

Videnskabelig Leder

Ugeskr Læger 2023;185:V205145

BAD or not

Lars Kristian Munck

Ugeskr Læger 2023;185:V205145

Patienter med kronisk vandig diarré har hyppige tynde afføringer, imperiøs afføringstrang og en elendig livskvalitet. Flere har ubehandlede organiske sygdomme, f.eks. mikroskopisk kolitis, der erkendt kan behandles. Galdesyrediarré (bile acid diarrhoea (BAD)) er en anden årsag til kronisk diarré, ukendt for de fleste, men invaliderende for de ramte [1]. Incidensen er ukendt, og prævalensen er estimeret til ca. 1% af den voksne befolkning. Ny indsigt i patofysiologien har ført til nye diagnostiske muligheder, og nylige behandlingsforsøg har skabt evidens for flere behandlinger. Det er på tide med øget opmærksomhed på galdesyrediarré, og statusartiklen i dette nummer af Ugeskrift for Læger [2] er derfor yderst velkommen.

Forudsætningen for at stille diagnosen galdesyrediarré er, at mistanken rejses. Det sker i dag alt for sjældent og for sent i udredningsforløbene. Næste barriere er den begrænsede kapacitet af den hidtil eneste diagnostiske metode, &&selenium-homotaurocholic acid test (SeHCAT). Der er generel konsensus om, at retention $\leq 10\%$ er diagnostisk, mens værdier på $> 10-15\%$ er marginale. *Borup et al* undersøgte som en del af et dobbeltblindt placebokontrolleret forsøg med colesvelam anvendelsen af biokemiske markører. Høje hhv. lave værdier af 7-alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) i plasma har sammenlignet med SeHCAT en høj diagnostisk sikkerhed for tilstedeværelse hhv. fravær af galdesyrediarré, og C4-værdier korrelerer til behandlingseffekten [3]. C4-analysen forventes at blive tilgængelig i Danmark i løbet af 2023. Kombineret med en uges Bristol-afføringsskema eller bestemmelse af den totale galdesyrepool i en spotafføringsprøve øges den diagnostiske sikkerhed af C4 i gråzonen markant, og kombineret opnås næsten niveauet for SeHCAT. Biokemisk diagnostik af galdesyrediarré skal imidlertid valideres i nye prospektive undersøgelser hos ikke-selekterede patienter.

Behandling af galdesyrediarré har hidtil været baseret på galdesyrebinderne colestyramin og colestipol, hvis effekt er dokumenteret i ældre ikkekontrollerede forsøg. Dosis er 4 g 1 × dgl. f.eks. til natten på afstand af anden medicin pga. uspecifik binding heraf.

To danske behandlingsforsøg er publiceret for nylig.

Kårhus et al viste i et seks ugers randomiseret noninferiority behandlingsforsøg hos patienter med kendt galdesyrediarré, at behandling med GLP1-analogen liraglutid 1,8 mg dgl. var bedre end colesvelam 1.825 mg × 2 dgl. [3]. Den primære effektparameter – en reduktion af

afføringsfrekvensen på 25% – blev opnået hos 77% hhv. 50% med liraglutid hhv. colesevelam, hvilket er en signifikant forskel. Effektmålet er imidlertid ikke valideret. Post hoc-analysen viste en ikkesignifikant forskel, idet 65% hhv. 42% af patienterne opnåede en afføringsfrekvens \leq 2 pr. dag og ingen Bristol-type 6 eller 7, hvilket er et skrapere mål end de mål, der er anvendt i andre undersøgelser af kronisk diarré. Virkningsmekanismen af liraglutid er uafklaret, men galdesyresyntesen normaliseredes, og SeHCAT-retentionen steg, modsat effekten af galdesyrebindere.

Borup et al viste i et 12 dages varende randomiseret, placebokontrolleret, multicenterforsøg med patienter henvist til SeHCAT, at remission blev nået hos 66% med colesevelam og 13% med placebo hos patienter med diarré og SeHCAT \leq 10% og næsten samme resultat for C4-defineret galdesyrediarré [4]. Remission var defineret som < 3 afføringer og < 1 Bristol-type 6 eller 7 pr. dag. Dette effektmål er valideret for mikroskopisk kolitis og associeret med en forbedret livskvalitet.

Resultaterne af begge forsøg har løftet evidensniveauet i behandling af galdesyrediarré betragteligt, øget opmærksomheden på en overset og invaliderende sygdom og åbnet for nye diagnostiske og terapeutiske muligheder. Der er nu behov for nye prospektive multicenterundersøgelser til validering og generalisering af fundene, både i relation til biokemisk diagnostik og behandling, ligesom langtidsforsøg udestår. Aktuelt er galdesyrebindere førstevalg, og patienterne får individuelt tilskud ved dokumenteret diagnose og behandlingseffekt. Ligeledes bevilger Lægemiddelstyrelsen tilskud til liraglutid ved dokumenteret effekt, hvis der ikke er effekt af hverken colestyramin eller colesevelam.

Korrespondance. *Lars Kristian Munck*. Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital – Køge. E-mail lkmu@regionsjaelland.dk

Interessekonflikter. ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

REFERENCER

1. 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):951-957.
2. Kårhus ML, Ellegaard A-M, Rix I et al. Galdesyrediarré. *Ugeskr Læger.* 2023;185:V01230058.
3. Kårhus 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):922-931.
4. 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.