

Prosjektoppgave: En litteraturstudie om Post-kolecystektomisyndrom

Av Martin Treider



Veileder:
Kristin Bjørnland

Det medisinske fakultet

Universitet i Oslo

Februar 2020

Innhold:

Abstract:	3
Forkortelser	4
Innledning.....	5
Teoretisk grunnlag.....	5
Anatomi og fysiologi.....	5
Gallesteinsykdom	7
Patofysiologi, risikofaktorer og symptomer	7
Billeddiagnostikk.....	8
Behandling.....	9
Begrunnelse for valg av oppgave	10
Predisering og mål med oppgaven	11
Metode.....	11
Valg av metode.....	11
Søk og valg av artikler:.....	12
Resultater	13
Forekomst av PCS	13
Symptomer på PCS	13
Epigastriesmerter og «gallesmerter».....	13
Forstoppelse og diaré.....	13
Dyspeptiske symptomer	14
Selvrapportert helse relatert livskvalitet etter operasjon.....	15
Etiologi.....	15
Sfinkter Oddi dysfunksjon (SOD)	15
Kompensatorisk dilatasjon av galleveiene	16
Konkrementer i ductus choledochus.....	16
Ductus cysticusrest.....	17
Biliær ascariose.....	17
Gastroduodenal patologi.....	18
Kosthold og PCS.....	18
Psykososiale faktorer.....	19
Medikamenter	19
Diagnostikk	19
Biliære symptomer	19

Ikke-biliære symptomer:	20
Behandling.....	20
Medikamentell behandling	20
Endoskopisk behandling.....	21
Botulinium toksin (Botox) behandling.....	21
PCS hos barn.....	21
Diskusjon	21
Forekomst av PCS	21
Symptomer på PCS	22
Etiologi.....	23
Fysiologiske eller anatomiske endringer relatert til SO	24
Gallegangskonkrementer	24
Gastroduodenal patologi.....	25
Kosthold og PCS.....	26
Diagnostikk og behandling:	27
Konklusjon:	28

Abstract:

Introduction: Gallstones is found in 10-15% of the population and laparoscopic cholecystectomy is the gold standard treatment for symptomatic gallstone disease (1-4). Still, about 5-47% continue to have symptoms or get new abdominal symptoms after surgery (5, 6). Post-cholecystectomy syndrome (PCS) is defined as new or persistent abdominal symptoms after cholecystectomy (7).

Material and methods: This study is a non-systematical literature review. PubMed was searched for patients developing symptoms after cholecystectomy by using the phrases “post- cholecystectomy syndrome”, “sphincter of Oddi dysfunction” and “symptoms after cholecystectomy”.

Results: Epigastric pain and biliary colic are the symptoms associated with the best outcomes after cholecystectomy with a relief rate of 60-100 %. Constipation, diarrhea and flatulence are the symptoms most likely to persist after surgery with a persistence rate of 60-80%. The most common de novo symptom is heart burn and appear in about 20% of patients after cholecystectomy.

The best known etiologies in PCS is Sphincter of Oddi dysfunction (SOD), new or remnant choledocal stones or gastroduodenal pathology such as gastroduodenal ulcers. The risk of developing gastroduodenal ulcers is also known to increase after cholecystectomy.

Patients with visible gallstones or non-biliary symptoms should receive the same treatment as for patients who have not undergone cholecystectomy. The gold standard for diagnosing SOD is Sphincter of Oddi manometri (SOM) and the only long term treatment is sphincterotomy. The relief rate of sphincterotomy is strongly dependent on SOD type.

Conclusions: The definition of PCS includes a wide range of symptoms making it hard to compare studies and draw firm conclusions. Gastroduodenal pathology is common before and may increase after cholecystectomy. Little is known about PCS in children and more research needs to be done.

Forkortelser

Post-kolecystektomisyndrom- PCS, Sfinkter Oddi – SO, Sfinkter Oddi dysfunksjon SOD,
Sfinkter Oddi manometri- SOM, Magnetisk resonans kolangiopankreatografi –MRCP,
endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi- ERCP, Kolecystokinin –CCK, alkalisk fosfatase
– ALP, Glutamyltransferase – GT, Laktat dehydrogenase – LD, Botulinium toksin- Botox

Innledning

Gallestein forekommer hos 10-15% av den voksne befolkningen og hos 0,9-1,9 % av barn (1-4). Gallesteiner kan sette seg fast i galleveiene og gi plager/komplikasjoner i form av smerter, kolecystitt, kolangitt eller biliær pankreatitt (8). Gullstandard for behandling av gallesteinrelatert sykdom er kolecystektomi. Den vanligste definisjonen av post-kolecystektomisyndrom (PCS) er abdominalsymptomer etter kolecystektomi (5, 7). En annen smalere definisjon er tilbakevendende symptomer tilsvarende de symptomene man hadde før operasjon (6). De vanligste symptomene er diaré, obstipasjon, dyspepsi eller magesmerter. PCS innebærer både nyoppståtte symptomer etter operasjon og symptomer som vedvarer etter operasjon. Det stilles ingen krav til varigheten eller intensiteten av symptomene, for å betegne slike symptomer som PCS, og diagnostikken baserer seg på pasientens subjektive plager. Det krever derimot grundig utredning for å finne årsaken til PCS hos den enkelte pasient (5, 7, 9, 10).

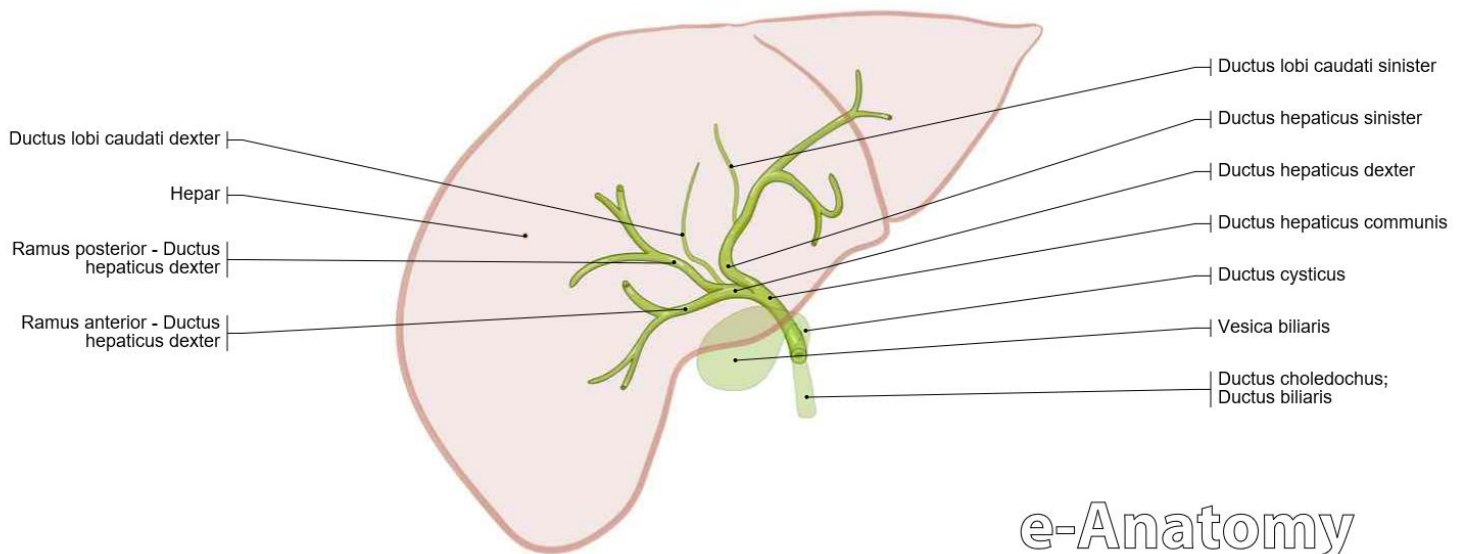
Teoretisk grunnlag

Anatomi og fysiologi

Gallen har to hovedoppgaver; skille ut bilirubin fra hemolyserte røde blodceller via leveren og bidra til nedbrytning av fett i duodenum. Galle produseres kontinuerlig i hepatocytene i leveren og består av 98% vann og 2% gallesalter, gallesyrer, kolesterol, lectin, gallefargestoffer og andre avfallsstoffer. Store mengder galle kan frigjøres på kort tid ved måltider og behov for nedbrytning av mye fett. Kontraksjon av galleblæren stimuleres av hormonet kolecystokinin (CCK), det samme gjelder relaksasjon av sfinkter Oddi (SO). Transport av galle fra hepatocytene følger gallekapillærene til større intrahepatiske galleganger som gradvis øker i kaliber og danner to hovedgreiner; ductus hepaticus sinister og ductus hepaticus dexter. Disse går sammen og danner ductus hepaticus communis (fig. 1). Galleblæren fungerer som et reservoar for galle. Fra galleblæren går galle via ductus cysticus og choledochus til duodenum, der den rett før utmunningen fusjonerer med ductus pancreaticus som frakter fordøyelsesenzymene fra pankreas til tarmen. Ved utmunningen i duodenum, ampulla Vateri, sitter SO (fig. 2). De glatte musklene i SO danner et åttetall rundt ductus pancreaticus og ductus choledochus og går sammen til å danne en sirkulær muskel

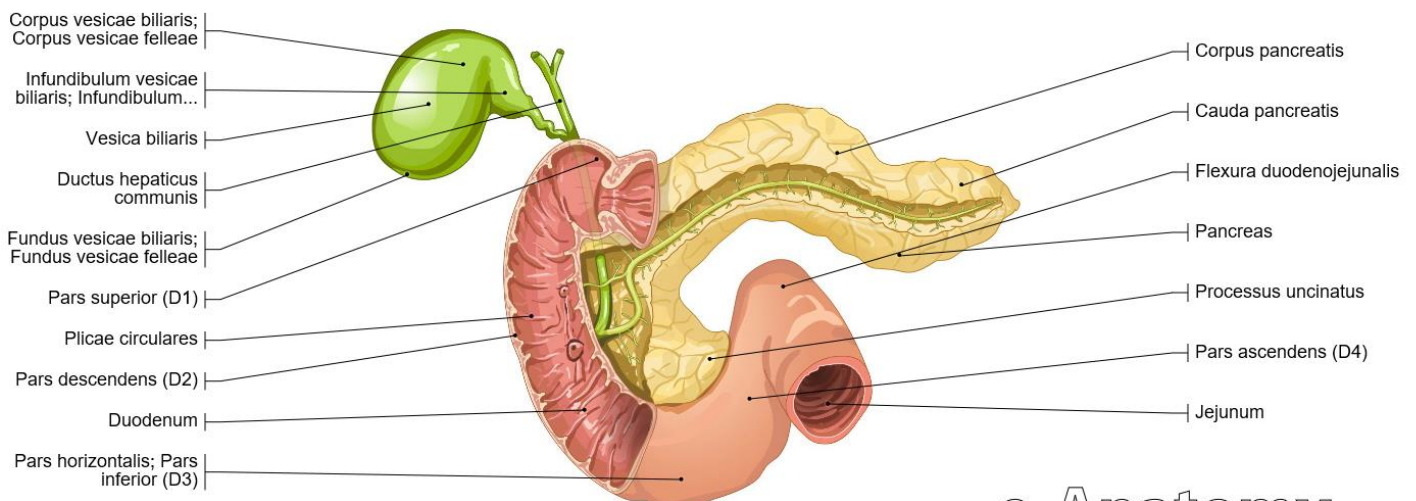
rundt ampulla Vateri (fig. 3). SO sin funksjon er å hindre refluks av tarmbakterier fra duodenum til galle- og pankreasgangene (11).

Fig 1. Anatomiske fremstilling av galleveiene gjengitt med tillatelse fra universitetsbiblioteket i Oslo.



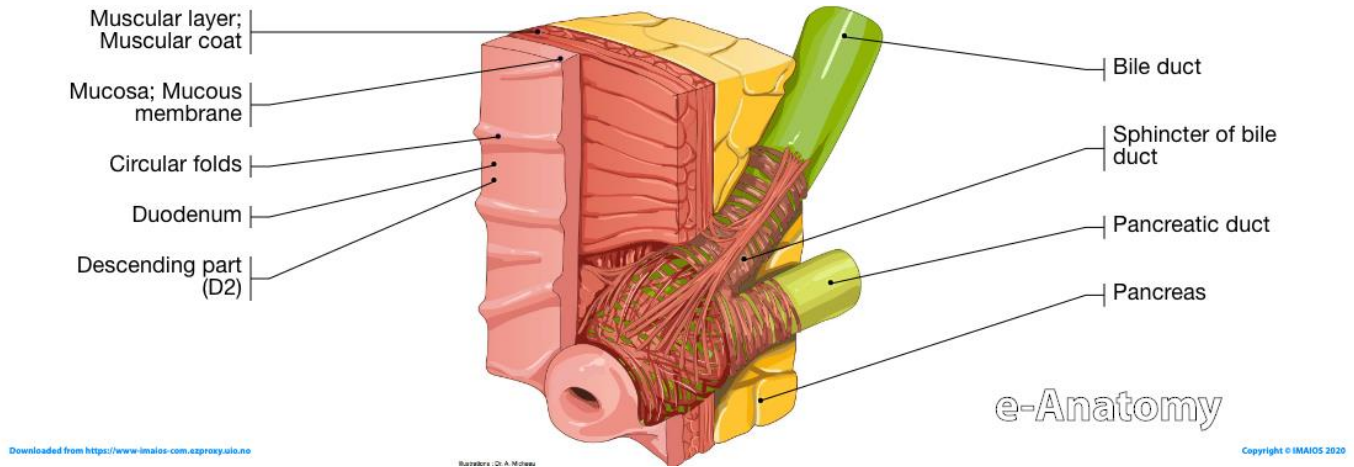
e-Anatomy

Fig 2. Anatomiske fremstilling av utmunningen av ductus pancreaticus og ductus choledochus inn i duodenum gjengitt med tillatelse fra universitetsbiblioteket i Oslo.



e-Anatomy

Fig 3. Anatomiske fremstilling av Sfinkter muskulaturen til SO gjengitt med tillatelse fra universitetsbiblioteket i Oslo.



Gallesteinsykdom

Patofysiologi, risikofaktorer og symptomer

Det er fire typer gallestein som alle har ulike etiologi og ulike risikofaktorer. Kolesterolstein er den vanligste typen gallestein og utgjør 90% av alle gallesteiner. Kolesterolstein og svartpigmenterte stein dannes begge i galleblæren. I ductus choledochus dannes blandede kolesterolsteiner som inneholder bikarbonat, mens det i de intrahepatiske gallegangene dannes brune pigmentsteiner. Kolesterolsteinene dannes som følge av en ubalanse i kolesterolhomeostasen i gallen. Dette skyldes oftest økt de novo syntese av kolesterol i leveren (12). Østrogen øker syntesen av kolesterol i leveren og er årsaken til at kvinner er rammet i større grad enn menn. Hos barn ser man en markant økning av gallestein hos jenter når de går inn i puberteten (13). Andre risikofaktorer for utvikling av gallestein er diabetes og overvekt fordi insulinresistens påvirker kolesterolsyntesen. Pigmentsteiner, både brune og svarte, forårsakes av forstyrrelser i utskillelsen av ukonjugert bilirubin. Svarte pigmenterte steiner dannes ved kroniske tilstander som påvirker bilirubinhomeostasen, for eksempel hemolytiske anemier, leverkirrose eller sykdommer i ileum (8).

Gallesteiner som ligger i galleblæren, skaper få problemer. Det er når de beveger seg til gallegangene og obstruerer gallegangene helt eller delvis at problemer oppstår. De vanligste symptomene på gallestein er smerter i øvre høyre kvadrant av abdomen, ofte etter større fettrike måltider eller om kvelden/natten. Smertene varer oftest fra 30 minutter til 24 timer.

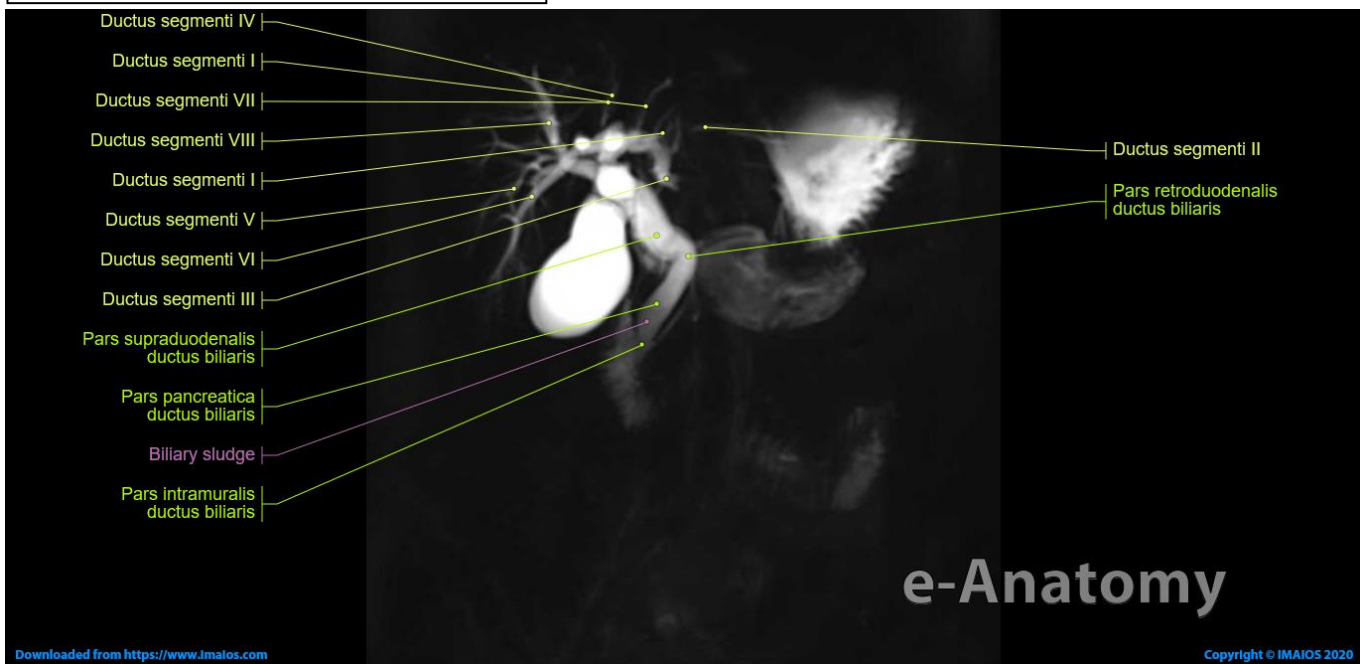
Smertene skyldes at en stein obstruerer ductus cysticus og hindrer galleblæren i å tømme seg. Når en obstruksjon av ductus cysticus blir stående over tid, vil gallesyrene og gallesaltene reagere med galleblæreveggen. Etter en viss tid gir obstruksjonen lokal inflammasjon som igjen kan føre til kolecystitt. Ved kolecystitt vil pasienten ofte ha sterke smerter, feber og økt CRP. Hvis steinen beveger seg til ductus choledochus, blir det stase som forplantes til ductus hepaticus og de intrahepatiske gallegangene. Gallestase medfører økte nivåer av alkalisk fosfatase (ALP), gamma glutamyltransferase (GT) og laktat dehydrogenase (LD) på grunn av utvidelse av galleveiene. Når galleveiene obstrueres, blir ikke bilirubin skilt ut på vanlig måte. Dette medfører økte nivåer av bilirubin i plasma som kan gi ikterus og økte mengder bilirubin i urinen som gir mørk urin. Obstruksjon fører også til at galle ikke tømmes inn i duodenum. Dette reduserer tarmens mulighet for å absorbere fett som igjen kan gi fettaktig diaré. Pasienten vil også kunne oppleve at avføringen får en lys grålig farge fordi sterkobilin fra nedbrytningen av bilirubin i gallen gir avføringen sin brune farge. Hvis gallesteinen setter seg fast i papilla Vateri, vil obstruksjonen også påvirke pankreas. Obstruksjon vil kunne medføre retensjon av pankreasenzymene som vil kunne lekke ut i pankreasparenkymet. Dette igangsetter en inflammasjonsprosess, og aktivering av trysinogen til trypsin inne i pankreas gjør at pankreas «fordøyer seg selv». Ved pankreatitt vil de samme symptomene som ved stein i ductus choledochus kunne forkomme. Pasienten vil i tillegg ha sterke epigastriesmerter og pankreas amylaseverdier flere ganger høyere enn normalverdi (8, 14, 15).

Billeddiagnostikk

Ved mistanke om gallesteinssykdom er ultralyd gullstandard for diagnostikk. Ultralyd kan gjennomføres av radiolog eller annen lege med spesialtrening i ultralyd. Det er funnet at leger med spesialtrening, men som ikke er radiologer, vil kunne ultralyddetektere gallestein med en sensitivitet på 88% og en spesifisitet på 99%. En utfordring med transabdominal ultralyd er at luft i duodenum kan gjøre innsynet vanskelig (16). Gullstandard for diagnostikk av gallegangskonkrementer er magnetisk resonans kolangiopankreatografi (MRCP). Ved MRCP vil både de intra -og ekstrahepatiske gallegangene kunne visualiseres, og man kan se obstruksjon og dilatasjon av gallegangene (fig. 4). Ved godt innsyn vil man kunne bestemme nivået til stein i ductus choledochus. Endoskopisk ultralyd er et spesialgastroskop med ultralydprobe som føres ned i duodenum og kan brukes for å se på galleveiene. Denne modaliteten gir et enda mer detaljert bilde enn transabdominal ultralyd, samtidig som man

slipper skygge fra luft i tarmene. Endoskopisk ultralyd vil blant annet kunne detektere små gallegangskonkrementer som ikke synes på transabdominal ultralyd eller MRCP. Ved mistanke om stein i ductus choledochus, bør det gjennomføres MRCP. Noen gallesteiner (5-10%) inneholder kalsiumkarbonat og vil være røntgentette. Fordi så få gallesteiner er røntgentette, er røntgen oversikt abdomen lite egnet som billediagnostisk modalitet for å diagnostisere gallesteinssykdom. Galleveisscintigrafi er en metode der man kan visualisere flow i galleveiene. Ved galleveisscintigrafi får pasienten et intravenøst kontrastmiddel som tas opp i gallen, og galleveiene kan visualiseres ved hjelp av gammakamera. Computer tomografi (CT) av abdomen har lavere sensitivitet og spesifisitet enn ultralyd og gir samtidig en vesentlig stråledose, CT benyttes derfor sjelden for å utrede gallesteinsykdom (14, 15, 17)

Fig 4. MRCP som viser normale galleveier med noe sludge distalt, gjengitt med tillatelse fra universitetsbiblioteket i Oslo.



Behandling

Pasienter med påvist gallestein og symptomer tilbys elektiv operativ behandling med laparoskopisk kolecystektomi (18). Tilfeldig påvist asymptomatiske gallestein er i utgangspunktet ikke indikasjon for operasjon, med noen unntak. I noen tilfeller gjøres

kolecystektomi hvis pasienten likevel skal ha en annen abdominaloperasjon. Dette gjelder typisk pasienter som skal splenektomeres på grunn av hemolytisk sykdom. Andre pasienter hvor det kan være aktuelt å fjerne galleblæren selv om pasienten ikke har symptomer, er svært overvektige pasienter som skal ha bariatrisk kirurgi fordi disse pasientene har stor risiko for å utvikle symptomer (19, 20). Ved påvist kolecystitt anbefales det at pasienten opereres med kolecystektomi innen 7 dager etter symptomdebut og gis antibiotikabehandling. Det antas at det er mest gunstig å gjennomføre kolecystektomi innen 24 timer, men dette vil ofte være praktisk vanskelig grunnet kapasitetsproblemer (8, 18). Stein i ductus choledochus skal behandles uavhengig av pasientens symptomer. Behandling består først i å få fjernet steinen. Dette gjøres oftest ved bruk av endoskopisk retrograd kolangiopankriatografi (ERCP) og eventuelt papillotomi. Ved ERCP brukes et gastroskop til å spyle kontrast inn i galle/pankreasveiene for å visualisere en eventuell obstruksjon. Når steinen er identifisert, er endoskopet utstyrt med instrumenter som gjør det mulig å knuse/hente ut steinen. Papillotomi kan gjøres ved behov, da legges et lite snitt i papilla Vateri for å utvide utførselsgangen. Når steinen er fjernet fra ductus choledochus, anbefales det å gjøre elektiv laparoskopisk kolecystektomi noen uker senere for å hindre fremtidige episoder med stein i ductus choledochus (14, 15).

Elektiv laparoskopisk kolecystektomi kan trygt gjøres som dagkirurgi hos voksne og ungdom, men er ikke vanlig hos barn under 15 år. De mest fryktede komplikasjonene er skade på gallegangene under operasjonen og blødninger. Begge disse er sjeldne komplikasjoner som forekommer hos 0,5-1,5% av pasientene (21). For å unngå gallegangskade og for å skylle ut eventuelle konkrementer i ductus choledochus, benyttes ofte peroperativ kolangiografi. Da føres et kateter inn i ductus cysticus som spuler kontrast inn i galleveiene før man deler ductus cysticus. Hvorvidt dette bør brukes på alle pasienter eller bare når man mistenker avvikende anatomi eller stor risiko for gallegangstein, er et tema som diskuteres både av både barne- og gastrokirurger (21, 22).

Begrunnelse for valg av oppgave

Jeg har siden 5. semester vært del av en forskningsgruppe på barnekirurgisk avdeling, der jeg har forsket på kolecystektomi hos barn. Det første prosjektet jeg deltok i, var en retrospektiv gjennomgang av journalene til alle barn som er operert med kolecystektomi ved Oslo universitetssykehus 2003-2018. Resultatene er oppsummert i en artikkel publisert i

november 2019 (23) . Vi planlegger nå andre prosjekter som omhandler blant annet PCS hos de samme pasientene. PCS er relativt lite utforsket i den voksne befolkning og enda mindre hos barn. Jeg ønsker derfor å skrive en prosjektoppgave som en litteraturstudie om dette temaet. I forbindelse med prosjektoppgaven ønsker jeg å lære mer om PCS som jeg kan bruke i videre forskning om PCS hos barn.

Presisering og mål med oppgaven

Jeg ønsker å studere PCS både hos voksne og hos barn. Målet med oppgaven blir å lage en oversikt over hva litteraturen sier om forekomst, symptombylde, etiologi, risikofaktorer, diagnostikk og behandling av PCS. Ettersom det er svært få studier gjort på barn vil oppgaven i hovedsak dreie seg om voksne med egne avsnitt om hva som kan være annerledes hos barn med PCS.

Metode

Valg av metode

Det finnes ulike metoder for litteratursøk, og man bør velge metode basert på hva man ønsker å finne ut. Metaanalyse er en metode der man har en smal problemstilling, ofte et konkret spørsmål man ønsker å finne ut av. Resultatene baserer seg på en eller flere felles størrelser i studiene som inkluderes og legges disse sammen i samme statistikk for å få et større tallmateriale. Et systematisk review er en systematisk gjennomgang av litteratur som også tar sikte på å finne ut av en konkret problemstilling eller et konkret spørsmål. Et usystematisk litteratursøk, også kalt en litteraturstudie, har mindre strenge krav til systematikk, men tar i større grad sikte på å samle en oversikt over et tema. Metoden gir ikke like sterke resultater som metaanalyser og systematiske review, men egner seg for å danne grunnlag for videre, mer spisset forskning (24). Ettersom målet med denne oppgaven er å lage en oversikt over forekomst, symptombylde, etiologi, risikofaktorer, diagnostikk og behandling av PCS, mener jeg at en litteraturstudie er den mest egnede metoden for denne oppgaven.

Søk og valg av artikler:

I april 2019 gjorde jeg følgende søk i Pubed:

1. Symptoms AND after AND cholecystectomy (Kun I tittel): 43 funn, 28 hentet ut til EndNote
2. Post-cholecystectomy syndrome: 780 funn, 136 hentet ut til EndNote
3. Sphincter of Oddi dysfunction: 798 funn, 269 hentet ut til EndNote

I den første seleksjonsprosessen ble artikler selektert basert på tittel. Artiklene måtte ha fulltekst tilgjengelig på engelsk eller nordisk språk for å bli inkludert. Artiklene måtte være publisert i 1990 eller senere. Søket på sphinchter of Oddi dysfunction ble gjort fordi dette er en tilstand som i stor grad overlapper med PCS, men som ikke kommer opp direkte i søk på PCS. Seleksjonsprosessen i dette søket ble gjort på samme måte som nevnt over. Artiklene ble ikke i første runde selektert på studietype eller deltakerantall. I tillegg er relevante artikler funnet i referanselisten til andre inkluderte artikler blitt inkludert.

Inklusjonskriterier:	Eksklusjonskriterier
Fulltekst tilgjengelig på engelsk eller nordisk språk	Kolecystektomi som en del av større lever/gallekirurgi (roux en y hepaticojejunostomi eller leverreseksjoner)
Operert med kolecystektomi for gallesteinrelaterte symptomer	
Artikkel publisert i 1990 eller senere	
Må omhandle symptomer, diagnostikk, utredning, behandling, etiologi eller innvirkning på livskvalitet etter kolecystektomi.	

For de temaene som er mest omtalt både i oppgaven og i litteraturen for øvrig, er informasjonen hovedsakelig hentet fra review og oversiktsartikkel. Fordi dette er en oppgave med en problemstilling som ønsker å utforske hele bredden av teorier innenfor PCS, er enkeltstående artikler også tatt med for de temaene som er mindre utforsket i litteraturen.

I introduksjonsdelen er også kilder fra fagnettsteder brukt. Jeg har valg å bruke anerkjente kvalitetssikrede oppdaterte norske og internasjonale kilder på nett som «Store Norske Leksikon», «legehåndboka.no», «norsk elektronisk legehåndbok» og «Up To Date».

Resultater

Forekomst av PCS

Siden definisjonen av hvor uttalte plagene skal være før man omtaler det som PCS er mangelfull, er det stor variasjon i rapportert insidens. Forekomsten av PCS anslås å forekomme hos 5-47% av alle som gjennomgår kolecystektomi i den voksne befolkningen. PCS er 4-5 ganger så vanlig blant kvinner som blant menn (6, 7, 9, 10, 25).

Symptomer på PCS

Symptomene på PCS kan både være nyoppståtte etter operasjon, så kalte de novo symptomer, eller være symptomer pasienten også hadde før kolecystektomi, så kalte persisterende symptomer. Symptomene deles også ofte inn etter hvilket organsystem de mest sannsynlig stammer fra. Det skilles her mellom biliære og ikke-biliære symptomer. Biliære symptomer har mest sannsynlig opphav fra galleveiene og inkluderer magesmerter i øvre høyre kvadrant, avfarget avføring, mørk urin eller ikterus. Ikke-biliære symptomer kommer fra andre deler av magetarmsystemet og kan være symptomer som forstoppelse, diaré, oppblåsthet, halsbrann eller sure oppstøt (9, 10).

Epigastriesmerter og «gallesmerter»

Epigastriesmerter eller smerter i øvre høyrekvadrant er hovedsymptomene på gallestein og ofte selve indikasjonen for kolecystektomi (26). Det er også de symptomene som i størst grad forbedres av operasjon. Det rapporteres at 60-100% blir helt kvitt sine epigastriesmerter etter kolecystektomi (9, 10). Dette er symptomer som sjelden (under 20%) oppstår de novo etter operasjon. Gallesmerter er en undergruppe av epigastriesmerter, ofte definert som sterke smerter i øvre høyre kvadrant av magen med en varighet på 15 minutter til 5 timer. I denne undergruppen blir 80-100% av pasientene kvitt smertene sine etter operasjon (9).

Forstoppelse og diaré

Forstoppelse og diaré er sammen med mye flatulens de vanligste persisterende symptomene etter kolecystektomi. Den rapporterte forekomsten av persisterende diaré etter kolecystektomi varierer stort, men de fleste studiene rapporterer en forekomst på 60-80%. Når det gjelder rapportert forekomsten av forstoppelse, er det også stor variasjon og

de fleste studiene rapporterer en forekomst på 60-80% (9, 10). Oppfølgingstiden i de overnevnte studiene var gjennomsnittlig 17-31 måneder (9, 10).

Som de novo symptom er ikke forstoppelse og diaré blant de mest vanlige symptomene. Ifølge litteraturen ligger forekomsten av forstoppelse som de novo symptom etter kolecystektomi på under 20%. De fleste studiene rapporterer også at rundt 20% av pasientene opplever de novo diaré (10).

De fleste studiene har kun resultater fra en rapportering før operasjon og en rapportering etter operasjon. Dermed kan studiene ikke si noe om utviklingen av de post-operative symptomene. En studie fra 2014 undersøkte symptomer både 3 og 6 måneder etter operasjon og fant at diaré var det symptomet som i størst grad forbedret seg fra 3 til 6 måneder postoperativt (27).

Dyspeptiske symptomer

Dyspeptiske symptomer er en samlebetegnelse på symptomer relatert til øvre del av magetarmsystemet og inkluderer blant annet halsbrann, kvalme og oppkast.

Kvalme og oppkast er blant de vanligste symptomene før kolecystektomi. Det er få som har persisterende eller de novo kvalme og oppkast etter kolecystektomi. Forekomsten av persisterende kvalme er 0-40 %, de fleste studiene rapporterer en forekomst på i underkant av 20%. Oppkast har en forekomst på 5-30%, der hovedandelen av studiene rapporterer en forekomst på i underkant av 10 %. Forekomsten av kvalme og oppkast de novo er rapportert til å være godt under 20% (10).

Andelen som har persisterende halsbrann ligger rundt 40%, med en relativt liten spredning i resultater. De novo symptomer med halsbrann har en rapportert forekomst på 0-40% (9, 10). Halsbrann er derfor et av de vanligste de novo symptomene sammen med økt flatulens som har en forekomst på 10-60% (10).

Selvrapportert helsereelatert livskvalitet etter operasjon

En målemetode som tar for seg alle typer symptomer i en helhet er måling av helsereelatert livskvalitet før og etter operasjon. I en prospektiv studie med 55 deltakere ble det rapportert en signifikant forbedring av fysiske helse, hovedsakelig i form av reduserte kroppslige smerter etter kolecystektomi. Det ble ikke rapportert noen endring i pasientenes mentale helse. Det var heller ingen underkategorier der pasientene rapporterte redusert helsereelatert livskvalitet (28).

Etiologi

På samme måte som symptomene, kan etiologien også deles inn etter biliære og ikke-biliære etiologier. Etiologien kan også deles inn etter når symptomene oppstår. Tidlige symptomer oppstår i løpet av de første 2-3 årene etter kolecystektomi, mens sene symptomer oppstår 2-3 år eller mer etter kolecystektomi (7).

Sfinkter Oddi dysfunksjon (SOD)

Det er anslått at 1,8-31% av pasientene med PCS har SOD, mens forekomsten av SOD i den generelle befolkningen er ca. 1% (25). SOD beskrives som en klinisk tilstand der pasienten har plager som skyldes dysfunksjon av SO. Tilstanden kategoriseres i tre undergrupper; type 1, 2 og 3 (tabell 1). SOD innebefatter både strukturelle endringer i form av stenose og funksjonelle endringer i form av dyskinesi. Plagene ved SOD er oftest smerter som likner de man får ved gallestein og skyldes økt trykk og dilatasjon av galleveiene. Noen pasienter har også plager fra pankreas som følge av dilatasjon av pankreasgangene, som igjen kan føre til residiverende pankreatitter. Gullstandard for diagnose av SOD er Sfinkter Oddi manometri (SOM), en variant av ERCP der man kan måle trykket i SO, gallegang og pankreasgang. Hvis en pasient av ulike årsaker ikke egner seg for SOM, finnes det også non-invasive tester. Galleveisscintigrafi under provokasjon med CCK, som øker trykket i galleveiene, er den metoden som best korrelerer med resultatene fra SOM (29).

Tabell 1: Milwaukee kriteriene for SOD revidert versjon fra Rome 3 konsensus (30)

SOD:	Karakteristika:
Type 1:	Gallesteinsmerter, dobling av ALAT og ASAT ved 2 anledninger og dilaterte galleveier over 8 mm
Type 2:	Gallesteinsmerter og dobling av ALAT og ASAT ved 2 anledninger eller dilaterte galleveier over 8 mm
Type 3:	Bare gallesteinsmerter

Det er trolig flere årsaker som fører til SOD hos PCS pasienter. En av årsaksforklaringene på hvorfor pasienter med PCS har så høy forekomst av SOD er at pasienter som har gjennomgått kolecystektomi mister galleblærens reservoarfunksjon og derfor har et høyere intraductalt trykk i galleveiene sammenliknet med ikke-opererte. En av årsaksforklaringene bak det økte trykket er at inhibitoriske nerver til SO skades under operasjon, som fører til mindre relaksasjon av SO. Det er også en mer anatomisk forklaringsmodell som omhandler at ulike former for inflammasjon og mekanisk stress bidrar til å danne fibrose, hypertrofi og strikturer i galleveiene. Det mekaniske stresset kommer fra passasje av mindre steiner, tidligere kolangitt, tidligere pankreatitt og andre tidligere eller eksisterende inflammasjoner i galleveiene hos pasienter som har gjennomgått kolecystektomi (25).

Kompensatorisk dilatasjon av galleveiene

Ved kolecystektomi mister galleveiene i stor grad sin reservoarfunksjon. For å kompensere for dette, har pasienter etter kolecystektomi mer dilaterte galleveier enn før operasjon og et høyere trykk i galleveiene (31). Det økte trykket i galleveiene kan i seg selv gi PCS plager. Økt volum betyr også at det er økt sjanse for nydannelse av steiner (5).

Konkrementer i ductus choledochus

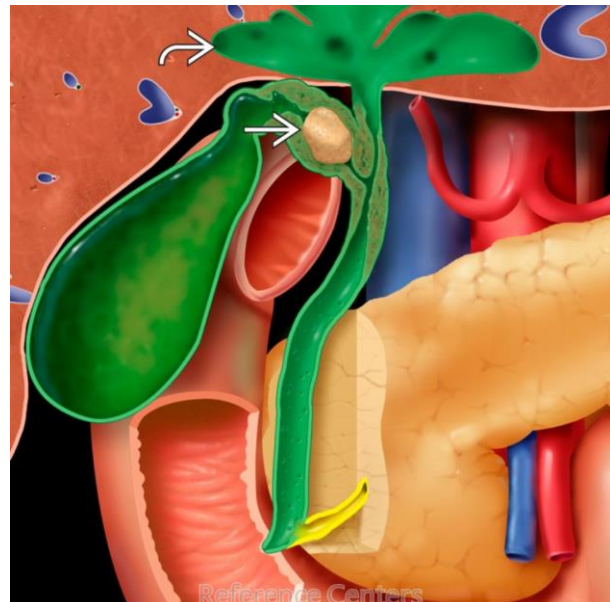
Blant pasienter som har PCS med smertesymptomer, er konkrementer i ductus choledochus en av de vanligste årsakene. Konkrementer som oppdages i løpet av de første 2 årene etter operasjon, er mest sannsynlig rester som også var der under operasjonen. Det er antatt at 1-2% av de som gjennomgår kolecystektomi uten kolangiografi, har steinrester i ductus choledochus etter operasjon. Hvis det er mer enn 2 år siden operasjon, er det mer

sannsynlig at det er nydannelse av stein. Konkrementer som ses ved PCS, er ofte små og synes sjelden på transabdominal ultralyd. Det er sjelden konkrementene ved PCS gir total obstruksjon av galleveiene. Dette medfører at de ikke synes som dilatasjon av galleveiene på MRCP eller med økte leverenzymmer i serum. Årsaken til at konkrementene er så små, er at de som har gjennomgått en kolecystektomi ikke har galleblære, og derfor ikke et reservoar der konkrementene kan utvikle seg til større stein og gi total obstruksjon av galleveiene (5). Små konkrementer kalles ofte gallekrystaller. En studie rapporterer at gallekrystaller er tilstede hos 10% av PCS-pasienter (32).

Ductus cysticusrest

Når galleblæren fjernes står det igjen en liten del av ductus cysticus der den er ligert. Denne resten kalles ductus cysticusrest. Ductus cysticusresten kan i noen tilfeller fungere som et reservoar der gallestein kan få utvikle seg (5, 33). I sjeldne tilfeller kan stein også vokse inne i ductus cysticusresten, lage inflammasjon og fibrose og føre til helt eller delvis obstruksjon av ductus choledochus. Dette kalles post-kolecystektomi Mirizzi syndrom (fig. 4) (34). Noen forfattere har spekulert i om dette er blitt et økende fenomen etter overgangen fra åpen til laparoskopisk kolecystektomi og at årsaken kan være en lengre gjenværende cysticusrest etter laparoskopisk enn etter åpen kirurgi (5, 33).

Fig 4. Mirizzi syndrom som gir dilaterte intrahepatiske galleveier, bildet er fra «Reference centers» og er gjengitt med tillatelse fra universitetsbiblioteket i Oslo.



Biliær ascariose

I tropiske og subtropiske områder er biliær ascariose en vanlig årsak til PCS. Biliær ascariose er en orm som er beslektet med rundormen. Den kryper opp fra duodenum gjennom papilla

Vateri og opp i galleveiene. Det er den obstruerende effekten på galleveiene som gir symptomer på gallestase. Disse symptomene likner gallesteinsplager, men vil ikke bedres av kolecystektomi og kan også oppstå de novo etter kolecystektomi (5).

Gastroduodenal patologi

En del av pasientene med PCS har magesmerter. Etersom lever og galleveier har anatomisk nærhet til magesekk og duodenum, kan symptomer fra disse organene lett forveksles. En studie undersøkte 2800 pasienter med gastroskopi 1-4 dager før de var satt opp til elektiv kolecystektomi. Gastroskopien viste patologiske forandringer i magesekk eller duodenum hos 43% av pasientene. De vanligste forandringene var inflammasjon i magesekkslimhinnen (26%), duodenal -eller ventrikkelsår (11%) og polypper (5%) (35).

Flere studier påpeker at gastroduodenal patologi ikke bare er tilstede før kolecystektomi, men også kan øke etter operasjon. De viser at det er en økning i forekomsten av duodenalsår, ventrikkelsår og andre forandringer i mageslimhinnene hos pasienter som er kolecystektomert sammenliknet med normalbefolkningen. Studien oppgir at en mulig årsak til dette er økt grad av duodenogastrisk refluks og dens påvirkning på det lokale miljøet i magesekken. Studier viser at det er en økt forekomst av duodenogastrisk refluks etter kolecystektomi, og både galle og pankreasenzymer kan skade mageslimhinnen. Det er også undersøkt om det er økt forekomst av *helicobacter pylori* etter kolecystektomi, men her er resultatene inkonklusive (35-38).

Kosthold og PCS

Det er forsøkt å finne ut om det er en sammenheng mellom kosthold og PCS. En studie har vist at det var en positiv assosiasjon mellom PCS-symptomer og animalsk protein, kolesterol og egg. Samtidig var det en negativ sammenheng mellom PCS-symptomer og inntak av grønnsaker (39). Flere studier trekker frem at pasienter som ikke følger anbefalingen om å holde seg til en lav-fett diett etter kolecystektomi, har en betydelig økt risiko for å få diaré (39, 40).

Psykososiale faktorer

I komplekse lidelser uten klare svar når det gjelder etiologi, diagnostikk eller behandling leter man ofte etter psykososiale faktorer som har forsterkende eller beskyttende effekt. En koreansk studie fra 2014 fant at gruppen som senere utviklet PCS symptomer, hadde signifikant flere psykiske plager allerede på operasjonstidspunktet. Det gjaldt hovedsakelig somatisering, obsessive trekk, interpersonell sensitivitet og angst (27). Når det gjelder beskyttende faktorer, har det vist seg at god sosial støtte er den psykososiale faktoren som i størst grad har en beskyttende effekt mot PCS. Demografiske faktorer som utdanning, alder, sivil status og familiesituasjon viste ingen signifikant sammenheng med utvikling av PCS (41).

Medikamenter

Opiater har en kjent konstringerende effekt på SO. Dette medfører at pasienter som bruker opiat, vil ha økt sannsynlighet for PCS sammenliknet med de som ikke bruker opiat. De opiatinduserte symptomene er først og fremst biliære symptomer (7).

Diagnostikk

Biliære symptomer

Ved biliære symptomer etter kolecystektomi er det viktigste å finne ut om det er rester eller nydannelse av gallegangskonkrementer. I første omgang kan dette gjøres med non-invasive metoder som transabdominal ultralyd eller MRCP. Samtidig vil blodprøver med leverfunksjonstester være en viktig del av utredningen. Hvis disse undersøkelsene er negative, og man fortsatt mistenker at det kan være gallegangskonkrementer, kan endoskopisk ultralyd gjennomføres. Denne metoden vil kunne detektere mikrokonkrementer og mindre strikturer som ikke synes på ultralyd eller MRCP (17). Det finnes også metoder for å undersøke galleveiens funksjon og hovedsakelig funksjonen av SO. Av non-invasive metoder finnes Nardi test, ultralyd etter sekretorisk stimuli, sekretinstimulert MRCP og galleveisscintigrafi. Et systematisk review fra 2012 viser at det bare er HIDA-scann av de non-invasive metodene som har god nok sensitivitet og spesifisitet til å være nyttig i diagnostikk av SOD. Denne metoden er best når den brukes sammen med et scintigrafiscoringssystem og har da en spesifisitet på 60-100% (17). Det er den invasive metoden SOM som er gullstandard for diagnostikk av SOD. Det er også den metoden som predikerer nytten av sfinkterotomi best. Ulempen med SOM er at det er en risiko på ca. 10%

for å få post-ERCP pankreatitt. Nyttet og behovet for SOM avhenger av hvilken type SOD pasienten har (42, 43).

Ikke-biliære symptomer:

Ved ikke-biliære symptomene har man ingen klare diagnostiske verktøy, og diagnostikken baserer seg i større grad på subjektiv rapportering. Ved dyspeptiske symptomer er gastroskopi den fortrukne diagnostiske modaliteten. Denne undersøkelse vil kunne avdekke ulcus, refluksskade på slimhinnene og helicobacter pylori. Helicobacter pylori kan også diagnostiseres non-invasivt ved hjelp av helicobacter pylori antigen i avføringsprøve. 24-timers PH-måling er den fortrukne metoden for å avdekke refluks. Alle disse diagnostiske metodene vil brukes på samme måte som hos pasienter med intakt galleblære (44).

Behandling

Behandlingsmetodene som er tilgjengelige ved PCS, retter seg først og fremst mot de biliære årsakene til PCS. Behandlingen retter seg hovedsakelig mot å relaksere SO med ulike medikamentelle eller invasive intervensjoner (7). Pasienter med funn av annen gastrointestinal patologi, bør behandles etter gjeldende retningslinjer.

Medikamentell behandling

Kalsiumantagonisten nifedipin virker gjennom å hemme kontraksjon i SO. Flere studier har rapportert signifikant færre smerteepisoder, lavere smerte score og færre henvisninger til akuttmottaket hos pasienter som brukte nifedipin. Dette er vist i en randomisert kontrollert studie hvor kontrollgruppen fikk placebo (7). Serotonin 5-HT₄ reseptoragonisten cisaprid har også vist seg å ha god effekt mot PCS symptomer, men denne medisinen ble avregistrert i Norge i 2004 grunnet alvorlige bivirkninger. Noen studier indikerer at også langtidsvirkende nitrater har en relakserende effekt på SO og har signifikant bedre effekt enn placebo i mindre randomiserte kontrollerte studier (45). For pasienter med mikrostein er det gjort forsøk med ursodeoksykolsyre som er ment å løse opp gallesalter. Det er gjennomført en liten randomisert kontrollert studie med kryssning som viste at alle deltakerne fikk forbedret sine symptomer med ursodeoksykolsyre (32).

Endoskopisk behandling

De endoskopiske behandlingsmetodene består av sfinkterotomi, ballongdilatasjon og biliær stenting. Disse behandlingsmetodene er kun anbefalt hos pasienter med påvist SOD.

Resultatene avhenger av type SOD, og de beste resultatene er vist hos pasienter med SOD type 1. Hos type 1 pasienter rapporterer 83-100% forbedring av sine symptomer, mens tallene ligger i underkant av 80% hos type 2 og 0-56% hos type 3 pasienter (17). I disse studiene er det hovedsakelig endoskopisk sfinkterotomi som er benyttet. Det er få eller ingen studier som har sammenliknet effekten av sfinkterotomi og ballongdilatasjon. Hos noen få pasienter som ikke egner seg for endoskopisk behandling, kan kirurgisk sfinkterotomi benyttes. Denne behandlingen har like gode resultater på symptomene, men er mer invasiv og er derfor reservert for pasienter der dette av ulike årsaker er eneste mulighet (7, 17).

Botulinium toksin (Botox) behandling

Botox er en acetylkolinesterasehemmer og gir en fullstendig lammelse av muskulaturen den injiseres i. Effekten varer i 3-4 måneder. I en caseserie med 12 SOD type 3-pasienter, predikerte botox-behandling med 92% nøyaktighet hvem som hadde nytte av endoskopisk sfinkterotomi (17).

PCS hos barn

Det er rapportert at også barn kan ha symptomer etter kolecystektomi på samme måte som voksne. Hos barn opphører ofte symptomene i løpet av det første året etter operasjon.

Mens symptombilde hos voksne og barn er likt, er det store forskjeller i den underliggende årsaken til dannelsen av gallestein. Hos voksne er nesten alle tilfeller idiopatiske, mens hos barn har mange underliggende sykdom som årsak til gallestein. De vanligste årsakene til gallestein hos barn er hemolytisk sykdom og langvarig parenteral ernæring. I hvilken grad ulike underliggende årsaker påvirker utvikling av PCS sier ikke litteraturen noe om (46).

Diskusjon

Forekomst av PCS

Den rapporterte forekomsten av PCS varierer mye mellom studier, og det er vanskelig å få en god oversikt over den egentlige forekomsten. Dette skyldes at det er stor variasjon mellom studiene hva gjelder definisjon av PCS, oppfølgingstid og metode.

Når det gjelder definisjoner og inklusjonskriterier er det stor variasjon, men jeg har valgt å dele de inn i tre hovedgrupper; Den bredeste og mest brukte definisjonen av PCS er alle abdominale plager som vedvarer eller oppstår etter kolecystektomi. En smalere definisjon tar bare med de symptomene som er like kraftige, verre eller nye etter kolecystektomi. Den smaleste definisjonen begrenser seg til å bare inkludere pasienter med biliære smerter. Det er få artikler som presiserer tydelig hvilken definisjon de har brukt for å inkludere pasienter eller artikler, noe som vanskeliggjør arbeidet med å finne en nøyaktig forekomst ytterligere. Det er åpenbart at desto bredere definisjon som brukes, desto høyere blir også forekomsten.

Oppfølgingstiden, altså lengden og hyppigheten av pasientoppfølgingen, er også av betydning for forekomsten studiene rapporterer. Her er det mindre åpenbart hva som vil gi en særlig lav eller høy forekomst. Studier med kort oppfølging vil inkludere pasienter der symptomene forbedrer seg kort tid etter operasjon, men gå glipp av pasienter der symptomene har oppstått senere. Det ideelle hadde vært lang oppfølging på 5 år eller mer, med flere målinger underveis, for eksempel årlig. Dette er noe ingen av studiene som er inkludert i denne oppgaven har.

Hvilken metode som brukes for å hente inn informasjon om pasientenes symptomer, påvirker forekomst. De fleste studiene bruker ulike spørreskjemaer, strukturerte eller ustrukturerte intervjuer. Det er derimot ikke brukt et standardisert skjema som er likt i alle studier. Det er også sjelden oppgitt hvorvidt skjemaene som er brukt, er validert eller ikke. Denne metodiske heterogeniteten er med på å ytterligere gi spredning i resultatene. Studier som har brukt en retrospektiv journalgjennomgang som metode for å vurdere pasientenes symptomer, vil ikke plukke opp pasienter med mildere eller vedvarende symptomer som de ikke har kontaktet helsevesenet for. Dette gjelder kun et fåtall av studiene inkludert i denne oppgaven.

Symptomer på PCS

Forekomst og type symptomer varierer i stor grad på samme måte som forekomsten av PCS totalt sett og har de samme utfordringene knyttet til definisjon, oppfølgingstid og metode. Symptomene deles i tillegg inn etter hvilke som er persisterende og hvilke som er de novo.

Dette stiller krav til at man har data fra både før og etter kolecystektomi, og til dette kreves ofte prospektive studier.

Undersøkelse før operasjon varierer både i tidspunkt og metode. Det mest ideelle ville vært en full klinisk utredning og et standardisert validert spørreskjema for å finne de vanligste symptomene før operasjon, for så å gjenta dette etter operasjon. De fleste studiene i denne oppgaven baserer dataene kun på spørreskjema før operasjon og få eller ingen objektive undersøkelser. Dette er en svakhet fordi de samme symptomene kan ha ulike underliggende årsaker. Et eksempel på dette er kvalme, som før operasjon kan skyldes gallestein, mens det etter operasjon skyldes duodenalrefluks. På et spørreskjema vil begge registreres som persisterende kvalme. Hovedproblemet med å gjøre en bred screening av pasientene før operasjon er at det er både etisk og økonomisk vanskelig. Undersøkelsene kan gi asymptomatiske funn som krever videre utredning og kan medføre bivirkninger, komplikasjoner og/eller ubehag for pasienten. En slik utredning vil også bety en vesentlig merkostnad for behandlende sykehus. Det er de mer konkrete symptomene som smerter og oppkast som varierer minst. Hvis man spesifiserer smertene til å bare omhandle biliære smerter, varierer resultatene enda mindre. Dette peker i retning av at også symptomet i seg selv er av betydning for pasientens rapportering. De symptomene som er sterkest knyttet til operasjonsindikasjon, er også de symptomene som i størst grad bedres etter operasjon. Man kan derfor spekulere i om det er spesielt smertesymptomer og oppkast som er kjernesymptomene ved gallesteinsykdom. Ved å kreve at biliære smerter skal være en del av symptombildet for PCS, vil muligheten for å få en tydeligere oversikt over forekomst og symptomer økt betraktelig.

Etiologi

Jeg har i denne oppgaven presentert en rekke ulike mulige etiologier for PCS. Det er derimot stor variasjon i den vitenskapelige tyngden bak teoriene. I hvor stor grad etiologien til en sykdom forskes på og hvilke deler av etiologien det forskes på, styres ofte av potensialet for målrettede behandlingsmuligheter. Dette er trolig en av årsakene til at SOD som etiologi til PCS er desidert mest utforsket i litteraturen.

Fysiologiske eller anatomiske endringer relatert til SO

For at man med sikkerhet skal kunne si at det er et økt trykk i gallegangene etter kolecystektomi må man gjøre SOM både før og etter kolecystektomi. De få studiene som har gjort dette, har svært få deltakere (< 10) (31). En mulig årsak er at SOM er en invasiv diagnostisk metode med potensielt alvorlige komplikasjoner og derfor utfordrende etisk å gjøre på pasienter som ikke har behov for undersøkelsen.

Stenose av SO er en selvforsterkende prosess der en trangere åpning gir trykkøkning i galle og pankreasgangene som igjen gir økt sannsynlighet for mer inflammasjon og konkrementdannelse. Det er flere med SOD som aldri har fått påvist gallegangskonkrementer. Dette tyder på at konkrementer ikke er en absolutt nødvendighet for å utvikle mekanisk stenose av SO. Det er derfor sannsynlig at det er flere etiologier involvert i utviklingen av SOD

Gallestein er den klart vanligste årsaken til gallesmerter. Derfor anbefales de fleste pasienter med gallesmerter og funn av gallestein på ultralyd, kolecystektomi. Samtidig vet vi at 10% av befolkningen har gallestein, og mange av disse har ikke symptomer. Dette betyr at pasienter kan ha gallesmerter grunnet SOD og ikke gallestein, men ha funn av gallestein på ultralyd som ikke gir symptomer. Disse pasientene kan oppleve en forverring av sine symptomer etter kolecystektomi fordi trykket i galleveiene øker uten galleblærens reservoarfunksjon. Hvor mange pasienter dette gjelder, vet vi lite om fordi svært få pasienter med funn av gallestein undersøkes med SOM før kolecystektomi. Det er også en mulighet at gallesmertene kommer fra både SOD og gallesteiner. Kolecystektomi vil heller ikke i de tilfellene fjerne smertene helt.

Gallegangskonkrementer

Det er kjent at konkrementer i galleveiene gir gallesmerter. For at konkrementer skal kunne dannes kreves redusert flow av gallen og økt utfelling av gallsalter. Redusert flow finnes typisk i galleblæren. Etter kolecystektomi kan redusert flow forekomme som følge av dilaterte galleveier eller i en ductus cysticusrest. Økt utfelling skjer som følge av en rekke kjente underliggende risikofaktorer som høyt kolesterol, overvekt, østrogen, økte bilirubinverdier, parenteral ernæring osv.

Gallegangskonkrementer som gir total obstruksjon, økt intrahepatisk trykk, ikterus, mørk urin og avfarget avføring, er en akutt tilstand som behandles med ERCP hos pasienter både med og uten galleblære. Hos pasienter med PCS ses i større grad et mer subakutt forløp med mindre konkrementer som delvis obstruerer galleveiene og gir plager i form av smerter. Konkrementer i forbindelse med PCS er lite utforsket i litteraturen og dreier seg hovedsakelig om mikrostein og gallekrystaller. Det er mye usikkerhet om mikrostein i seg selv kan gi smerter eller om dette hovedsakelig skjer ved at mikrostein øker risikoen for å utvikle SOD. Det er nettopp sammenhengen mellom SOD og mikrostein som artiklene omhandler. En av grunnene til dette er at det er vanskelig å studere, er at den mest nøyaktige metoden for å detektere mikrostein eller gallekrystaller krever aspirasjon av galle som kan analyseres under mikroskop. Som omtalt i resultater under medikamentell behandling, var det en studie som viste god effekt av Ursodeoksykolsyre på pasienter med mikrostein (32). Ettersom Ursodeoksykolsyre ikke ville kunne reversere SOD, støtter denne studien teorien om at mikrostein også kan gi symptomer i seg selv. Det må legges til at studien kun har inkludert 12 forsøkspersoner.

Ductus cysticusrest er en sjelden årsak til PCS og er kun omtalt i caserapporter eller mindre caseserier. Caseseriene omtaler caser der en lengre ductus cysticusrest eller deler av galleblæra er gjenværende grunnet vanskeligheter med fridisseksjon under operasjon. Utviklingen av Mirizzi syndrom er enda mer sjelden og er kun beskrevet i caserapporter.

Gastroduodenal patologi

For å kunne si om pasienter har gastroduodenal patologi som årsak til magesmerter, kreves endoskopisk undersøkelse av magesekk og duodenum førolecystektomi. Det er det én studie som har gjort i stor skala med 2800 pasienter (35). Den store svakheten til denne studien er at den ikke har noen kontrollgruppe. Det betyr at vi ikke vet i hvor stor grad funnene skiller seg fra funnene i en hvilken som helst populasjon. For å overkomme dette problemet måtte det vært gjennomført en endoskopisk undersøkelse av magesekk og duodenum hos en tilsvarende populasjon uten symptomer. Endoskopi er en undersøkelse som for pasienten både er ubehagelig og med en lav, men ikke ubetydelig risiko for komplikasjoner (47). Dette er med på problematisere slike studier på friske forsøkspersoner.

Den nevnte studien har heller ingen oppfølging av pasientene som sier noe om hvorvidt funnene endrer seg. Hvis det derimot skulle vise seg at det er en høyere forekomst av gastroduodenal patologi hos de som gjennomgår kolecystektomi, kan det bety at mange av disse pasientene trenger behandling for sin underliggende sykdom i tillegg eller istedenfor kolecystektomi. Forfatterne av denne studier foreslår basert på sine resultater at alle pasienter burde gjennomgå en endoskopisk undersøkelse av magesekk og duodenum før kolecystektomi for å unngå persisterende symptomer eller komplikasjoner fra gastroduodenal patologi, samt hindre overbehandling med kolecystektomi.

Teorien om at det er økt forekomst av duodenal -og ventrikkelsår etter kolecystektomi støttes av en stor studie på mer enn 5000 pasienter etter kolecystektomi og med en kontrollgruppe på mer enn 15000 personer (37). Med så stor studiegruppe og kontrollgruppe kan man si med stor sikkerhet at det er en sammenheng. Det denne typen studier ikke kan si noe om, er hvorfor dette skjer. For å kunne si noe om årsaken til den økte forekomsten av duodenal -og ventrikkelsår, må det gjøres en prospektiv studie med gastroskopi både før og etter operasjon. Dette er det en studie som har gjort på 50 pasienter, 30 dager før og 60 dager etter operasjon (36). De fant at det var signifikant økt gastroduodenal refluks, inflammasjon og atrofi i magesekken etter operasjon. De fant ingen økt forekomst av helicobacter pylori etter operasjon. Det denne studien ikke sier noe om er hvordan disse funnene vil utvikle seg over tid. At forekomsten av helicobacter pylori ikke er økt etter operasjon er ikke overaskende. Teorien om sammenhengen mellom helicobacter pylori og gallesteinsykdom dreier seg om at helicobacter pylori i seg selv er en risikofaktor for utvikling av gallestein og derfor har en opphopning hos pasienter som gjennomgår kolecystektomi. Det kan være at en helicobacter pylori antigen-test burde gjøres på alle pasienter før kolecystektomi slik at de kan få behandling. Dette er en non-invasiv test og vil unngå at pasienter får PCS grunnet helicobacter pylori.

Kosthold og PCS

Anbefalingen om lav-fett diett etter kolecystektomi er veletablert og en del av rådene pasienter får etter kolecystektomi. Studier på kosthold og den direkte påvirkningen på utviklingen av PCS er det få av. En prospektiv studie fulgte 59 deltakere med kostregistrering

og registrering av abdominalsymptomer etter kolecystektomi (39). Det kreves flere og større studier på dette feltet før man kan gi spesifikke kostråd som omhandler andre råd enn lav-fett diett til pasienter etter kolecystektomi.

Diagnostikk og behandling:

Det er når ikke-biliære årsaker og gallegangskonkrementer er utelukket, at den spesifikke PCS-diagnostikken har sin plass. Målet med diagnostikken er å finne ut hvilke pasienter som har størst nytte av behandling. Den beste måten å gjøre dette på er å finne ut om pasienten har SOD og hvilken type. Denne utredningen kan skje med non-invasiv diagnostikk. Ettersom SOM i seg selv har en relativt høy risiko for utvikling av post-ERCP pankreatitt, bør man i det lengste prøve å unngå å gjennomføre denne undersøkelsen hos pasienter som ikke har nytte av sfinkterotomi. Pasienter med type 1 SOD har så god effekt av sfinkterotomi at SOM bare vil bli en ekstra belastning, og man bør da heller gå rett til sfinkterotomi. Hos SOD type 2 kan det være flere av pasientene som ikke vil ha patologiske funn på SOM og derfor ikke burde behandles med sfinkterotomi. SOM har derfor større nytte hos denne gruppen. Ved SOD type 3 kan det være vanskeligere å vurdere om pasienten burde gjennomgå SOM, da sannsynligheten for funn på SOM og behandlingmessig konsekvens er enda mindre (17). Det er ikke klare retningslinjer for hvem som skal undersøkes med SOM. Den største forskjellen vil mest sannsynlig være til stede når det gjelder pasienter med SOD type 3. Dette skaper stor heterogenitet i studiene som er gjort med tanke på hvilke pasienter som undersøkes. Dette er av stor betydning for resultatene og gjør det vanskelig å sammenligne tallene fra de ulike studiene.

Det er også foreslått å bruke mindre invasiv behandling som medikamenter eller Botox for å predikere effekt av sfinkterotomi (7). Tanken er at hvis man har god effekt av legemidler som retter seg mot å relaksere SO, vil man også ha effekt av sfinkterotomi. Grunnen til at medikamentene ikke brukes som langvarig behandling, er at de på grunn av manglende selektivitet har en rekke bivirkninger. Botox egner seg heller ikke for langvarig behandling ettersom den må injiseres hver tredje måned.

Konklusjon:

Definisjonen av PCS omfatter et stort spektrum av plager. I hvor stor grad disse plagene faktisk burde høre sammen inn under samme syndrom er mer uklart. SOD, både med og uten gallegangskonkrementer, er den etiologien som tydeligst kan knyttes til PCS og har best effekt av behandling. Per i dag er sfinkterotomi den eneste langtidsbehandlingen med godt dokumentert effekt på PCS. Av ikke-biliær etiologi er det gastroduodenal patologi som er best dokumentert. Det er godt vitenskapelig grunnlag for å si at gastroduodenale plager bør utredes før operasjon og kan bli verre etter operasjon.

For at både diagnostikk, behandling og forskning på PCS skal bli bedre i fremtiden burde det arbeides mot en konsensus om en ny og klarere definisjon. Fremtidig forskning burde også fokusere på hvilken utredning som bør gjennomføres før kolecystektomi for å sikre at pasientene opereres på riktig indikasjon. Til slutt trengs det flere studier på PCS hos barn. Vi vet per i dag ikke om PCS hos barn skiller seg fra PCS hos voksne hva gjelder etiologi, symptomer, diagnostikk og behandling.

1. Wesdorp I, Bosman D, de Graaff A, Aronson D, van der Blij F, Taminiou J. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;31(4):411-7.
2. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. 1999;117(3):632-9.
3. Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V, Velardi A, Tardi S, Baldassarre G, et al. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass index. *The American journal of gastroenterology*. 1989;84(11):1378-82.
4. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Ikematsu H, Noguchi A, et al. Prevalence of gallstone disease in a general population of Okinawa, Japan. *American journal of epidemiology*. 1988;128(3):598-605.
5. Schofer JM. Biliary causes of postcholecystectomy syndrome. *The Journal of emergency medicine*. 2010;39(4):406-10.
6. Jaunoo SS, Mohandas S, Almond LM. Postcholecystectomy syndrome (PCS). *International journal of surgery (London, England)*. 2010;8(1):15-7.
7. Isherwood J, Oakland K, Khanna A. A systematic review of the aetiology and management of post cholecystectomy syndrome. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*. 2018.
8. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Mendez-Sanchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16024.

9. Berger MY, Olde Hartman TC, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they disappear after cholecystectomy? *Surgical endoscopy*. 2003;17(11):1723-8.
10. Lamberts MP, Lugtenberg M, Rovers MM, Roukema AJ, Drenth JP, Westert GP, et al. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. *Surgical endoscopy*. 2013;27(3):709-18.
11. Aabakken L. store medisinske leksikon, galle 2018 [Available from: <https://sml.snl.no/galle>.
12. Svensson J, Makin E. Gallstone disease in children. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21(3):255-65.
13. Langballe KO, Bardram L. Cholecystectomy in Danish children--a nationwide study. *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(4):626-30.
14. Legehåndboka, gallesteinsykdom. 2018.
15. legehåndbok Ne. Gallesteinsykdom 2020 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/klinske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/galleveier/gallesteinsykdom/>.
16. Gustafsson C, McNicholas A, Sonden A, Torngren S, Jarnbert-Pettersson H, Lindelius A. Accuracy of Surgeon-Performed Ultrasound in Detecting Gallstones: A Validation Study. *World journal of surgery*. 2016;40(7):1688-94.
17. Hall TC, Dennison AR, Garcea G. The diagnosis and management of Sphincter of Oddi dysfunction: a systematic review. *Langenbeck's archives of surgery*. 2012;397(6):889-98.
18. kriterier N.
19. Warschkow R, Tarantino I, Ukegjini K, Beutner U, Guller U, Schmied BM, et al. Concomitant cholecystectomy during laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in obese patients is not justified: a meta-analysis. *Obesity surgery*. 2013;23(3):397-407.
20. Alizai NK, Richards EM, Stringer MD. Is cholecystectomy really an indication for concomitant splenectomy in mild hereditary spherocytosis? *Archives of disease in childhood*. 2010;95(8):596-9.
21. Agresta F, Campanile FC, Vettoretto N, Silecchia G, Bergamini C, Maida P, et al. Laparoscopic cholecystectomy: consensus conference-based guidelines. *Langenbeck's archives of surgery*. 2015;400(4):429-53.
22. Martin B, Ong EGP. Selective intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy in children is justified. *Journal of pediatric surgery*. 2018;53(2):270-3.
23. Treider M, Ohnesorge S, Bjornland K. Few serious complications after cholecystectomy in paediatric patients. *Acta Paediatr*. 2019.
24. Ahn E, Kang H. Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(2):103-12.
25. Tarnasky PR. Post-cholecystectomy syndrome and sphincter of Oddi dysfunction: past, present and future. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2016;10(12):1359-72.
26. Finan KR, Leeth RR, Whitley BM, Klapow JC, Hawn MT. Improvement in gastrointestinal symptoms and quality of life after cholecystectomy. *American journal of surgery*. 2006;192(2):196-202.
27. Kim GH, Lee HD, Kim M, Kim K, Jeong Y, Hong YJ, et al. Fate of dyspeptic or colonic symptoms after laparoscopic cholecystectomy. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2014;20(2):253-60.
28. Luman W, Adams WH, Nixon SN, McIntyre IM, Hamer-Hodges D, Wilson G, et al. Incidence of persistent symptoms after laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Gut*. 1996;39(6):863-6.
29. Catalano MF. UpToDate sfinchter of Oddi dysfunction 2019 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-sphincter-of-oddi-dysfunction>.
30. Hogan WJ, Geenen JE, Dodds WJ. Dysmotility disturbances of the biliary tract: classification, diagnosis, and treatment. *Semin Liver Dis*. 1987;7(4):302-10.
31. Middelfart HV, Matzen P, Funch-Jensen P. Sphincter of Oddi manometry before and after laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy*. 1999;31(2):146-51.

32. Okoro N, Patel A, Goldstein M, Narahari N, Cai Q. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;68(1):69-74.
33. Chatra PS. Cystic duct remnant: a rare cause for post-cholecystectomy syndrome. *BJR case reports*. 2018;4(1):20170043.
34. Lim MS, Jeon JY, Kwon JW, Kim IG, Cho JW, Kim JH, et al. Laparoscopic treatment for post-cholecystectomy Mirizzi syndrome. *Korean journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2013;17(2):79-82.
35. Sosada K, Zurawinski W, Piecuch J, Stepień T, Makarska J. Gastroduodenoscopy: a routine examination of 2,800 patients before laparoscopic cholecystectomy. *Surgical endoscopy*. 2005;19(8):1103-8.
36. Mercan E, Duman U, Tihan D, Dilektasli E, Senol K. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. *Springerplus*. 2016;5(1):1970.
37. Tsai MC, Huang CC, Kao LT, Lin HC, Lee CZ. Increased Risk of Peptic Ulcers Following a Cholecystectomy for Gallstones. *Scientific reports*. 2016;6:30702.
38. Abu Farsakh NA, Stietieh M, Abu Farsakh FA. The postcholecystectomy syndrome. A role for duodenogastric reflux. *Journal of clinical gastroenterology*. 1996;22(3):197-201.
39. Shin Y, Choi D, Lee KG, Choi HS, Park Y. Association between dietary intake and postlaparoscopic cholecystectomy symptoms in patients with gallbladder disease. *The Korean journal of internal medicine*. 2018;33(4):829-36.
40. Fisher M, Spiliadis DC, Tong LK. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants. *ANZ J Surg*. 2008;78(6):482-6.
41. Stefaniak T, Vingerhoets A, Babinska D, Trus M, Glowacki J, Dymecki D, et al. Psychological factors influencing results of cholecystectomy. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2004;39(2):127-32.
42. Rolny P, Anderberg B, Ihse I, Lindstrom E, Olaison G, Arvill A. Pancreatitis after sphincter of Oddi manometry. *Gut*. 1990;31(7):821-4.
43. Wong GS, Teoh N, Dowsett JD, Bell CJ, Kellow JE. Complications of sphincter of Oddi manometry: biliary-like pain versus acute pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005;40(2):147-53.
44. *legehåndbok Ne. Gastrointestinal refluxsykdom*. 2020.
45. Rehman A, Affronti J, Rao S. Sphincter of Oddi dysfunction: an evidence-based review. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2013;7(8):713-22.
46. Ure BM, Jesch NK, Nustede R. Postcholecystectomy syndrome with special regard to children--a review. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2004;14(4):221-5.
47. Levy I, Gralnek IM. Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(5):705-18.