

Galdesten og komplikationer i forbindelse med galdestenssygdom hos statinbehandlede patienter

Søren Roepstorff¹ & Line Engelbrechtsen²

STATUSARTIKEL

1) Abdominalcenter K, Bispebjerg Hospital
2) Novo Nordisk Research Foundation Center for Basic Metabolic Research, Section of Metabolic Genetics, Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2015;177:V05150462

Galdesten og galdestensassocierede komplikationer er hyppigt forekommende med en prævalens på 10-20% i Skandinavien [1-3]. Prævalensen af galdesten er stigende i den vestlige verden. Dette kan delvist tilskrives stigende alder og overvægt i befolkningen, idet begge parametre er kendte risikofaktorer for udvikling af galdesten [4]. Symptomatiske galdesten og associerede komplikationer såsom kolecystitis, koledokolitiasis, kolangitis og galdestenspankreatitis er hyppige årsager til indlæggelser og kan kræve operative indgreb, som i nogle tilfælde kan medføre langvarige forløb. Særligt kolangitis og svær pankreatitis på grund af galdesten er forbundet med en høj mortalitet på op mod henholdsvis 4,7% og 15% og kræver specialiserede og ofte intensive behandlingsforløb [5, 6]

Blandt patienter med verificerede asymptomatiske galdesten vil 78% forblive asymptomatiske, 11% vil få milde symptomer, og 11% vil få svære symptomer, som leder til operativ behandling [7]. Over de seneste årtier har man i både dyrestudier og studier med mennesker rapporteret om gavnlige effekter af statinbehandling på forekomsten af galdesten [8-11]. Formålet med denne artikel er at gennemgå og opsummere den nuværende evidens for sammenhængen mellem statinbehandling

FAKTABOKS

- ▶ Galdesten og galdestensassocierede komplikationer er hyppigt årsag til indlæggelser.
- ▶ 98% af sygdommene i galdeveje og galdeblære kan relateres til forekomsten af galdesten.
- ▶ Statiner er en udbredt stofgruppe til behandling af hyperkolerolæmi og til forebyggelse af kardiovaskulær sygdom.
- ▶ Statinbehandling kan nedsætte forekomsten af galdesten.
- ▶ Statinbehandling nedsætter frekvensen af kolecystektomi på grund af galdesten, men der er ingen sikker evidens for, at statinbehandling kan nedsætte forekomsten af galdestenspankreatitis og kolangitis.

og udvikling af galdesten og galdestensassocierede komplikationer.

BRUG AF STATINER OG RISIKO FOR UDVIKLING AF GALDESTEN

Statiner er en velkendt stofgruppe, som bruges i behandlingsøjemed ved hyperkolesterolæmi til forebyggelse af kardiovaskulær sygdom. Statiner er kompetitive inhibitorer af 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzum A-reduktase og kan nedsætte den intrahepatiske kolesterolproduktion, hvilket medfører nedsat koncentration af kolesterol i galde og galdeblære [12]. Risikofaktorer for udvikling af galdesten er traditionelt set beskrevet som kvindeligt køn, stigende alder, galdestase og fedme, men tilkomsten af livsstilssygdomme som insulinresistens, metabolisk syndrom og type 2-diabetes har øget forekomsten af galdesten i den vestlige verden [4].

Undersøgelser af galdesten efter kolecystektomi har vist, at 80-95% af alle galdesten består af kolesterolsten [13] (Figur 1). På baggrund af en række dyrestudier, primært med præriehunde, har man kunnet påvise, at statiner har en gavnlig effekt på udviklingen af galdesten, da de kan sænke kolesterolniveauet i galde og opløse galdesten [11, 14].

Om statinbehandling har effekt på symptomatiske galdesten, er ikke klarlagt, men der er dog evidens for,

FIGUR 1

Galdesten.



at statinbehandling kan nedsætte koncentrationen af kolesterol i galde og reducere størrelsen af kolesterolpartikler, men om dette leder til nedsat galdestensdannelse og reducere størrelsen af allerede dannede galdesten, er ikke påvist i studier med mennesker [15].

I en nyligt publiceret metaanalyse med 622.868 patienter har man forsøgt at klarlægge, om statinbehandling har en gavnlig effekt på forekomsten af symptomatiske galdesten. Seks studier blev inkluderet (fire casekontrol-studier, et kohortestudie og en tværsnitsundersøgelse), hvoraf fire viste en signifikant forskel i forekomst af galdesten hos statinbehandlede og ikkestatinbehandlede, mens man i to studier ingen forskel kunne påvise. Effektmålene for statinbehandling i de enkelte studier inkluderede ultralydverificerede sten og kolecystektomier; i enkelte studier indgik begge parametre, i andre kun kolecystektomier. Ligeledes brugte man i studierne forskellige statinpræparater og -dosis, og for nogle var slutmålet kolecystektomi, hvilket udelukker mange patienter fra opfølgning. Overordnet set fandt man en signifikant association mellem statinbehandling og nedsat forekomst af galdesten og kolecystektomi på grund af galdesten [8] (**Tabel 1**).

Varigheden af behandling med statiner synes også at påvirke forekomsten af symptomgivende galdesten. I et dansk studie undersøgte man forekomsten af galdesten blandt 1,7 mio. danskere og fandt 32.494 tilfælde af galdesten i perioden 1996-2008. Forekomsten af symptomgivende galdesten var signifikant nedsat ved behandling med statiner i en periode på 1-2 år (> 5 indløste recepter) og samtidig sås en gavnlig effekt af statinbehandling hos tidligere statinbehandlede, hvis de havde været i længerevarende behandling (> 20 indløste recepter). Modsat fandt man øget risiko for galdesten hos tidligere statinbrugere, hvis de havde stoppet statinbehandlingen > 12 mdr. tidligere [16].

STATINBEHANDLING OG GALDESTENSASSOCIEREDE KOMPLIKATIONER

Den årlige risiko for at få galdestensassocierede komplikationer er 1-4% [13, 17]. Ukompliceret galdestenssygdom defineres som asymptomatiske galdesten, hvor patienterne har recidiverende smerteanfald uden feber. Kompliceret galdestenssygdom defineres som kolecystitis, koledokolitiasis, kolangitis, galdestenspankreatitis og galdestensileus [15].

På grund af risikoen for kompliceret galdestenssygdom og galdestensanfald vælges der ofte operativ behandling med laparoskopisk kolecystektomi (LC). I et finsk populationsbaseret kohortestudie fra perioden 1995-2005 fandt man et fald i antallet af kolecystektomier fra 8.600 til 7.500 indgreb årligt på trods af stigende brug af LC. I samme population fandt man, at andelen af ældre (> 65 år), overvægtige (BMI > 30 kg/m²) og patienter med type 2-diabetes steg fra henholds-

TABEL 1

Statinbehandling og galdestensassocierede komplikationer.

Diagnose	Effekt af statinbehandling
Galdesten	Nedsætter forekomsten
Symptomatiske galdesten	Nedsætter forekomsten
Kolecystitis	Ingen sikker effekt
Kolangitis	Uvis
Galdestenspankreatitis	Uvis

vis 17% til 28%, 9% til 34% og 4% til 8%. Samtidig steg forbruget af statiner med en faktor 11 [9]. Den kausale sammenhæng mellem øget statinforbrug og faldende antal LC kunne dog ikke bekræftes i dette studie.

En gavnlig effekt af statinbehandling hos patienter, som har gennemgået LC, er dog rapporteret. I et casekontrol-studie fandt man overraskende, at patienter, der var i statinbehandling og fik foretaget LC på grund af symptomatiske galdesten, havde signifikant kortere operationstid og mindre blødning under indgrebet end ikkestatinbehandlede, på trods af at de var ældre, havde mere komorbiditet og var i polyfarmakologisk behandling [18].

Man har kun i få studier belyst sammenhængen mellem statinbehandling og galdevejsassocierede komplikationer, og der er derfor ikke klarhed over, om statiner har en gavnlig effekt. *Tsai et al* fandt, at statinbehandling nedsatte risikoen for kolecystektomi hos kvinder med galdesten [10]. *Bodmer et al* undersøgte forekomsten af kolecystitis på grund af svære galdestensrelaterede komplikationer og inkluderede 27.035 patienter og 106.531 kontrolpersoner. Patienterne havde galdesten eller komplikationer i form af galdevejsobstruktion, kolecystitis eller kolangitis, og man fandt, at længerevarende behandling med statiner var associeret med nedsat risiko for kolecystektomi på grund af galdesten eller galdestensassocierede komplikationer. Desværre foreligger der ingen resultater for association til de enkelte komplikationer, men kun en samlet opgørelse [19].

I en række kasuistikker har man beskrevet en sammenhæng mellem statinbehandling og udvikling af medicininduceret akut pankreatitis, men denne tilstand har været at betragte som en eksklusionsdiagnose. Resultaterne af nyere studier synes dog at pege i modsat retning, nemlig at statiner kan have en beskyttende effekt på udvikling af akut galdestenspankreatitis. I et dansk studie af *Thisted et al* fandt man blandt 2.576 nyindlagte patienter med første tilfælde af akut pankreatitis en invers association mellem antallet af indløste recepter på statiner og risikoen for udvikling af akut pankreatitis [20]. Ligeledes fandt man i en metaanalyse med over 1.000 patienter med akut pankreati-

tis en lavere risiko for pankreatitis hos statinbehandlede patienter [21].

KONKLUSION

Statiner kan nedsætte koncentrationen af kolesterol i galde, og i dyrestudier har man påvist, at statiner kan opløse allerede dannede kolesterolsten. Statiner synes at have en gavnlig effekt på symptomatiske galdesten, idet man i flere studier, inkl. en metaanalyse med 622.868 personer, har rapporteret om nedsat frekvens af kolekystektomi hos statinbehandlede patienter. Der er ikke sikker evidens for, at statiner kan nedsætte frekvensen af galdestensassocierede komplikationer som kolangitis og galdestensileus, men i et enkelt studie har man rapporteret om nedsat frekvens af disse lidelser hos statinbehandlede patienter, dog med kolekystektomi som slutmål. Statiner synes at have en beskyttende effekt over for udvikling af galdestenspankreatitis.

Overordnet må statinbehandling betragtes som en gunstig behandling i forhold til udvikling af galdesten og kan nedsætte frekvensen af kolekystektomi på grund af galdesten. Der er dog ikke tilstrækkelig evidens på nuværende tidspunkt til at anbefale påbegyndelse af statinbehandling udelukkende på grund af galdestensygdom. Der er ikke sikker evidens for statiners effekt på udvikling af galdestensassocierede komplikationer, dog synes der at være en nedsat risiko for udvikling af galdestenspankreatitis hos statinbehandlede patienter. Generelt har patienter, der er i statinbehandling, ofte flere risikofaktorer for udvikling af galdesten, herunder hyperkolesterolemie og type 2-diabetes, og hos disse patienter synes statiner at være en gunstig behandling med henblik på at nedsætte risikoen for udvikling af symptomatiske galdesten, som kan kræve operative indgreb.

SUMMARY

Søren Roepstorff & Line Engelbrechtsen:

Gallstones and gallstone-associated complications in patients treated with statin

Ugeskr Læger 2015;177:V05150462

Statins are a widely used group of drugs which can lower cholesterol levels. Recently, there has been emerging evidence that statins may decrease the formation of cholesterol gallstones and several studies have reported inverted association between symptomatic cholesterol gallstones and statin use. Subsequent evidence for decrease in gallstone-associated complications among statin users have not been clearly described. In this review we summarize current evidence for the association between statin use and the risk of gallstone associated complications.

KORRESPONDANCE: Søren Roepstorff.

E-mail: soeren.roepstorff@regionh.dk

ANTAGET: 11. august 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. oktober 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Muhrbeck O, Ahlberg J. Prevalence of gallstone disease in a Swedish population. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:1125-8.
- Schmidt M, Hausken T, Glambek I et al. A 24-year controlled follow-up of patients with silent gallstones showed no long-term risk of symptoms or adverse events leading to cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:949-54.
- Jørgensen T. Epidemiologi og galdestenssygdom. *Ugeskr Læger* 2005; 167:2610-3.
- Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:157-69, vii.
- Eland IA, Sturkenboom MJ, Wilson JH et al. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1110-6.
- Leung JC, Sung JY, Chung SS et al. Urgent endoscopic drainage for acute suppurative cholangitis. *Lancet* 1989;333:1307-9.
- Festi D, Reggiani MLB, Attili AF et al. Natural history of gallstone disease: expectant management or active treatment? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:719-24.
- Kan H-P, Guo W-B, Tan Y-F et al. Statin use and risk of gallstone disease: a meta-analysis. *Hepatol Res* 9. oktober 2014 (epub ahead of print).
- Suuronen S, Niskanen L, Paajanen P et al. Declining cholecystectomy rate during the era of statin use in Finland: a population-based cohort study between 1995 and 2009. *Scand J Surg* 2013;102:158-63.
- Tsai C-J, Leitzmann MF, Willett WC et al. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology* 2009;136:1593-600.
- Abedin MZ, Narins SC, Park EH et al. Lovastatin alters biliary lipid composition and dissolves gallstones: a long-term study in prairie dogs. *Dig Dis Sci* 2002;47:2192-210.
- Kallien G, Lange K, Stange EF et al. The pravastatin-induced decrease of biliary cholesterol secretion is not directly related to an inhibition of cholesterol synthesis in humans. *Hepatol Baltim* 1999;30:14-20.
- Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006;368:230-9.
- Saunders KD, Cates JA, Abedin MZ et al. Lovastatin inhibits gallstone formation in the cholesterol-fed prairie dog. *Ann Surg* 1991;214:149-54.
- Wang HH, Portincasa P, de Bari O et al. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol. *Eur J Clin Invest* 2013;43:413-26.
- Erichsen R, Frøsløv T, Lash TL et al. Long-term statin use and the risk of gallstone disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2011;173:162-70.
- Gurusamy KS, Davidson BR. Surgical treatment of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:229-44, viii.
- Pulkkinen J, Eskelinen M, Kiviniemi V et al. Effect of statin use on outcome of symptomatic cholelithiasis: a case-control study. *BMC Gastroenterol* 2014;14:119.
- Bodmer M, Brauchli YB, Krähenbühl S et al. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy. *JAMA* 2009;302:2001-7.
- Thisted H, Jacobsen J, Munk EM et al. Statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:185-90.
- Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:804-11.