

# Udredning af kronisk Diaré

## Reviderede retningslinier

**Af speciallæge, dr. med. Eivind Gudmand-Høyer, Klinik for Mave-tarmsygdomme og Ernæring, Kgs. Lyngby**

*Udredning af kronisk diare er en af de største udfordringer for såvel almen praksis som gastroenterologisk speciallægepraksis.*

*Helt grundlæggende er det, at lægen sikrer sig, at han og patienten taler samme sprog, at de begge forstår det samme ved kronisk diaré. Mange patienter forstår ved diaré blot hyppige toiletbesøg uafhængig af fæces konsistens og volumen.*

En brugbar definition på diaré er afgang af grødede eller vandige fæces mindst 3 gange dagligt eller et fæcesvolumen større end 200 ml. per døgn. Det er dog de færreste patienter, der får målt volumen. En anden anvendelig og lettere håndterbar definition er flere toiletbesøg med afgang af tyndere fæces end vanlig. Man må i så fald sikre sig dette, ved at patienten klart beskriver tilstanden.

Kronisk diaré defineres som diaré af mere end 4 ugers varighed. Her ved sandsynliggøres at diaréerne skyldes en ikke-infektøs årsag og at et undersøgelsesprogram for kronisk diaré er påkrævet.

Hyppigheden af kronisk diaré uden samtidige abdominalsmerter er i de vestlige lande hyppigere end det almindeligvis antages. Den anslås om end på baggrund af kun få undersøgelser til at være på 4-5% blandt voksne og endda 7-8% blandt ældre. Der er dog her tale om

en overlapning med de funktionelle tarmlidelser.

De vigtigste årsager til kronisk diaré fremgår af Tabel 1.

Ved udredningen må man først og fremmest vurdere om diaréerne kan skyldes en alvorligere lidelse

som colon-cancer, inflammatorisk tarmlidelse, tyndtarmsmalabsorption eller kronisk pankreatit, og det initiale udredningsprogram må rette sig herefter. Her spiller anamnesen og den kliniske vurdering en stor rolle. Har der været tale om vægttab, blod i afføringen, er tilstanden forudgået af en tarminfektion eller har diaréerne været til stede i årevis?

### Reviderede retningslinier

De seneste rekommendationer for

Tabel 1.

#### Vigtigste årsager til kronisk diaré

<b>Colonlidelser:</b>	Cancer Colitis ulcerosa Crohn's sygdom Mikroskopisk colitis Collagen colit
<b>Tyndtarmslidelser:</b>	Cøliaki Crohn's sygdom Laktosemalabsorption Fruktosemalabsorption Stivelsesmalabsorption ? Bakteriel overvækst Giardiasis (og andre kroniske infektioner) Stråleenteritis Galdehyremalabsorption
<b>Pankreaslidelser:</b>	Kronisk pankreatitis Cystisk fibrose
<b>Endokrine:</b>	Thyreotoxicose Diabetes mellitus Hormonsecernerende tumorer
<b>Andre:</b>	Laksantia og diuretika Tarmresektioner Medicin Alkohol

udredningen af kronisk diare er udarbejdet af henholdsvis det amerikanske og engelske nationale, gastroenterologiske selskab.

Blandt de mere bemærkelsesværdige justeringer af tidligere anbefalinger er en udelukkelse af undersøgelsen for fedt i fæces til fordel for de mere specifikke sygdomsmarkører som cøliakiantistoffer for cøliaki og Pankreas Elastase-1 fæces test for kronisk pankreatit samt anbefaling af de specifikke breath tests (pusteprov) til diagnosticering af de forskellige kulhydratmalabsorptioner (laktose, fruktose, sukrose) samt bakteriel overvækst i tyndtarmen. Kulhydratmalabsorptioner hos små børn vurderes dog bedst ved en disakkaridasebestemmelse på en tyndtarmsbiopsi. Til en evt. vurdering af en fedtmalabsorptions grad anbefales en Triolein breath test i stedet for en 3-døgns fæcesfedtbestemmelse.

Endelig anbefales at en coloskopi til bunden af caecum helst med intubering af terminale ileum helt erstatter den tidligere colonundersøgelse i form af rektoskopi med rtg. af colon.

Ethvert gastroenterologisk center eller klinik skulle have adgang til alle disse undersøgelsesmetoder.

Det er derfor glædeligt og fremsynet, at der i den reviderede speciallægeoverenskomst per 1. januar 2004 er givet mulighed for tilskud til alle disse undersøgelser via Sygesikringen.

## Initiale udredningsprogram i almen praksis

Efter at det er fastslået at patienten har en kronisk diare, en anamneseoptagelse og klinisk vurdering, anbefales screeningsundersøgelser som vist i Tabel 2.

Ud fra de klinisk-kemiske analyser og fæcesundersøgelserne vurderes om der er mistanke om en malign lidelse, en inflammatorisk lidelse, en postinfektøs tilstand, en parasitær infestation eller en malabsorption, og de følgende undersøgelser må rette sig herefter.

I de klinisk-kemiske analyser er nu medtaget cøliakiantistoffer som screening-test for cøliaki. Cøliaki er underdiagnosticeret blandt voksne,

og er utvivlsomt en langt hyppigere årsag til diare og ukarakteristiske abdominalgener end man tidligere har antaget. Her kunne også medtages Elastase-1 fæces test som er en sikker diagnostisk test for diaré forårsaget af en kronisk pankreatitis.

Ved inddragelse af disse 2 undersøgelser evt. suppleret med en glukose breath test for bakteriel overvækst kan undlades den usikre og besværlige bestemmelse af fedt i fæces efter 3 døgns opsamling i vurderingen af om patienten har en fedtdiare.

## Endoscopiske undersøgelser

Principperne for de endoscopiske undersøgelser fremgår af Tabel 3.

Gastroskopi er sjældent indiceret ved kronisk diare.

Coloskopi foretages først og fremmest for at udelukke en cancer eller en inflammatorisk tarmlidelse.

Selv ved normal coloskopi bør tages biopsier fra colons forskellige afsnit for at udelukke collagen colitis eller lymfocytær colitis, idet der ved begge disse sygdomme findes normale makroskopiske forhold i colon.

Ved fortsat mistanke om tyndtarmslidelse trods negative cøliakiantistoffer bør foretages gastroskopi med tyndtarmsbiopsi evt. suppleret med en rtg. af tyndtarm. Hos mindre børn er den sikreste metode til bestemmelse af en disakkaridmalabsorption (laktose, sukrose, glucoamylase) en tyndtarmsbiopsi med en direkte enzymbestemmelse.

Tyndtarmsbiopsiering gennem et gastroskop, som det foregår i dag, er en langt skånsommere og hurtigere metode end med de tidligere anvendte kapsel-biopsionder.

## Malabsorptionstilstande som årsag til diare

Malabsorption skyldes enten nedsat fordøjelse pga. mangel på pankreas-enzym, mangel på enzymer i tyndtarmsmucosa (disakkaridaser), galdehyremangel eller nedsat absorption pga. en diffus lidelse i tyndtarmsmucosa.

Ved pancreaslidelse og cøliaki er fedtmalabsorptionen med steatoré dominerende, medens kulhydratmalabsorption medførende sure, vandige diareer dominerer ved specifikke enzymmangler i tyndtarmsmucosa (eks. laktosemalabsorption ved laktasemangel).

De nye eller nyere undersøgelsesmetoder som cøliakiantistoffer ved cøliaki, Elastase-1 ved symptomgivende kronisk pankreatitis og de forskellige breath tests (pusteprov) har betydet et stort fremskridt og en stor lettelse i udredningen af malabsorptionsbetinget diaré.

## Kronisk pankreatitis

Kronisk symptomgivende pankreatitis er utvivlsomt en underdiagnosticeret tilstand. Ætiologien til kronisk pankreatitis er flerfold, men med alkohol som den dominerende årsag. Symptomerne er fedtdiare, vægttab og ofte smerter, men kronisk pankreatitis optræder hyppigere og hyppigere helt uden smerter, formentlig pga. at de forbedrede

Tabel 2.

### Screenings tests i almen praksis.

- Hgb., blodtælling, SR, CRP, Se-kreatinin og elektrolytter, levertal, Ca, albumin, vitamin B12, Se-folat, Fe og Ferritin/Transferrin, TSH.
- Fæces for patogene tarmbakterier og parasitter.
- Cøliakiantistoffer (anti-Transglutaminase og anti-Gliadin IgA og IgG)
- Ved mistanke om laksantia misbrug foretages urin-screening herfor.

diagnostiske muligheder afslører flere »symptomsvage« tilfælde af kronisk pankreatitis.

Morfologiske forandringer i pankreas i form af formindsket størrelse, tættere struktur og forkalkninger kan påvises eksempelvis ved en ultralydsscanning. Disse fund er rent morfologiske og siger intet om kirtlens funktion.

Der foreligger forskellige funktionsundersøgelser hvoraf sekretin-kolecystokinin test og måltidsstimulationstest har den største specificitet og sensitivitet. Begge kræver dog intubering af tyndtarmen til opsamling af sekret til pankreasenzym-bestemmelse efter forudgående stimulation med henholdsvis sekretin-pankreozymin eller et prøvemåltid.

En ny non-invasiv pankreasfunktions undersøgelse vil fremover erstatte disse invasive undersøgelser i klinisk praksis. Denne nye FDA anerkendte funktionsundersøgelse er baseret på bestemmelse af pankreas-enzymet Elastase-1 i fæces. Elastase-1 hydrolyserer specifikt Elastin som eneste funktion. I modsætning til de andre pankreasenzymer passerer Elastase-1 uomdannet igennem tarmkanalen, er uafhængig af substitutionsterapi og kræver ingen forberedelse af patienten. Elastase-1 kan bestemmes kvantitativt på blot en halv ærtstor fæcesprøve, er stabilt ved stuetemperatur og kan derfor fremsendes med almindelig post.

Indførelse af denne test vil utvivlsomt medvirke til yderligere at øge antallet af diagnosticerede tilfælde af pankreasinduceret diaré.

## Cøliaki

Cøliaki er forårsaget af glutenindholdet i de danske kornsorter. Gluten eller nærmere gliadinfraktionen heraf virker toksisk på nogle menneskers tyndtarmsslimhinde. Tyndtarmsslimhinden bliver avilløs og hermed forsvinder en lang række fordøjelsesenzymer og absorptionsmekanismer, der er knyttet hertil. Ved cøliaki findes derfor en uspecifik malabsorption ikke alene af protein, kulhydrater og fedt, men også af vitaminer og salte. Resultatet heraf er, at cøliakipatienten kan frem-

Tabel 3.

### Endoscopiske undersøgelser.

- Koloskopi/sigmoideoskopi med biopsi
- Ved mistanke om en tyndtarmslidelse: Gastroscopi med tyndtarmsbiopsi evt. suppleret med rtg. af tyndtarmen

træde typisk malabsorptionspræget med opdrevet abdomen og muskelatrofi samt symptomer på vitamin og saltmangel.

De senere år er man imidlertid blevet opmærksom på, at cøliaki hyppigere findes i en mildere form, der kan manifestere sig ved blot en vanskelig behandlelig jernmangelanæmi, osteoporose eller ved ukarakteristiske abdominalsymptomer som ved colon irritabile. Ligeledes er man blevet klar over, at de fleste cøliakipatienter findes blandt voksne. Det er fortsat en udbredt opfattelse at cøliaki opstår i barnealderen for at vare livet ud. Men cøliaki kan manifestere sig i alle aldersklasser og flere undersøgelser har vist, at de fleste voksne cøliakere har været raske som børn.

Årsagen til denne misforståelse har utvivlsomt været, at den voksne cøliaker sjældent frembyder de typiske kliniske tegn på en malabsorption.

Behandlingen af en cøliaki er en glutenfri diæt, hvorpå patienterne bliver raske.

Diagnosen cøliaki stilles på en tyndtarmsbiopsi, der typisk vil fremtræde med total villusatrofi, krypthypertrofi og inflammation. Undersøgelsen er dog begrænset af at den kræver intubation af tyndtarmen, er ubehagelig for patienten samt dyr for samfundet. Man har derfor længe arbejdet på at udvikle en screeningsundersøgelse i form af en blodprøve, hvor man bestemmer forskellige cøliakiantistoffer. De i dag benyttede antistofbestemmelser er anti-Gliadin IgA og IgG samt anti-Transglutaminase. Den bedste vurdering får man ved at sammenholde resultaterne af alle 3 undersøgelser. Herved minimerer man

antallet af falsk negative undersøgelser, hvilket må være formålet med en screeningsundersøgelse. Ved alene at benytte anti-Transglutaminase som screeningstest viser de foreløbige resultater, at mellem 10 og 25% af cøliakipatienterne har en titer indenfor normalområdet.

Af ovennævnte grunde må man kræve at den endelige diagnose cøliaki fortsat stilles på en tyndtarmsbiopsi.

Screeningsundersøgelse for cøliaki ved bestemmelse af cøliakiantistoffer anbefales i dag udført ikke alene ved tegn på malabsorption og ved steatoré, men også ved træthed og vægttab af ukendt årsag, ved såkaldt irriteret tyktarm, jernmangelanæmi af ukendt årsag, osteoporose, ved insulin-krævende diabetes mellitus samt hos 1. grads slægtninge til en cøliaker.

## Kulhydratmalabsorption

Det laktose (mælkesukker) -spaltende enzym laktase er lokaliseret til mikrovilli i tyndtarmen. Laktasemangel eller laktosemalabsorption medfører ukarakteristiske abdominalgener og diare ved indtagelse af mælk og laktoseholdige mælkeprodukter.

Laktaseenzymet svinder i de fleste folkeslag hurtigt efter diegivningsperiodens ophør. Dette gælder dog ikke for nordeuropæere og befolkningsgrupper udgået herfra. Laktasemangel i den voksne alder er derfor den normale foreteelse, hvilket også gælder de i Danmark boende personer af anden etnisk baggrund. Hyppigheden af laktosemalabsorption blandt etniske danskere er mellem 3 og 5%, medens den hos ikke etniske personer levende i Danmark er mellem 30 og 90%. Her ikke at forglemme, at laktaseenzymet i sidstnævnte gruppe allerede forsvinder i 2-års alderen modsat hos etniske danskere, hvor det ofte først svinder i teenage årene.

Laktasemangel forekommer også i en sjældnere medfødt form, hvor patienterne får diare helt fra fødslen. Erhvervet laktasemangel kan ses ved lidelser i tyndtarmsmucosa som ved cøliaki, gastroenteritis eller

efter længere tids indtagelse af NSAID-præparater.

Diagnosen kan stilles ved bestemmelse af enzymaktiviteten i en tyndtarmsbiopsi, ved den såkaldte laktose breath test (pusteprov) eller ved en laktosebelastning, hvor måles stigningen i blodglukose efter indtagelse af laktose.

Den diagnostiske sikkerhed ved den direkte enzymbestemmelse og ved en laktose breath test er lige store, medens den er mindre ved laktosebelastningen. Laktose breath testen er den mest benyttede diagnostiske metode verden over.

Laktose breath test er nem at udføre, er non-invasiv og uden direkte gener for patienten.

Patienten indtager 25 g laktose opløst i 200 ml. vand, hvorefter brintud-skillelsen i udåndingsluften måles med 15-30 minutters intervaller. En stigning i brintudskillelsen betyder, at det indtagne laktose ikke er hydrolyseret og optaget i tyndtarmen, men i stedet er blevet fermenteret af colons bakterier under udvikling af bl.a. brint.

Hos små børn er den nøjagtigste metode som nævnt en enzymbestemmelse på en tyndtarmsbiopsi.

Andre former for kulhydratmalabsorption som malabsorption af

sukrose, fruktose og stivelse kan ligeledes diagnosticeres ved en breath test efter de helt samme principper som gælder for laktosemalabsorption. Medens malabsorption af sukrose er en sjælden tilstand, der kun ses hos en ud af 5000 nyfødte i Vesten, synes stivelsesmalabsorption forårsaget af mangel på enzymet glucoamylase i tyndtarmsmucosa at findes langt hyppigere.

### Bakteriel overvækst

Bakteriel overvækst i tyndtarmen er formentlig en underdiagnosticeret årsag til intermitterende og kronisk diare. Visse patientkategorier er særlig i risiko for at få en bakteriel overvækst (Tabel 4). Dette gælder patienter med en dysmotilitet af tarmkanalen som kan ses ved systemiske lidelser, patienter med anatomiske forandringer forårsaget af sygdom, efter kirurgiske indgreb især efter Bilroth II resection og hos patienter med tyndtarmsdivertikler. Mange ældre mennesker har en bakteriel overvækst. Den kliniske betydning heraf er imidlertid tvivlsom.

Symptomerne ved bakteriel overvækst er kronisk eller intermitterende diare med en ofte let steatore

forårsaget af den bakterielle dekonjugering af galdesaltene.

Diagnosen kan stilles ved intubering og ophentning af jejunalaspirat til dyrkning. Metoden er dog ubehagelig og tidsrøvende ligesom man ikke kan være sikker på at aspiratet er ophentet tilstrækkeligt distalt til at være repræsentativt.

Også her kan diagnosen let og uden ubehag for patienten stilles ved en breath test. Normalt absorberes glukose hurtigt og let fra tyndtarmen. Ved bakteriel overvækst derimod vil bakterierne i tyndtarmen fermentere glukosen inden denne har nået at blive absorberet, resulterende i en brintstigning i udåndingsluften. En stigning i brint i udåndingsluften ved en sådan glukose breath test er derfor ensbetydende med at patienten har en bakteriel overvækst.

### Galdesyremalabsorption

Galdesyrene har betydning for absorptionen af fedt ved at virke som et detergent for fedt i det vandige miljø i tarmkanalen. Mere end 90% af de galdesyre, der i forbindelse med et måltid secernerer ud i tarmkanalen, reabsorberes i terminale ileum.

Galdesyremalabsorption kan skyldes en primær defekt i absorptionen, en lidelse i terminale ileum eller en ileocecal resektion. Galdesyremalabsorption ses ved mb. Crohn, efter cholecystectomi og ved såkaldt postinfektios diare og idiopatisk diare. Behandling med en anionbytter som cholestyramin har god effekt på diaréerne.

Da det er vanskeligt og tidsrøvende at undersøge for galdesyremalabsorption, og da en sådan undersøgelse kun udføres ganske få steder, foretrækker de fleste et terapeutisk forsøg med cholestyramin hos patienter, hvor en galdesyremalabsorption mistænkes som årsag til deres diare.

### Hurtig tarmpassage

En øget tarmmotilitet fører til en hurtig tarmpassage. En øget tarmmotilitet ses efter operation for ulcus duodeni og ventriculi, ved hyperthyreoidisme, diabetes mellitus,

Tabel 4.

#### Bakteriel overvækst

- **Intestinal dysmotilitet ledsagende systemisk sygdom:**  
Diabetes mellitus  
Sclerodermi  
Intestinal pseudoobstruktion
- **Anatomiske forandringer:**  
Crohn's sygdom  
Tyndtarmsstrikturer  
Ileocecal resection
- **Ventrikelkirurgi:**  
Bilroth-II resection hos 50%  
Vagotomi og pyloroplastik hos 5%
- **Tyndtarmsdivertikler.**
- **Andre:**  
Ældre mennesker med nedsat tarmmotorik  
Aklorhydri  
Langvarig behandling med protonpumpeinhibitorer?

carcinoid syndrom samt de sjældne hormonproducerende gastrointestinale tumorer.

Diagnosen er svær at stille, især fordi diaré i sig selv og af anden årsag kan medføre en hurtig tarm-passage, men også fordi normalområdet herfor er meget bredt.

En breath test med laktulose er den bedste metode til at bestemme transittiden. Den udføres efter de samme principper som ved en laktose breath test, blot gives det ikke-fordøjelige laktulose i stedet for laktose. Tiden i minutter til der ses en stigning i H<sub>2</sub> udskillelsen med udåndingsluften efter indtagelsen af laktulose angiver således den orocøcale transittid.

## Referencer

Thomas PD et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd Edition. *Gut* 2003, 52 (Suppl V), 1-15.

Duncan A et al. Laxative induced diarrhoea – a neglected diagnosis. *J R Soc Med* 1992, 85, 203-5.

Shah R J et al. Usefulness of colonoscopy with biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhoea. *Am J Gastroenterol* 2001, 96, 1091-5.

Hill P. Faecal fat: time to give it up. *Ann Clin Biochem* 2001, 38, 164-7.

Loser et al. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996, 39, 580-6.

Vantrappen, GR et al. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology* 1989, 96, 1126-34.

Amarri S et al. <sup>13</sup>Carbon mixed

triglyceride breath test and pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997, 76, 349-51.

Bode S & Gudmand-Høyer E. Evaluation of Gliadin Antibody Test for Diagnosing Celiac Disease. *Scand J Gastroenterol* 1994, 29, 148-52.

Sugai et al. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000, 95, 2318-22.

Catassi C et al. High prevalence of undiagnosed celiac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies. *Acta Paediatr* 1995, 84, 672-6.

Bode S & Gudmand-Høyer E. Symptoms and Haematological Features in Adult Coeliac Disease. *Scand J Gastroenterol* 1996, 13, 54-60.

Gudmand-Høyer E & Skovbjerg H. Disaccharide Digestion and Maldigestion. *Scand J Gastroenterol* 1996, 31, Suppl 216, 111-21.

Gudmand-Høyer E & Busk HE. Laktosemalabsorption hos fremmedarbejdere. *Ugeskr Læg* 1975, 137, 1584-85.

Rumessen JJ & Gudmand-Høyer E. Functional bowel disease: The Role of Fructose and Sorbitol. *Gastroenterology* 1991, 101, 1452-60.

Riordan SM et al. Small intestinal bacterial overgrowth in the symptomatic elderly. *Am J Gastroenterol* 1997, 92, 47-51.

Smith M et al. Bile acid malabsorption in persistent diarrhoea. *J R Coll Physicians Lond* 2000, 34, 448-51.

Scioretta G et al. Lactulose breath test in orocoecal transit assessment. *Dig Dis Sci* 1994, 39, 1505-10.

## Udredning af kronisk Diaré Reviderede retningslinier