

Gallensteine: Welche Arzneimittel erhöhen das Risiko?

Etwa jeder Fünfte ist von einem Gallensteinleiden, der Cholelithiasis, betroffen. Frauen erkranken 2- bis 3-mal häufiger an Gallenblasensteinen als Männer, wobei die Erkrankungsrate mit dem Lebensalter zunimmt. Zudem kann die Einnahme verschiedener Medikamente das Risiko für die Bildung von Gallensteinen erhöhen oder reduzieren.

Peter Schweikert-Wehner

Gallensteine können aus der Gallenblase in die Gallenwege übertreten oder in diesen direkt entstehen. Die typischen Schmerzen der Cholelithiasis sind kolikartig. Es kann zudem zur Entzündung der Gallenwege oder der Bauchspeicheldrüse kommen. Charakteristisch für eine Cholangitis ist die Charcot-Trias (Fieber mit Schüttelfrost, Ikterus und Koliken). Gallensteine sind zudem die häufigste Ursache für eine Pankreatitis. Die überwiegende Steinart, etwa 90 Prozent, sind Cholesterolsteine, die infolge einer vermehrten Cholesterolsekretion der Leber in einer hypomotilen Gallenblase entstehen. Die überhöhte Cholesterolsekretion hängt oft mit hochkalorischer und kohlenhydratreicher Ernährung, Bewegungsmangel sowie genetischen Risikofaktoren, wie einer Genvariante des hepatischen Cholesteroltransporters ABCG5/G8, zusammen. Bewegung, ballaststoffreiche Ernährung, Gewichtsreduktion bei Adipositas und die Gabe von Ursodesoxycholsäure (UDCA) können verhindern, dass Gallensteine entstehen. UDCA kann prinzipiell auch Gallensteine auflösen. Einige Patienten sprechen jedoch unvollständig oder gar nicht auf die UDCA-Therapie an. Bei primär sklerosierender Cholangitis verbessert die UDCA-Therapie das Überleben nicht, und Empfehlungen für die Verwendung bleiben umstritten. Obwohl Statine die biliäre Cholesterolsekretion senken können und damit als Begleitmedikation infrage kommen, hat sich ihr Einsatz zur Prävention und Therapie von Cholesterolsteinen nicht etabliert. Ballaststoffreiche Kost verkürzt die intestinale Transitzeit und reduziert die Bildung der lithogenen Desoxycholsäure im Darm. In höherem Lebensalter sowie bei Menschen in Afrika und Asien liegen häufig schwarze Pigmentsteine vor. Zugrunde liegt eine starke Bilirubinsekretion, die durch eine Überproduktion, zum Beispiel bei Hämolyse, entstehen kann. Braune Pigmentsteine bilden sich bei Rückstau und bakterieller Besiedlung der Gallengänge. Dem kann auch ein Befall der Gallengänge mit Parasiten zugrunde liegen (1–3).

Arzneimittelinduzierte Cholelithiasis kann auf 2 Hauptmechanismen beruhen: Der erste ist die Ausfällung des Arzneimittels selbst in der Galle, was zur Entwicklung eines Gallensteins führt, der aus dem Medikament und einigen anderen Gallenkomponenten besteht. Dies wurde beispielsweise bei Ceftriaxon berichtet. Der zweite Mechanismus ist die erhöhte Produktion einer Gallenstein Komponente wie Cholesterin oder Bilirubin, die durch das Medikament induziert werden kann. Zum Beispiel kann Clofibrat die Cholesteringallensekretion erhöhen, und die Dapsontherapie kann Hämolyse induzieren, was zu gesteigerter Bilirubinproduktion führt. Für Dapson (Diaminodiphenylsulfon) ist jedoch keine vermehrte Gallensteinbildung belegt (4).

Antipsychotika

Die Verwendung hoher Dosen von Antipsychotika, Anti-Parkinson-Mitteln und Benzodiazepinen erhöht nach einer Studie aus Japan mit 45 Patienten mit Gallensteinen und 36 Patienten in der Kontrollgruppe das Risiko eines gallensteininduzierten akuten Abdomens (5).

Lipidsenker

In Vidauban in Südfrankreich wurden in den 1990er-Jahren 1754 Probanden (1027 Frauen und 727 Männer) per Zufall ausgewählt, um festzustellen, ob Fibratderivate und HMG-CoA(3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A)-Reduktase-Inhibitoren, die die Homöostase von Cholesterin modifizieren, als hypolipidämische Medikamente Risikofaktoren für Cholelithiasis sind oder umgekehrt protektive Wirkstoffe darstellen. Sowohl die klinische Datenerhebung als auch die Sonografie der Gallenblase wurden doppelblind durchgeführt. Fibratderivate waren Fenofibrat (80%), Bezafibrat (15%) und Ciprofibrat (5%), HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren waren Simvastatin (36%) und Pravastatin (64%). Insgesamt nahmen 12,8 Prozent der Studienteilnehmer Fibrate und 4,7 Prozent Statine ein. Ergebnis: Die Häufigkeit von Gallenstein-erkrankungen bei mit Fibratderivaten behandelten Personen betrug 25,4 Prozent, bei mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren behandelten Personen 18,4 Prozent und bei Probanden, die keines dieser Mittel erhalten hatten, 14 Prozent. Demnach betrug das relative Risiko (RR) unter Fibrattherapie für Lithiasis 1,7 ($p = 0,04$). Für Statine war der Unterschied in den Behandlungsgruppen zu gering, um hieraus ein Risiko abzuleiten (6). Generell reduzieren Statine die Cholesterinsynthese

MERKSÄTZE

- ▶ Adipositas, Bewegungsmangel, weibliches Geschlecht und höheres Alter sind Risikofaktoren für Gallensteine.
- ▶ Lipidsenker, Östrogene, Somatostatin, Ceftriaxon und HIV-Medikamente beeinflussen das Risiko ebenfalls.

in der Leber und somit auch den Cholesteringehalt der Gallenflüssigkeit. 80 bis 90 Prozent der Gallenblasensteine bestehen überwiegend aus Cholesterin, das in der Gallenflüssigkeit auskristallisieren kann. Der Zusammenhang zwischen Gallenblasenoperationen und vorausgegangener Therapie mit Statinen wurde von Bodmer und Kollegen anhand der britischen General Practice Research Database untersucht. Diesem Register liessen sich die Diagnosen von Gallensteinen, die Anzahl der Cholezystektomien und die Menge der Verordnungen lipidsenkender Arzneimittel entnehmen. 27035 Patienten mit Gallenblasenoperation wurden 106531 vergleichbare Personen ohne Operation als Kontrollen gegenübergestellt. 2396 Patienten und 8868 Kontrollen hatten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren eingenommen. Ergebnis: Nach bis zu 4 Verordnungen war das Risiko nahezu unverändert. Nach 5 bis 19 Verordnungen war es signifikant reduziert (Odds Ratio [OR]: 0,85; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,77–0,93), nach mehr als 20 Verordnungen noch deutlicher (OR: 0,64; 95%-KI: 0,5–0,7). In diesen Gruppen war der Effekt bei Frauen ausgeprägter als bei Männern. Die Risikoreduktion betraf alle analysierten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin) und war bei höherer Langzeitdosierung stärker als bei geringeren Dosen (7).

Östrogene

Ob Östrogene die Bildung von Gallensteinen fördern, wurde in 2 randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien, die an 40 klinischen Zentren in den USA durchgeführt wurden, untersucht. Die Kohorte bestand aus 22579 Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren ohne vorherige Cholezystektomie. Beide Studien zeigten ein erhöhtes Risiko für Gallenblasenerkrankungen in den Verumgruppen. Insbesondere für Cholelithiasis war das Ergebnis signifikant: für konjugierte Östrogene (Hazard Ratio [HR]: 1,86; 95%-KI: 1,48–2,35) und für die Kombination aus Östrogen plus Gestagen (HR: 1,68; 95%-KI: 1,34–2,11) (8). Ein ähnliches Ergebnis kam aus Grossbritannien über 13433 Frauen im Alter von 45 bis 74 Jahren, die an der EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer)-Norfolk-Studie teilnahmen. Die Verwendung von Hormonersatztherapie (HRT) wurde in Korrelation mit der Entwicklung symptomatischer Gallensteine untersucht. Frauen, die jemals HRT nahmen, hatten ein Risiko von 1,94 (95%-KI: 1,17–3,22) im Vergleich zu Frauen, die noch nie HRT verwendet hatten (9). Über eine Auswertung der Million Women Study (1001391 Frauen im Durchschnittsalter 56 Jahre, die beim National Health Service [NHS] in England und Schottland registriert sind) konnte gezeigt werden, dass die Risiken bei transdermaler Therapie generell für Gallenblasenerkrankungen niedriger sind als bei oraler Therapie (RR: 1,17 [95%-KI: 1,10–1,24] vs. 1,74 [95%-KI: 1,68–1,80]) (10).

Somatostatin

Somatostatin ist ein Peptidhormon, das vor allem vom Pankreas während der Verdauung ausgeschüttet wird und die Bildung des Wachstumshormons Somatotropin in der Hypophyse hemmt. Die Analoga Octreotid, Lanreotid und Pasireotid werden vor allem bei endokrin aktiven Tumoren des Gastrointestinaltrakts und bei Akromegalie eingesetzt. Die

Ergebnisse von Ahrend und Kollegen aus den 1990er-Jahren zeigten, dass Octreotid bei Prärieunden die Zusammensetzung der Lebergalle verändert, eine Gallenblasenstauung verursacht sowie die Gallenblasen-, Gallenkalzium-, Bilirubin-, Protein-, Lipid- und Wasserstoffionenkonzentrationen erhöht. Sie schlussfolgerten, dass Octreotid Veränderungen in der Zusammensetzung der Gallenblasengalle verursacht, die die Wahrscheinlichkeit von Cholesterin- und Kalziumbilirubinattfällen erhöhen (11). Bei allen Somatostatinanaloga wird Cholelithiasis als sehr häufige (> 10%) unerwünschte Wirkung angegeben. Dies bedarf somit keiner näheren statistischen Betrachtung. Die Arbeit von Sim und Kollegen mit 132 Akromegaliepatienten findet dementsprechend eine Inzidenz unter der Behandlung mit Octreotid oder Lanreotid bei 13 Prozent der Patienten; davon waren 83 Prozent weiblichen Geschlechts (12). Eine Multizenterstudie aus den USA, die den Zeitraum von 20 Jahren einschloss und die Daten von 272 Frauen mit Akromegalie betrachtete, kam auf 17,6 Prozent unerwünschte Gallensteine bei Patientinnen unter Somatostatinanalogatherapie. Interessanterweise führte die Behandlung mit UDCA bei 39 Prozent der Patientinnen nach 3 bis 48 Monaten zu deren Auflösung (13).

HIV-Medikamente

In Taiwan überprüften Lin und Kollegen retrospektiv die Krankenakten von 910 HIV (humanes Immundefizienzvirus)-positiven Patienten, die sich zwischen Januar 2004 und Januar 2015 einer routinemässigen Bauchsonografie unterzogen hatten. Die Patienten waren überwiegend männlich (96,9%) mit einem Durchschnittsalter von 42,2 Jahren und einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) von 22,9 kg/m². Von diesen bekamen 85,8 Prozent eine antiretrovirale Therapie. Diese Therapie bestand aus nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (49,3%), Atazanavir allein (34,4%), Ritonavir plus Lopinavir (20,4%) und Ritonavir plus Atazanavir (5,5%). Die Gesamtprävalenz von Cholelithiasis betrug 12,5 Prozent. Unter 680 antiretroviral behandelten Patienten mit Ausgangs- und Follow-up-Sonografie betrug die rohe Inzidenz von Cholelithiasis 4,3 Prozent. In der multivariaten Analyse betrug das Chancenverhältnis für inzidentelle Cholelithiasis in der Gruppe mit Ritonavir plus Atazanavir (Therapiedauer > 2 Jahre) als adjustierte OR 6,29 (95%-KI: 1,12–35,16) und für höheres Alter 1,04 (95%-KI: 1,00–1,09). Der positive Zusammenhang zwischen der Dauer der Exposition in der Gruppe Ritonavir plus Atazanavir und der Cholelithiasis wurde ebenfalls gefunden (adjustierte OR pro Jahresexposition: 1,49; 95%-KI: 1,05–2,10) (14). Die Fachinformation führt Gallensteine unter Atazanavir als gelegentliche unerwünschte Wirkung (0,1–1%) (15).

Antibiotika

In eine Studie aus dem Iran über Ceftriaxon, einem Cephalosporin der 3. Generation, wurden 84 Patienten eingeschlossen, darunter 49 (58,3%) Frauen und 35 (41,7%) Männer. Die sonografische Untersuchung nach der Therapie mit Ceftriaxon zeigte Gallensteine bei 6 (8,8%) Patienten. Der Vergleich der Gruppen mit oder ohne Gallensteine zeigte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf BMI, Dosierung des Arzneimittels und Dauer der Behandlung. Es gab aber einen signifikanten Unterschied zwischen Gallenstein und Alter

($p = 0,03$) (16). Die Bildung von Gallensteinen unter der Therapie mit Ceftriaxon ist auch bei Kindern vielfach beschrieben. In einer Studie aus den USA wurden 70 junge Patienten betrachtet; 39 (55,7%) waren Mädchen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $9,3 \pm 5,29$ (0,3–18) Jahre. In 50 Prozent der Fälle wurde kein Risikofaktor für die Steinbildung festgestellt, während in 17,1 Prozent der Fälle eine Familienanamnese von Gallensteinen vorhanden war. Die Anwendung von Ceftriaxon war bei 8,6 Prozent mit Gallensteinfällen verbunden, mit Fettleibigkeit bei 5,7 Prozent. Die Wahrscheinlichkeit der Auflösung von Steinen war 3,6-mal höher bei Patienten mit Steingrößen bis zu 5 mm (OR: 3,65; $p = 0,020$), 3,9-mal höher bei Patienten unter 2 Jahren (OR: 3,92; $p = 0,021$) und 13,9-mal höher bei Patienten mit einem einzigen Stein (OR: 13,97; $p = 0,003$) (17).

Gewichtsreduktion

Eine Gewichtsabnahme erhöht das Risiko von Gallensteinen, vor allem wenn sie rasch erfolgt. In Diätstudien kam es bei 10 bis 25 Prozent der Patienten zu Gallensteinen. Nach bariatrischen Operationen wurde die Komplikation bei bis zu 35 Prozent der Patienten beobachtet. Die Gewichtsreduktion ist zwar bei der Behandlung mit GLP-1-Agonisten geringer, aber bei einer hohen Dosierung können die Patienten mehr als 10 Prozent an Gewicht verlieren. Hinzu kommt, dass GLP und seine Agonisten die Freisetzung von Cholecystokinin hemmen, was die Entleerung der Gallenblase verzögert (18). Huabing Zhang und Kollegen von der chinesischen Akademie der Wissenschaften in Peking analysierten die Ergebnisse von 76 randomisierten Studien zu verschiedenen GLP-1-Agonisten, an denen insgesamt 103 371 Patienten teilnahmen. Darunter waren 13 Studien mit 11 281 Teilnehmern, bei denen GLP-1-Agonisten zur Gewichtsreduktion eingesetzt wurden. Das mittlere Alter der Patienten betrug 57,8 Jahre, der Frauenanteil 40,5 Prozent (41 868). Die GLP-1-Rezeptor-Agonist-Behandlung war mit einem erhöhten Risiko für Gallenblasen- oder Gallenerkrankungen verbunden (RR: 1,37; 95%-KI: 1,23–1,52); insbesondere war das Risiko für Cholelithiasis erhöht (RR: 1,27; 95%-KI: 1,10–1,47). Die Verwendung von GLP-1-Agonisten war in Studien zur Gewichtsreduktion noch stärker mit dem Risiko für Gallenblasen- oder Gallenerkrankungen assoziiert (RR: 2,29; 95%-KI: 1,64–3,18). Des Weiteren war die Verwendung von GLP-1-Agonisten bei höheren Dosen auch mit einem höheren Risiko für Gallenblasen- oder Gallenwegserkrankungen sowie mit längerer Therapiedauer verbunden (19). Eine Auswertung desselben Teams, im «British Medical Journal» veröffentlicht, bei der insgesamt 82 randomisierte, kontrollierte Studien mit 104 833 Teilnehmern in eine paarweise Metaanalyse eingeschlossen wurden, zeigte, dass im Vergleich zu Placebo oder Nichttinkretinmedikamenten DPP(Dipeptidylpeptidase)-4-Inhibitoren ebenso signifikant mit einem erhöhten Risiko für die Kombination von Gallenblasen- oder Gallenerkrankungen assoziiert waren (OR: 1,22; 95%-KI: 1,04–1,43). Aber das Risiko einer Cholelithiasis war unter DPP-4-Hemmern nicht erhöht (20). Die Fachinformationen von Semaglutid und Liraglutid führen Cholelithiasis als häufige (1–10%) unerwünschte Wirkung auf (21).

Gallensteine und Medikamente: Zusammenfassung

Die HIV-Therapie und die Behandlung mit Östrogenen gehen mit einem erhöhten Risiko der Gallensteinbildung einher. Hohe Dosen von Antipsychotika, Antiparkinsonmitteln, Benzodiazepinen und möglicherweise Dapson tragen zu Komplikationen bei Cholelithiasis bei. Während Statine durch die Cholesterinsenkung günstig bei Gallensteinleiden sind, muss von der Gabe von Fibraten abgeraten werden. Gallensteine als häufige unerwünschte Wirkung sind unter der Therapie mit Ceftriaxon und GLP(glucagon-like peptide)-1-Agonisten zu erwarten. Bei Somatostatinaloga sind Gallensteine sogar sehr häufig, kommen also bei mehr als 10 Prozent der Behandelten vor. ▲

Dr. Peter Schweikert-Wehner
Apotheker
D-53894 Mechernich

Interessenlage: Der Autor hat keine Interessenkonflikte deklariert.

Dieser Artikel erschien erstmals in «doctors today» 7/23. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

- Lammert F et al.: Gallensteine: Von der molekularen Pathogenese zur leitlinienbasierten Prävention und Therapie. *Gastroenterologie*. 2007;2:461-476.
- Sackman M et al.: Simvastatin added to ursodeoxychol acid does not enhance disappearance of gallstone fragments after shock wave therapy. *Z Gastroenterol*. 1995;33(10):585-589.
- Ghonem NS et al.: Fibrates and cholestasis. *Hepatology*. 2015;62(2):635-643.
- Erlinger S: Drug-induced cholestasis. *J Hepatol*. 1997;26(Suppl 1):1-4.
- Nagamine T: Are psychotropic drugs involved in gallstone-induced acute abdomen in inpatients with schizophrenia? *CNPT*. 2012;3:1-2.
- Caroli-Bosc FX et al.; General Practitioners' Group of Vidauban: Role of fibrates and HMG-CoA reductase inhibitors in gallstone formation. *Dig Dis Sci*. 2001;46(3):540-544.
- Bodmer M et al.: Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy. *JAMA*. 2009;302(18):2001-2007.
- Cirillo DJ et al.: Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*. 2005;293(3):330-339.
- Hart AR et al.: Hormone replacement therapy and symptomatic gallstones – a prospective population study in the EPIC-Norfolk cohort. *Digestion*. 2008;77(1):4-9.
- Liu B et al.; Million Women Study Collaborators: Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ*. 2008; 337:a386.
- Ahrendt SA et al.: Why does somatostatin cause gallstones? *Am J Surg*. 1991;161(1):177-182.
- Sim S et al.: Prevalence of cholelithiasis in somatostatin analogues treated acromegaly patients. *Endocrine Abstracts*. 2021;77:P215.
- Attanasio R et al.: Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(8):704-710.
- Lin KY et al.: Cholelithiasis and Nephrolithiasis in HIV-Positive Patients in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137660.
- Fachinformation Reyataz®, Stand 03.2023.
- Azarkar G et al.: Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and gallstone in adults. *Drug Healthc Patient Saf*. 2018;10:103-108.
- Serdaroglu F et al.: Gallstones in childhood: etiology, clinical features, and prognosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(12):1468-1472.
- Adipositas: GLP-1-Agonisten erhöhen Risiko auf Gallensteine. *aerzteblatt.de*, 7. April 2022.
- He L et al.: Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2022;182(5):513-519.
- He L et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2022;377:e068882.
- Fachinformationen Ozempic® und Victoza®, Stand 03.2023.