

# Ernæring og tarmmikrobiom ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom

**Af** Christian Lodberg Hvas, overlæge og klinisk lektor, Lever-, Mave- og Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital, og Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet; formand for Dansk Selskab for Klinisk Ernæring (DSKE)

**Kontakt** Christian.Hvas@auh.rm.dk

## Resumé

Patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD) har et forandret tarmmikrobiom, især med nedsat diversitet og lavere forekomst af særlige bakteriestammer ved sammenligning med raske. Vi kender ikke årsagsfaktorer eller særligt sygdomsfremkaldende mikroorganismer.

Mange patienter med IBD ændrer deres kost, efter at diagnosen er stillet. I nogle tilfælde medfører kostændringen mangel på makro- og/eller mikronæringsstoffer. Aktiv sygdom kan i sig selv medføre næringsstofmangel.

Specifikke kosttilskud kan være indiceret hos patienter med IBD. Kronisk træthed ses hos en fjerdedel af alle patienter og kan ofte behandles – enten med tilskud af jern, vitamin B12, vitamin D eller folinsyre, eller ved højdosisbehandling med vitamin B1 (tiamin).

Forskellige diæter er afprøvet i kliniske forsøg, men aktuelt kan der ikke gives kliniske anbefalinger. Til symptomkontrol er en *low FODMAP-diæt* sikker og effektiv.

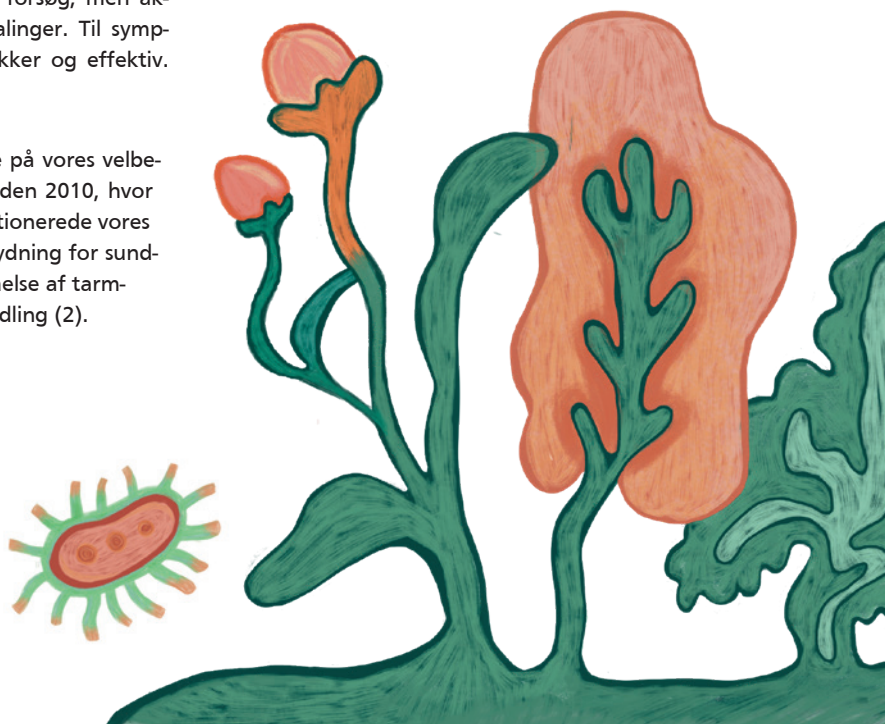
## Indledning

Forståelsen af, at tarmen har indflydelse på vores velbefindende, er blevet alment accepteret siden 2010, hvor sekventering af tarmmikrobiomet revolutionerede vores viden om tarmens funktion og dens betydning for sundhed og sygdom (1). Samtidig giver forståelse af tarmmikrobiomet nye perspektiver for behandling (2).

Forekomsten af colitis ulcerosa og Crohns sygdom er stadig stigende. I dag lever ca. 50.000 danskere med IBD, som er fællesbetegnelsen for de to livslange autoimmun-sygdomme (3,4). De fleste patienter med IBD har brug for medicinsk behandling, og mere end 10 % af patienter med colitis ulcerosa og 20 % med Crohns sygdom bliver tarmopereret. En fjerdedel oplever symptomer fra hud, led og øjne eller kronisk træthed; *fatigue*.

## Ernæringstilstand og kost hos patienter med IBD

To tredjedele af alle patienter med IBD ændrer deres kost, efter at de har fået stillet diagnosen, og mange forbinder forværring af tarmsymptomer med særlige fødevarer (5,6). Samtidig ses mangeltilstande på makro- og mikronæringsstoffer hos en del af patienterne, afhængig af udredning og aktivitet af sygdommen (7). I tabel 1 nævnes de vigtigste mikronæringsstoffer, hvor mangeltilstand ses hyppigere hos patienter med IBD, og mulighed for behandling af mangeltilstand.



**Tablet 1.** Mikronæringsstoffer, hvor patienter med inflammatorisk tarmsygdom har særlig risiko for at udvikle mangeltilstand, og kilder til dækning af behovet. Adapteret fra Halmos et al (8) og Hvas et al (9).

Vitamin/mineral	Risikogruppe	Kilder til dækning af behov
Vitamin B12	Intet indtag af animalske produkter Reseceret ventrikel eller tyndtarm Aktiv Crohns sygdom	Kød, mælk og andre animalske produkter Tilskud med tabletter eller injektion
Vitamin D	Mørk hud, nedsat soleksporering Aktiv betændelse	Fede fisk Soleksporering Tilskud med tabletter eller kapsler
Jern	Nedsat indtag af jernholdig kost Reseceret ventrikel eller tyndtarm Blødning eller aktiv betændelse	Kød, fuldkorn Tilskud med tabletter Ved malabsorption: Intravenøst tilskud
Folinsyre	Ensidig kost	Grøntsager, bælgfrugter, lever Tilskud med tabletter
Magnesium	Kronisk diarré eller højt output fra ileostomi	Fuldkorn, grønt, nødder, mandler Tilskud med tabletter eller mikstur
Calcium	Nedsat indtag af mælk, grønt, fuldkorn	Mælk, ost, kål, fuldkornsprodukter Tilskud med tabletter
Zink	Intet indtag af animalske produkter Aktiv betændelse Kronisk diarré	Kød, mælk, ost Tilskud med tabletter eller mikstur

## Kronisk træthed er hyppigt ved IBD

Kronisk træthed (*fatigue*) rammer både patienter med aktiv sygdom og patienter med god sygdomskontrol – det "følger med diagnosen" (10). *Fatigue* er den hyppigste ekstraintestinale manifestation af IBD og rammer op mod halvdelen af alle patienter, og halvdelen af disse har kronisk træthed med varighed mere end seks måneder – lidt hyppigere ved Crohns sygdom end colitis ulcerosa, hos kvinder end hos mænd og hos patienter under 50 år (11,12).

Træthed kan skyldes mangel på jern, vitamin D, vitamin B12 eller folinsyre (10). Det kan også være tegn på stofskiftesygdom eller cøliaki. Disse tilstande kan let påvises – eller afkræftes – ved blodprøver, og der bør være let adgang til udredning.

Vi gennemførte i 2018 et placebokontrolleret klinisk forsøg hos patienter med IBD i ro, som led af kronisk træthed og ikke havde påviselig mangeltilstand. Patienterne fik i fire uger en vægtjusteret daglig højdosis vitamin B1 (tiamin) på 600-1800 mg eller placebo. Effekten var overbevisende: Halvdelen af patienterne, som modtog højdosis tiamin, oplevede en markant reduktion i selvoplevet træthed – en effekt, som vi ikke

så tilsvarende efter placebo. Den eneste bivirkning til tiamin, som vi observerede, var søvnløshed! Effekten af tiamin ved kronisk træthed er desværre ikke blivende, og lavdosis vedligeholdelsesbehandling er uden effekt (13). I den daglige klinik fortæller en del af de patienter, som var med i forsøget, at de med 6-12 måneders

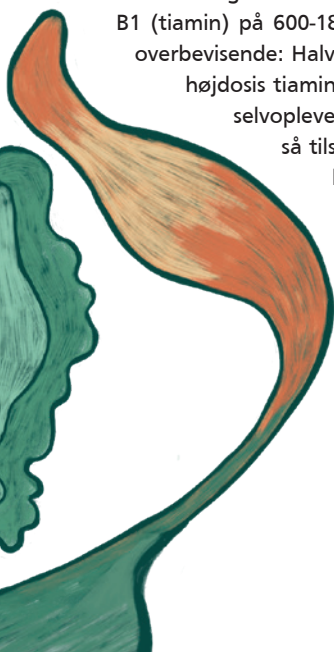
interval gentager 4-ugers kuren og igen oplever effekt. Hos patienter med kronisk træthed, og som er undersøgt for andre årsager, giver vi vejledning om tiamin, som man kan tænke på som en lotterikupon til 110 kr. med 50 % chance for gevinst i form af et par måneder med markant mindre træthed. Den køber de fleste gerne og tager en tur mere i karrusellen et halvt år senere.

Virkningsmekanismen bag tiamins effekt på kronisk træthed ved IBD er ukendt. En forskergruppe i Boston har beskrevet et særligt sammensat tarmmikrobiom – *IBD fatigue microbiome* – som de tænker kunne forklare patienternes træthed (14). Det er dog uvist, om dette *IBD fatigue microbiome* kan ændres gennem behandling med vitaminer eller andre tiltag, og om en ændring også har indvirkning på træthedsniveauet (10).

## Findes en IBD-diæt?

Adskillige diæter har været anbefalet eller undersøgt til behandling af IBD (15). Hos børn med aktiv Crohns sygdom er eksklusiv enteral ernæring (EEN) lige så effektiv som steroidbehandling (16), og princippet med at reducere den immunologiske belastning af tarmen gennem sondeernæring kan ses som et *proof of concept* for ernæring som behandling af IBD (17). Mindre studier hos særligt motiverede voksne antyder en tilsvarende effekt, men mange voksne har svært ved at acceptere behandlingen (18).

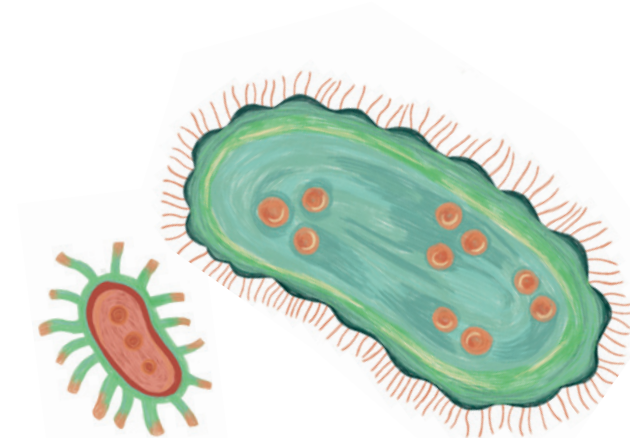
*Crohn's disease exclusion diet* (CDED) er en kostform, der er udviklet til på samme måde som EEN at minimere påvirkning af tarmen (19). Mindre studier antyder en sammenlignelig effekt af enten CDED med partiel EEN eller CDED alene (20). Resultaterne er lovende, men kan ikke umiddelbart overføres til en dansk sammenhæng eller



etableres som faste behandlinger. Diæter, der har været foreslået eller undersøgt ved IBD, er anført og kommenteret i tabel 2.

Vejledning, hvis formål er at reducere mavesmerter, opustethed og vekslende afføringsmønstre, kan med fordel fokusere på at reducere indtaget af fermenterbare kulhydrater, FODMAPs. Hos patienter, der ved enkel vurdering i klinikken vurderes at kunne profitere af vejledning, oplever op mod 80 % markant symptombedring (21). Generelt er *low FODMAP* diæt en sikker og virksom metode til at reducere tarmsymptomer (22,23). Sammen med patienten må man afveje dette hensyn over for de gavnlige effekter,

som fermenterbare kulhydrater har i den raske tarm, bl.a. dannelse af kortkædede fedtsyrer.



**Tabel 2.** Diæter, der har været foreslået eller undersøgt hos patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Adapteret fra Fitzpatrick et al (15).

Diæt	Bemærkning
<b>Crohn's disease exclusion diet (CDED)</b>	Restriktiv; 14 specifikke tilladte fødeemner Kliniske studier især hos børn med mild sygdom, varierende effekt
<b>Specific carbohydrate diet (SCD)</b>	Restriktiv; undgår fuldkorn, bælgfrugter, stivelse, mælkeprodukter. Ingen klinisk kontrollerede studier; passer dårligt med eksperimentelle data.
<b>Paleo diæt (AIP)</b>	Højt indhold af kød, undgår fuldkorn, grønt, mælkeprodukter. Ingen kliniske studier, passer dårligt med eksperimentelle data.
<b>Plantebaseret diæt (incl. vegansk/vegetarisk)</b>	Begrænsning af animalsk fedt og protein. Små observationsstudier; risiko for protein- og vitaminmangel.
<b>Middelhavskost</b>	Højt indtag af grønt, frugt, fuldkorn, nødder, umættet fedt. Kliniske forsøg med symptomlindring; testet i mange sammenhænge og betragtes som sikker.
<b>CD-TREAT</b>	Tilstræber at ligne <i>eksklusiv enteral ernæring</i> , fri for gluten, laktose, alkohol, fibre. Pædiatrisk case-serie, begrænsede data. Ingen fuldstændig beskrivelse af diæten.

## Tarmmikrobiom som behandling ved IBD

Gennem et århundrede har man anprist dyrkede mikroorganismer – probiotika – til behandling af sygdom, men uden at probiotika i dag for alvor har vist sig effektive. Anvendelse af tarmmikrobiota ved patientbehandling kan også foregå i form af fækal mikrobiota transplantation (FMT), der er overførsel af afføring fra en rask donor til en patient for at opnå en specifik helbredseffekt. Behandlingen er uhyre effektiv ved *Clostridioides difficile* infektion og indgår i Danmark som led i standardbehandling af denne sygdom i forlængelse af antibiotika (24,25).

Forskere i hele verden undersøger i mere end 100 igangværende kliniske forsøg, om FMT også kan være effektiv

ved andre tilstande, herunder inflammatorisk tarmsygdom (26). Studierne tyder på, at en mindre del af især patienter med colitis ulcerosa kunne have gavn af FMT, men behandlingen bør gives vedvarende og har bivirkninger. I et israelsk studie, hvor man randomiserede patienter til ernæringsterapi og/eller FMT (2 x 2 design med fire grupper), havde patienterne, som havde fået FMT (med eller uden ledsagende ernæringsbehandling) markant flere symptomer end patienter, der alene havde fået ernæringsterapi, og studiet blev afbrudt før tid (27). Om noget peger pilen aktuelt mere på ernæring end på donorafføring som indsatsområde ved IBD. Samtidig fortsætter udviklingen af mikrobiomterapi og *next generation probiotics*.

## Diætbehandling ved IBD

Vejledning om ernæring ved IBD kræver viden og kompetencer. Adgang til diætetisk rådgivning er forskellig på de enkelte IBD-centre i Danmark. På det enkelte behandlingssted må man i faglig dialog afklare, hvordan bl.a. disse opgaver løses for den enkelte patient (15):

- Vejledning til patienten med nyligt konstateret IBD om ernæring og dækning af behov for makro- og mikronæringsstoffer
- Særlige forhold ved aktiv sygdom og komplikationer (tarmstenose, stomi, bakteriel overvækst), herunder rådgivning om *low FODMAP* diæt og andre tiltag til symptomkontrol

Det europæiske selskab for klinisk ernæring, ESPEN, udgav i februar 2023 en opdateret klinisk retningslinje for ernæring hos patienter med IBD (28). Retningslinjen rummer 71 konsensusbaserede anbefalinger om ernæring generelt, kosttilskud, ernæring i særlige situationer, sondeernæring ved IBD, præ- og postoperativ ernæring og mikrobiota-regulerende behandlinger. Retningslinjen kan støtte alle faggrupper i den daglige vejledning af patienter med IBD.

## Taksigelser

Tak til klinisk diætist Mette Borre for faglig diskussion ved udarbejdelse af manuskriptet.

Tak til Novo Nordisk Fonden for forskningsstipendium til forfatteren og til Innovationsfonden for forskningstøtte.

## Referencer

1. De Vos WM et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut* 2022;71:1020-32.
2. Hitch TCA et al. Microbiome-based interventions to modulate gut ecology and the immune system. *Mucosal Immunol* 2022;15:1095-1113.
3. Agrawal M et al. The Rising Burden of Inflammatory Bowel Disease in Denmark Over Two Decades: A Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology* 2022;163:1547-54.e5.
4. Dorn-Rasmussen M et al. The Incidence and Prevalence of Paediatric- and Adult-Onset Inflammatory Bowel Disease in Denmark During a 37-Year Period: A Nationwide Cohort Study (1980-2017). *J Crohns Colitis* 2023;17:259-68.
5. Limdi JK et al. Dietary Practices and Beliefs in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:164-70.
6. Limketkai BN et al. Dietary Patterns and Their Association With Symptoms Activity in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28:1627-36.
7. Valentini L, Schaper L et al. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 2008;24:694-702.
8. Halmos EP, Gibson PR. Dietary management of IBD—insights and advice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:133-46.
9. Hvas CL et al. Ernæring og kosttilskud ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom. *Ugeskrift for Læger* 2017;179.
10. Borren NZ et al. Fatigue in IBD: epidemiology, pathophysiology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;247-59.
11. Jelsness-Jørgensen LP et al. Chronic fatigue is more prevalent in patients with inflammatory bowel disease than in healthy controls. *Inflammatory Bowel Disease* 2011;17:1564-72.
12. Bager P et al. Fatigue in outpatients with inflammatory bowel disease is common and multifactorial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:133-41.
13. Bager P et al. Long-term maintenance treatment with 300 mg thiamine for fatigue in patients with inflammatory bowel disease: results from an open-label extension of the TARIF study. *Scand J Gastroenterol* 2022;57:37-43.
14. Borren NZ et al. Alterations in Faecal Microbiomes and Serum Metabolomes of Fatigued Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:519-527.e5.
15. Fitzpatrick JA et al. Dietary management of adults with IBD - the emerging role of dietary therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;19:652-669.
16. Yu Y et al. Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Pediatr* 2019;15:26-36.
17. Sasson AN et al. Diet in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:425-435.e3.
18. Sharma S et al. Efficacy and tolerability of exclusive enteral nutrition in adult patients with complicated Crohn's disease. *Intest Res* 2021;19:291-300.
19. Sigall Boneh R et al. Dietary Therapy With the Crohn's Disease Exclusion Diet is a Successful Strategy for Induction of Remission in Children and Adults Failing Biological Therapy. *J Crohns Colitis* 2017;11:1205-1212.
20. Levine A et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157:440-450.e8.
21. Prince AC et al. Fermentable Carbohydrate Restriction (Low FODMAP Diet) in Clinical Practice Improves Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1129-36.
22. Cox SR et al. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2020;158:176-188.
23. Zhan YL et al. Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review. *Clin Nutr* 2018;37:123-129.
24. Baunwall SMD et al. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: An updated systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020;29-30:100642.
25. Baunwall SMD et al. Faecal microbiota transplantation for first or second *Clostridioides difficile* infection (EarlyFMT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:1083-1091.
26. Allegretti JR et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet* 2019;394:420-431.
27. Sarbagili Shabat C et al. Use of Faecal Transplantation with a Novel Diet for Mild to Moderate Active Ulcerative Colitis: The CRAFT UC Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis* 2022;16:369-378.
28. Bischoff SC et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2023;42:352-379.