

Begrænset evidens for bedste behandling af ukompliceret galdestenssygdom

Martin Rasmussen¹, Svend Schulze² & Thue Bisgaard²

STATUSARTIKEL

1) Kirurgisk Afdeling,
Køge Sygehus
2) Gastroenheden,
Kirurgisk Sektion,
Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2016;178:V08150693

Galdeblæresten (galdesten) (**Figur 1**) er hyppigt forekommende, oftest asymptomatiske og giver kun sjældent årsag til komplikationer [1- 4]. Det er uklart, hvorfor der i Danmark foretages et stigende antal kolecystektomier (i 2002 ca. 3.000 operationer [5, 6], i 2014 ca. 6.000 operationer if. Landspatientregistret). Symptomatisk ukompliceret galdestenssygdom defineres i det følgende som galdestenssygdom.

Symptomerne ved galdestenssygdom er varierende, og der er derfor talrige differentialdiagnoser til tilstanden [1-3]. Det klassiske galdestensanfald beskrives som pludseligt opståede smerter i højre øvre abdominalkvadrant. Smerterne varer i flere timer, og intensiteten er stigende med udstråling til højre scapula. Der forekommer eventuelt kvalme og opkastning [3, 7]. Risikoen for recidiverende galdestensanfald eller komplikationer i forbindelse med galdesten skønnes at være hhv. 20-30% [8-10] og 1-2% [4, 6, 11].

Guldstandard til behandling af galdestenssygdom er laparoskopisk kolecystektomi [5, 12]. I Danmark er indikationen »socialt invaliderende smerter« [5], og den er subjektiv. Indikationen for kolecystektomi er den samme i både Sverige og Norge. Konservativ behandling af galdestenssygdom er et muligt alternativ til kolecystektomi, afhængigt af galdestenssygdommens karakter [13, 14].

Formålet med denne artikel er at beskrive risikoen for galdestensmerter og eventuelle komplikationer ved

tilfældigt fund af galdesten. Der redegøres for evidensen for kolecystektomi over for konservativ behandling.

Særlige forhold, som galdestenssygdom hos f.eks. børn og bariatriske patienter samt behandling af kompliceret galdestenssygdom falder uden for rammerne af denne artikel.

EPIDEMIOLOGI

Prævalensen af galdesten hos voksne i Danmark er 19% og således 50 gange højere end incidensen af udførte kolecystektomier [6, 15]. Risikoen for dannelse af galdesten er højere i de nordiske lande end i de øvrige europæiske lande [2, 6, 11, 16]. Høj alder er den vigtigste risikofaktor for udvikling af galdesten [2, 3].

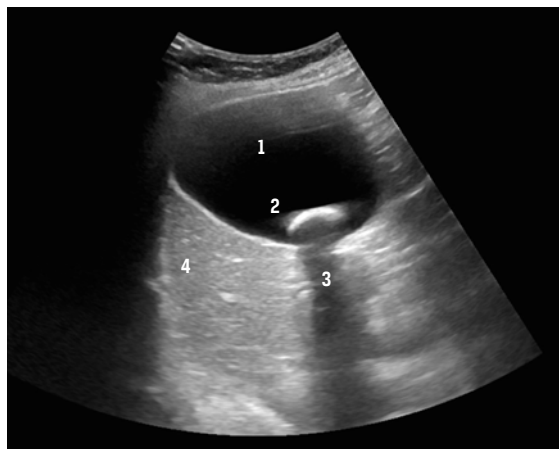
Risiko for symptomer og komplikationer i forbindelse med galdesten

Galdesten er næsten altid asymptomatiske [1-3, 11]. Hos patienter med galdesten kendes den kumulative risiko for mindst ét galdestensanfald fra ung til gammel ikke [4]. Enkelte studier tyder på, at store galdesten (> 1,5 cm) giver flere smerteanfald end små sten, om end evidensen er tvivlsom. Antal galdesten og demografiske patientkarakteristika har ikke kunnet relateres til risikoen for galdestensanfald [1-3, 8]. Store kohortestudier har vist, at 23% af personer med tilfældigt diagnosticeret galdesten vil opleve mindst ét galdestensanfald i løbet af en tiårig periode [2, 6, 11, 17]. Risikoen for mere end ét galdestensanfald er rapporteret til at være 2-61% [8-10, 16, 18-20], men litteraturen er heterogen og præget af svingende kvalitet. I et retrospektivt studie fulgte *Rutledge et al* [10] 88 patienter i en medianperiode på fire måneder efter et førstegangsgaldestensanfald. I ventetiden til operation blev 23% genindlagt med fornyet galdestenslignende anfald. De præoperative symptomer var ikke beskrevet i detaljer. *Salman et al* [9] randomiserede 75 patienter til akut eller elektiv kolecystektomi for symptomatisk ukompliceret galdestenssygdom. Patienterne blev fulgt i en medianperiode på fire måneder, og 35% blev genindlagt med muligt galdestensanfald i ventetiden til operation. Heller ikke i dette studie var de præoperative symptomer nøjere karakteriseret.

Op til halvdelen af patienterne med komplikationer får dem uden at have forudgående galdestenssygdom [21]. I ældre veludførte kohortestudier har man fun-

FIGUR 1

Ultralydbillede.
1. Galdeblære.
2. Galdesten. 3. Slagskygge fra galdesten.
4. Leverparenkym.



det, at risikoen for udvikling af komplikationer i forbindelse med galdesten hos patienter med tilfældigt diagnosticeret galdesten og kendt galdesten var henholdsvis 1% og 2% [4, 6, 11]. I et prospektiv studie af *Halldestam et al* blev 123 patienter med galdesten fulgt for udvikling af komplikationer [22]. Alder ved inklusionstidspunktet var den eneste risikofaktor, som man fandt, idet risikoen for komplikationer var størst hos yngre patienter.

KOLECYSTEKTOMI ELLER WATCHFUL WAITING

Som ovenfor nævnt er laparoskopisk kolecystektomi guldstandard til behandling af symptomatisk galdestenssygdom. Effekten af kolecystektomi per se er belyst i ét prospektivt ukontrolleret studie [23]. Her fandt *Lamberts et al* en patientrapporteret tilfredshed på 90% fem år efter kolecystektomi for symptomatisk ukompliceret galdestenssygdom i et studie med 126 inkluderede patienter. I alt 40% havde ved retrospektiv gennemgang symptomer, der lignede symptomerne før operationen, om end disse ikke var nøjere beskrevet.

Ved konservativ behandling af galdestenssygdom forstås behandling med peroral ursodeoxycholsyre, ultrasonisk stenknusning eller afventning, såkaldt *watchful waiting* [24]. De to første behandlinger anvendes kun i særlige tilfælde, hvor kolecystektomi er kontraindiceret [5, 24]. Konservativ behandling i et *watchful waiting*-regi er kontroversiel. Traditionelt reserveres *watchful waiting* til patienter, der ikke ønsker operation, eller hvor der er kontraindikation for operation.

I det eneste randomiserede studie med *watchful waiting* vs. kolecystektomi blev 68 patienter randomiseret til laparoskopisk kolecystektomi og 69 patienter til *watchful waiting* [25]. Patienterne blev fulgt i 14 år. Resultater fra samme studie har været publiceret flere gange [13, 16]. Efter fem år var der signifikant bedring af smerter og livskvalitet i begge grupper uden forskel imellem dem. Der var ikke signifikant forskel mellem de to behandlingsgrupper mht. smerter eller komplikationer. Halvdelen af patienterne i *watchful waiting*-gruppen blev i løbet af opfølgingsperioden alligevel kolecystektomeret. Årsagen til behandlingsskiftet blev ikke rapporteret. I et nyligt publiceret systematisk review om *watchful waiting* vs. kolecystektomi [14] med 201 patienter inkluderede man det omtalte studie af *Schmidt et al* [16] og yderligere ét randomiseret studie [26], hvor 64 patienter med akut kolecystitis blev randomiseret til kolecystektomi eller *watchful waiting* [26]. Her konkluderede man, at *watchful waiting* var omkostningseffektiv sammenlignet med kolecystektomi, ligesom man konkluderede, at halvdelen af patienterne kunne undvære kolecystektomi.

DISKUSSION

Den kirurgiske litteratur inden for dette område er

FAKTABOKS

- ▶ Ca. 20% af personerne med galdesten vil opleve mindst et galdestensanfald i løbet af en tiårig periode.
- ▶ Risikoen for at få mere end ét smerteanfald ved galdestenssygdom skønnes at være 20-30%.
- ▶ Risikoen for at få komplikationer i forbindelse med galdestenssygdom er 1-2%.
- ▶ Der er relativt svag evidens for kolecystektomi til alle patienter med galdestenssygdom frem for konservativ behandling af galdestenssygdom.
- ▶ Det vides ikke, hvem der ved galdestenssygdom har gavn af kolecystektomi, og hvem der ikke har.

sparsom, heterogen og oftest af svingende kvalitet. De vigtigste fund ved denne litteraturgennemgang er, at risikoen for at få mere end ét smerteanfald ved symptomatisk, galdeblærestenssygdom er 20-30%, og risikoen for at få komplikationer i forbindelse med galdesten er 1-2%. Denne risiko må formodes at afhænge af alder ved diagnostetidspunktet for galdestenssygdom. Evidensen for kolecystektomi til alle patienter med galdestenssygdom eller for, at udvalgte patienter i stedet bør tilbydes konservativ behandling i *watchful waiting*-regi, er svag.

Elektiv laparoskopisk kolecystektomi er et minimalt invasivt operativt indgreb, som er forbundet med kun 2-4 dages rekonvalescens, oftest få smerter og lav morbiditet [27, 28], om end alvorlige komplikationer med læsioner på de dybe galdeveje kan forekomme (0,4-0,5%) [29]. Disse sjældne alvorlige komplikationer har dog meget store konsekvenser for patienterne. Spørgsmålet er, om kolecystektomi hos nogle patienter med galdestenssygdom er en overbehandling. Omvendt vil der være risiko for yderligere galdestensanfald og yderst sjældent komplikationer [4, 14, 25] ved konservativ behandling med *watchful waiting*. Det er uafklaret, om patienter med betydelig komorbiditet fortrinvis bør behandles konservativt uden operation. Data fra den danske galdedatabase viser, at ældre patienter (> 80 år) har større risiko for komplikationer og længere postoperative forløb end yngre patienter efter kolecystektomi [30]. Dette kan skyldes alder i sig selv, men også en højere grad af komorbiditet blandt disse patienter. Operation i denne gruppe udføres dog oftest pga. akut kolecystitis og sjældnere ved ukompliceret galdestenssygdom.

KONKLUSION

Indikationen for kolecystektomi ved galdestenssygdom er ikke entydig. Konservativ behandling i *watchful waiting*-regi kan formentlig vælges som et alternativ til kolecystektomi, afhængigt af karakteren og sværhedsgraden af symptomer, operationsrisici og præoperativ

morbiditet. Med basis i litteraturen er en endelig konklusion vedrørende valg af kolecystektomi eller *watchful waiting* ikke mulig. Kun yderligere prospektive og randomiserede studier med veldefinerede postoperative resultater og flere års opfølgning vil kunne afklare valg af behandling. I disse undersøgelser må man fokusere på symptomer, komplikationer, cost-benefit, effektivitet og overkrydsningsrate før og efter behandling.

SUMMARY

Martin Rasmussen, Svend Schulze & Thue Bisgaard:

Limited evidence for best treatment of uncomplicated gallbladder stones

Ugeskr Læger 2016;178:Vo8150693

Gallbladder stones will rarely lead to colic pain attacks and even more seldom to complications. A conservative watchful waiting strategy may be an alternative to cholecystectomy for uncomplicated symptomatic gallbladder stone disease. Evidence for whether the optimal treatment should be cholecystectomy or watchful waiting is weak. This narrative-condensed review critically analyses current evidence with special focus on epidemiological risk factors of developing symptoms or complications related to gallbladder stones. The evidence for treatment is discussed.

KORRESPONDANCE: Martin Rasmussen. E-mail: mfrimand@gmail.com

ANTAGET: 23. november 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 11. januar 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk.

LITTERATUR

- Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg* 1993;165:399-404.
- Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:981-96.
- Portincasa P, Moschetta A, Petruzzelli M et al. Symptoms and diagnosis of gallbladder stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1017-29.
- Eriksen JR, Boel T, Schulze S. Hvad sker der hos personer med galdeblæresten, hvis de ikke får foretaget kolecystektomi? *Ugeskr Læger* 2007;169:3649-52.
- Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for behandling af patienter med galdestenssygdomme, 2006. <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2006/PLAN/Sfr/Galdesten/Galdestenssygdomme.pdf> (1. maj 2015).
- Jørgensen T. Epidemiologi og galdestenssygdom. *Ugeskr Læger* 2005;167:2610-3.
- Portincasa P, Moschetta A, Petruzzelli M et al. Symptoms and diagnosis of gallbladder stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1017-29.
- Festi D, Reggiani ML, Attili AF et al. Natural history of gallstone disease: expectant management of active treatment? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:719-24.
- Salman B, Yüksel O, İrkörücü O et al. Urgent laparoscopic cholecystectomy is the best management for biliary cholic. *Dig Surg* 2005;22:95-9.
- Rutledge D, Jones D, Rege R. Consequences of delay in surgical treatment of biliary disease. *Am J Surg* 2000;180:466-9.
- Attili AF, De Santis A, Capri R et al. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. *Hepatology* 1995;21:655-60.
- Baron TH, Grimm IS, Swanstrom LL. Interventional approaches to gallbladder disease. *N Engl J Med* 2015;;373:357-65.
- Vettrhus 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.
- Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M et al. Systematic review of the clinical and cost effectiveness of cholecystectomy versus observation/conservative management for uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis. *Sure Endosc* 2015;29:637-47.
- Harboe KM, Bardram L. The quality of cholecystectomy in Denmark: outcome and risk factors for 20,307 patients from the national database. *Surg Endosc* 2011;5:1630-41.
- Schmidt M, Søndenaa K, Vettrhus M et al. A randomized controlled study of uncomplicated gallstone disease with a 14-year follow-up showed that operation was the preferred treatment. *Dig Surg* 2011; 28:270-6.
- Jørgensen T. Prevalence of gallstones in a Danish population. *Am J Epidem* 1987;126:912-21.
- Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989;42:127-36.
- McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF et al. The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg* 1985;202:59-63.
- Anwar HA, Ahmed QA, Bradpiece HA. Removing symptomatic gallstones at their first emergency presentation. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90:394-7.
- Besselink MG, Venneman NG, Go PM et al. Is complicated gallstones disease preceded by biliary colic? *J Gastrointest Surg* 2009;13:312-7.
- Halldestam I, Enell EL, Kullman E et al. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *Br J Surg* 2004;91:734-8.
- Vettrhus 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.
- Qvist N, Schaffalitzky de Muckadell OB. Alternativer til kolecystektomi. *Ugeskr Læger* 2005;167:2613-5.
- Vettrhus M, Soreide O, Solhaug JH et al. Symptomatic, non-complicated gallbladder stone disease. Operation or observation *Scand J Gastroenterol* 2002;37:834-9.
- Vettrhus M, Soreide O, Nesvik I et al. Acute cholecystitis: delayed surgery or observation. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:985-90.
- Bisgaard T. Sygemelding og rekonvalescens efter laparoskopisk kolecystektomi? *Ugeskr Læger* 2005;167:2627-9.
- Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H et al. Recovery after uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Surgery* 2002;132:817-25.
- A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. The Southern Surgeons Club. *N Engl J Med* 1991;324:1073-8.
- Nielsen LB, Harboe KM, Bardram L. Cholecystectomy for the elderly: no hesitation for otherwise healthy patients. *Surg Endosc* 2014;28: 171-7.