

## Evidenzbasierte Prävention der Cholezystolithiasis

Frank Lammert, Siegfried Matern, Aachen

Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen, Aachen

### Evidence based prevention of cholecystolithiasis

Cholesterol cholelithiasis is one of the most common and expensive gastroenterological diseases. Beside common exogenous risk factors, recent molecular genetic studies have identified genetic risk factors for both cholesterol and pigment stone formation. Examples are low phospholipid-associated cholelithiasis due to mutations of the gene encoding the hepatocanalicular phosphatidylcholine transporter, and pigment stones in association with mutations of the ileal bile salt transporter gene. Evidence-based options for primary prevention of cholecystolithiasis include physical activity, slow weight reduction, regular vitamin C supplementation, and moderate coffee consumption. The ongoing genome projects provide the basis for future epidemiological studies of human gallstone (*LITH*) genes, which might offer new prospects for individual risk assessment and prevention of gallstones.

**Eingereicht:** 15.03.2004 **angenommen:** 23.06.2004

Die Cholezystolithiasis ist eine der häufigsten und kostenträchtigsten gastroenterologischen Erkrankungen. 6–15% der deutschen Bevölkerung, also etwa 10 Millionen Menschen, haben Gallensteine. Ihre Behandlung – meist durch die Standardtherapie der Cholezystektomie (149 000 Operationen im Jahr 2002) – verursacht jährlich Kosten von 1 Milliarde Euro. Die Prävalenz steigt mit dem Lebensalter an: Im Alter von

75 Jahren haben 20% der Männer und 35% der Frauen Gallensteine. Weltweit bestehen deutliche Prävalenzunterschiede (*J Clin Ultrasound* 1999; 27: 1). Neuere tierexperimentelle Modelle und Zwillingstudien belegen, dass die unterschiedliche Prävalenz nicht nur auf exogene Faktoren wie die Ernährung, sondern auch auf genetische Risikofaktoren zurückzuführen ist (*Gastroenterology* 2001; 120: 221).

Tab. 1 Risikofaktoren für Cholesterinsteine.

4F-Regel: „female, fat, forty, fecund“

Höheres Lebensalter

Weibliches Geschlecht (w:m = 2:1 bis 3:1)

Gravidität, Östrogene: erhöhte biliäre Cholesterin- und verminderte Gallensäuresekretion, Gallenblasenhypermotilität

Adipositas: gesteigerte Cholesterinbiosynthese erhöht die Cholesterinsekretion

Forcierter Gewichtsverlust: vermehrte LDL-Aufnahme steigert die Cholesterinsekretion (Cholesterinmobilisation), fehlender Kontraktionsreiz bei fettarmer Ernährung, Zunahme der biliären Promotorproteine

Hochkalorische ballaststoffarme Kost: verlängerte intestinale Transitzeit steigert die bakterielle Degradation primärer Gallensäuren im Colon

Totale parenterale Ernährung: veränderte Gallezusammensetzung und verminderte Gallenblasenentleerung, häufig Sludge in der Sonographie erkennbar

Hohe Serum-Triglycerid- und niedrige HDL-Spiegel: gesteigerte Cholesterinaufnahme durch die Leber, verstärkter Reverse cholesterol transport zur Leber

Diabete mellitus: autonome Neuropathie induziert Gallenblasenhypermotilität, Hyperinsulinämie steigert Cholesterinsynthese

Fibrate: gesteigerte biliäre Cholesterinsekretion

Octreotidtherapie bei Akromegalie oder neuroendokrinen Tumoren: Hemmung der postprandialen CCK-Freisetzung

Cyclosporin A: Hemmung der kanalikulären Gallensäuren-Exportpumpe

Rückenmarksverletzungen: verminderte Gallenblasenmotilität

Magenbypass und Billroth II-Resektion: veränderte Freisetzung gastrointestinaler Hormone induziert Gallenblasenhypermotilität

Gallenblasensteine werden in Cholesterin- und Bilirubinsteine eingeteilt. Cholesterinsteine bestehen zu mehr als 50% aus kristallinem Cholesterin, sind hell und machen bis zu 80% aller Gallensteine aus. Bilirubinsteine bestehen vorwiegend aus polymerisiertem Calciumbilirubin (schwarze Pigmentsteine) und enthalten weniger als 20% Cholesterin. Beide Steinarten sind radiologisch nicht schattengebend, können aber im weiteren Verlauf verkalken. Pigmentsteine sedimentieren am Boden der Gallenblase, Cholesterinsteine schweben.

### Risikofaktoren

**Cholesteringallensteine** entstehen bei einer Cholesterinübersättigung der Gallenblasengalle, wobei drei Pathomechanismen bei der Steinbildung beteiligt sind: die Übersättigung der Galle mit Cholesterin, das Ungleichgewicht von Promotor- und Inhibitorproteinen in der Galle und eine Störung der Gallenblasenmotilität (*Lancet* 1991; 338: 1117). Jede Änderung der Gallensekretion, die zu einem Anstieg des Cholesterins im Verhältnis zu seinen beiden Lösungsvermittlern – Gallensäuren und Phosphatidylcholin (Lezithin) – führt, trägt zur Cholesterinübersättigung bei. Die häufigste Ursache der Cholesterinübersättigung ist die genetisch bzw. exogen induzierte biliäre Hypersekretion von Cholesterin (Tab. 1). Als möglicher genetischer Risikofaktor gilt das Apolipoprotein E-Gen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das ε4-Allel nicht nur mit Morbus Alzheimer und Atherosklerose, sondern auch mit der Cholezystolithiasis assoziiert ist (*Gastroenterology* 1996; 111: 1764). Diese Assoziation könnte auf die höhere intestinale Cholesterinabsorption und die effektivere Chylomikronen-Clearance bei Patienten mit der ApoE4-Isoform zurückzuführen sein. Die Hyposekretion von Gallensäuren (z.B. in Folge enteralen Gallensäurenverlusts) ist dagegen selten. Kürzlich wurden bei Patienten mit Gallenblasensteinen und intrahepatischen Steinen Mutationen im *ABCB4*-Gen identifiziert (*Gastroenterology* 2003; 125: 452). Dieses Gen kodiert die kanalikuläre Lezithin-Exportpumpe der Leber. Mutationen in diesem Gen führen daher zu einer Hyposekretion von Lezithin in die Galle, so dass die Gallensteinbildung

infolge von *ABCB4*-Mutationen auch als LPAC-Syndrom (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis) bezeichnet wird.

Im höheren Lebensalter sowie in Afrika und Asien findet man häufig schwarze **Pigmentgallensteine** in der Gallenblase. Die Bilirubinhypersekretion kann durch eine Bilirubinüberproduktion (Hämolyse, ineffektive Erythropoese) oder eine enterohepatische Zirkulation von Bilirubin bedingt sein. Bei Erkrankungen mit Gallensäurenverlust (Morbus Crohn, Ileocecalresektion, Mukoviszidose) wurde eine vermehrte enterohepatische Bilirubin-zirkulation beschrieben (*Gastroenterology* 1999; 116: 1420). Der Übertritt von Gallensäuren in das proximale Colon führt zu einer gesteigerten Absorption und enterohepatischen Zirkulation unkonjugierten Bilirubins mit nachfolgender Erhöhung der Bilirubinkonzentrationen in der Galle („Hyperbilirubinämie“). Bei einzelnen Patienten mit schwarzen Pigmentgallensteinen wurden kürzlich Mutationen des ilealen Gallensäuretransporters (*SLC10A2*) beschrieben, die zu einem partiellen Gallensäurenverlust mit nachfolgender gesteigerter enterohepatischer Bilirubin-zirkulation führen könnten. Daher ist das *SLC10A2*-Gen als ein genetischer Risikofaktor für die Entstehung von Pigmentgallensteinen einzustufen.

### Primärprävention

Primärprävention ist definiert als Prävention der Gallensteinbildung (Tab. 2). Sekundärprävention umfasst dagegen die Prävention von Symptomen oder Komplikationen. Diese erfolgt bei Gallenblasensteinen in der Regel durch die Cholezystektomie [Evidenzgrad A]<sup>1</sup> (*Z Gastroenterol* 2000; 6: 449).

### Lebensstil und Diät

Große epidemiologische Studien (*Ann Intern Med* 1998; 128: 417, *N Engl J Med* 1999; 341:

777) haben gezeigt, dass durch **regelmäßige körperliche Betätigung** das Risiko einer symptomatischen Cholelithiasis gesenkt werden kann [A]. In einer prospektiven Studie (*Ann Intern Med* 1998; 128: 417), an der 45 000 Männer teilnahmen, konnten Männer < 65 Jahre durch mäßige körperliche Aktivität (2–3 h Jogging oder Radfahren/Woche) das Risiko einer symptomatischen Gallensteinerkrankung um 20–40% reduzieren.

Tab. 3 fasst **diätetische Maßnahmen** zur Verringerung des Steinrisikos zusammen. Eine Gewichtsreduktion bei Adipositas sollte langfristig und dauerhaft angelegt sein und maximal 1 kg/Woche betragen. Ein rapider Gewichtsverlust und ein Jojo-Effekt (Weight cycling) sind zu vermeiden. In der größten epidemiologischen Studie, die den Zusammenhang zwischen Gewichtsreduktion und Cholelithiasis bei 90 000 Frauen untersuchte, hatten Frauen, die im Verlauf von 2 Jahren > 4 kg abnahmen, ein um 44% erhöhtes Risiko, Symptome zu entwickeln; bei einer Gewichtsabnahme > 10 kg nahm das Risiko um 94% zu (*N Engl J Med* 1989; 321: 563). In prospektiven Studien wurde nachgewiesen [A], dass eine Gewichtsabnahme > 25% in 4 Monaten die Gallensteininzidenz mehr als verdoppelt (*Dig Dis Sci* 1992; 37: 912); die Rate neuer Gallensteine steigt von 8% bei einer Gewichtsabnahme < 5 kg/Monat auf fast 50% bei einem forcierten Gewichtsverlust von > 7 kg/Monat (*Ann Intern Med* 1995; 122: 899, *Am J Surg* 1995; 169: 91). 25–30% der Patienten, die eine kalorienarme Diät (< 520 kcal/Tag) mit weniger als 1–3 g Fett/Tag einhalten, entwickeln Gallensteine (*N Engl J Med* 1988; 319: 1567, *Ann Intern Med* 1995; 122: 899). In einer unkontrollierten Studie (*Am J Clin Nutr* 1994; 60: 249) wurde gezeigt, dass eine 800 kcal-Diät, die 15–25 g Fett/Tag enthält, das Steinrisiko auf 4%/10 Wochen absenkt [B].

Prokinetika, Lactulose, Antibiotika oder eine ballaststoffreiche Diät (z.B. Weizenkleie) können einen langsamen intestinalen Transit beschleunigen. Hierdurch wird insbesondere die bakterielle Bildung der sekundären Gallensäure Deoxycholsäure im Darm vermindert; Deoxycholsäure inhibiert die hepatische Gallensäurebiosynthese und erhöht die biliäre Cholesterinsekretion. Ob dieses Vorgehen langfristig zur Prävention eingesetzt werden kann, ist umstritten, da eine ballaststoffreiche Diät nach extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie (ESWL) Steinrezidive nicht verhindern konnte (*Scand J Gastroenterol* 1997; 222: 68). Mäßiger Alkoholkonsum gilt aufgrund epidemiologischer und tierexperimenteller Studien als steinprotektiv [B] (*Am J Clin Nutr* 2003; 78: 339). Für regelmäßigen Konsum koffeinhaltigen Kaffees ist ebenfalls ein präventiver Effekt nachgewiesen worden [B] (*Gastroenterology* 2002; 123: 1823).

### Medikamente

Randomisierte, kontrollierte Studien (*N Engl J Med* 1988; 319: 1567, *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1705, *Ann Intern Med* 1995; 122: 899) haben nachgewiesen [A], dass während drastischer Gewichtsreduktion bei Adipositas die vorübergehende Einnahme von 600 mg Ursodeoxycholsäure (UDCA) täglich die Gallensteinbildung weitgehend verhindert. In der größten Studie (*Ann Intern Med* 1995; 122: 899) mit 1000 Teilnehmern, die eine kalorienarme Kost zu sich nahmen, sank die Steininzidenz in 4 Monaten von 28% auf 8% (300 mg UDCA/Tag) bzw. 3% (600 mg UDCA/Tag).

In einer randomisierten, kontrollierten Studie (*Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 25) konnten durch die tägliche Administration eines CCK-Bolus i.v. (50 ng/kg) unter laufender to-

<sup>1</sup> Zur Definition der verwendeten Evidenzgrade siehe [www.evidence.de](http://www.evidence.de)

Tab. 2 Primärprävention der Cholezystolithiasis.

Intervention	Evidenz <sup>1</sup>	Wirkungsmechanismus
Körperliche Aktivität	A	Gallenblasenmotilität ↑
Langsame Gewichtsreduktion	A	biliäre Cholesterinsekretion ↓
Fettsupplementierung bei kalorienreduzierter Diät	B	Gallenblasenmotilität ↑
Ursodeoxycholsäure bei rascher Gewichtsreduktion	A	biliäre Cholesterinsekretion ↓, Flüssigkristalle in der Gallenblasengalle ↑, intestinale Cholesterinabsorption ↓
Vitamin C	B	biliäre Cholesterinsekretion ↓

taler parenteraler Ernährung das Residualvolumen und die Bildung von Sludge signifikant reduziert werden. In einer zweiten ebenfalls randomisierten, kontrollierten Studie (*Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3444) steigerte die orale Gabe von 600 mg Erythromycin die Gallenblasenkontraktilität nach Gastrektomie. Diese Präventionsstrategien, für die keine Langzeitergebnisse vorliegen, könnten prinzipiell nach größeren abdominalen Eingriffen oder bei Reduktionsdiäten sinnvoll sein.

Tab. 3 Diätetische Präventionsmaßnahmen bei erhöhtem Gallensteinrisiko.

Gewichtsreduktion bei Adipositas
Bedarfsgerechte Diät (30 kcal/kg/Tag)
Fett- und cholesterinarme Diät
Ballaststoffreiche Diät
P/S-Quotient (Polyunsaturated/Saturated fatty acids) 1,0–1,5
3–5 Mahlzeiten pro Tag
Mäßiger Alkoholkonsum
Mäßiger Kaffeekonsum (koffeinhaltig)

Kleine Fall-Kontroll-Studien haben gezeigt, dass Vitamin C-Supplementierung das Steinrisiko bei Frauen um 50–65% reduziert (*J Am Coll Nutr* 1997; 16: 88), wobei ein verstärkter Cholesterinkatabolismus zu Gallensäuren zugrunde liegen könnte [B]; diese Studien werden durch den Third National Health and Nutrition Examination Survey in den USA gestützt, der bei Frauen eine inverse Korrelation zwischen Vitamin C-Spiegeln und Gallensteininzidenz feststellte (*Arch Intern Med* 2000; 160: 931).

Ogleich Acetylsalicylsäure und andere nicht-steroidale Antiphlogistika die Mucinssekretion hemmen und tierexperimentell die Bildung von Gallensteinen verhindern können, konnte in klinischen Studien bisher kein eindeutiger Beweis für ihre steinpräventive Wirksamkeit erbracht werden [A]. Ob HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, die die Cholesterinbiosynthe

se inhibieren, steinpräventiv sind, ist unklar; zumindest bei Patienten mit normalen Serumcholesterinwerten konnten keine günstigen Effekte auf die biliäre Cholesterinsekretion oder -kristallisation nachgewiesen werden (*J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 433, *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 56: 873).

### Sekundärprävention biliärer Koliken

UDCA (600 mg/Tag) reduzierte bei asymptomatischer Cholezystolithiasis die Wahrscheinlichkeit für biliäre Koliken um 50% [B] (*Hepatology* 1999; 30: 6). Das Auftreten biliärer Koliken nach bestimmten Nahrungsmitteln ist zudem von individuellen Gewohnheiten und Empfindlichkeiten abhängig, so dass keine allgemein gültige Verbotsliste erstellt werden kann, sondern die Unverträglichkeiten individuell zu protokollieren sind. Koffeinhaltiger Kaffee vermindert bei Frauen die Häufigkeit von Symptomen [B] (*Am J Epidemiol* 2000; 152: 1034).

### Karzinomprävention

Gallenblasenkarzinome treten bei annähernd 1% der älteren Personen mit Gallensteinen auf. Gewöhnlich sind sie bei Diagnosestellung inoperabel. Bei Steinträgern mit Konkrementen > 3 cm ist das Risiko, ein Gallenblasenkarzinom zu erleiden, bis zu 10-fach erhöht. Bei Vorliegen einer Porzellangallenblase ist das Karzinomrisiko ebenfalls erhöht. Polypen > 1 cm Größe sind vor allem bei Größenprogredienz des Adenoms signifikant häufiger mit einem Gallenblasenkarzinom assoziiert. Allerdings entwickeln nur 0,1% aller Patienten mit Adenom ein Karzinom, während bei der Porzellangallenblase eine Karzinomrate von bis zu 20% dokumentiert ist. Das Vorliegen dieser Befunde rechtfertigt die prophylaktische Cholezystektomie bei asymptomatischen Patienten (*Z Gastroenterol* 2000; 6: 449). Ohne begleitende Risikofaktoren ist eine Cholezystektomie zur Reduktion des Gallenblasenkarzinomrisikos nicht indiziert [C].

### Ausblick: Zukünftige Präventionsstrategien

Durch die Identifizierung von Risikogenen („Lith“-Genen) (*Gastroenterology* 2001; 120: 221) können zukünftig möglicherweise Prognosefaktoren zur individuellen Risikoabschätzung gewonnen werden. Falls klinische

Befunde und molekulargenetische Untersuchungen Hinweise auf ein LPAC-Syndrom ergeben, erscheint eine Primärprävention mit UDCA sinnvoll. In der Praxis könnte zukünftig ein genetisches Screening von Lith-Genen bei Patienten mit Adipositas und/oder metabolischem Syndrom sinnvoll sein, insbesondere dann, wenn aufgrund von Begleiterkrankungen ein hohes Operationsrisiko vorliegt. Es ist denkbar, dass bei diesen Patienten in Abhängigkeit von ihrer Komorbidität eine pharmakologische Primärprävention durchgeführt wird. Dies könnte durch eine Induktion der Lezithinpumpe ABCB4 (z.B. durch 6 $\alpha$ -substituierte Gallensäuren) oder eine Verdünnung der Gallenblasengalle (z.B. durch eine Blockade des Natrium-Chlorid-Transporters) erreicht werden. Pharmakologisch gut zu beeinflussende Zielmoleküle stellen insbesondere die „nukleären Rezeptoren“ dar, die bei der Regulation der hepatischen Cholesterinhomeostase und der Gallensäurenbiosynthese eine Schlüsselrolle besitzen. Aufgrund der erheblichen Kosten, die die Cholezystolithiasis verursacht, könnte eine am genetischen Risikoprofil ausgerichtete pharmakologische Primärprävention auch gesundheitsökonomisch durchaus sinnvoll sein.

Ansprechpartner: Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten ([www.dgvs.de](http://www.dgvs.de)), Wissensnetzwerk „evidence.de“ der Universität Witten/Herdecke ([www.evidence.de](http://www.evidence.de))

### Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. med. Frank Lammert,  
Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen,  
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen  
DOI: 10.1055/s-2004-829000

### Fachliche Betreuung der „Serie Prävention“:

Prof. Dr. Dr. h. c. Peter C. Scriba  
Medizinische Klinik / Klinikum Innenstadt der Universität München  
Ziemssenstr. 1  
80336 München

Prof. Dr. Friedrich W. Schwartz  
Medizinische Hochschule Hannover  
Abteilung für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitsforschung  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30623 Hannover