

EVERT LAMFERS

Ziekten van de galblaas en de galwegen

Galsteenproblemen nemen het leeuwedeel van de ziekten van de galblaas en de galwegen voor hun rekening. De aandoening is een volksziekte, doch verloopt in de helft van de gevallen asymptomatisch. Echografie is het onderzoek bij uitstek om ziekten van de galblaas en de galwegen op het spoor te komen, met name het bestaan van cholecystolithiasis. Ontsteking van de galblaaswand is een klinische diagnose, waarbij echografie alleen als hulpmiddel fungeert. Beeldvorming van de ductus choledochus dient te geschieden met behulp van een ERCP of PTC. Asymptomatische cholelithiasis behoeft geen behandeling; cholecystitis noopt tot cholecystectomy à chaud. Bij de behandeling van de choledocholithiasis en acute cholangitis speelt de ERCP met mogelijkheid tot papillotomie en drainage van galstenen een belangrijke rol.

Inleiding

De galblaas, dorsocaudaal van de lever gelegen, is via een buizenstelsel verbonden met de lever en de twaalfvingerige darm. De door de lever geproduceerde gal wordt erin opgeslagen en ingedikt door middel van resorptie van keukenzout, bicarbonaat en water; door dat proces wordt de concentratie van galzuren, bilirubine en cholesterol in de gal tienvoudig verhoogd.

De opslag van de levergal in de galblaas wordt gereguleerd door de sfincter van Oddi, die de ductus choledochus omsluit op de plaats waar deze uitmondt in het duodenum. Door contractie van deze sfincter vloeit de levergal in de galblaas; bij relaxatie van de sfincter met gelijktijdige contractie van de galblaas wordt de ingedikte gal in het duodenum gedreven.

Het leeuwedeel van de ziekten van de galblaas en galwegen wordt veroorzaakt door stase van gal met aantasting van de galblaaswand; in de meeste gevallen is

dit een gevolg van stenen. Dit leidt tot de volgende aandoeningen:

- cholecystolithiasis;
- acute cholecystitis;
- chronische cholecystitis;
- choledocholithiasis en acute cholangitis.

Andere aandoeningen van de galblaas, zoals poliepvorming, stricturen, cholesterose en tumoren zijn zeldzaam en kunnen wat betreft diagnostiek en behandeling in de bovenstaande aandoeningen ingepast worden.

De incidentie van spreekuurconsulten betreffende ziekten van de galblaas en galwegen bedraagt gemiddeld 1,8 per 1000 personen van een basispopulatie en stijgt geleidelijk met de leeftijd. De prevalentie bedraagt 2,5 per 1000 personen. Galblaasziekten komen 2,7 maal zoveel voor bij vrouwen als bij mannen.¹ Cholelithiasis komt 1,7 maal zoveel voor als acute en chronische cholecystitis.²

Uit vergelijking van deze cijfers met obductiegegevens blijkt dat 50 procent van de galblaasziekten, met name steenvorming, asymptomatisch verloopt: in Engeland werden bij 10 procent van de geobduceerde mannen en bij 24 procent van de vrouwen galstenen gevonden, zonder dat daarover tijdens hun leven iets bekend was.³

Symptomatie

De helft van de patiënten met galstenen heeft in het geheel geen klachten.³ De meest karakteristieke klacht – bij 25 procent van de patiënten – is koliekpijn: een aanvalsgewijze, circa 15 minuten durende, hevige pijn in de rechterbovenbuik, die via de flank uitstraalt naar de rug of het rechter schouderblad. De aanvallen worden vaak uitgelokt door een vetrijke maaltijd of alcohol. Nog eens 25 procent van de patiënten heeft last van vol gevoel, ructus, misselijkheid en intolerantie voor koffie en chocolade.

Uren durende pijn in de rechter bovenbuik, gepaard gaande met misselijkheid, braken en koorts, wijst op een

acute cholecystitis. De pijn bij chronische cholecystitis is veel vager of ontbreekt zelfs geheel; ook koorts is hierbij geen constant verschijnsel.

Klassiek bij de acute cholangitis is het trias van Charcot: hevige pijn in de rechter bovenbuik, hectische koorts met koude rillingen en icterus. In dit verband wijst icterus op galstase; de icterus gaat gepaard met donkere urine (bilirubinurie) en stopverfkleurige ontlasting (afwezigheid van stercobilinogeen). We vinden deze symptomen bij patiënten met een afsluiting van de ductus choledochus, bijvoorbeeld door stenen, stricturen of carcinoom. De icterus kan echter ook bij een acute cholecystitis voorkomen.⁵

Een langdurige anamnese met algemene malaise, misselijkheid, subfebriële temperatuur en vermagering wijst op een chronische cholecystitis, terwijl een korte anamnese veel meer bij acute cholecystitis of steenlijden past. Een patiënt met een galsteenkoeliek is tussen de aanvallen weinig ziek, dit in tegenstelling tot de patiënt met een acute cholangitis, die een ernstig zieke indruk maakt. Vindt men bij het lichamelijke onderzoek tekenen van peritoneale prikkeling, dan wijst dit op een acute cholecystitis of een acute cholangitis. Indien de galblaas palpabel is, dan wijst dit op een hydrops of empyeem met afsluitsteen in de ductus cysticus; tijdens het ziektebeeld van acute cholecystitis kan infiltraatvorming rond de galblaas te palperen zijn. Klassiek is de pijnloze icterus met palpabele galblaas, wijzend op een carcinoom van de pancreaskop.

Laboratoriumonderzoek

Eenvoudig laboratoriumonderzoek levert over het algemeen weinig nieuwe gegevens op. Bij een galsteenkoeliek hoeven in het geheel geen biochemische afwijkingen te bestaan. Een hoge bloedbezinking kan wijzen op acute cholecystitis met infiltraatvorming of op een acute cholangitis. Een leukocytose en obstructieve leverfunctieproeven (verhoogde waarden van alkalische fosfatase en bilirubines) kunnen bij acute cholangitis voorkomen; verhoogde amylasewaarden in het serum wijzen op pancreasprikkeling of complicerende pancreatitis en kunnen worden gevonden bij een acute cholecystitis, choledocholithiasis en acute cholangitis.

E.J.P. Lamfers, huisarts, arts-assistent Canisius Wilhelminaziekenhuis te Nijmegen, afdeling Interne Geneeskunde.

Correspondentie: E.J.P. Lamfers, Buurmansweg 30, 6525 RW Nijmegen.

Beeldvormend onderzoek

Onderzoek galblaas

Slechts 10 procent van de galstenen is kalkhoudend en dus op een buikoverzichtsfoto zichtbaar.⁵

Tot voor kort was het röntgenonderzoek van de galblaas door middel van per os toegediend contrast de meest gangbare methode om de galblaas en de galwegen in beeld te brengen. Galstenen zijn als uitsparingen zichtbaar; een niet-opkomende galblaas wijst op een onvoldoende concentrerend vermogen van de galblaaswand, zoals bij acute of chronische cholecystitis, of op een steen in de ductus cysticus.

Bij echografisch onderzoek wordt beeldvorming verkregen doordat weef-

sels met een verschillende dichtheid hoofdfrequente geluidssignalen verschillend terugkaatsen. Grotere galstenen zijn zichtbaar als echorijke structuren met een echo-arme 'slagschaduw'. Kleinere stenen hebben geen slagschaduw; deze kan men op het spoor komen door de lichaamshouding van de patiënt te variëren. Multipole echo's zonder slagschaduw worden veroorzaakt door galmodder en bewegen als de patiënt wordt gedraaid; ze wijzen op stase van gal. Bij een cholecystitis kan een onregelmatig verdikte galblaaswand worden gevonden; dit is echter niet specifiek voor deze diagnose.

Stenen in de ductus choledochus kunnen over het algemeen niet met dit onderzoek worden aangetoond; wel kan

een toegenomen diameter van de ductus choledochus op stuwung wijzen.⁶

Bij 93 van 99 patiënten die voor cholecystectomie in aanmerking kwamen, vonden *Van Loenhout et al.* met echografie stenen in de galblaas, hetgeen bij 92 patiënten operatief bevestigd kon worden. Bij 6 patiënten viel het onderzoek negatief uit, terwijl bij 3 van hen niettemin stenen aanwezig waren. De gevoeligheid van het onderzoek is dus 97 procent ($92/95 \times 100$); er was slechts één fout-positieve uitkomst. Bij 7 patiënten was klinisch een acute cholecystitis in het spel, hetgeen bij operatie werd bevestigd; bij 6 van hen kon deze diagnose ook bij echografie worden gesteld.⁷

Deze gegevens stemmen overeen met de resultaten van *Cooperberg and Burhenne* bij 313 patiënten: een gevoeligheid van 98 procent en een specificiteit van 95 procent voor echografische diagnostiek van stenen in de galblaas.⁸

Deze resultaten zijn dezelfde als bij oraal röntgencontrastonderzoek, waarbij echografie echter belangrijke voordelen heeft boven röntgenonderzoek (minder belastend, ook uitvoerbaar tijdens de zwangerschap en bij leverfunctiestoornissen, tevens informatie leverend over de lever en de pancreaskop, gelijke kosten). Echografie is daarom het onderzoek bij uitstek voor het diagnosticeren van cholecystolithiasis.⁸ Oraal contrastonderzoek is alleen geïndiceerd indien men de functie van de galblaas wil vaststellen (als bijvoorbeeld een operatie wordt overwogen bij een patiënt met asymptomatische galstenen), bij het vervolgen van een proefbehandeling met galzuren voor het oplossen van stenen in de galblaas, of als de echografist weinig ervaring heeft.

Een klinisch vermoede cholecystitis kan met echografie worden bevestigd, evenals de hierbij meestal voorkomende stenen; negatieve bevindingen sluiten deze diagnose echter niet uit.

Onderzoek galwegen

Om de galwegen betrouwbaar in beeld te brengen, staan ons twee onderzoeksmethoden ter beschikking: endoscopisch retrograde cholangio-pancreaticografie (ERCP) en percutane cholangiografie (PTC). Het intraveneuze cholangiogram wordt nauwelijks meer toegepast in verband met de vele fout-negatieve uitslagen en bijwerkingen, en de voordelen van de ERCP en PTC.⁶

Etiologische gegevens

Cholecystolithiasis

Er zijn drie verschillende typen concremenen: cholesterolstenen, pigmentstenen en gemengde stenen.

Over de pathogenese van de *cholesterolstenen* is het meest bekend. In normale, niet-lithogene gal wordt cholesterol in oplossing gehouden via micelvorming met behulp van lecithine en galzuren. Is de gal – door welke oorzaak dan ook – oververzadigd van cholesterol, dan kunnen zich cholesterolkristallen vormen, die zich samenvoegen tot stenen. De lithogeniteit van de gal stijgt bij het gebruik van geraffineerde suikers en daalt bij een vezelrijk dieet. Het is niet bekend waardoor galstenen meer bij vrouwen dan bij mannen voorkomen. Vrouwelijke geslachtshormonen bleken geen aantoonbare invloed op de lithogeniteit van de gal of de motoriek van de galblaas te hebben; wel neemt tijdens de zwangerschap de lithogeniteit van de gal toe en wordt de galblaas hypotoon, en is er dus meer kans op galsteenvorming.⁴

Bij de vorming van *pigmentstenen* speelt de oplosbaarheid van cholesterol in de gal geen rol. Zij ontstaan door neerslagen van ongeconjugeerd bilirubine en komen vaak voor bij patiënten met hemolyse. Ook bij bacteriële infecties van de galblaas of galwegen – waarbij geconjugeerd bilirubine wordt omgezet in de ongeconjugeerde vorm – komen pigmentstenen voor.

Gemengde galstenen bestaan voor 70 procent uit cholesterol en de vorming van deze stenen wordt, net als bij de cholesterolstenen, bevorderd door een verminderde oplosbaarheid van cholesterol in

de gal.

In de landen met een westerse leefwijze is 30 procent van de geopereerde galstenen van het pigmenttype, 10 procent van het cholesteroltype en 60 procent van het gemengde type.

Acute cholecystitis

In 96 procent van de gevallen gaat een acute cholecystitis gepaard met obstructie van de ductus cysticus door een steen.⁵ Stase van gal in de galblaas bevordert de toxische werking van galzure zouten op de galblaaswand, waardoor een chemisch en later infectieus ontstekingsproces op gang komt; dit veroorzaakt oedeem en necrose van de galblaaswand.

Acalculuze cholecystitis kan het gevolg zijn van reflux van pancreasenzymen, een infectie met *Salmonella typhi* of *Clostridium*-typen, vasculitiden of traumata.⁵

Chronische cholecystitis

Chronische cholecystitis is een veel voorkomende aandoening, die altijd gepaard gaat met steenlijden.⁵ Het chronische ontstekingsproces, resulterend in een niet-functionele galblaas, kan het gevolg zijn van een uitgebluste acute cholecystitis, maar kan ook sluipend ontstaan.

Choledocholithiasis en acute cholangitis

Meer dan 50 procent van de stenen in de ductus choledochus is van het cholesteroltype.³ De stenen kunnen afkomstig zijn uit de galblaas, maar ook primair in de ductus hepaticus zijn gevormd; een beruchte complicatie van deze stenen is acute cholangitis en pancreatitis.

Bij de ERCP wordt de papil van Vater via endoscopie gecanuleerd, waarna contrastmateriaal in de ductus choledochus en ductus pancreaticus wordt gespoten. In ervaren handen lukt het in 75 tot 80 procent van de gevallen om goede afbeeldingen te krijgen.⁵ Naast het klinisch vermoeden op cholestase vormt de verdenking op een pancreascarcinoom of chronische pancreatitis een indicatie voor dit onderzoek. Complicaties zijn sepsis en pancreatitis, die in 2 tot 3 procent van de gevallen voorkomen. De mortaliteit van het onderzoek is 0,1 tot 0,2 procent.⁵

Een belangrijk voordeel van de techniek is dat tevens therapeutisch kan worden gehandeld: er kan een papillotomie worden uitgevoerd, waarna eventuele stenen in de ductus choledochus met behulp van een 'mandje' kunnen worden geëxtraheerd. In geval van stenose of strictuur kan een endoprothese worden opgeschoven.

Bij echografisch vastgestelde uitgezette galwegen kan de PTC van dienst zijn om de galwegen in beeld te brengen. Onder echocontrole wordt een galweg percutaan aangeprikt, waarna contrastvloeistof kan worden ingespoten. Ook kan definitieve galdrainage worden bewerkstelligd of een endoprothese worden geplaatst in de grote galwegen. Het succespercentage van de techniek is 95 procent, de kans op complicaties 5 procent.⁵

De keuze tussen ERCP en PTC hangt af van de plaats waar men de afsluiting vermoedt, en van de aard van de afwijking: bij een hoog in de lever vermoede obstructie heeft de PTC de voorkeur, bij een lage obstructie de ERCP. Indien men choledochusstenen vermoedt, gaat de voorkeur uit naar een ERCP, omdat men dan tevens een papillotomie met steenextractie kan uitvoeren. Verder is een PTC minder belastend voor de patiënt dan een ERCP.

Behandeling

Acute cholecystitis

De behandeling van acute cholecystitis is chirurgisch; de vraag echter is op welk tijdstip. Daar 50 procent van de patiënten verbeteren met conservatieve maatregelen zoals bedrust, niets per os, breed spectrum antibiotica en intraveneuze vochttoediening,⁵ zou een cholecystectomie à froid op geleide van de bloedbezinking de voorkeur verdienen.

Figuur 1. Longitudinale dwarsdoorsnede door een normale galblaas, vanaf ventraal gemaakt, met de patiënt in rugligging.



Figuur 2. Dwarsdoorsnede door galblaas, vanaf ventraal gemaakt, met de patiënt in rugligging.



Toelichting. Op de bodem van de galblaas zijn verscheidene galstenen zichtbaar; de wand van de galblaas is niet verdikt.

Figuur 3. Longitudinale doorsnede door galblaas, vanaf ventraal gemaakt bij een patiënt verdacht van cholecystitis.



Toelichting. Er is een verdikte, meerlagige galblaaswand en een steen in de galblaashals.

Meer en meer echter neigt men tot een cholecystectomie à chaud, omdat de complicaties van een cholecystitis, zoals empyeem, gangreenvorming van de galblaas met perforatie en acute cholangitis, levensbedreigend zijn.

Risicopatiënten voor deze complicaties zijn diabeten en ouderen. De mortaliteit van een cholecystectomie à chaud is 0,5 procent.⁵ Indien men tot een conservatieve behandeling besluit, noopt de aard van de behandeling en de ernst van de complicaties tot ziekenhuisopname.

Symptomatische cholecystolithiasis

De behandeling van de ongecompliceerde galsteenkoeliek bestaat uit pijnbestrijding met behulp van morfinepreparaten en spasmolytica. Een spasmolyticum alleen is dikwijls onvoldoende, ook indien het intraveneus wordt toegediend. Het nut van een vetarm dieet ter voorkoming van recidiefaanvallen is omstreden,⁹ hoewel de meeste patiënten die een aanval in aansluiting aan een vetrijke maaltijd hebben doormaakt, hiertoe zelf overgaan. Echografie zal de diagnose bevestigen, waarna gekozen kan worden uit chirurgische of medicamenteuze therapie.

Bij patiënten jonger dan 65 jaar, met een goede cardiopulmonale conditie is cholecystectomie de behandeling van keuze. De mortaliteit van deze behandeling is 0,5 procent.⁵

Voor een behandeling met galzuren komen alleen patiënten in aanmerking met niet-kalkhoudende en zwevende galstenen. De behandeling beoogt een verminderde saturatie van de gal met cholesterol, waardoor de cholesterolcomponent van de steen in oplossing kan komen en de steen fragmenteert (75 procent) of geheel oplost (33 procent).³ Dit duurt ongeveer 6 weken tot 3 maanden; patiënten met frequente en ernstige kolieken komen hier dus ook niet voor in aanmerking, evenmin als patiënten bij wie het steenlijden is gecompliceerd door een acute cholecystitis of door levertestafwijkingen. Adipositas en een actief ulcus pepticum zijn eveneens contra-indicaties.

Voordat men de behandeling start, dient men een oraal cholecystogram te laten vervaardigen dat als basis dient voor het vervolgen van de kuur. De behandeling wordt elke drie maanden echografisch beoordeeld; indien de stenen niet kleiner worden, laat men we-

derom een orale cholecystografie uitvoeren en moet aan de hand daarvan alsnog een operatie worden overwogen. Ursodesoxycholzuur heeft de voorkeur boven chenodiol (geen diarree en minder kans op transaminasestijging). De aanbevolen dosering is 8-10 mg per kg lichaamsgewicht per dag, in twee of drie giften; orale anticonceptiva moeten worden gestaakt.¹⁰

Asymptomatische cholecystolithiasis

Onder asymptomatische cholecystolithiasis verstaat men het bestaan van galblaasstenen zonder pijnklachten, cholecystitis of pancreatitis, en zonder biochemische aanwijzingen voor cholestase.⁵ De stenen zijn bij toeval gevonden, bijvoorbeeld bij echografie van een ander orgaan dan de galblaas of bij een routine-thoraxfoto. De aanpak van het nu optredend dilemma wordt bepaald door de natuurlijke historie van het galsteenlijden.

Door middel van een origineel opgezette studie zagen *Mok et al.* kans de tijdsduur tussen de vorming van galstenen in de galblaas en het ontstaan van klachten vast te stellen.¹¹ De twintigste-eeuwse atmosfeer bevat van kernproeven afkomstig ¹⁴CO, dat door het organisme wordt opgenomen en waarvan het ¹⁴C in galstenen wordt ingebouwd. Krijgt men na cholecystectomie een galsteen in handen, dan kan met behulp van de hoeveelheid ¹⁴C worden vastgesteld hoe oud de steen is. Van de vijftien onderzochte patiënten die cholecystectomie hadden ondergaan, waren er elf ten minste twee jaar klachtenvrij geweest sinds de vorming van hun galstenen (gemiddeld 8 jaar). De stenen van de vier asymptomatische patiënten waren minstens tien jaar oud. De groeisnelheid bedroeg 1-4 mm per jaar.

Gracie and Ransohoff constateerden in een prospectief onderzoek dat, gerekend vanaf het moment dat de galstenen worden gediagnostiseerd, de kans op klachten steeds meer afneemt: gedurende een follow-up van 24 jaar ontwikkelden slechts 16 – van de 123 in eerste instantie asymptomatische – patiënten klachten passend bij een galsteenlijden. Drie van hen ondervonden complicaties: één patiënt kreeg een acute pancreatitis en twee patiënten een acute cholecystitis. Dertien patiënten ondergingen een cholecystectomie, die bij allen ongecompliceerd verliep. Uit de verkregen gegevens werd berekend dat de

kans op een galsteenkoeliek 10 procent is in de eerste periode van vijf jaar na het bij toeval vaststellen van galstenen; in de tweede periode van vijf jaar is die kans 5 procent, vervolgens 3 procent, en na vijftien jaar 0 procent.¹²

In een tweede artikel berekenen *Ransohoff et al.* dat profylactische cholecystectomie in vergelijking tot een afwachterend beleid de levensverwachting met 4 tot 18 dagen doet afnemen, afhankelijk van geslacht en leeftijd.¹³ Hierbij werd geen rekening gehouden met het ontstaan van galblaaskanker, doch de incidentie hiervan is veel lager dan de mortaliteit van de cholecystectomie en de relatie tot het voorkomen met asymptomatische galstenen is onzeker. De auteurs concluderen dat een afwachterende houding bij patiënten bij wie als toevalsbevinding stenen in de galblaas worden ontdekt, alleszins is te rechtvaardigen.

De veel gehoorde opmerking dat diabetespatiënten meer risico hebben op het ontwikkelen van complicaties kunnen zij niet bevestigen. Dit neemt natuurlijk niet weg dat asymptomatische patiënten een proefbehandeling met ursodesoxycholzuur gegeven kan worden.

Chronische cholecystitis

Chronische cholecystitis gaat altijd gepaard met galstenen; hetgeen hierboven over de cholelithiasis is gezegd, geldt echter niet voor de chronische cholecystitis, omdat bij deze aandoening tevens een niet-functionele galblaas in het spel is, hetgeen zich uit in een niet-opkomende galblaas bij orale cholecystografie. In tegenstelling tot cholecystolithiasis gaat chronische cholecystitis meestal gepaard met symptomen en de behandeling van keuze is cholecystectomie.⁵

Choledocholithiasis en acute cholangitis

Stenen in de ductus choledochus gaan in 80-90 procent van de gevallen gepaard met ernstige pijnklachten en cholestatische icterus, en geven een grote kans op cholangitis.⁵ Er zal altijd een indicatie zijn voor ziekenhuisopname.

Voor jongere, cardiopulmonaal in goede conditie verkerende patiënten is cholecystectomie en choledochotomie de behandeling van keuze. Bij oudere patiënten of patiënten die in een slechte conditie verkeren, is een ERCP met papillotomie aan te bevelen, waarbij de veelal geïnfecteerde ductus choledochus zich kan ontlasten van galmodder, klei-