

Gallenblasensteine

12.04.2023



- In Europa sind ca 15% der Bevölkerung von Gallenblasensteinen betroffen
- Ca 10% der symptomatischen Gallenblasensteinträger haben zudem Konkreme in den Gallenwege
- Ca 20% der Gallenblasensteinträger entwickeln im Laufe Ihres Lebens Beschwerden
- Nach Erstsymptomen entwickeln 70% der Patienten weitere Symptome/ Komplikationen.
- ❖ Ca 80% der Gallensteine bestehen aus **Cholesterin**, gemischt mit **Bilirubin** und **Kalziumsalzen**
- ❖ Ca 10% sind **reine Cholesterinsteine**
Cholesterinsteinbildung Ausfällung der Galleflüssigkeit durch Überschuss an Cholesterin und / oder erniedrigtem Anteil an Gallensäure und Phospholipiden. Steinwachstum ca 1-4mm/Jahr
- ❖ Weniger als 10% sind **Pigmentsteine**: Pigmentsteinbildung : chronische oder rezidivierend erhöhter Bilirubinumsatz, Dekonjugation von konjugiertem Bilirubin und konsekutive Ausfällung infolge rezidivierender Cholangitiden ,

Risikofaktoren für eine Cholelithiasis

- Übergewicht
- Rasche Gewichtsabnahme
- Weibliches Geschlecht
- Alter > 40 Jahren
- Gallensäurenmalabsorption
- Diabetes mellitus
- Genetische Prädisposition
- Hämolytische Erkrankung (z.B. Sichelzellanämie)
- Behandlung mit Clofibrat, oralen Antikonzeptiva und Östrogenen

Komplikationen einer Cholezystolithiasis

- Zystikusverschluss and Gallenblasenpolyps
- Akute und chronische Cholezystitiden
- Perforation mit Peritonitis Fistel oder Gallensteinileus
- Gallenblasenempyem -/ gagrän.
- Choledocholithiasis mit Verschlussikterus
- Cholangitis
- Akute Pankreatitis

Etablierte exogene Risikofaktoren für die Bildung von Cholesterinsteinen in der Gallenblase

- Körperliche Inaktivität
- Kalorienreiche und Ballaststoffarme Ernährung
- Übergewicht und Adipositas

Prävention der Bildung von Gallenblasensteinen

- **Regelmäßige körperliche Aktivität** und **bedarfsgerechte Ernährung** zur **Erhaltung eines möglichst normalen Körpergewichts**

können der Entwicklung von Cholesteringallenblasensteinen und biliären Symptomen vorbeugen (Statement, III, starker Konsens)

Ernährung

- Es wurde berichtet, dass Obst und Gemüse bei Frauen das Risiko für eine Cholezystektomie absenken können.
- Eine hohe Kohlenhydratzufuhr (insbesondere aus raffiniertem Zucker) erhöht das Risiko von Gallensteinen.
- Ballaststoffreiche und kalziumreiche Diäten reduzieren die lithogenen Effekte hydrophober Gallensäuren
- Eine höhere Zufuhr von Vitamin C reduziert wahrscheinlich das Steinrisiko.
In einer deutschen Beobachtungsstudie mit 2129 Teilnehmern lag die sonografisch dokumentierte Prävalenz von Gallensteinen bei 4,7 % bei den 232 Patienten, die regelmäßig Vitamin C supplementierten, im Vergleich zu 8,2 % bei den 1897 Teilnehmern, die kein Vitamin C einnahmen.
- Es ist unklar, ob eine vegetarische Ernährung das Steinrisiko positiv oder negativ beeinflusst.
Eine prospektive Kohortenstudie bei französischen Frauen berichtete von einem niedrigeren Risiko einer Cholezystektomie unter einer Ernährung, die reich an Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten und Olivenöl war . Nüsse könnten auch gegen Gallensteine schützen oder einen Indikator einer gesünderen Ernährung darstellen . Es konnte auch gezeigt werden, dass mehrfach und einfach ungesättigte Fette protektiv sind, wohingegen eine höhere Aufnahme von gesättigten und trans-Fettsäuren mit einem erhöhten Risiko von Gallensteinen assoziiert war .

Ernährung

- In einer großen prospektiven Studie wurde darüber berichtet, dass die Magnesiumaufnahme aus Nahrungsquellen bei Männern gegenüber symptomatischen Gallensteinen protektiv ist.
- Die Studienlage in Bezug auf Kaffee ist kontrovers.
- Im Hinblick auf den Schutz gegen Gallensteinbildung während der Gewichtsabnahme haben Diäten mit höherem Fettanteil positive Wirkungen in randomisierten kontrollierten Studien gezeigt, in denen adipöse Patienten kalorienreduzierte Diäten erhielten.
- Eine randomisierte Studie berichtete von keinen Unterschieden in der Gallensteinbildung bei adipösen Patienten, die während der Gewichtsabnahme zusätzlich Ballaststoff erhielten, im Vergleich zu denen, die Ursodeoxycholsäure (UDCA) erhielten .
- Die Wirkung von ω -3-Fettsäuren im Vergleich zu UDCA und Placebo wurde in einer randomisierten Studie untersucht , da eine Abnahme der Cholesterinsättigung der Galle bei Steinträgern berichtet wurde . Keine der übergewichtigen Frauen entwickelte nach einer sechswöchigen Diät Gallensteine, jedoch wurde hier keine Abnahme des Cholesterinsättigungsindex beobachtet. **Bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie besserte sich die Hypomotilität der Gallenblase unter einer Supplementation mit ω -3-Fettsäuren.**
- Aus Querschnittsstudien gibt es Hinweise, dass das Gallensteinrisiko um etwa ein Viertel abnehmen könnte, wenn die nächtlichen Nüchternperioden kürzer als 12 h sind

Pharmakologische Prävention

- Eine generelle pharmakologische Prävention von Gallensteinen wird nicht empfohlen (Expertenkonsens).
- Es gibt schwache Evidenz für einen steinpräventiven Effekt von Statinen .
Daher können diese bei anderer Indikation und gleichzeitigem Vorliegen von lithogenen Risikofaktoren (z. B. Übergewicht, Bewegungsmangel, positive Familienanamnese) großzügig eingesetzt werden.

Statingebrauch verringerte das Op (Cholezystektomie) Risiko

Interessanterweise scheint dieser Effekt auch auf Populationsebene detektierbar zu sein: Bei Statineinnahme wird eine geringere Pankreatitisinzidenz beobachtet, und dieser Effekt ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass die Bildung kleiner Steine verhindert wird. Trotz experimenteller Daten gibt es bisher keinen Nachweis einer steinpräventiven Wirkung von Ezetimib beim Menschen.

Pharmakologische Prävention.....Ausnahmen

- 1) Bei hohem Risiko zur Bildung von Gallenblasen-Sludge oder -steinen (z. B. infolge von Gewichtsreduktion durch Reduktionsdiät oder nach Adipositaschirurgie) wird das Steinrisiko durch eine zeitlich begrenzte Prophylaxe mit Ursodeoxycholsäure vermindert (Statement, I, starker Konsen)

Adipositas per se und insbesondere abdominelle Adipositas prädisponieren zur Gallensteinbildung und erhöhen das Risiko für eine Cholezystektomie wegen symptomatischer Gallensteine, während körperliche Aktivität steinprotektiv ist. Bei rascher Gewichtsreduktion (> 1,5 kg/Woche) unter Reduktionsdiät steigt das Steinrisiko signifikant an; Gewichtsschwankungen („Weight cycling“) sind ein unabhängiger Risikofaktor. Gallensteine oder Sludge entstehen bei etwa 30 % der Patienten innerhalb von sechs Monaten nach Magen-Bypass oder biliopankreatischer Diversion, nicht jedoch nach laparoskopischem Magenband. Randomisierte kontrollierte Studien konnten zeigen, dass das Steinrisiko unter Reduktionsdiät mit rascher Gewichtsabnahme oder nach Magen-Bypass durch die Einnahme von Ursodeoxycholsäure (UDCA) signifikant um 58 % verringert wird. UDCA soll mit einer Dosis von mindestens 500 mg/Tag über mindestens 4 Monate bis zur Gewichtsstabilisierung eingenommen werden. Im Gegensatz zur medikamentösen Steinauflösung wurden in den Studien keine gewichtsbezogenen, sondern fixe UDCA-Dosen gewählt. Die Metaanalyse zeigte, dass eine UDCA Dosis von mindestens 500 mg/Tag effektiver ist als 300 mg, wobei steinprotektive Effekte nach 3 – 4 Monaten, aber auch bereits nach 6 Wochen dokumentiert wurden. Sugerman et al. dokumentierten nach sechsmonatiger UDCA-Therapie bei Patienten mit Magen-Bypass eine stärkere präventive Wirkung bei einer Dosis von 600 mg (Steinzinzidenz 2 %) und 1200 mg (6 %) im Vergleich zu 300 mg/Tag (13 %). Eine vergleichbare Wirksamkeit konnten Shiffman et al. [88] unter forcierter Diät für eine UDCA Dosis von 600 – 1200 mg UDCA/Tag im Vergleich mit 300 mg/Tag nachweisen (2 – 3 vs. 8 %). In den Studien, die den Metaanalysen zugrunde liegen, wurde 4 – 6 Monate behandelt. Da eine postbariatrische Cholezystektomie in der Regel problemlos durchzuführen ist, wird häufig postoperativ keine prophylaktische Gabe von UDCA begonnen [91, 92]

Pharmakologische Prävention.....Ausnahmen

- 2) Bei Auftreten von intrahepatischen Steinen oder rezidivierenden Gallengangsteinen bei jungen Patienten kann eine genetische Analyse des ABCB4-Gens veranlasst werden; unabhängig davon sollte auch bei klinischer Diagnose eines Low phospholipid-associated cholelithiasis (LPAC)-Syndroms eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure begonnen werden (Expertenkonsens)
- **Die wichtigsten diagnostischen Kriterien** des durch Mutationen im Gen des hepatokanalikulären Phospholipidtransporter ABCB4 bedingten seltenen LPAC-Syndroms sind
 - symptomatische Cholelithiasis vor dem 40. Lebensjahr,
 - sonografischer Verdacht auf intrahepatische Mikrolithiasis bzw. Sludge und
 - rezidivierende biliäre Schmerzen nach Cholezystektomie infolge von intrahepatischen oder Gallengangsteinen.

Die genetische Untersuchung erfordert die Sequenzierung des Gens, da keine häufigen „Hot-spot“-Mutationen vorliegen. Die Therapie des LPAC-Syndroms mit UDCA sollte bereits nach klinischer Diagnosestellung begonnen werden (10 – 15 mg/kg Körpergewicht und Tag), da sie unabhängig vom Mutationsnachweis ist. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind hierzu aber keine kontrollierten Daten vorhanden

- Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung **einer östrogenbasierten Hormontherapie** soll das erhöhte Risiko für Gallenblasensteine und biliäre Symptome berücksichtigt werden (A, I, starker Konsens)

Aus pathophysiologischer Sicht ist die Lithogenität jeglicher Östrogen-Exposition der Gallenblase bekannt.

- In der **HERS-Studie** lag nach kombinierter Einnahme von konjugiertem Östrogen und Gestagen ein erhöhtes Risiko für Cholezystektomien im Vergleich zur Placebo-Gruppe vor.
- Die **multizentrische, doppelt verblindete prospektiv randomisierte WHI-Studie** ergab sowohl für eine Östrogen- als auch für eine kombinierte Östrogen-Progesteron-Therapie postmenopausaler Frauen **eine erhöhte Ereigniswahrscheinlichkeit für** jegliche biliäre Erkrankungen, Cholezystitis, Cholelithiasis und Cholezystektomien im Vergleich zur Placebo-Einnahme. Unter alleiniger Östrogentherapie kam es zu einer annähernden Verdoppelung des Cholezystektomie-Risikos
- **EPIC-Norfolk**, eine prospektive Kohortenstudie hoher Qualität, ergab ein erhöhtes Risiko von symptomatischen Gallensteinen und Komplikationen unter Hormontherapie, abhängig von der Dauer der Anwendung.
- Nach Therapie-Ende sank das Risiko, blieb aber noch nach zehn Jahren erhöht

DIAGNOSTIK

- Der Nachweis oder Ausschluss einer Cholezystolithiasis soll durch eine systematisch durchgeführte transkutane Sonografie erfolgen (A, II, starker Konsens, NKLM).
- **Die Sonografie ist die Methode der Wahl für die Diagnostik von Gallenblasensteinen mit**
 - **einer Sensitivität > 95 %** und
 - **einer Spezifität von nahezu 100 %.**

... ermöglicht einen zuverlässigen Steinnachweis und die Beurteilung der intra- und extrahepatischen Gallengänge

Diagnostik

- Der Nachweis oder Ausschluss einer akuten Cholezystitis sowie möglicher Komplikationen soll primär sonografisch in Kombination mit den klinischen Befunden erfolgen: **Charakteristisch ist die Trias von**
 - lokalen Entzündungszeichen (Murphy-Zeichen, lokale Abwehrspannung),
 - systemischen Entzündungszeichen (Fieber, Leukozytose und CRP-Erhöhung) und
 - Wandverdickung der Gallenblase (A, I, starker Konsens, NKLM)

weitere Zeichen:

- umgebende Flüssigkeit,
 - Gallenblasen-Hydrors,
 - umgebende Fettgewebsreaktion sowie eine vermehrte Wanddurchblutung
-
- Bei der Differenzierung zur chronischen Cholezystitis ist ein vermehrtes Kontrastmittel-Enhancement (CEUS, KM-CT, KM-MRT) in der Gallenblasenwand oder Umgebung Hinweis für eine akute Entzündung
 - CT und MRT erreichen ähnliche Sensitivität und Spezifität wie die Sonografie

Sekundäre Formen der Cholelithiasis

Bei außergewöhnlichen klinischen Konstellationen der Cholelithiasis wie

- familiärer Häufung
- Auftreten im Kindes- und Jugendalter
- intrahepatischen Steinen,
- rezidivierender Choledocholithiasis

sollten weitere Untersuchungen **zur Abklärung einer sekundären Form der Cholelithiasis** erfolgen:

- ❖ hämolytische Anämien,
- ❖ Gallensäureverlustsyndrome,
- ❖ parasitäre und bakterielle Infektionen sowie
- ❖ verschiedene genetisch bedingte Erkrankungen wie das **Low-phospholipid associated cholelithiasis** (LPAC)-Syndrom (ABCB4-Defizienz), **Caroli-Syndrom**, **Gilbert-MeulengrachtSyndrom**, **Mukoviszidose** , **Glukose-6-phosphatdehydrogenase-** , **Pyruvatkinase-Mangel** **myotone Dystrophien** zu berücksichtigen

- Bei Diagnose oder Verdacht einer Cholelithiasis im Rahmen einer genetisch bedingten Erkrankung soll dem Patienten eine genetische Beratung angeboten werden (Gendiagnostikgesetz GenDG § 10, Abs. 1). Ist die ursächliche genetische Veränderung bekannt, können weitere Familienmitglieder genetisch untersucht werden. Hierzu ist nach GenDG § 10, Abs. 2 eine genetische Beratung im Vorfeld erforderlich.

Therapie

- Die medikamentöse Litholyse mit Ursodeoxycholsäure soll nur in Einzelfällen bei symptomatischen Patienten mit kleinen, mutmaßlich aus Cholesterin bestehenden Steinen oder Gallenblasen-Sludge durchgeführt werden; zuvor soll über die Möglichkeit der kurativen Cholezystektomie aufgeklärt werden (A, I, starker Konsens, NKLM).
- Der Patient muss vor der medikamentösen Litholyse auf das hohe Rezidivsteinrisiko aufmerksam gemacht werden.

Die Metaanalyse von Studien zur Litholyse mit UDCA ergab akzeptable Therapieerfolge (Steinfreiheit bis zu 60 % nach 6 Monaten) vor allem bei Patienten mit einer funktionstüchtigen Gallenblase und multiplen kleinen nicht kalkhaltigen (röntgen-negativen) Cholesterinsteinen < 5 (- 10) mm.

- Als UDCA-Dosis werden mindestens 10 mg/kg/Tag empfohlen. Die Therapie sollte nach sonografisch verifizierter Steinfreiheit noch für 3 Monate fortgesetzt werden. Bei neuerlichen Symptomen nach erfolgreicher Therapie wird eine Sonografie durchgeführt. Bei symptomatischem Steinrezidiv ist in der Regel die Cholezystektomie indiziert. Bei asymptomatischen Patienten ist der Nutzen von Kontrolluntersuchungen nicht belegt

Eine funktionstüchtige Gallenblase mit durchgängigem Ductus cysticus ist die Voraussetzung für die medikamentöse Litholyse. Dies kann durch eine Sonografie mit Reizmahlzeit (Ejektionsfraktion $\geq 60\%$) geprüft werden.

- Die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) von Gallenblasensteinen wird nicht empfohlen
- Die medikamentöse Therapie der biliären Kolik sollte mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (z. B. Diclofenac, Indometacin) erfolgen (B, I, starker Konsens). Zusätzlich können Spasmolytika (z. B. N-Butylscopolamin) oder Nitroglyzerin und bei starken Schmerzen Opioide (z. B. Buprenorphin, Pethidin) eingesetzt werden (0, IV, starker Konsens, NKLM).

- Asymptomatische Patienten mit einer **Porzellangallenblase** sollten cholezystektomiert werden (B, III, starker Konsens).
 - Die Porzellangallenblase ist ein Risikofaktor für die Entstehung des Gallenblasenkarzinoms.
 - Entartungsrate bei einer Porzellangallenblase bis 62 % angegeben, wenngleich aktuelle Serien geringere Raten angeben.
 - Auch die stippchenartige, multiple partielle Kalzifizierung der Gallenblasenwand ist mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden

- Patienten mit Cholezystolithiasis **und Gallenblasenpolypen ≥ 1 cm** sollten unabhängig von der Symptomatik cholezystektomiert werden (B, II, starker Konsens).
- Die Prävalenz von Gallenblasenpolypen liegt zwischen 1 und 7 %.
- **Die Adenom-Prävalenz** liegt unter 5 % . In mehreren großen Studien [557, 563, 564, 567 – 570] hatten solitäre Polypen ≥ 1 cm Durchmesser eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit, neoplastischer Genese (Adenome) zu sein, und in bis zu 50 % das Risiko, ein Karzinom zu tragen, sodass diese Patienten cholezystektomiert werden sollten.
- **Bei Polypen $> 18 – 20$ mm** kann wegen des signifikanten Malignitätsrisikos primär eine offene Cholezystektomie geplant werden. In Kliniken mit entsprechender Expertise kann bei Polypen $> 18 – 20$ mm die Cholezystektomie auch komplett laparoskopisch durchgeführt werden [585, 586].

Häufigkeit verschiedenen Gallenblasenpolypen

Art	Häufigkeit
Gutartige Polypen	
Cholesterinpolyp	60%
Adenomyomatose	25%
Entzündliche Polypen	10%
Adenome	4%
Leiomyome, Fibrome, Lipome	1%
Bösartige Polypen	
Adenokarzinome	
Muzinöse Zystadeno	

- **Bei Polypen < 1 cm Durchmesser** war das Karzinomrisiko deutlich geringer
 - eine Polypengröße $\leq 4,15$ mm schloss in einem systematischen Review Malignität aus. Falls die Patienten jedoch gleichzeitig biliäre Symptome oder weitere **Risikofaktoren für eine Adenomentwicklung** (Alter > 50 Jahre, Größenzunahme des Polypen, Gallensteine, fokale Gallenblasenwandverdickung) haben, kann auch in diesen Fällen eine Cholezystektomie durchgeführt werden.
- **Bei Polypen < 1 cm, die nicht operiert werden**, werden sonografische Verlaufskontrollen empfohlen:
 - zunächst nach 6 Monaten,
 - dann jährlich,
 - wenn keine Größenzunahme vorliegt, über 5 Jahre .
- Während der Sonografie sind Gallenblasenpolypen durch Umlagern des Patienten von Gallenblasensteinen zu differenzieren. Das Vorliegen von mehr als einem Polypen spricht gegen ein Adenom und für das Vorliegen von Cholesteropolypen.
- Wenn der Polyp im Follow-up nicht mehr nachweisbar ist, handelte es sich wahrscheinlich um einen Pseudopolypen und weitere Kontrollen sind nicht indiziert .Gallenblasenpolypen können mit der Endosonografie präziser als mit der transkutanen Sonografie erfasst werden (80 – 97 % vs. 52 – 76 %) -Bei Gallenblasenpolypen > 5 mm, die in der transkutanen Sonografie suspekt sind, kann die Endosonografie zur Abgrenzung von einem Gallenblasenkarzinom hilfreich sein [179, 590, 591]. Die Situation von polypoiden Gallenblasenveränderungen ohne gleichzeitige Cholezystolithiasis wurde im Konsensus nicht berücksichtigt.

- **Gallenblasen-Sludge** ist in der Lage, gleiche Beschwerden wie Gallensteine selbst zu verursachen (akute Cholezystitis, biliäre Pankreatitis u. a.) und sollte bei Symptomatik mit einer laparoskopischen Cholezystektomie behandelt werden (B, III, starker Konsens).
- Gallenblasen-Sludge mit typischer Klinik im Sinne kolikartiger Beschwerden im rechten Oberbauch kann zu biliären Komplikationen wie akuter Cholezystitis, Cholangitis oder akuter Pankreatitis führen, und daher ist die Cholezystektomie wie bei normaler Cholezysto-/Choledocholithiasis hier eine Therapieoption. Zu diesem Ergebnis kommt auch eine Langzeituntersuchung über fast 10 Jahre bei Patienten mit Gallenblasen-Sludge, bei der es zumindest zu ähnlich häufigen biliären Ereignissen kam wie bei Patienten mit Cholezysto-/Choledocholithiasis. Eine kleine randomisierte Studie bei 85 Patienten mit akuter Pankreatitis unklarer Ätiologie, die jedoch nicht mittels Endosonografie untersucht worden waren, berichtete, dass die Rezidivrate nach Cholezystektomie mit 10 % signifikant gegenüber 41 % in der Kontrollgruppe vermindert wurde; bei 60 % der operierten Patienten wurde Sludge nachgewiesen. Auch weitere retrospektive Untersuchungen und Übersichtsarbeiten kommen zu dem Schluss, dass Gallenblasen-Sludge mit einer Mikrolithiasis einhergehen bzw. als Vorläufer von Konkrementen biliäre Komplikationen verursachen kann und durch Cholezystektomie diese Ereignisse verhindern werden können.
- Allein der Nachweis von Sludge ohne Beschwerden stellt aber keine Indikation zur Cholezystektomie dar.

- Meist sind Gallenblasenpolypen jedoch benigne, wobei es sich bei 60% um Cholesterinpolypen handelt (bei multiplen Cholesterinpolypen nennt man die Gallenblase in der Pathologie «Erdbeergallenblase»). Gallenblasenpolypen unterscheidet sich vom Gallenstein dadurch, dass sie keinen Schallschatten bilden und bei Umlagerung des Patienten an die Gallenblasenwand gehaftet bleiben.
- Die zweithäufigste Form von gutartiger Polypenbildung ist die Adenomyomatose, die überwiegend bei Frauen auftritt und oft mit Gallensteinen assoziiert ist. Ungeklärt ist bislang, inwiefern Adenomyomatosen zu malignen Entwicklungen beitragen. Bei der Frage, ob hier eine Cholezystektomie empfohlen werden soll, ist die Datenlage unklar.
- Adenome wiederum sind mit 4% zwar relativ selten, stellen allerdings wegen der Adenom-Karzinomsequenz (vergleichbar mit Polypen des Kolons) eine potenzielle Gefahr dar, zumal das Adenomkarzinom die häufigste maligne Polypenform ist (Tab. 1).