. Succesfuld fragmentation opnås hos ca. 80%, og kun totredjedele af patienterne bliver stenfri inden for de første 12 måneder. Alvorlige komplikationer som indkiling af sten i infundibulum og galdestenspankreatitis forekommer hos 2-3% af patienterne, og akut kolecytektomi vil være nødvendig hos ca. 2%. Behandlingsresultaterne er afhængige af antallet af konkrementer og er dårlige ved sten >3 cm i diameter hos patienter med fungerende galdeblære.

Patienter, der var stenfri flere år efter ESWL, havde færre dyspeptiske klager end patienter, der havde fået foretaget kolecystektomi. Undersøgelsen var ikke randomiseret og kan være resultatet af selektionsbias [8]. Det største problem med ESWL er stor recidivtilbøjelighed. Risikoen for recidiv efter ti års opfølgning er beregnet til ca. 60%, og en stor del af disse patienter får senere foretaget kolecystektomi. Risikoen for stenrecidiv er størst hos de overvægtige. Adjuverende galdesyrebehandling har ingen positiv indflydelse på behandlingseffekten ved ESWL [9]. Langtidsresultaterne og de umiddelbare komplikationer taget i betragtning har ESWL ingen plads som alternativ til kolecystektomi undtaget i helt specielle tilfælde med solitært konkrement < 3 cm hos patient med fungerende galdeblære.

Invasiv laserlitotripsi enten transhepatisk eller endoskopisk transcystisk er beskrevet, men har næppe nogen plads i behandlingen af ukompliceret galdestenssygdom.

Medicinsk behandling

Oral galdesyrebehandling er det centrale i den medicinske behandling af galdeblæresten og foregår primært med deoxycholsyre og chenodeoxycholsyre. Behandlingen er mest effektiv hos patienter med kolesterolholdige sten med en diameter på < 5 mm, en persisterende, åben ductus cysticus og en fungerende galdeblære. Denne type af galdestenspatienter udgør imidlertid <3% af galdestenspatienterne. Hos denne patientgruppe er der 90%'s sandsynlighed for komplet stenopløsning efter et års behandling med ursodeoxycholsyre (UDCA). Udstrækkes behandlingstilbuddet til patienter med sten på op til 10 mm falder sandsynligheden for komplet stenopløsning til ca. 60%. Computertomografi med attenuationsbestemmelse på galdestenene kan give et fingerpeg om chancerne for behandlingsrespons. Langtidsbehandling med UDCA gennem 18 år hos patienter med ukomplicerede galdesten reducerede risikoen for udviklingen af galdestenssmerter og akut kolecystitis, men effekten var dog uafhængig af opløsningen af galdesten [10]. En anden og mere invasiv procedure er perkutan intracystisk instillation af metyl-tert-butyl-æter, der har været anbefalet til patienter med kolesterolsten.

Sphincterotomia sphincter Oddi

Profylaktisk endoskopisk sfinkterotomi reducerer tilsyneladende ikke symptombyrden hos patienter med galdeblæresten mistænkt for sten i ductus choledochus, men med normale forhold ved kolangiogramundersøgelsen.

Konklusion

Ved ukompliceret galdestenssygdom er det vigtigste alternativ til kolecystektomi observation. Hos en stor del af patienterne sker der en betydelig symptombedring, og risikoen for udviklingen af komplikationer er relativt lille. Hos patienter med forventet lang levetid kan den kumulerede risiko dog blive betydelig, hvilket må indgå i overvejelserne. Stenknusning og medicinsk behandling har kun en meget lille plads i behandlingen og kun på helt specielle indikationer. Resultaterne af disse behandlingsmetoder er relativt dårlige og forbundet med stor recidivtilbøjelighed.

Korrespondance: *Niels Qvist*, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: famqvist@dadlnet.dk

Antaget: 20. marts 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Berger MY, Olde Hartman TC, van der Velden JJ et al. Is biliary pain exclusively related to gallbladder stones? Br J Gen Pract 2004;54:574-9.
2. Jørgensen T. Abdominal symptoms and gallstone disease: an epidemiological investigation. Hepatology 1989;9:856-60.
3. Vetrhus M, Soreide O, Eide GE et al. Pain and quality of life in patients with symptomatic, non-complicated gallbladder stones. Scand J Gastroenterol 2004;39:270-6.
4. Larsen TK, Qvist N. The influence of gallbladder function on symptomatology and the outcome of cholecystectomy or expectancy in gallstone patients. Abstract. European Symposium on Neurogastroenterology and Motility. Cambridge. September 16-18, 2004. Neurogastroenterol Motil 2004; 16:847.
5. Persson GE. Expectant management of patients with gallbladder stones diagnosed at planned investigation. Scand J Gastroenterol 1996;31:191-9.
6. Pereira SP, Ellul JP, Keightly A et al.. Percutaneous cholecystolithotomy. Risks, benefits and long-term outcome. Scand J Gastroenterol 1995;30: 484-8.
7. Schreiber F, Steindorfer P, Pristautz H et al. Complications and surgical interventions during 4 years of bliliary extracorporeal shochwave lithotripsy. Hepatogastroenterology 1996;43:1124-8.
8. Carrilho-Ribeiro L, Serra D, Pinto-Correia A et al. Quality of life after cholecystectomy and after successful lithotripsy for gallbladder stones. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:741-4.
9. Den østdanske galdestensgruppe. Galdesyrebehandling vs. placebo før og efter ekstrakorporal chokbølgebehandling af galdesten. Ugeskr Læger 1998;160:3408-12.
10. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones. Hepatology 1999;30:6-13.

Billeddiagnostik ved galdesten – hvor er vi på vej hen?

1. reservelæge Alan Patrick Ainsworth,
overlæge Eva M. Fallentin &
overlæge Peter Sand Myschetzky

Odense Universitetshopital, Kirurgisk Afdeling A,
Amtssygehuset i Glostrup, Radiologisk Afdeling, og
Amtssygehuset i Gentofte, Røntgen- og ultralydafdelingen

Galdesten kan findes i galdeblæren og/eller i de dybe galdeveje. I denne statusartikel beskrives de billeddannende undersøgelser, der anvendes til diagnostik af galdestenssygdom, og vi giver et bud på, hvorledes fremtiden vil tegne sig. Artiklen omhandler dog ikke de intraoperative metoder, som beskrives i en særskilt artikel.

Galdeblæresten

Transabdominal ultralydskanning (UL) er uden tvivl den primære billeddiagnostiske undersøgelse hos en patient, hos hvem der er mistanke om galdeblæresten [1]. Det er vanskeligt at forestille sig fremtidige undersøgelsesmetoder, der kan erstatte UL ved denne indikation, idet UL er en hurtig, billig, patientvenlig og let tilgængelig undersøgelse, der samtidig har en sensitivitet og specificitet for galdeblæresten på tæt ved 100% [1].

Hvad så med patienter, hvis symptomatologi taler for galdeblæresten, men hvor UL (eventuelt gentagne gange) er negativ? Her kan såvel endoskopisk ultralydskanning (EUS) som magnetisk resonans-kolangiopankreatikografi (MRCP) anvendes i nogle tilfælde, idet forfatternes personlige erfaring er, at begge undersøgelsesmodaliteter af og til afslører galdeblæresten, som ikke er set ved UL. I litteraturen findes der enkelte studier, hvori værdien af MRCP og EUS hos patienter mistænkt for galdeblæresten er undersøgt. MRCP blev sammenlignet med UL i et studie med 80 patienter, hos hvem der var mistanke om galdeblæresten [2]. Her fandt man, at der ved MRCP kunne påvises sten hos 43 ud af 44 patienter, hvor UL havde vist sten, men problemet i designet af dette studie var, at UL blev anset for at være referenceundersøgelsen, hvorfor den reelle sensitivitet af MRCP forblev ukendt. I et dansk studie undersøgte man værdien af at udføre EUS hos patienter med »galdestenssmerter«, hvor UL havde vist negative resultater [3]. Ved EUS kunne man påvste sten i galdeblæren hos 18 ud af de 35 patienter, der indgik i undersøgelsen, og fundet blev bekræftet hos 15 ud af 17 patienter, der efterfølgende blev kolecystektomeret. Der har herudover været enkelte studier, hvor EUS har været anvendt hos patienter med ideopatisk akut pankreatitis, dvs. hvor alkohol og metaboliske sygdom har været udelukket som genese, og UL har

- Til diagnostik af galdeblæresten anbefales ultralydskanning.
- Patienter, hos hvem der er mistanke om sten i de dybe galdeveje, bør undersøges med magnetisk resonanskolangiopankreatografi (MRCP)/endoskopisk ultralydskanning (EUS), idet patienter med høj sandsynlighed for sten dog kan henvises til endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP).
- Computertomografi (CT) har en meget lille plads i diagnostikken af galdestenssygdom.