

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V01230058

# Galdesyrediarré

Martin Lund Kårhus<sup>1, 2</sup>, Anne-Marie Ellegaard<sup>1</sup>, Iben Rix<sup>1, 3</sup> & Filip Krag Knop<sup>1, 4, 5</sup>

1) Center for Klinisk Metabolisk Forskning, Københavns Universitetshospital – Gentofte Hospital, 2) Anæstesiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital, 3) Kirurgisk Afdeling, Gastromedicinsk Sektion, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital, 4) Steno Diabetes Center Copenhagen, 5) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V01230058

Galdesyrediarré er en socialt invaliderende sygdom, der manifesterer sig i form af vandtynde og hyppige afføringer, imperiøs afføringstrang samt fækal inkontinens som hovedsymptomer [1]. Trods gode diagnostiske muligheder i Danmark er sygdommen formentlig underdiagnosticeret. Der findes medicinske behandlingsmuligheder for galdesyrediarré. Det er derfor vigtigt, at både sundhedspersonale og befolkningen kender sygdommen, da det vil øge patienternes mulighed for korrekt diagnosticering og behandling.

### HOVEDBUDSKABER

- Galdesyrediarré forekommer formentlig hos 1-2% af befolkningen.
- Galdesyrediarré skyldes galdesyrrer i colon.
- Galdesyrediarré behandles typisk med galdesyresekvestranter, men et mindre, dansk studie viser bedre effekt af glukagonlignende peptid 1-receptoragonisten liraglutid på primær galdesyrediarré.

### PRÆVALENS

Irritable bowel syndrome (IBS) er den hyppigste mave-tarm-sygdom med en prævalens på 10-20% i befolkningen [2, 3]. En tredjedel af patienter med IBS har diarré som primært symptom, og en tredjedel af disse menes at have galdesyrediarré [4]. Dette giver en estimeret prævalens af galdesyrediarré på 1-2%. Det skønnes, at op mod 5% af henvendelserne i almen praksis omhandler kronisk diarré [5], og at det kun er 25% med diarrésymptomer, der opsøger læge [6]. Det giver et potentielt meget stort mørketal af udiagnosticerede patienter med galdesyrediarré.

### PATOFYSIOLOGI

Galdesyrrer syntetiseres og konjugeres i leveren som primære galdesyrrer og udskilles med galden til tarmlumen, hvor de faciliterer assimilationen af lipider og absorptionen af fedtopløselige vitaminer. I tarmen dekonjugeres og dehydroxyleres galdesyrrer bl.a. via bakterielle processer til sekundære

galdesyre. I tyndtarmen absorberes galdesyre både passivt og aktivt og i stigende grad ned igennem tyndtarmen, hvor den terminale ileum har den største absorptionskapacitet. På denne måde transporteres galdesyrene tilbage til leveren, hvor de på ny kan konjugeres til primære galdesyre – det såkaldte enterohepatiske kredsløb af galdesyre. Således vil det normalt kun være en lille mængde galdesyre, der ender i colon (< 5%), hvorfra de ikke optages, men udskilles med fæces [7]. Galdesyresyntesen reguleres bl.a. via et negativt feedbackloop, hvor absorption af galdesyre i tarmen stimulerer enterocytternes sekretion af fibroblast growth factor 19 (FGF19), som hæmmer leverens syntese af galdesyre [8].

Patienter med galdesyrediarré har en høj koncentration af galdesyre i colon, hvilket her irriterer slimhinden og øger dens permeabilitet. Den øgede mængde væske og galdesyre i colon stimulerer peristaltikken og medfører diarré, som udgør hovedproblemerne ved galdesyrediarré [9].

Overordnet inddeles galdesyrediarré i primær og sekundær galdesyrediarré. Ved den primære galdesyrediarré findes der ikke en kendt tilgrundliggende sygdom [1, 4]. Ved den sekundære galdesyrediarré findes en tilgrundliggende og erkendt årsag til ændringerne i galdesyrekredsløbet, f.eks. sygdomme, der nedsætter den terminale ileums absorptionssevne af galdesyre herunder cøliaki og inflammatoriske tarmsygdomme, tarmresektion (f.eks. højresidig hemikolektomi), kolecystektomi og stråleskader efter cancerterapi. I de tilfælde, hvor den underliggende årsag kan behandles, vil det være hovedfokus, og med effektiv behandling af den underliggende årsag vil man også se en positiv effekt på galdesyrediarréen.

Man har tidligere kaldt galdesyrediarré for galdesyremalabsorption, men siden 2009 har studier vist, at den øgede mængde galdesyre i colon ikke nødvendigvis skyldes en reduceret absorptionskapacitet i tyndtarmen, men en overproduktion af galdesyre [8]. Studierne tyder på, at primær galdesyrediarré skyldes en defekt i det enterohepatiske kredsløb af galdesyre, hvilket resulterer i en hepatisk overproduktion af galdesyre, som i sidste ende medfører en øget mængde galdesyre i colon. Derudover er det sandsynligt, at tarmmikrobiomet, der som nævnt medvirker til omdannelsen af galdesyre, spiller en rolle i udviklingen af galdesyrediarré. Studier har vist, at patienter med primær galdesyrediarré har en forstyrret sammensætning af tarmmikrobiomet sammenlignet med køns-, alders- og BMI-matched raske kontrolpersoner [10, 11].

## DIAGNOSTICERING

I Danmark diagnosticeres galdesyrediarré med en <sup>75</sup>Se-23-selena-25-homocholsyre-aurin (SeHCAT)-test. Ved denne test måles, hvor meget af en oralt indgivet og radioaktivt mærket galdesyre, der reineres i kroppen efter syv dage. På testens dag et tages et gammabillede af abdomen efter indtagelse af SeHCAT, og syv dage senere tages et nyt. Forskellen i radioaktivitet udregnes som en fraktion; jo lavere fraktion, jo mindre retention af SeHCAT (dvs. des større tab af galdesyre). En fraktion på over 15% anses for at være normal, mens sygdommen inddeles i let, moderat og svær galdesyrediarré ved retention på hhv. 10-15%, 5-9% og < 5%. Testen har en høj specificitet og sensitivitet og lav radioaktiv stråling [12], hvilket gør den til guldstandard inden for diagnostik af galdesyrediarré. Dog er SeHCAT-testen dyr og tidskrævende samt utilgængelig i flere lande. I 2021 fik galdesyrediarré en selvstændig diagnosekode i Danmark, SKS dk908b, som bør benyttes for korrekt kodning.

## LIVSKVALITET

Symptomerne taget i betragtning er det ikke overraskende, at galdesyrediarré har en negativ indflydelse på patienternes livskvalitet [13]. Herudover er diarré sygdomme tabubelagt, og mange patienter opsøger ikke læge [6]. Desuden er det vores erfaring, at patienter ofte føler sig oversete i sundhedsvæsenet, hvor de måske får råd om kostomlægning, rådes til at tage f.eks. *Psyllium*-frøskaller eller får at vide, at de har IBS. Selvom de ikke finder behandlingseffekten af kostråd og lignende tilfredsstillende, er det ikke sikkert, at de opsøger læge igen. For nogle patienter brænder galdesyrediarré ud [14, 15], men for de fleste er det en livsvarig tilstand [16], hvilket gør diagnostik og behandling essentiel. Der er endnu sparsom viden om langtidskonsekvenserne af sygdommen, men et studie fra vores gruppe viser, at patienter, der lider af galdesyrediarré, er karakteriserede ved højere postprandiale koncentrationer af glukose, insulin og glukagon i blodet tydende på en slags prædiabetisk tilstand [10]. Patienterne har derfor potentielt øget risiko for udvikling af type 2-diabetes og kardiovaskulære sygdomme.

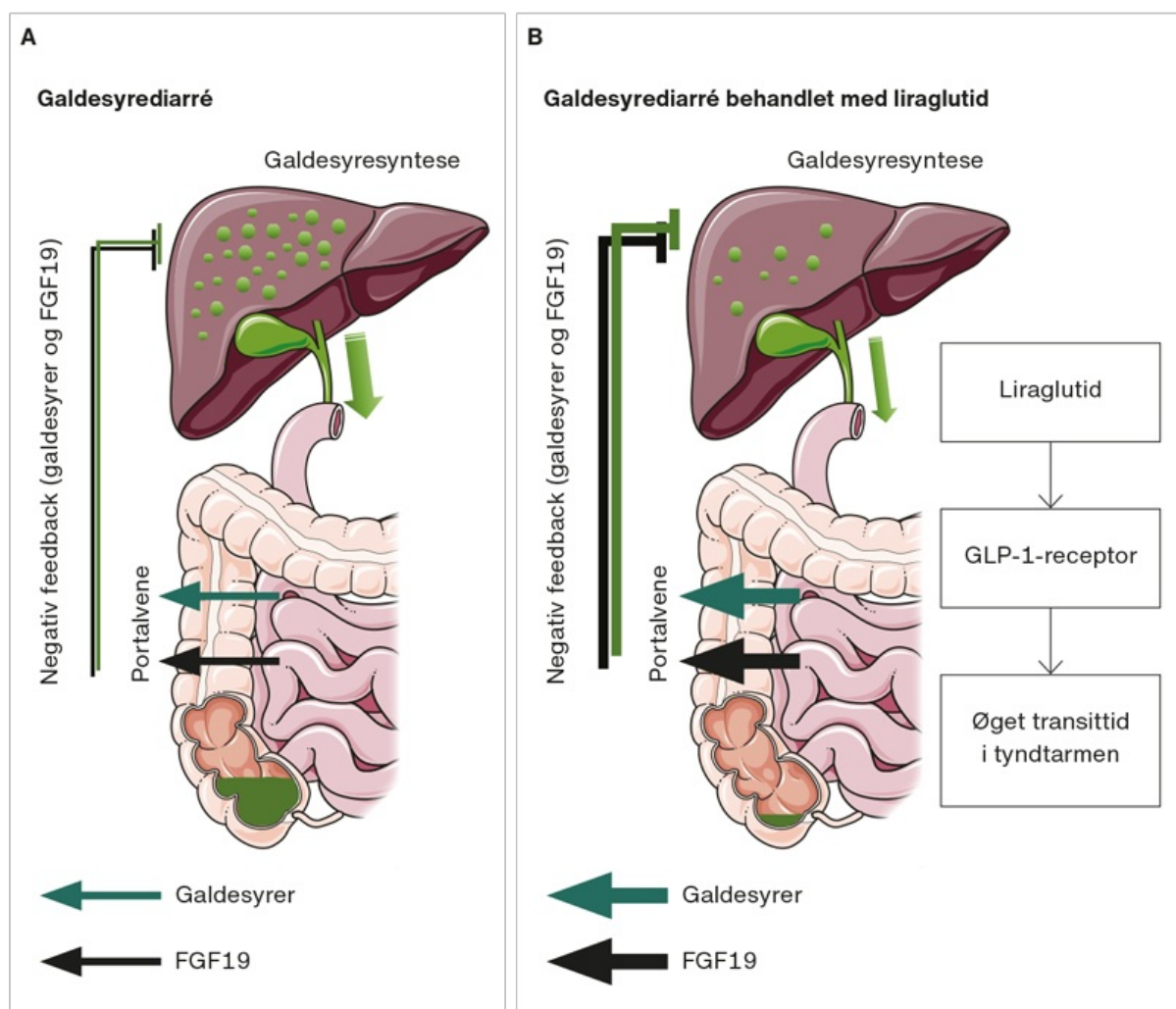
## BEHANDLING

Der findes flere behandlingsstrategier mod galdesyrediarré, hvoraf behandling med galdesyresekvestranter er den hyppigste. Galdesyresekvestranter er polymere anionbindere, der ikke optages i tarmen, men binder galdesyrene i et uopløseligt kompleks, så galdesyrene ikke kan irritere colonslimhinden, hvorved symptomerne på galdesyrediarré mindskes [1]. De findes i pulverform (colestyramin), som er indiceret til galdesyrediarré, og i pilleform (colesevelam) som *off label*-behandling. Galdesyresekvestranterne er udviklet til behandling af hyperkolesterolemie, og deres effekt og sikkerhed som behandling af galdesyrediarré er sparsomt undersøgt. I et nyt, dansk placebokontrolleret studie har man undersøgt effekten af 12 dages colesevelambehandling på antal daglige afføringer samt antallet af daglige, vandige afføringer (trin 6 og 7 på Bristol-skalaen) [17]. Studiet viser, at af patienter med SeHCAT-testverificeret moderat til svær galdesyrediarré fik 66% af de colesevelambhandlede patienter (n = 37) reduceret antallet af daglige afføringer til  $\leq 3$  og antallet af daglige, vandige afføringer til  $\leq 1$ , mens det kun var tilfældet hos 13% af de placebobehandlede patienter (n = 38) [17]. Studiet viste desuden, at colesevelam var veltolereret. Selv om resultaterne skal bekræftes af større studier med længere behandlingstid, viser det en tydelig behandlingseffekt af colesevelam. Desuden behandles nogle patienter med peristaltikhæmmende loperamid, dog er effekt og sikkerhed af loperamid aldrig undersøgt blandt patienter med galdesyrediarré.

Vi har tidligere beskrevet to cases, hvor patienterne oplevede markant forbedring af deres galdesyrediarrésymptomer efter initiering af behandling med glukagonlignende peptid 1 (GLP-1)-receptoragonisten liraglutid mod hhv. overvægt og type 2-diabetes [18]. På den baggrund designede og udførte vi et randomiseret, dobbeltblindet, noninferioritetsstudie, hvor vi undersøgte effekten af liraglutid vs. galdesyresekvestranter colesevelam på det daglige antal afføringer i løbet af seks uger hos patienter med SeHCAT-testverificeret moderat til svær primær galdesyrediarré [19]. Det primære endepunkt var andelen af patienter, der oplevede en klinisk relevant reduktion i antallet af daglige afføringer ( $\geq 25\%$ ). Sekundære endepunkter inkluderede ændring i SeHCAT-testresultat, mængden af galdesyrene i fæces, biomarkører for galdesyresyntese og metabolisk sundhed. Studiet viste, at 77% af de liraglutidbehandlede patienter (n = 26) oplevede  $\geq 25\%$  reduktion i antallet af daglige afføringer, mens det gjaldt for signifikant færre colesevelambhandlede patienter (50%, n = 26) [19]. Ydermere øgede

liraglutid absorptionen af galdesyrrer fra tarmen og sænkede galdesyresyntesen. Som nævnt ovenfor er patienter, der lider af galdesyrediarré, i en dysmetabolisk, prædiabetisk tilstand [10]. Denne blev forbedret af liraglutidbehandling, men ikke af colesevelambehandling [19]. Liraglutids virkningsmekanisme, hvad angår galdesyrediarré, er ikke afklaret, men vores hypotese er, at GLP-1-receptoraktivering afstedkommer nedsat galdeblæremotilitet [20, 21], som sammen med mindsket galdesyresyntese (se nedenfor) resulterer i en mindre mængde galdesyrrer i tarmen. Derudover reducerer liraglutid tyndtarmens motilitet, hvilket øger transittiden [22, 23]. Dette tillader absorption af en større mængde galdesyrrer og en øgning i FGF19-udskillelsen fra tarmen, hvilket begge hæmmer galdesyresyntesen (**Figur 1**). Samlet set bliver overløbet af galdesyrrer til colon formindsket, hvorved sygdommens symptomer mildnes.

**FIGUR 1 A.** Galdesyre (grøn) produceres i leveren og udskilles i tyndtarmen. Reabsorption af galdesyre i tyndtarmen stimulerer udskillelsen af tarmhormonet fibroblast growth factor 19 (FGF19), der ligesom de reabsorberede galdesyre hæmmer galdesyresyntesen i leveren. Ved galdesyrediarré er der for meget galdesyre, som ikke absorberes i tyndtarmen og dermed føres videre til colon, hvor galdesyre inducerer galdesyrediarrésymptomerne. Herudover vil en formindsket absorption af galdesyre i tyndtarmen resultere i nedsat feedbackhæmning af galdesyreproduktionen i leveren. **B.** Hvis galdesyrediarré behandles med liraglutid, mindskes symptomerne. Virkningsmekanismen formodes at involvere liraglutid-induceret hæmning af galdeblære- og tyndtarmsmotilitet. Nedsat tyndtarmsmotilitet vil betyde øget passagetid og dermed øget passiv såvel som aktiv absorption af galdesyre. Den øgede absorption vil ikke alene reducere overløbet af galdesyre til colon, men også øge sekretionen af FGF19, der vil hæmme galdesyreproduktionen.



På trods af den forholdsvis korte behandlingsvarighed og de relativt få patienter i vores studie findes der p.t. ikke behandlinger af primær galdesyrediarré med bedre evidens end liraglutid. Hvorvidt liraglutid har samme gavnlige effekter på sekundær galdesyrediarré, er endnu uvist. Liraglutid har i Danmark været anvendt til behandling af type 2-diabetes siden 2009 (i doseringen op til 1,8 mg/dag) og til behandling af svær overvægt siden 2015 (i doseringen op til 3,0 mg/dag). Hos patienter med disse lidelser har lægemidlet veletablerede, gavnlige effekter primært på blodsukkerniveau og vægt [24, 25]. De mest

almindelige bivirkninger er milde til moderate gastrointestinale gener, som oftest forsvinder over tid [24]. Resultaterne fra vores studie samt sikkerheden af liraglutid hos patienter med galdesyrediarré bør bekræftes af større og længerevarende studier, men vi mener, at liraglutid allerede bør overvejes som en ny behandlingsmetode af galdesyrediarré. Det er vores klare indtryk, at resultaterne fra studiet har medført, at et stigende antal patienter med galdesyrediarré bliver behandlet med liraglutid. Det er i Danmark muligt at få godkendt enkelttilskud hos Lægemiddelstyrelsen til dette. Det er endnu ikke undersøgt, om effekten af den langtidsvirkende GLP-1-receptoragonist semaglutid har en lignende positiv effekt på galdesyrediarrésymptomerne. Men i en nyligt udgivet kasuistik har vi beskrevet manglende effekt af semaglutid hos en patient med galdesyrediarré, mens patienten oplevede remission af galdesyrediarré på liraglutidbehandling [26].

## PERSPEKTIVERING

Galdesyrediarré er en hyppig, kronisk diarré sygdom, som kan adskilles fra andre diarré sygdomme ved korrekt diagnosticering, og som overvejende behandles med galdesyresekvestranter. Vores nylige kliniske forsøg, der dokumenterer bedre effekt af liraglutid end af galdesyresekvestranten colesevelam på galdesyrediarrésymptomer, åbner for endnu en behandlingsmulighed. Da studiet om liraglutids effekt på galdesyrediarré blev udgivet sidste år, fik det en del medieomtale [27]. Dette har bidraget til opmærksomhed på sygdommen i befolkningen og vil forhåbentlig motivere patienter, der lider af kronisk diarré, til at opsøge egen læge. I forlængelse heraf håber vi, at denne artikel vil bidrage til, at læger i Danmark får en større viden om galdesyrediarré til hjælp i daglig praksis.

**Korrespondance** Filip Krag Knop. E-mail: filip.krag.knop.01@regionh.dk

**Antaget** 16. marts 2023

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 15. juni 2023

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2023;185:V01230058

## SUMMARY

### Bile acid diarrhoea

Martin Lund Kårhus, Anne-Marie Ellegaard, Iben Rix & Filip Krag Knop

Ugeskr Læger 2023;185:V01230058

Bile acid diarrhoea is a socially debilitating disease caused by irritation of the colonic mucosa due to a spillover of bile acids from the small intestine into the colon. Studies estimate a prevalence of 1-2% of the adult population, but many patients never seek help or are misdiagnosed. Bile acid diarrhoea is treated with bile acid sequestrants, however, new research shows superior effect on reported symptoms with the glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide.

## REFERENCER

1. Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(9):923-39.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. NICE, National Institute for Health and Care Excellence, 2017.
3. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712-721.e4.
4. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, et al. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):707-17.
5. Perild B. Kronisk diarre. Sundhed.dk <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/hovedstaden/almen-praksis/patientforloeb/forloebbeskrivelser-icpc/d-fordoejlesorganer/kronisk-diarre/> (6. mar 2023)
6. Nielsen OH, Bojer D, Gerlach C. Diarré, kronisk. Sundhed.dk. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/symptomer-og-tegn/diarre-kronisk/> (6. mar 2023)
7. Small DM, Dowling RH, Redinger RN. The enterohepatic circulation of bile salts. *Arch Intern Med.* 1972;130(4):552-73.
8. Walters JRF, Tasleem AM, Omer OS et al. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(11):1189-94.
9. Bampton PA, Dinning PG, Kennedy ML et al. The proximal colonic motor response to rectal mechanical and chemical stimulation. *Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol.* 2002;282(3):G443-9.
10. Kårhush ML, Sonne DP, Thomasen M et al. Enterohepatic, gluco-metabolic, and gut microbial characterization of individuals with bile acid malabsorption. *Gastro Hep Advances.* 2022;1(3):299-312.
11. Sagar NM, Duboc H, Kay GL et al. The pathophysiology of bile acid diarrhoea: differences in the colonic microbiome, metabolome and bile acids. *Sci Rep.* 2020;10(1):20436.
12. Wildt S, Rasmussen SN, Madsen JL et al. Bile acid malabsorption in patients with chronic diarrhoea: clinical value of SeHCAT test. *ScandJ Gastroenterol.* 2003;38(8):826-30.
13. Andrae DA, Patrick DL, Drossman DA et al. Evaluation of the Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QOL) questionnaire in diarrheal-predominant irritable bowel syndrome patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:208.
14. Luman W, Williams AJ, Merrick MV et al. Idiopathic bile acid malabsorption: long-term outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7(7):641-5.
15. Damsgaard B, Dalby HR, Krogh K et al. Long-term effect of medical treatment of diarrhoea in 377 patients with SeHCAT scan diagnosed bile acid malabsorption from 2003 to 2016; a retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):951-7.
16. Lin S, Sanders DS, Gleeson JT et al. Long-term outcomes in patients diagnosed with bile-acid diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(2):240-5.
17. Borup C, Vinter-Jensen L, Jørgensen SPG et al. Efficacy and safety of colesevelam for the treatment of bile acid diarrhoea: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(4):321-331.
18. Kårhush ML, Brønden A, Røder ME et al. Remission of bile acid malabsorption symptoms following treatment with the glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide. *Gastroenterology.* 2019;157(2):569-71.
19. Kårhush ML, Brønden A, Forman JL et al. Safety and efficacy of liraglutide versus colesevelam for the treatment of bile acid diarrhoea: a randomised, double-blind, active-comparator, non-inferiority clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(10):922-31.

20. Keller J, Trautmann ME, Haber H et al. Effect of exenatide on cholecystokinin-induced gallbladder emptying in fasting healthy subjects. *Regul Pept.* 2012;179(1-3):77-83.
21. Nexøe&;Larsen CC, Sørensen PH, Hausner H et al. Effects of liraglutide on gallbladder emptying: a randomized, placebo&;controlled trial in adults with overweight or obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2557-64.
22. Hellström PM, Näslund E, Edholm T et al. GLP-1 suppresses gastrointestinal motility and inhibits the migrating motor complex in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(6):649-59.
23. Nakatani Y, Maeda M, Matsumura M et al. Effect of GLP-1 receptor agonist on gastrointestinal tract motility and residue rates as evaluated by capsule endoscopy. *Diabetes Metab.* 2017;43(5):430-7.
24. Chun JH, Butts A. Long-acting GLP-1RAs: an overview of efficacy, safety, and their role in type 2 diabetes management. *JAAPA.* 2020;33(8):3-18.
25. Son JW, Kim S. Comprehensive review of current and upcoming anti-obesity drugs. *Diabetes Metab J.* 2020;44(6):802-18.
26. Kårhus ML, Knudsen E, Knop FK. Different effects of once-weekly and once-daily administered GLP-1RA semaglutide and liraglutide on bile acid diarrhea. *JCEM Case Rep.* 2022;1(1):luac004.
27. DR-nyheder. <https://www.dr.dk/nyheder/indland/100000-danskere-kan-have-ubehagelig-diarre-sygdom-uden-videt-det-kim-har-ny> (6. mar 2023).