

Chologene Diarrhö, Stiefkind der chronischen Diarrhö – Prävalenz, Diagnostik und Therapie. Update 2021

Bile acid diarrhea, stepchild of chronic diarrhea – prevalence, diagnosis and treatment. Update 2021

Autoren

Martin Storr¹, Manfred Gross², Ahmed Madisch³, Ulrike von Arnim⁴, Hubert Mönnikes⁵, Julian Walters⁶, Heiner Krammer⁷, Jutta Keller⁸

Institute

- 1 Zentrum für Endoskopie, Starnberg
- 2 Internistisches Klinikum München Süd, Klinik für Gastroenterologie, München
- 3 Klinikum Siloah, Gastroenterologie, interventionelle Endoskopie, Diabetologie und Akutgeriatrie, Hannover
- 4 Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum, Magdeburg
- 5 Klinik für Innere Medizin, Martin Luther Krankenhaus, Berlin
- 6 Imperial College London, UK
- 7 Praxis für Gastroenterologie und Ernährungsmedizin am Deutschen End- und Dickdarmzentrum Mannheim
- 8 Israelitisches Krankenhaus, Hamburg

Schlüsselwörter

chologene Diarrhö, Diarrhö, Gallensäurenverlust, SeHCAT-Test

Key words

bile acid diarrhea, diarrhea, bile acid loss, SeHCAT test

eingereicht 21.12.2020

akzeptiert 26.01.2021

Bibliografie

Z Gastroenterol

DOI 10.1055/a-1378-9627

ISSN 0044-2771

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Martin Storr
Zentrum für Endoskopie, Oßwaldstr. 1, 82319 Starnberg, Deutschland
Tel.: +49/81 51/97 10 96
Fax: +49/81 51/18 27 03
gidoc@gmx.com

ZUSAMMENFASSUNG

Die chologene Diarrhö ist eine der häufigsten nicht diagnostizierten Ursachen der chronischen Diarrhö. Zahlreiche

verschiedene Pathophysiologien können einer chronischen Diarrhö zugrunde liegen. Auch nach Ausschlussdiagnostik der häufigeren Ursachen verbleiben bis zu 5% der Bevölkerung von einer ungeklärten chronischen Diarrhö betroffen. In diesem Kollektiv findet sich in bis zu 50% als Ursache eine chologene Diarrhö.

Die verschiedenen Pathophysiologien, die zu einer chologenen Diarrhö führen, sind gut charakterisiert. Danach lässt sich die chologene Diarrhö in einen primären, einen sekundären und einen tertiären Subtyp unterteilen. Allen Ursachen gemein sind die erhöhte Menge an Gallensäuren im Kolon und im Fäzes und die dadurch bedingte sekretorisch-osmotische Diarrhö, bei schwereren Formen in Kombination mit einer Steatorrhö. Die Diagnostik der chologenen Diarrhö folgt einem klaren Algorithmus, der neben der Ursachensuche und dem diagnostischen Therapieversuch den ⁷⁵SeHCAT-Test als Referenzverfahren für den Nachweis eines Gallensäurenverlusts angibt. Aufgrund der Chronizität der Beschwerden und der Notwendigkeit einer dauerhaften, lebenslangen Therapie scheint eine einmalige sichere Diagnosestellung prinzipiell sinnvoll; der Test ist allerdings derzeit nur an wenigen Zentren verfügbar. Die Therapie umfasst neben der Behandlung identifizierbarer Grundkrankheiten den Einsatz von Gallensäuren bindenden Arzneimitteln, Ernährungsempfehlungen und Vitaminsubstitutionen.

Der vorliegende Übersichtsartikel fasst Pathophysiologie und Stellenwert der chologenen Diarrhö zusammen und diskutiert die aktuelle Diagnostik und Therapie.

ABSTRACT

Bile acid diarrhea is one of the most frequently undiagnosed causes of chronic diarrhea. A variety of different pathophysiologic causes can underlie chronic diarrhea. Even after exclusion of the more frequent causes, up to 5% of the population remains affected by unexplained chronic diarrhea. In up to 50% within this cohort, bile acid diarrhea is the underlying cause.

The various pathophysiologies leading to bile acid diarrhea are well characterized. In this way, bile acid diarrhea can be divided into primary, secondary and tertiary subtypes. Common to all causes is the increased amount of bile acids in the colon and in the faeces and the resulting secretory-osmotic diar-

rhea, in more severe forms in combination with steatorrhea. The diagnosis of bile acid diarrhea follows a clear algorithm which, in addition to the search for the cause and possibly a therapeutic trial, recognizes the ⁷⁵SeHCAT test as the reference method for the detection of an increased loss of bile acids. In view of the chronic nature of the symptoms and the need for permanent, lifelong therapy, the use of a one-time, reliable diagnostic test is justified, though the test is currently

only available at a few centers. In addition to the treatment of identifiable underlying diseases, the current treatment includes the use of drugs that bind bile acids, with additional nutritional recommendations and vitamin substitutions. The present review article summarizes the pathophysiology and importance of bile acid diarrhea and discusses the current approach towards diagnosis and treatment.

Einführung

Die chronische Diarrhö ist ein häufiges Krankheitsbild, und der Leidensdruck der Patienten ist sehr hoch. Bei einer aktuellen Befragung von Patienten mit diarrhödominantem Reizdarmsyndrom (RDS-D) in den USA wären betroffene Patienten bei einem jährlichen Einkommen von bis zu \$ 75 000,00 bereit, für ein Medikament mit einer Heilungsrate von 99 % monatlich \$ 73,00 zu zahlen. Dieser Umfrage zufolge würden sie für den nahezu sicheren Therapieerfolg sogar ein Risiko für einen plötzlichen Tod von 10,2 % ($\pm 15,7\%$) akzeptieren [1]. Diese Daten belegen in erschreckender Weise das Leiden von Patienten mit chronischen Diarrhöen.

Es gibt Hinweise, dass bei bis zu 30 % der Patienten mit einem Reizdarmsyndrom vom Diarrhötyp eine nicht diagnostizierte chologene Diarrhö als erklärende Ursache der Symptome vorliegt [2]. Die chologene Diarrhö ist in der haus- und fachärztlichen Versorgung bisher aber nur wenig bekannt, sodass die Diagnose sehr viel seltener gestellt wird. Internationale Behandlungsleitlinien beschreiben Diagnostik und Therapie teils detailliert [3, 4], analoge Empfehlungen existieren in Deutschland aber nicht. Das Krankheitsbild wird insgesamt deutlich unterschätzt, und es besteht die Gefahr, dass viele Patienten nicht die medizinisch sinnvolle Therapie erhalten.

Sofern differenzialdiagnostisch an eine chologene Diarrhö gedacht wird, wird die Diagnose üblicherweise ex juvantibus nach einem Behandlungsversuch mit Colestyramin gestellt. Dieser Ansatz ist pragmatisch, weist jedoch einen zu bedenkenden Nachteil auf: Nur ein Teil der Patienten mit dieser Krankheit spricht auf die probatorische Behandlung ausreichend an. Die erforderliche Dosis Eskalation oder ein Wechsel auf andere Gallensäurenbinder wird bei unzureichendem Ansprechen dann aber nicht durchgeführt und die richtige Diagnose nicht gestellt, sodass die Chance vergeben wird, dem Patienten eine potenziell wirkungsvolle, zielgerichtete Therapie anzubieten. Dies sollte spätestens bei Versagen des Therapieversuchs und weiterhin bestehendem Verdacht auf eine chologene Diarrhö bedacht werden.

Auch wenn der Patient auf die Behandlung mittels Gallensäurebinder anspricht und darüber oder durch spezielle Diagnostik die Diagnose gestellt wird, erfolgen Differenzialdiagnostik und Therapie derzeit häufig noch suboptimal. Es wird dann zwar die chologene Diarrhö therapiert, im klinischen Alltag aber meist nicht weiter abgeklärt, um welchen Typ der Erkrankung es sich handelt und ob weitere Therapien erforderlich sind. Ernährungsempfeh-

lungen werden oftmals nicht ausgesprochen, und eine eventuell erforderliche Vitaminsubstitution unterbleibt.

Der vorliegende Beitrag vermittelt einen Überblick insbesondere über Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der chologischen Diarrhö und soll einen Beitrag zur Verbesserung der Versorgungssituation der Patienten mit diesem Krankheitsbild leisten.

Symptome und klinische Subtypen

Die chologene Diarrhö (bile acid diarrhea; BAD) geht mit einer hypersekretorischen, chronischen Diarrhö einher. Diese Form der Diarrhö ist wässrig, nicht blutig, unregelmäßig, teilweise explosionsartig, übelriechend und meist mehr als dreimal täglich; teilweise werden auch nächtliche Stuhlgänge beklagt. Die nächtliche Diarrhö ist hingegen für Diarrhö beim Reizdarmsyndrom untypisch. Ausgeprägte Flatulenz, Bauchschmerzen verbunden mit einem imperativen Stuhldrang und manchmal auch eine fäkale Inkontinenz komplettieren das klinische Bild der chologischen Diarrhö. Die Symptome variieren mit dem Fettgehalt der Nahrung.

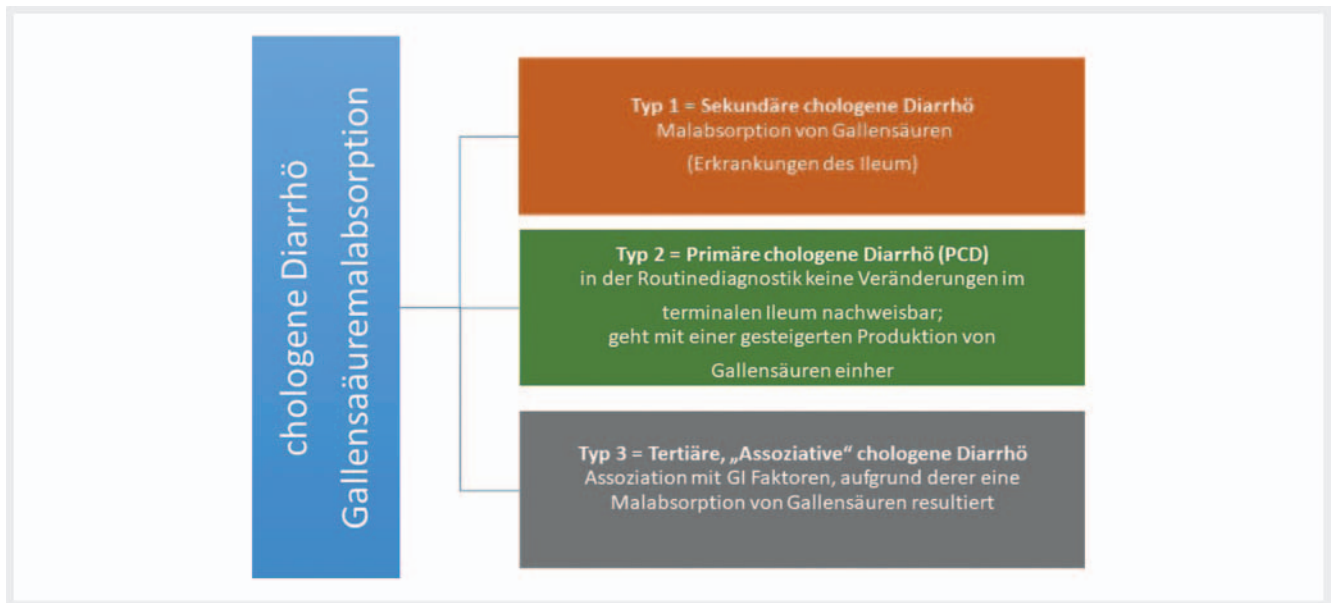
Sekundäre Symptome sind eine extreme Müdigkeit und Schwindelgefühle. Damit einhergehend kommt es auch zu Arbeitsausfall und einer verminderten Arbeitsproduktivität [5].

Einteilung der chologischen Diarrhö

Bei der chologischen Diarrhö unterscheidet man drei Typen [3, 6] (**► Abb. 1**):

Typ 1

Typ 1 der chologischen Diarrhö entspricht einer klassischen Gallensäuremalabsorption (Bile Acid Malabsorption; BAM) und umfasst Erkrankungen, die mit morphologischen Veränderungen des terminalen Ileums, einer ilealen Dysfunktion und einer infolgedessen gestörten Absorption im Ileum einhergehen. Die häufigste Ursache stellt der Morbus Crohn dar und betrifft vorwiegend Patienten mit einem Zustand nach Ileumresektion. Die Reduktion der zur Verfügung stehenden resorptiven Oberfläche stellt die Ursache dieses Typs der Gallensäuremalabsorption dar. Eine weitere Ursache stellen (Spät-)Folgen nach Strahlentherapie im Bereich des kleinen Beckens dar (engl. Pelvic radiation disease, PRD). In dieser Situation kann es in ca. 35–72 % der Patienten zur Gallensäuremalabsorption kommen. Eine bakterielle Fehlbesiedlung (SIBO) kann die Symptome aufgrund der radiogenen Schädigung der Dünndarmmukosa verschlimmern [7].



► **Abb. 1** Formen der chologenen Diarrhö.

Typ 2

Dieser Typ wird auch als primäre chologene Diarrhö (PCD) oder idiopathische chologene Diarrhö bezeichnet [6, 8]. Die Erstbeschreiber [8] nahmen eine genetische Ursache der PCD an. Ein genetischer Defekt wird in Einzelfällen tatsächlich als zugrunde liegende Ursache der PCD diskutiert, scheint jedoch äußerst selten zu sein [9]. Häufiger scheint eine verminderte Sekretion von FGF19 (siehe später) der Enterozyten zu sein, die zu einer gesteigerten Gallensäuresynthese führt, die in der Folge die ileale Absorptionskapazität überschreitet [10]. Metaanalysen stimmen überein, dass eine PCD in ca. 30 % der Patienten mit Symptomen eines Reizdarmsyndroms vom Diarrhötyp (IBS-D) vorliegen kann [2, 11]. Die PCD kann in jedem Alter vorkommen. Betrachtet man die Geschlechterverteilung, so leiden mehr Frauen als Männer unter einer PCD [12]. Die Erkrankung kann mehrere Jahre oder auch lebenslang anhalten [13].

Typ 3

Eine chologene Diarrhö vom Typ 3 liegt vor, wenn gastrointestinale Erkrankungen und postoperative Zustände, die nicht das terminale Ileum betreffen, die Gallensäureabsorption beeinflussen. Wichtige Beispiele sind in ► **Tab. 1** aufgelistet. Die pathophysiologischen Mechanismen können dabei in einer beschleunigten Transitzeit und/oder Änderungen des intestinalen pH-Werts begründet liegen, sind aber häufig noch unklar. Zudem gilt die vorzeitige Dekonjugation von Gallensäuren im Dünndarm mit konsekutiver Malabsorption als wichtiger Mechanismus für die Symptomentstehung bei SIBO [14].

Die Postcholezystektomie-Diarrhö stellt die größte Gruppe der chologenen Diarrhö vom Typ 3 dar. Ein verringerter Gallensäuren-pool, eine gestörte zirkadiane Rhythmik und eine veränderte generelle Rhythmik der Rezirkulation führen dabei zu einem vermehrten Verlust von Gallensäuren [15]. Retrospektive Untersuchungen be-

► **Tab. 1** Ursachen einer chologenen Diarrhö vom Typ 3.

Cholezystektomie (Postcholezystektomie-Diarrhö)
mikroskopische Kolitiden
Zöliakie
Mukoviszidose
chronische Pankreatitis
Zustand nach Pankreasresektionen
Z. n. Vagotomie
Z. n. bariatrischen Operationen
Bakterielle Fehlbesiedlung des oberen Gastrointestinaltraktes (SIBO)
Fungale Fehlbesiedlung des oberen Gastrointestinaltraktes (SIFO)
HIV-Infektion
Diabetes mellitus
Therapie von extraintestinalen Tumoren
Chemotherapie
Radiotherapie

richten, dass nach Cholezystektomie 49–68 % der Patienten einen pathologischen SeHCAT (< 10 % Retention) aufweisen [16]. Adipositas und Alter unter 50 Jahre stellen präoperative Prädiktoren für eine Postcholezystektomie-Diarrhö dar [17, 18]. Die klinische Ansprechrate auf Colestyramin lag in einer Metaanalyse bei 79 % (95 %-KI: 63–91 %) [19].

Unter den mikroskopischen Kolitiden werden die kollagene Kolitis – erstbeschrieben 1976 [20] – und die lymphozytäre Kolitis – erstbeschrieben 1989 [21] – zusammengefasst. Es besteht eine erkennbare Assoziation zwischen kollagener Kolitis und chologener Diarrhö; eine Studie wies in 44 % der Patienten mit einer kollagenen Kolitis eine Gallensäurenmalabsorption sowie auch ein Ansprechen auf eine Therapie mit Colestyramin nach [22]. Bei der lymphozytären Kolitis wurde eine verminderte mediane Tracer-Retention im SeHCAT im Vergleich zu Kontrollen beschrieben, sodass aufgrund dieser beiden Beobachtungen gemutmaßt wer-

den kann, dass die gestörte Gallensäurehomöostase eine Rolle bei den mikroskopischen Kolitiden spielt.

Physiologische Mechanismen

Gallensäurenmetabolismus

Gallensäuren entstehen als Endprodukt des Cholesterinstoffwechsels, gehören in die chemische Gruppe der Steroide und sind elementar für die intestinale Absorption von Fetten sowie die biliäre Sekretion von Lipiden und toxischen Metaboliten. Gallensäuren sind darüber hinaus über entsprechende Rezeptoren wichtige Signalmoleküle für den Fett-, Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsel der Leber [23, 24].

Die Gallensäuren, allen voran Cholsäure und Chenodesoxycholsäure, werden in den Hepatozyten der Leber aus Cholesterin gebildet. Zwischen den Mahlzeiten wird die Galle in der Gallenblase gesammelt und dann in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme über den Gallensäurenrezeptor TGR5 und in Abhängigkeit von Cholezystokinin in den Dünndarm abgegeben. Die primären Gallensäuren ermöglichen aufgrund ihrer Amphiphilie die Resorption von Nahrungsfetten und fettlöslichen Vitaminen [25].

Enterohepatische Zirkulation der Gallensäuren

Durchschnittlich wird pro Tag in etwa die gleiche Menge Gallensäuren in der Leber gebildet, wie über den Stuhl ausgeschieden wird. Die tägliche Ausscheidung der Gallensäuren macht in etwa 5 % des gesamten Gallensäurenpools aus. Die verbleibenden 95 % werden 4- bis 12-mal pro Tag recycelt. Die Gallensäuren werden dabei überwiegend über einen aktiven Transport (Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter; ASBT) im terminalen Ileum reabsorbiert und über den basolateralen Transporter (Organic Solute Transporter; OST α , OST β) in das Pfortaderblut abgegeben [1, 2]. Nur ein geringer Teil der Gallensäuren gelangt über eine passive Diffusion im oberen Dünndarm in den portalvenösen Blutkreislauf zur Leber zurück. Lediglich eine sehr geringe Menge der Gallensäuren geht in den systemischen Blutkreislauf über und wird über die Nieren ausgeschieden und reabsorbiert. Der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren stellt somit eines der effizientesten Systeme des menschlichen Körpers dar (► **Abb. 2**).

Regulation des enterohepatischen Kreislaufs

Der in den Enterozyten lokalisierte nukleäre Farnesoid-X-Rezeptor (FXR) spielt eine wesentliche Rolle in der Regulation des enterohepatischen Kreislaufs. FXR stimuliert nach Aktivierung durch die resorbierten Gallensäuren die Bildung des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 19 (Fibroblast Growth Factor 19, FGF19), gelangt über die Pfortader zur Leber und aktiviert den FGF-Rezeptor 4 (FGFR4) mit dem Co-Rezeptor β -Klotho auf der Sinusoidalmembran von Hepatozyten. Dadurch erfolgt über eine Phosphorylierungskaskade eine Transkriptionshemmung von CYP7A1, woraus ein negativer Rückkopplungsmechanismus resultiert. Auf diesem Wege führt eine erhöhte Rückresorption von Gallensäuren im Ileum zu einer Drosselung der Gallensäurenbildung und der Gallensäuresekretion in der Leber [23–25] (► **Abb. 3**).

Allgemeine Diagnostik bei Diarrhö

Die Diagnostik bei Patienten, die sich (erstmalig) mit einer chronischen Diarrhö vorstellen, dient der Ursachenklärung und dem Ausschluss von Komplikationen. Dazu sind neben einer gezielten Anamnese und einer körperlichen Untersuchung auch Laboruntersuchungen (► **Tab. 2**) sowie eine Abdomensonografie erforderlich. Frauen mit Unterbauchbeschwerden benötigen zusätzlich eine gynäkologische Untersuchung [26]. Sollten sich dabei bereits Hinweise auf eine infektiöse, entzündliche oder sonstige „organische“ Erkrankung ergeben, ist diesen gezielt nachzugehen. Aber auch bei Patienten mit zunächst unauffälliger Basisdiagnostik werden ausführliche weitere Untersuchungen einschließlich Ileokoloskopie mit Stufenbiopsie empfohlen, da sich bei der Mehrzahl der Patienten mit chronischer Diarrhö als ursächlich behandelbare Erkrankungen nachweisen lassen [26, 27]. Wichtige Differenzialdiagnosen sind in ► **Tab. 3** aufgeführt. Dabei ist die Relevanz der Diagnosen durch die Schwere und/oder Häufigkeit der Erkrankung begründet.

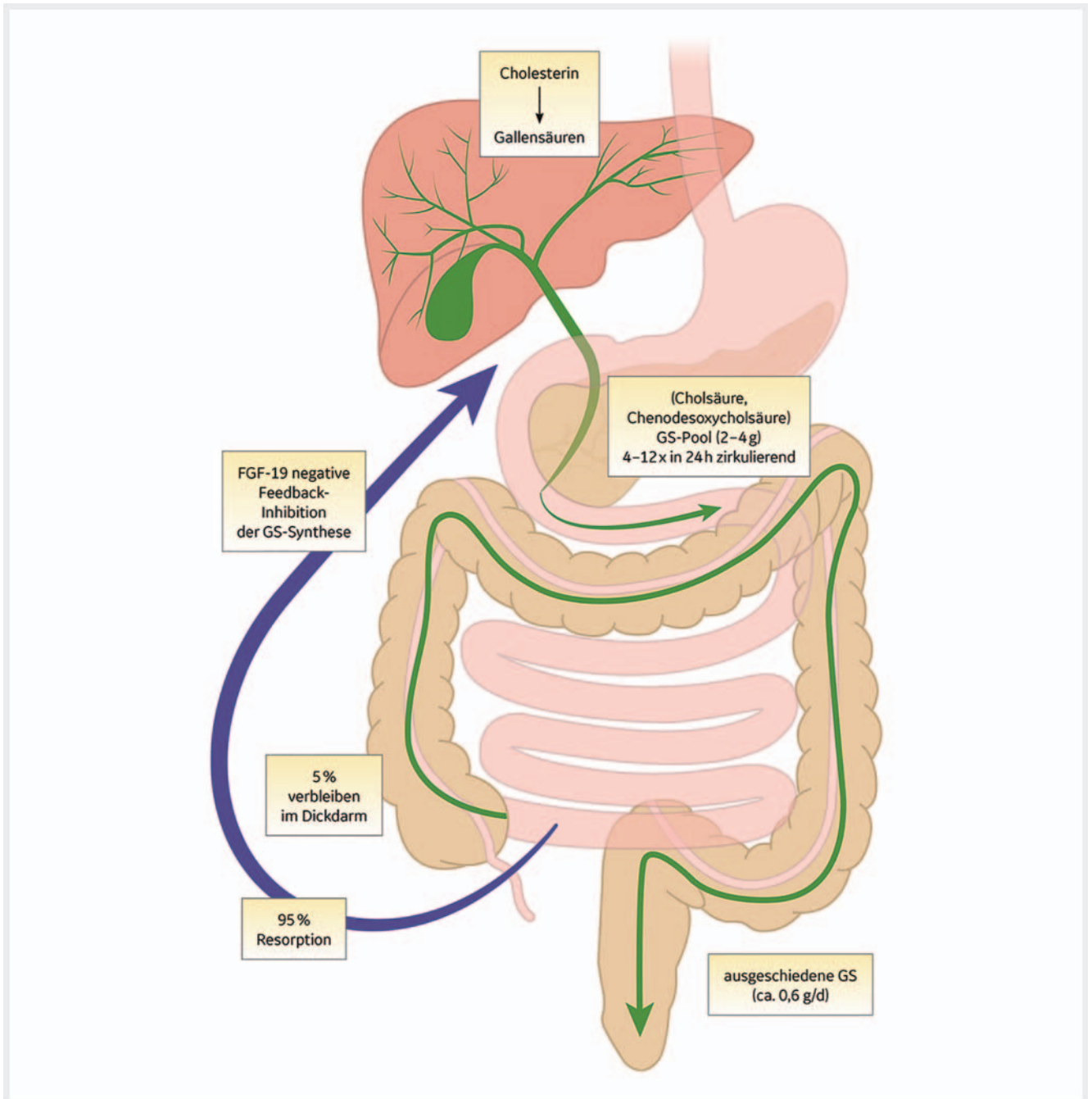
Spezielle Diagnostik bei Verdacht auf chologene Diarrhö

Die chologene Diarrhö infolge Gallensäurenmalabsorption ist eine relevante Ursache der chronischen Diarrhö, insbesondere bei Patienten mit Erkrankungen bzw. Resektionen des terminalen Ileums und Patienten, bei denen (wässrige) Diarrhöen ohne nachweisbare infektiöse oder strukturelle Erkrankung bestehen. Ein Teil der bei chronischer Diarrhö zu bedenkenden Differenzialdiagnosen, beispielsweise der M. Crohn und die mikroskopische Kolitis, stellen gleichzeitig eine mögliche Ursache für eine Gallensäurenmalabsorption dar (chologene Diarrhö Typ 1 und 3, vgl. ► **Tab. 1, 3**). Diese Erkrankungen sollten allerdings im Rahmen der allgemeinen Diagnostik erfasst worden sein.

Die Diagnosestellung einer chologen Diarrhö erfolgt bislang häufig *ex iuvantibus* mittels probatorischer Therapie. Das Ansprechen der Symptomatik auf die Gabe von Gallensäurenbindern wird als Nachweis einer chologen Diarrhö gewertet; die klinische Erfahrung zeigt allerdings, dass ein Teil der Patienten, bei denen tatsächlich ein Gallensäurenverlust vorliegt, so nicht erfasst wird.

In klinischen Situationen, in denen der positive Nachweis erforderlich ist, und in Studien gilt der ⁷⁵Selen-Homotauroselcholsäure-Test (SeHCAT) als Referenzverfahren. Seine Sensitivität und Spezifität werden in einer aktuellen Metaanalyse mit 87 % bzw. 93 % angegeben [28]. Durchführung und Aussagekraft in speziellen klinischen Situationen werden weiter unten dargestellt. Einschränkung zu beachten ist, dass der Test nur in wenigen Zentren verfügbar ist und eine Strahlenbelastung von etwa 0,26 mSv erzeugt. Dies entspricht in etwa der jährlichen Hintergrundstrahlung auf Meereshöhe (0,24 mSv). Ein Flug von München nach Japan bringt eine effektive Dosis von bis zu 0,1 mSv mit sich [29].

Klinisch kann außerdem die Messung der fäkalen Gallensäuren-ausscheidung von primären Gallensäuren im 48-Stunden-Stuhl nach 4 Tagen fettreicher Ernährung (100 g/Tag) durchgeführt werden. Deren Sensitivität und Spezifität liegen bei 67 % bzw.



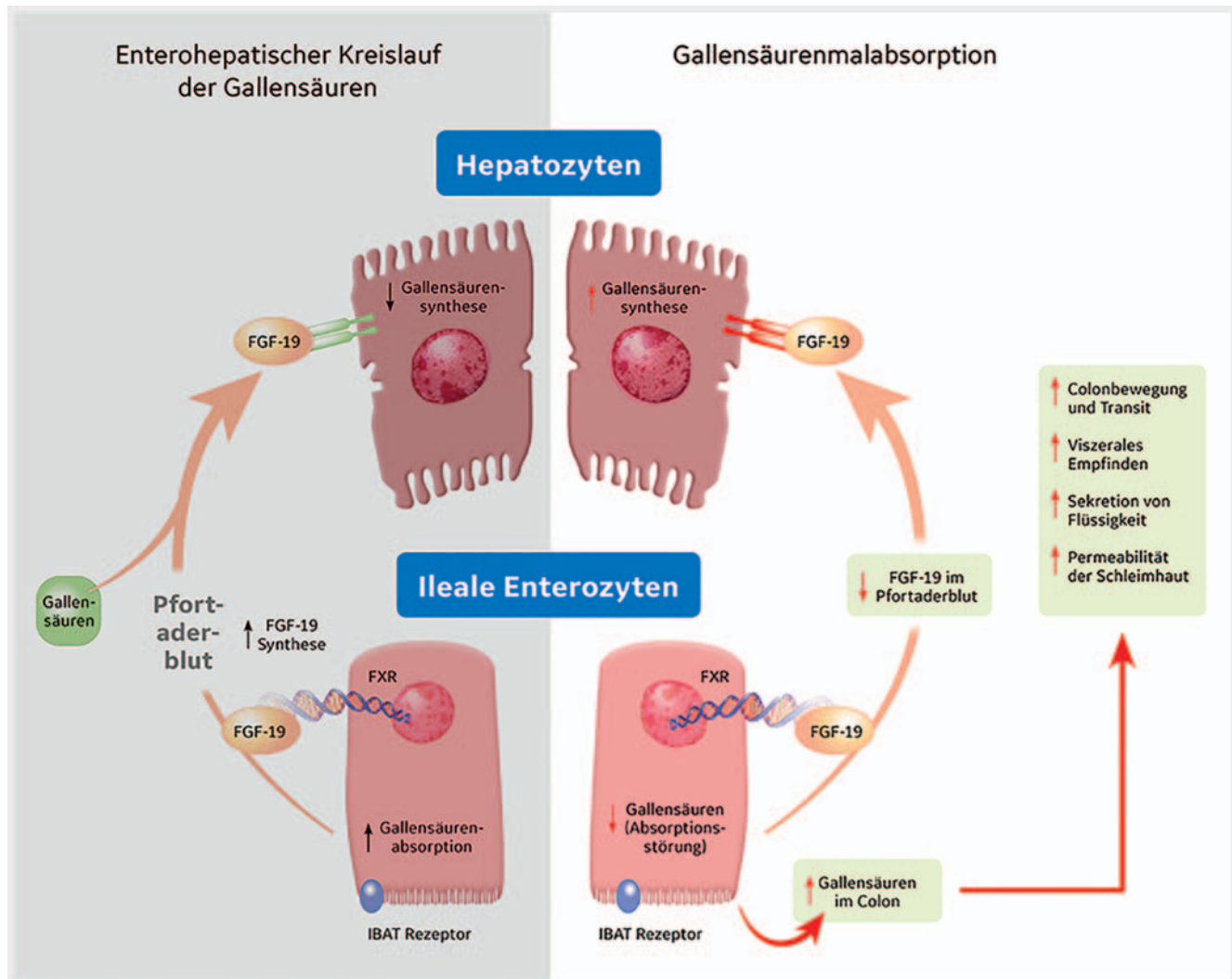
► **Abb. 2** Enterohepatischer Kreislauf nach Sadowski et al. [3].

79% [28]. Aufgrund des Aufwands der fettreichen Ernährung und der Stuhlsammlung werden diese Sammelstuhl-Untersuchungen allerdings im Wesentlichen in wissenschaftlichen Studien verwendet. Sensitivität und Spezifität von punktuellen Stuhlproben sind im Zusammenhang mit der Gallensäurenmalabsorption, obwohl von einzelnen Laboren so angeboten, nicht validiert. Auch Messungen der Serumspiegel von FGF19 oder des Gallensäurenvorläufers C4 (7 α -Hydroxy-4-Cholesten-3-on, 7 α -Hydroxycholestenon) sind prinzipiell zur Diagnostik der chologischen Diarrhö geeignet, werden aber fast ausschließlich für wissenschaftliche Fragestellungen eingesetzt [28, 30]. Auf wissenschaftliche Studien oder lokale

Expertise beschränkt ist ebenso der selten erwähnte ¹⁴C-Glycocholat-Atemtest, der ebenfalls mit einer geringen radioaktiven Belastung verbunden ist [31] ► **Tab. 4**).

SeHCAT-Test

In den Leitlinien britischer und kanadischer gastroenterologischer Fachgesellschaften wird der Einsatz objektiver Messverfahren, insbesondere des SeHCAT-Tests, zur Diagnostik des Gallensäurenverlustsyndroms klar favorisiert, und er wird dementsprechend in der



► **Abb. 3** Pathophysiologie der Gallensäurenmalabsorption nach Vijayavargiya et al. [25].

Differenzialdiagnostik bei Patienten mit chronischer Diarrhö bzw. dem Bild eines diarrhöprädominanten Reizdarmsyndroms frühzeitig berücksichtigt [3, 4]. Auch aufgrund der auf wenige Zentren beschränkten Verfügbarkeit des Tests ist dies in Deutschland bislang nicht der Fall.

Mit dem ^{75}Se HCCAT-Test wird der Verlust von Gallensäuren nach oraler Applikation von radioaktiv markierter Tauroselcholsäure (^{75}Se) (engl. 75-selenium homocholic acid taurine, ^{75}Se HCCAT) nach einem Zeitintervall von 7 Tagen kalkuliert und als verbliebene Aktivität in Prozent des Ausgangsbefundes angegeben (7-Tage-Retention). Es können dabei 3 Schweregrade der Gallensäurenmalabsorption unterschieden werden: Ein 7-Tage-Retentionswert von 10–15 % ist als leichter, ein Wert von 5–10 % als mittelschwerer und ein Wert von 0–5 % als schwerer Gallensäurenverlust definiert [30]. Therapiestudien belegen, dass mittels dieser Kategorisierung das Ansprechen auf Gallensäurenbinder vorhergesagt werden kann, da sich mit steigendem Schweregrad ein besseres Ansprechen auf die Therapie mit Colestyramin zeigte (leicht 67–70 %, mittelschwer 79–80 %, schwer 76–96 %) [2, 30]. Zusätzlich bestanden deutliche Unterschiede im Ansprechen auf die Therapie zwischen

den verschiedenen Subtypen. So war bei Patienten mit leichter Gallensäurenmalabsorption ein positiver Behandlungseffekt bei 79 % der Patienten mit Typ 1, bei 42 % mit Typ 2 und bei 44 % mit Typ 3 festzustellen.

Relevanz der gezielten Diagnostik der chologischen Diarrhö

Die aufgrund limitierter oder komplizierter Verfügbarkeit objektiver Nachweisverfahren in der klinischen Praxis oft erfolgende *diagnosis ex juvantibus* durch probatorische Therapie mit einem Gallensäurenbinder ist medizinisch praktikabel, aber nicht optimal [2, 4, 30]. Aus diesem Grund erscheint bei fehlendem Ansprechen auf die probatorische Therapie und bei Bereitschaft des Patienten, bei positivem Befund eine höhere Menge Colestyramin einzunehmen oder besser verträgliche, aber nicht zugelassene Präparate wie Colesevelam selbst zu bezahlen, eine weiterführende Diagnostik sinnvoll.

Der frühe Einsatz objektiver diagnostischer Maßnahmen zur Identifizierung der chologischen Diarrhö könnte zudem Patienten mit vorgeblichem RDS-D, die unter einer chologischen Diarrhö

► **Tab. 2** Empfohlene Basis-Laboruntersuchungen bei chronischer Diarrhö.

- Blutbild
- BSG/CRP
- Urinstatus (bei Unterbauchbeschwerden)
- Serum-Elektrolyte, Nierenretentionswerte, Leber- und Pankreasenzyme
- TSH
- Blutzucker/HbA1c
- Stuhl-Mikrobiologie
- Zöliakie-AK (Transglutaminase-AK)
- Calprotectin/Lactoferrin im Stuhl

► **Tab. 3** Wichtige Differenzialdiagnosen bei chronischer Diarrhö.

- Infektiöse Kolitis
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
- Mikroskopische Kolitis
- Zöliakie
- Kohlenhydrat-Intoleranzen (Lactose, Fructose)
- Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms (Small Intestinal Bacterial Overgrowth, SIBO)
- Chologene Diarrhö (incl. Gallensäurenmalabsorption)
- Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizen-Sensitivität
- Chronische Pankreatitis
- Autonome Neuropathie (Diabetes)
- Medikamentenunverträglichkeit
- Nahrungsmittelallergie
- Hyperthyreose
- Hormonaktive neuroendokrine Tumoren
- Kolorektales Karzinom (paradoxe Diarrhö)
- Hemikolektomie
- Inkontinenz (wird von Patienten teils als Diarrhoe beschrieben)

► **Tab. 4** Diagnostik zur Bestätigung eines Gallensäurenverlustsyndroms.

- probatorische Therapie (klinischer Alltag)
- ⁷⁵SeHCAT-Test (Referenzverfahren)
- fäkale Gallensäuren-Ausscheidung im 48 Stunden Sammelstuhl (wissenschaftlich)
- FGF19 im Serum (wissenschaftlich)
- 7 α -Hydroxycholestenon im Serum (wissenschaftlich)
- ¹⁴C-Glycocholat Atemtest (fehlende Verbreitung)

vom Typ 2 leiden, sowie Patienten mit Morbus Crohn in Remission, die unter einer chologenen Diarrhö leiden, eine frühzeitige gezielte Therapie ermöglichen [3, 4].

Ein weiteres Argument zugunsten einer diagnosesichernden Diagnostik bei chologener Diarrhö besteht darin, dass die Erkrankung in der Regel viele Jahre unverändert verläuft und Patienten deshalb zu meist eine Langzeittherapie benötigen, um eine adäquate Symptombesserung zu erreichen. Ein solches Vorgehen ermöglicht es, die Indizierung von Langzeittherapien mit Gallensäurenbindern bei diesen

Patienten abzusichern und eventuell bestehende Compliancefragen mit Positivdiagnostik argumentativ zu unterstützen [3, 4, 30, 32].

Bei Patienten mit chronischer Diarrhö resultierte die positive spezifische Diagnosestellung „chologene Diarrhö“ mittels ⁷⁵SeHCAT-Tests darüber hinaus in reduzierten diagnostischen Maßnahmen während der folgenden 5 Jahre [33]. Bei erfolgreicher Probetherapie ist dies vergleichbar anzunehmen. Studien, die dies belegen, gibt es aber nicht.

Über den Stellenwert des ⁷⁵SeHCAT-Tests oder anderer Parameter in der Verlaufsdiagnostik und der Therapiekontrolle ist nichts bekannt.

Die Möglichkeit von Mangelernährung, insbesondere auch Vitaminmangelzuständen, ist bei chronischer Diarrhö allgemein und bei chologener Diarrhö im Besonderen zu beachten (► **Abb. 4**).

TAKE HOME – DIAGNOSTIK

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung kommen in der Diagnostik der chronischen Diarrhoe Laboruntersuchungen (Blut, Stuhl), bildgebende Untersuchungen (Endoskopie einschließlich Histologie, Sonografie, Radiologie) und sonstige apparative Untersuchungstechniken (z. B. H₂-Atemtests) zum Einsatz.

Die chologene Diarrhoe infolge Gallensäurenmalabsorption ist eine relevante Ursache der chronischen Diarrhoe. Sie sollte bedacht werden, insbesondere, wenn häufige andere Ursachen von Diarrhöen ausgeschlossen wurden oder die Therapie vermeintlicher anderer Ursachen nicht erfolgreich war.

Diagnostisch können probatorische Therapie und je nach lokaler Verfügbarkeit anderweitige Testungen mit höherer Aussagekraft eingesetzt werden.

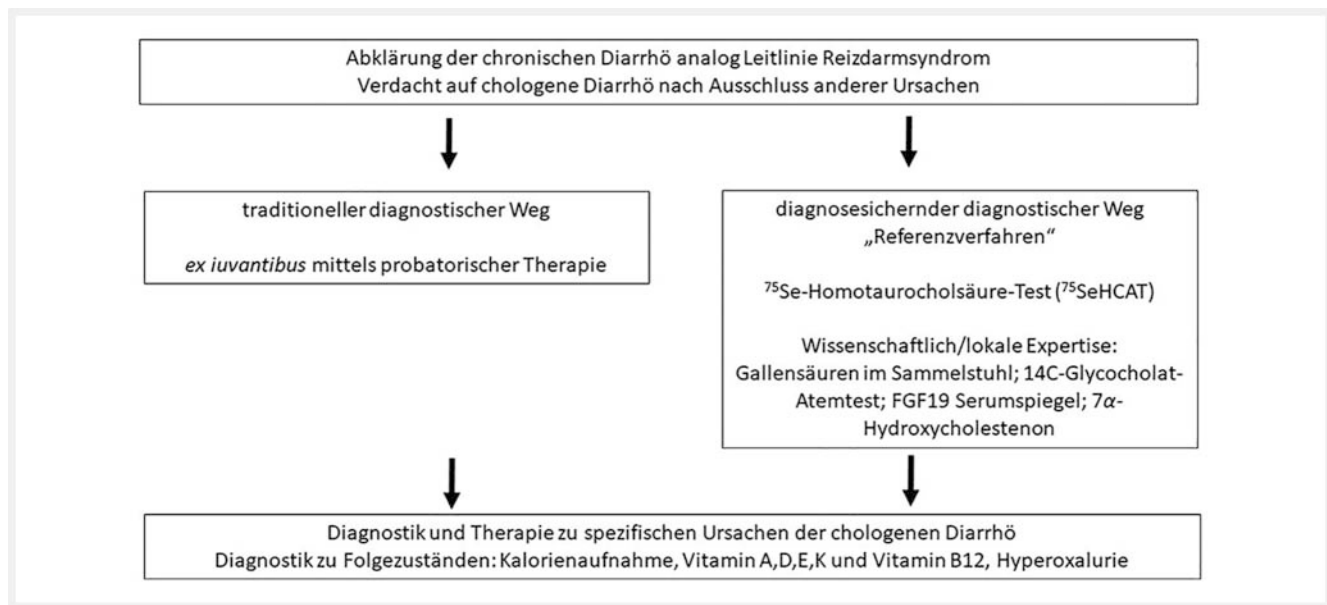
Dabei stellt der ⁷⁵SeHCAT-Test das Referenzverfahren in der Diagnostik der chologenen Diarrhö dar, die Verfügbarkeit ist auf wenige Zentren begrenzt.

Therapie der chologenen Diarrhö

Patientengruppenübergreifende Therapieoptionen bei der chologenen Diarrhö

Gemeinsames Therapieziel sind die Kontrolle der Diarrhö sowie, falls vorliegend, ein Minimieren der Steatorrhö. Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, ist zumeist eine dauerhafte, lebenslange Therapie nötig, sofern es sich nicht um eine sekundäre Form mit therapierbarer Grunderkrankung handelt.

Die **aktuelle Standardtherapie** zur Kontrolle der chologenen Diarrhö sind Gallensäurenkomplexbildner wie Colestyramin, Colestipol oder Colesevelam. Vor den Mahlzeiten eingenommen, binden diese Arzneimittel die Gallensäuren im Darmlumen, und die gebundenen Komplexe werden dann als inerte Makromoleküle ausgeschieden, ohne dass es zur Stimulation von Motilität und Sekretion im Kolon kommt [34]. Zusätzlich fördern Gallensäurenkomplexbildner die endogene Gallensäurensynthese aus Cholesterin, wirken dadurch auch cholesterinsenkend, wofür sie initial entwickelt wur-



► **Abb. 4** Diagnostischer Algorithmus chologene Diarrhö.

den. Allerdings kommt es unter der Therapie mit Gallensäurenkomplexbildnern, insbesondere bei Colestipol, zu einer Erhöhung der Triglyzeride im Serum [35].

Colestyramin ist als einziges Medikament in Deutschland für die Therapie der chologenen Diarrhö zugelassen. Erhältlich sind verschiedene Präparate in Pulver- oder Kautablettenform; empfohlen wird für Erwachsene eine Dosierung von 3×4 g/Tag p. o. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Obstipation, Völlegefühl und Übelkeit sind dabei nicht selten; außerdem wird Colestyramin aufgrund des Geschmacks oft schlecht toleriert [25, 34]. Aus diesen Gründen empfiehlt die Canadian Association of Gastroenterology (CAG) bei Patienten, bei denen Gallensäurenkomplexbildner empirisch verschrieben wurden, nach einem klinischen Ansprechen eine Erhaltungstherapie mit der minimal wirksamen Dosis. Zudem kann, laut CAG, auch über eine intermittierende Bedarfstherapie mit Colestyramin nachgedacht werden [3]. Ein weiterer wichtiger Aspekt sind Wechselwirkungen und Resorptionsprobleme mit anderen Medikamenten, z. B. mit Vitamin-K-Antagonisten, neuen oralen Antikoagulanzen, Digitalis, Östrogenpräparaten und L-Thyroxin. Insgesamt sollte darauf geachtet werden, dass die Einnahme von anderen Medikamenten mindestens eine Stunde vor oder 4 Stunden nach der Einnahme von Gallensäurenkomplexbildnern erfolgt [36].

Colestipol hat ähnliche Wirkungen und Nebenwirkungen wie Colestyramin, ist aber seit 2007 in Deutschland nicht mehr zugelassen und im deutschsprachigen Raum nur noch in der Schweiz erhältlich [37].

In der klinischen Praxis wird häufig das etwas kostenintensivere Colesevelam eingesetzt, das allerdings in Deutschland ausschließlich zur Therapie der Hypercholesterinämie zugelassen ist [38]. Colesevelam ist ein Gallensäurensequestrieremittel, das im Darmlumen mit Gallensäuren ein polymeres Gel bildet. Es hat eine deutlich höhere Affinität zu Gallensäuren als Colestyramin oder Colestipol und weniger gastrointestinale Nebenwirkungen [39].

Die Dosierung erfolgt symptomorientiert; die Maximaldosis für Erwachsene ist 3×1250 mg/Tag p. o. [38]. Diese deutlich niedrigeren Dosen, im Vergleich zu Colestyramin, sowie die Polymerisierung im Darmlumen erklären möglicherweise die bessere Verträglichkeit. Laut einer aktuellen Studie hat Colestyramin bei ca. 44 % der Patienten mit einer chologenen Diarrhö einen nur unzureichenden Effekt. Von diesen Patienten profitiert dann die Hälfte von Colesevelam [4].

Bei ausbleibender Besserung unter Gabe der oben genannten Medikamente empfiehlt die CAG Antidiarrhoika bzw. eine symptomatische Therapie. Außerdem muss dann die Diagnose einer chologenen Diarrhö reevaluiert werden [3].

Bei **stärkerem Gallensäurenverlust** kann eine Dosissteigerung der Gallensäurenkomplexbildner hilfreich sein [2]. Jedoch ist der Nutzen im dekompensierten Stadium einer chologenen Diarrhö (Steatorrhö über 20 g/Tag) eher gering, da Gallensäurenkomplexbildner dann die Steatorrhö verstärken [40]. Daher und aufgrund der unzureichenden Datenlage zu Langzeiteffekten in dieser Kohorte empfiehlt die CAG bei Morbus-Crohn-Patienten mit ausgedehntem Ileumbefall oder langstreckiger Ileumresektion keinen Einsatz von Gallensäurenkomplexbildnern [3].

Zur **Therapie einer starken Steatorrhö** sind derzeit eine fettreduzierte Diät und mittelkettige Fettsäuren (MCTs) am effektivsten [34]. Konkret bedeutet das eine Aufnahme von weniger als 30 g Fett/Tag, wovon ca. 50 % in Form von MCTs zugeführt werden sollen. Diese Empfehlungen beruhen mehr auf klinischer Erfahrung als auf einer umfangreichen Datenlage, jedoch konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Zufuhr an MCTs zu einem reduziertem Gehalt an Gallensäuren im Dünndarm sowie geringerer Sekretion im Kolon führt [41].

Cholyl-Sarkosin ist eine synthetisch hergestellte konjugierte Gallensäure, die keine sekretagoge Wirkung im Kolon hat [42]. In mehreren kleineren Studien konnte gezeigt werden, dass Cholyl-Sarkosin insbesondere bei Patienten mit chologener Diarrhö vom

Typ 1 die Fettresorption verbessert [42–44]. Größere randomisierte, kontrollierte Studien stehen noch aus. Cholyl-Sarkosin ist als Zukunftsperspektive der intraluminalen Therapie anzusehen.

Therapie von Nebenerscheinungen der Gallensäuremalabsorption

Die „Nebenschauplätze“ eines Gallensäurenverlusts sollten bei Patienten mit chologener Diarrhö, soweit erforderlich, angegangen werden. **Fettlösliche Vitamine (A, D, E, K)** können sowohl aufgrund der Mechanismen der chologenen Diarrhö selbst als auch infolge der Therapie mit Gallensäurenkomplexbildnern nicht mehr ausreichend resorbiert werden und müssen daher, sofern erniedrigt, parenteral substituiert werden [40].

Außerdem entsteht über mehrere Mechanismen eine vermehrte Resorption von Oxalat, insbesondere im Kolon, in deren Folge es zur Bildung von **Oxalatnierensteinen** kommen kann [45]. Daher sollte bei einer chologenen Diarrhö auf eine ausreichende Trinkmenge sowie eine oxalatarme Ernährung geachtet werden. Prophylaktisch kann 1 g Calcium/Tag p. o. gegeben werden [46]. Neben Oxalatbindern (Calcium, Magnesium, Aluminium, Phosphatbinder) [46] haben sich in diesem Kontext auch konjugierte Gallensäuren [47] als günstig erwiesen.

Ergänzend kann eine Ernährungsberatung erfolgen, um eine ausreichende **Kalorienaufnahme** trotz fettreduzierter Ernährung zu ermöglichen. Wenn im Rahmen einer chologenen Diarrhö vom Typ 3 eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms vorliegt, ist die Resorption von Cobalamin beeinträchtigt, auch wenn die Ileum-Enterozyten theoretisch noch funktionell sind [48]. Daher sollte bei diesen Patienten daran gedacht werden, auch **Vitamin B12** zu prüfen und ggf. parenteral zu substituieren.

Spezifische Therapieoptionen je nach Ursache der chologenen Diarrhö

Die Therapie der Grunderkrankung ist essenziell zur Kontrolle der chologenen Diarrhö vom Typ 1 und 3, jedoch sollte sich dadurch die Therapie mit Gallensäurenkomplexbildnern nicht verzögern [3].

Bei manchen Patienten mit chologener Diarrhö vom Typ 1 verhindert eine Entzündung im Ileum im Rahmen eines Morbus Crohn die Gallensäurenresorption [49]. In diesem Kontext konnte gezeigt werden, dass eine Glukokortikoidtherapie über verschiedene Mechanismen auch die Symptome der Gallensäuremalabsorption direkt verbessert und nicht nur indirekt über die Kontrolle der Grunderkrankung [50].

Bei Patienten mit bakterieller Fehlbesiedelung des Dünndarms (z. B. im Rahmen eines Blind-loop-Syndroms, interenterischer Fisteln oder Motilitätsstörungen) liegt bei 36 % eine Gallensäuremalabsorption vor (chologene Diarrhö Typ 3) [6, 51]. Selten steht wie im Fall interenterischer Fisteln eine kausale Therapieoperation in Form einer korrigierenden Operation zur Verfügung. Zur Behandlung der Fehlbesiedelung wird sonst eine antibiotische Therapie empfohlen [52].

Bei Patienten mit diarrhöprädominantem Reizdarmsyndrom (RDS), bei denen, wie oben bereits diskutiert, in einem hohen Prozentsatz eine chologene Diarrhö Typ 2 (idiopathische chologene Diarrhö) als eigentliche Ursache der Beschwerden infrage kommt

[2, 8], ist es wichtig, an Gallensäurenkomplexbildner als Therapieoption des Symptoms „Diarrhö“ zu denken.

Entwicklung neuer Therapieoptionen

Gallensäurenbinder durchbrechen nicht den Circulus vitiosus aus Gallensäuren- und Fettverlust, gesteigerter hepatischer GS-Synthese sowie sekretagoger und promotiler Wirkung der vermehrt anfallenden Gallensäuren im Kolon. Physiologischerweise findet durch die Resorption der Gallensäuren ein negatives Feedback von Ileum-Enterozyten an die Hepatozyten statt, ein Effekt, der, wie oben beschrieben, unter anderem über den FXR vermittelt wird [53]. Derzeit wird in klinischen Studien untersucht, ob FXR-Agonisten dieses negative Feedback wieder herstellen können, und ob dies bei der chologenen Diarrhö therapeutisch genutzt werden kann [54]. Obeticholsäure, bereits zur Therapie der primär biliären Zirrhose zugelassen, ist ein solcher FXR-Agonist und wurde in einer kleinen Phase-II-Studie hinsichtlich seiner Effekte bei chologener Diarrhö Typ 1 und 2 untersucht (10 Patienten mit Ileozökalresektion, 8 Patienten mit idiopathischem BAM und 10 Patienten in der Kontrollgruppe). Nach 2 Wochen Therapie mit täglich 25 mg Obeticholsäure kam es zu einer signifikanten Erhöhung des systemischen FGF19-Spiegel sowie zu einer Symptomlinderung (geringere Stuhlfrequenz, bessere Konsistenz, weniger Drangsymptomatik, weniger Schmerzen) [55]. Ein weiterer FXR-Agonist, Tropifexor, wurde erst 2019 in einer ersten randomisierten, kontrollierten Crossoverstudie bei insgesamt 20 Patienten mit chologener Diarrhö Typ 1 getestet. Dabei kam es, verglichen mit Placebo, zu signifikant langsameren szintigrafisch gemessenen Kolontransitzeiten; die beobachteten Symptomverbesserungen waren aber nicht signifikant [56]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Gallensäurenkomplexbildner Colesevelam zusätzlich FXR-agonistisch wirkt [57].

Ein Blick in die Historie und über den Tellerrand

In Großbritannien und einer Reihe anderer Länder, darunter Schweden, Dänemark, Italien und Spanien, bestehen umfangreichere Erfahrungen mit der Diagnose und der Behandlung der chologenen Diarrhö. In einigen dieser Länder wird die Diagnostik aktiver anhand des Referenzverfahrens durchgeführt. Dieser Exkurs soll uns ein besseres Verständnis der Erfahrungen und Beweggründe ermöglichen. Dieser Erfahrungsschatz begründet sich in der Beschreibung der primären, idiopathischen Form der chologenen Diarrhö und der 1986 entwickelten Klassifikation [6].

Chologene Diarrhö aus Patientensicht

In Großbritannien gibt es eine nationale Patientenselbsthilfe (BAD-UK), die unter anderem Umfrageergebnisse zu Patientenerfahrungen veröffentlicht hat [5]. Trotz der Verfügbarkeit von ⁷⁵SeHCAT berichteten Patienten in Großbritannien über erhebliche Verzögerungen bei der Diagnosestellung, wobei 44 % mehr als 5 Jahre auf die Diagnose warteten. Die Anerkennung durch Ärzte und andere medizinische Fachkräfte war schlecht. Obwohl die meisten Patienten auf Gallensäurenbinder ansprachen, wur-

den verschiedenste ungelöste Problembereiche identifiziert. Zu Problemen bei der Therapie der chologischen Diarrhö gab es in der Folge zahlreiche klinische Studien [58]. Der Bedarf an weiterer Forschung wurde auch vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) festgestellt [59]. Diese Aktivitäten sollten auch wirtschaftliche Aspekte berücksichtigen, da zum Beispiel im britischen Gesundheitssystem durch effektive Diagnostik die Kosten für unnötige weitere Untersuchungen sinken [33, 60]. Dabei ist dann auch zu berücksichtigen, dass Kosten-Nutzen-Analysen von nationalen Gegebenheiten abhängig sind und dass innerhalb von Vergütungssystemen durch verschiedene Honorierung von Leistungen auch Fehlanreize gesetzt werden könnten.

Leitlinien der British Society of Gastroenterology nehmen die Bedeutung der Diagnose „chologene Diarrhö“ bei Patienten mit chronischer Diarrhö sehr ernst [4]. Nach Differenzialdiagnostik und Ausschluss von kolorektalem Karzinom, entzündlichen Darmerkrankungen und Zöliakie wird eine frühzeitige Sicherung der Diagnose „chologene Diarrhö“, vorzugsweise mit einem ⁷⁵SeHCAT-Test, empfohlen, insbesondere bei Patienten mit schwerer und anhaltender Diarrhö. Wenn nicht verfügbar, kommen 7 α -Hydroxy-4-cholesten-3-on im Serum oder Gallensäuren im Stuhl zum Einsatz; diese Tests sind aber nur wenig verbreitet und weitaus weniger prädiktiv. Die Kanadische Gesellschaft für Gastroenterologie hat, basierend auf einer GRADE-Bewertung, 17 Empfehlungen zur klinischen Praxis zur chologischen Diarrhö publiziert und empfiehlt, um eine eindeutige Diagnose zu stellen, den ⁷⁵SeHCAT-Test und nicht die empirische Behandlung [3].

Im britischen Netzwerk für chologische Diarrhö werden Erkrankungen und Symptome im Zusammenhang mit einer chologischen Diarrhö, Indikationen für Untersuchungen, Behandlung mit gallensäurenbindenden Arzneimitteln und Ergebnisse des Managements erfasst. Es besteht die Hoffnung, dass eine bessere Erfassung dieser Parameter das Management der Patienten mit funktioneller Diarrhö und RDS-D, bei denen eine chologische Diarrhö besteht, verbessern wird [61].

TAKE HOME – INTERNATIONALE ERFAHRUNGEN

Die chologische Diarrhö hat eine Prävalenz von etwa 1 %. Patienten berichten von einer Verzögerung bei der Diagnosestellung und mangelnden Kenntnissen zur chologischen Diarrhö. In Ländern wie Großbritannien, die über umfangreiche Erfahrung in der Diagnose der chologischen Diarrhö und der Therapie mit Gallensäurenbindern verfügen, empfehlen Leitlinien die frühzeitige und konsequente Testung.

Ausblick

Die chologische Diarrhö ist trotz verschiedener Ursachen und verschiedener Pathophysiologien gut charakterisiert. Obwohl das Krankheitsbild in nationale und internationale Behandlungsleitlinien aufgenommen wurde, ist über die Diagnostik und Therapie dieser häufigen Erkrankung wenig bekannt. Den epidemiologischen Daten folgend ist die chologische Diarrhö unterdiagnostiziert und unterbehandelt. Dies steht im Gegensatz zu der klaren Be-

ennung als Differenzialdiagnose oder Komorbidität beim diarrhöbetonten Reizdarmsyndrom, bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, bei der intestinalen Fehlbesiedelung oder beim Zustand nach Cholezystektomie. In den Bereichen Diagnostik und Management ist der Blick in andere Länder hilfreich, in denen diese Bereiche ebenso wie die Vernetzung von Ärzten und Betroffenen einer chologischen Diarrhö strukturierter erscheint.

Die Diagnostik kann bei der chologischen Diarrhö sowohl primärärztlich als auch fachärztlich angestoßen werden. Die genannten diagnostischen Verfahren sollten in ihrer gesamten Breite zum Einsatz kommen, um bestmögliche diagnostische Sicherheit für die folgenden langfristigen medizinischen Maßnahmen zu erhalten. Ob in Deutschland frühzeitig das diagnostische Referenzverfahren eingesetzt oder – aufgrund der anderweitigen Versorgungsstruktur – der Weg einer konsequenten probatorischen Therapie bei Verdacht und der Referenzdiagnostik bei Nichtansprechen trotz hohen Verdachts sowie in diagnostischen Zweifelsfällen gewählt werden sollte, ist noch nicht abschließend geklärt. Für die Therapie stehen derzeit gute symptomatische Verfahren zur Verfügung. Die wissenschaftlichen Aktivitäten auf dem Gebiet der chologischen Diarrhö lassen auf zukünftige ursächliche oder zumindest spezifischere Therapien hoffen.

Interessenkonflikt

MS: Vortragshonorare oder Beratertätigkeit: Dr. Falk, Synformulas, CaraCare, Dr. Kade, Luvos, Microbiotica, Bayer AG, Reckitt-Benckiser, Dr. Schwabe, Dr. Schär, KyowaKirin, Nordmark, GE Healthcare, Medice, Salus, Klinge, HlH Biopharma
 MG: Beratertätigkeit Norgine, GE Healthcare, Aktienbesitz keine, Honorare: BMS, esanum GmbH, Falkfoundation, Janssen-Cilag, Luvos Heilerde, Medical Tribune, Merz Pharmaceuticals, Norgine, Omniamed, Pfizer, Reckitt Benckiser, Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen keine; Gutachtertätigkeit keine, Andere finanzielle Beziehungen keine
 AM: Beratertätigkeit Janssen, Pfizer, Schwabe, Bayer, GE Healthcare, Nordmark, Aktienbesitz keine, Honorare Janssen, Dr. Falk Pharma, Pfizer, Schwabe, Bayer, Nordmark, Norgine, Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen keine, Gutachtertätigkeit keine, Andere finanzielle Beziehungen keine
 UvA: Beratertätigkeit: Janssen, Takeda, MSD, Abbvie, EsoCap, GE Healthcare, Aktienbesitz: keine, Honorare: Janssen, Takeda, MSD, Abbvie, Dr. Falk Pharma, Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: keine, Gutachtertätigkeit: keine, Andere finanzielle Beziehungen: keine
 HM: Honorare (Vorträge, Beratungen, Publikationen): Luvos, Falk-Pharma, General Electric, Reckitt Benckiser, Allergan, SymbioPharm, Forschungsunterstützung: SymbioPharm
 JW: Advisory Board: GE Healthcare
 HK: Erhält Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten außerhalb der eingereichten Arbeit von: Falk, Ferring, Luvos Heilerde, Kade, Kreussler, Medical Instrument Cooperation, Merckle Recortati, Microbiotica, MSD, Schwabe, Synformulas, Takeda, Tillots.
 JK: Advisory Board: Allergan, Develco Mundipharma, GE Healthcare; Honorare für Vorträge: Falk, Nordmark, Standard Instruments, Medtronic, Kyowa Kirin, Novo Nordic, Mylan, Takeda
 Alle Autoren sind in einem Beratergremium von GE Healthcare. Teile dieses Manuskripts sind in Zusammenhang mit diesem Beratergremium entstanden. GE Healthcare hat keinen Einfluss auf den Inhalt des Manuskripts genommen.

Literatur

- [1] Shah SL, Janisch NH, Crowell M et al. Patients With Irritable Bowel Syndrome Are Willing to Take Substantial Medication Risks for Symptom Relief. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.003
- [2] 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: 707–717
- [3] Sadowski DC, Camilleri M, Chey WD et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea. *J Can Assoc Gastroenterol* 2020; 3: e10–e27
- [4] Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut* 2018; 67: 1380–1399
- [5] Bannaga A, Kelman L, O'Connor M et al. How bad is bile acid diarrhoea: an online survey of patient-reported symptoms and outcomes. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4: e000116
- [6] Fromm H, Malavolti M. Bile acid-induced diarrhoea. *Clin Gastroenterol* 1986; 15: 567–582
- [7] Morris KA, Haboubi NY. Pelvic radiation therapy: Between delight and disaster. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 279–288
- [8] Thaysen EH, Pedersen L. Idiopathic bile acid catharsis. *Gut* 1976; 17: 965–970
- [9] van Tilburg AJ, de Rooij FW, van den Berg JW et al. Primary bile acid diarrhoea without an ileal carrier defect: quantification of active bile acid transport across the ileal brush border membrane. *Gut* 1991; 32: 500–503
- [10] Hofmann AF, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Chronic diarrhea due to excessive bile acid synthesis and not defective ileal transport: a new syndrome of defective fibroblast growth factor 19 release. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1151–1154
- [11] Slattery SA, Niaz O, Aziz Q et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 3–11
- [12] Lin S, Sanders DS, Gleeson JT et al. Long-term outcomes in patients diagnosed with bile-acid diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 240–245
- [13] Wenzel H. [Primary bile acid diarrhea in a community gastroenterology practice]. *Z Gastroenterol* 2019; 57: 734–739
- [14] Bala L, Ghoshal UC, Ghoshal U et al. Malabsorption syndrome with and without small intestinal bacterial overgrowth: a study on upper-gut aspirate using 1H NMR spectroscopy. *Magn Reson Med* 2006; 56: 738–744
- [15] Sauter GH, Moussavian AC, Meyer G et al. Bowel habits and bile acid malabsorption in the months after cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1732–1735
- [16] Gracie DJ, Kane JS, Mumtaz S et al. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 983–e538
- [17] Fisher M, Spilias DC, Tong LK. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants. *ANZ J Surg* 2008; 78: 482–486
- [18] Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M et al. Post-cholecystectomy diarrhea: evidence of bile acid malabsorption assessed by SeHCAT test. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1852–1854
- [19] Ruiz-Campos L, Gisbert JP, Ysamat M et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption and response to colestyramine in patients with chronic watery diarrhoea and previous cholecystectomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 242–250
- [20] Lindstrom CG. "Collagenous colitis" with watery diarrhoea – a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87–89
- [21] Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM et al. Lymphocytic ("microscopic") colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989; 20: 18–28
- [22] Ung KA, Kilander AF, Lindgren A et al. Impact of bile acid malabsorption on steatorrhea and symptoms in patients with chronic diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 541–547
- [23] Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol* 2013; 3: 1191–1212
- [24] Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R et al. Bile Acid Physiology. *Ann Hepatol* 2017; 16: s4–s14
- [25] Vijayvargiya P, Camilleri M. Update on Bile Acid Malabsorption: Finally Ready for Prime Time? *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20: 10
- [26] Layer P, Andresen V, Pehl C et al. [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 237–293
- [27] Fernandez-Banares F, Esteve M, Salas A et al. Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2520–2528
- [28] Lyutakov I, Ursini F, Penchev P et al. Methods for diagnosing bile acid malabsorption: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 185
- [29] Schalch D, Scharmann A. [Selected aspects of individual dosage monitoring]. *Strahlenschutz Forsch Prax* 1988; 30: 11–18
- [30] Fani B, Bertani L, Pagliani I et al. Pros and Cons of the SeHCAT Test in Bile Acid Diarrhea: A More Appropriate Use of an Old Nuclear Medicine Technique. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 2097359
- [31] Keller J, Franke A, Storr M et al. [Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics – recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 1071–1090
- [32] Mönnikes H. Gallensäurenmalabsorption – Eine Übersicht zu Differentialdiagnostik und Therapieoptionen. *Forum Sanitas* 2020; 2: 3–5
- [33] Turner JM, Pattni SS, Appleby RN et al. A positive SeHCAT test results in fewer subsequent investigations in patients with chronic diarrhoea. *Frontline Gastroenterol* 2017; 8: 279–283
- [34] Westergaard H. Bile Acid malabsorption. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 28–33
- [35] Sando KR, Knight M. Nonstatin therapies for management of dyslipidemia: a review. *Clin Ther* 2015; 37: 2153–2179
- [36] Ratiopharm. Fachinformation Colestyramin-Ratiopharm, letzter Aufruf 20.12.2020. 1996
- [37] Arznei-Telegramm. Neuer Anionenaustauscher: Colesevelam (Cholestagel). 2008; 39: 57–58
- [38] Ärzteschaft Add. Neue Arzneimittel. Cholestagel (Colesevelam). Stand: 12.10.2010, letzter Aufruf 20.12.2020; Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ); 2010
- [39] Steinmetz KL. Colesevelam hydrochloride. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 932–939
- [40] Mutschler E. Arzneimittelwirkungen. 10. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2013
- [41] Ladas SD, Isaacs PE, Murphy GM et al. Comparison of the effects of medium and long chain triglyceride containing liquid meals on gall bladder and small intestinal function in normal man. *Gut* 1984; 25: 405–411
- [42] Kapral C, Wewalka F, Praxmarer V et al. Conjugated bile acid replacement therapy in short bowel syndrome patients with a residual colon. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 583–589
- [43] Popovic OS, Jojic N, Necic D. Cholylsarcosine for bile acid deficiency caused by ileal resection. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1931–1932

- [44] Heydorn S, Jeppesen PB, Mortensen PB. Bile acid replacement therapy with cholylsarcosine for short-bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 818–823
- [45] Smith LH, Fromm H, Hofmann AF. Acquired hyperoxaluria, nephrolithiasis, and intestinal disease. Description of a syndrome. *N Engl J Med* 1972; 286: 1371–1375
- [46] Asplin JR. The management of patients with enteric hyperoxaluria. *Urolithiasis* 2016; 44: 33–43
- [47] Emmett M, Guirl MJ, Santa Ana CA et al. Conjugated bile acid replacement therapy reduces urinary oxalate excretion in short bowel syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 230–237
- [48] listed na. The blind-loop syndrome. *Lancet* 1967; 1: 85–86
- [49] Hofmann AF, Poley JR. Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. I. Response to cholestyramine or replacement of dietary long chain triglyceride by medium chain triglyceride. *Gastroenterology* 1972; 62: 918–934
- [50] Kwon RS, Carey MC. Do steroids ameliorate bile acid malabsorption in Crohn's disease? *Gut* 2004; 53: 10–11
- [51] Borghede MK, Schlutter JM, Agnholt JS et al. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholeic acid taurine ((75)SeHCAT) scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhoea. *Eur J Intern Med* 2011; 22: e137–e140
- [52] Quigley EMM. The Spectrum of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 3
- [53] Andresen V, Montori VM, Keller J et al. Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 545–555
- [54] Camilleri M. What's in the pipeline for lower functional gastrointestinal disorders in the next 5 years? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019; 317: G640–G650
- [55] Walters JR, Johnston IM, Nolan JD et al. The response of patients with bile acid diarrhoea to the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 54–64
- [56] Camilleri M, Nord SL, Burton D et al. Randomised clinical trial: significant biochemical and colonic transit effects of the farnesoid X receptor agonist tropifexor in patients with primary bile acid diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 808–820
- [57] Vijayvargiya P, Camilleri M, Carlson P et al. Effects of Colesevelam on Bowel Symptoms, Biomarkers, and Colonic Mucosal Gene Expression in Patients With Bile Acid Diarrhea in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020. doi:10.1016/j.cgh.2020.02.027
- [58] Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 923–939
- [59] Riemsma R, Al M, Corro Ramos I et al. SeHCAT [tauroselcholic (selenium-75) acid] for the investigation of bile acid malabsorption and measurement of bile acid pool loss: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17: 1–236
- [60] Fernandes DCR, Poon D, White LL et al. What is the cost of delayed diagnosis of bile acid malabsorption and bile acid diarrhoea? *Frontline Gastroenterol* 2019; 10: 72–76
- [61] Walters JRF, Arasaradnam R, Andreyev HJN et al. Diagnosis and management of bile acid diarrhoea: a survey of UK expert opinion and practice. *Frontline Gastroenterol* 2020; 11: 358–363