

Forfattere og korrespondance

Ole K. Bonderup (tovholder), Jacob Brodersen, Jan Fallingborg, David Finsen, Peter Johan Heiberg Engel (patolog), Lars Kristian Munck.
Korrespondance: Ole K. Bonderup, Overlæge, Diagnostisk Center, Silkeborg Sygehus, Hospitalsenhed Midt. olebonde@rm.dk

Status

Første udkast:	02.04.2017
Diskuteret på Hindsgavl:	02.09.2017
Korrigeret udkast:	22.11.2017
Endelig guideline:	08.12.2017
Guideline skal revideres senest:	08.12.2021

Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler udredning og behandling af mikroskopisk colitis (MC) inklusive lymfocytær (LC) og kollagen colitis (KC).

Quick-guide

Hvem skal udredes

MC skal mistænkes hos patienter med kronisk vandig diarré.

Anden årsag til diarré (inklusive cøliaki og galdesyrediarré) skal udelukkes.

Udredning

Koloskopi med biopsitagning (fire biopsier fra hhv. højre og venstre colonhalvdel) tilrådes.

Hæmatoxylin/eosin farvning er sædvanligvis tilstrækkelig til at stille diagnosen MC (figur 1). Specialfarvning anvendes i tvivlstilfælde.

Rådgivning ved diagnose

Der er ikke belæg for specifikke ernæringsråd.

Tobaksophør må tilrådes.

Medicینگennemgang og eventuel seponering af lægemidler der er associeret med øget risiko for MC (NSAID protonpumpehæmmer, statiner, SSRI).

Medicinsk behandling

Patienter uden symptomer skal ikke behandles. Patienter med milde symptomer kan behandles med obstiperende medicin (HUSK eller loperamid) eller kan følges uden behandling.

LC og KC behandles efter samme retningslinje.

Behandling af MCi er uafklaret. Ved vedvarende diarré kan behandling forsøges efter samme retningslinier som MC

Peroral budesonid 9 mg i 6 til 8 uger anbefales som behandling af symptomgivende MC.

Patienter med recidiverende diarré efter initial respons på budesonid kan behandles intermitterende eller kontinuerligt med lavest effektive budesonid-dosis.

Ved manglende effekt af budesonid skal diagnosen MC revurderes og yderligere udredning overvejes.

Symptomatisk obstiperende behandling tilrådes hvis langvarig budesonid behandling ikke kan tolereres eller findes kontraindiceret.

Immunsupprimerende behandling og behandling med TNF-hæmmere må anses som eksperimentel.

Kirurgisk behandling med anlæggelse af ileostomi reserveres patienter med svære invaliderende symptomer uden effekt af medikamentel behandling.

Aminosalicylat har ingen effekt ved behandling af MC.

Bismuth subsalicylat og systemisk prednisolon har ingen plads i behandling af MC.

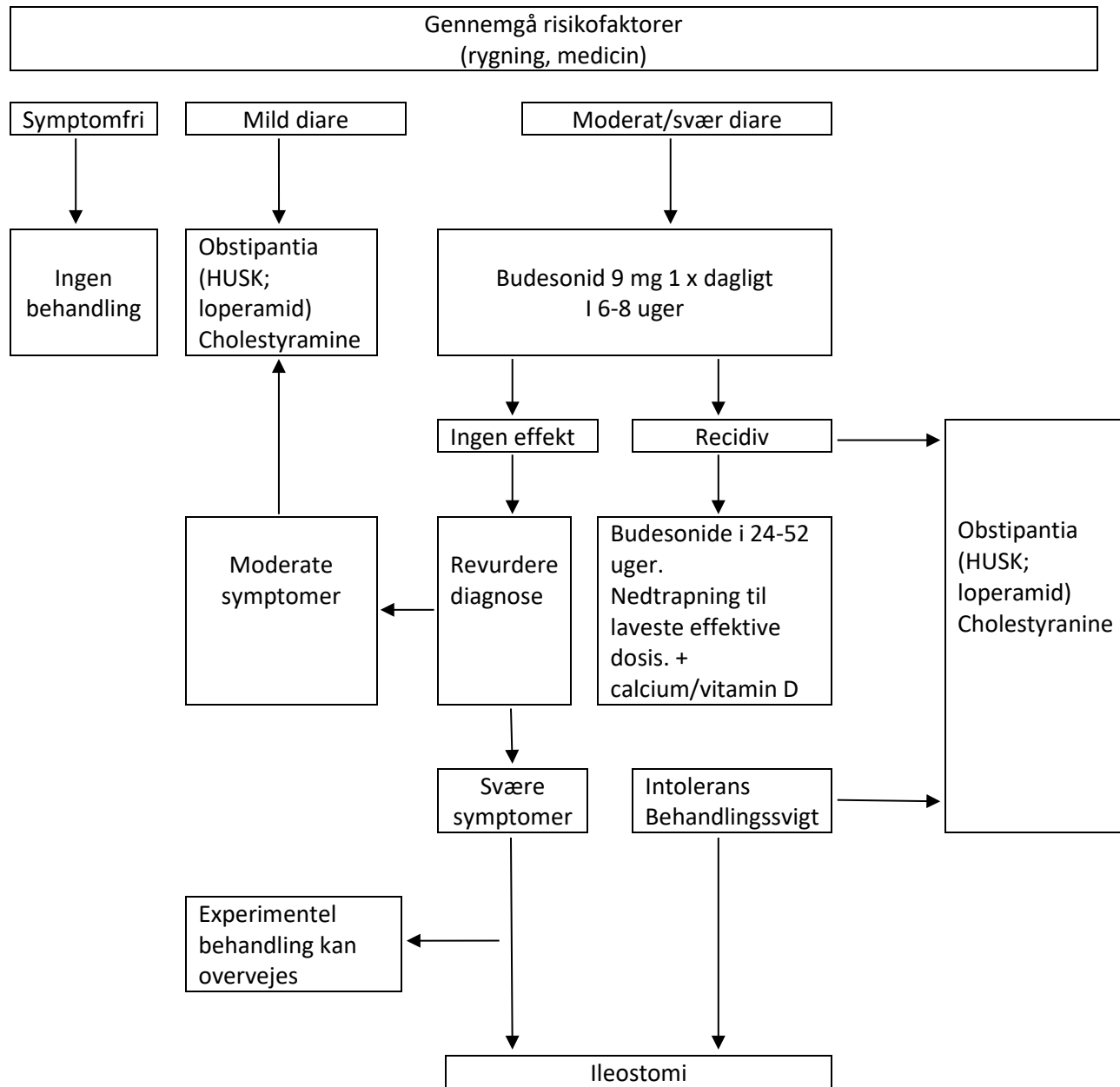
Kontrol

Klinisk kontrol skal sikre at patienten responderer på behandlingen.

Rutinemæssig endoskopisk kontrol er ikke indiceret.

Ved langvarig eller gentagne behandlinger med budesonid skal DEXA scanning og osteoporose-profylakse tilbydes.

Patienter uden behov for behandling og patienter med veletableret medicinsk behandling kan afsluttes til opfølgning hos egen læge.



Indledning

Baggrund

Denne guideline omfatter de to hyppigste former for mikroskopisk colitis (MC) - kollagen colitis (KC) og lymfocytær colitis (LC) og inkluderer tillige inkomplet mikroskopisk colitis (MCi). MC kan påvises hos 10 – 20 % af patienter med kronisk vandig diarré (1-2). En opgørelse baseret på den danske patologi database har vist en jævn stigning i antal diagnosticerede tilfælde af MC i Danmark frem til 2011 (3). I år 2011 blev der fundet en incidens på 25/100.000 svarende til at der årligt diagnosticeres ca. 1.200 nye tilfælde af MC i Danmark.

Hovedparten af MC tilfælde diagnosticeres hos kvinder, hyppigst i 60-70-års alderen og incidensen stiger med alderen (3). Ætiologien er ukendt og de patofysiologiske mekanismer kendes ikke i detaljer. Klinisk kan undergrupperne ikke adskilles (4,5) Histologisk er KC karakteriseret ved fortykkelse af det subepitheliale kollagene bånd og LC af et øget antal intraepitheliale lymfocytter (6). De seneste 10-15 år er der publiceret flere randomiserede behandlingsstudier og der foreligger Cochrane analyser, der vurderer behandling af såvel KC og LC (7,8).

Definitioner

MC er betegnelsen for en klinisk/patologisk sygdoms enhed karakteriseret ved kronisk vandig diarré, normal eller nær-normal colonmucosa ved endoskopi samt specifikke histologiske forandringer i biopsier fra colonmucosa (6). Betegnelsen inkomplet mikroskopisk colitis (MCi) benyttes ved patienter som har kliniske tegn på MC men ikke fuldt ud opfylder de histologiske kriterier (6).

Forkortelser

Anti-TNF: anti-tumor nekrose faktor; IBS: Colon irritabile; KC: Kollagen colitis; KCi inkomplet kollagen colitis; LC Lymfocytær colitis; LCi inkomplet lymfocytær colitis; MC: Mikroskopisk colitis. MCi inkomplet mikroskopisk colitis.

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Rekommandation	EL	RG
Udredning		
Patienter med kronisk vandig diarré bør udredes for MC.	2	B
Ved mistanke om MC tilrådes koloskopi med biopsitagning.	3a	B
Fire biopsier fra højre - og fire biopsier fra venstre colonhalvdel anbefales som standard.	4	C
Hæmatoxylin / eosin farvning er sædvanligvis tilstrækkelig til at stille diagnosen MC.	3	B
Anden årsag til diarré bør udelukkes.	3	B
Cøliaki skal udelukkes, og galdesyre diare bør overvejes.	3	C
Behandling af Mikroskopisk Colitis		
Der kan ikke gives specifikke ernæringsråd.	3	B
Tobaksophør må tilrådes.	4	C
Medicinalgennemgang og eventuel seponering af lægemidler der er associeret med øget risiko for MC.	3	B

<p>Patienter med milde symptomer tilrådes behandlet med obstiperende medicin (HUSK eller loperamid) eller observeres uden behandling.</p>	3	B
<p>Peroral budesonid anbefales som behandling af symptomgivende KC.</p>	1	A
<p>Ved primær behandling af KC gives 6 – 8 ugers behandling med budesonid 9 mg en gang dagligt.</p>	2a	B
<p>Patienter med KC og recidiverende symptomer efter initial respons på budesonid tilrådes intermitterende behandling eller kontinuerlig behandling med lavest effektive dosis.</p>	4	B
<p>Peroral budesonid anbefales som behandling af symptomgivende LC.</p>	2	A
<p>Ved primær behandling af LC gives 6 – 8 ugers behandling med budesonid 9 mg en gang dagligt.</p>	2a	B
<p>Patienter med LC og recidiverende symptomer efter initial respons på budesonid tilrådes intermitterende behandling eller kontinuerlig behandling med lavest effektive dosis.</p>	4	C
<p>Symptomatisk diarrédæmpende behandling tilrådes hvis langvarig budesonid behandling ikke tolereres eller findes kontraindiceret.</p>	3	C
<p>Ved manglende effekt af budesonid tilrådes udredning for galdesyre diarre.</p>	4	B
<p>Kirurgisk behandling med anlæggelse af ileostomi reserveres patienter med svære invaliderende symptomer uden effekt af medikamentel behandling.</p>	4	C
<p>Rutinemæssig endoskopisk kontrol er ikke indiceret.</p>	3	B

Emneopdelt gennemgang

Udredning

Problemstilling 1: Hvem skal udredes på mistanke om MC?

MC skal mistænkes hos patienter med kronisk vandig diarré, og mistanken øges med alder. Andre symptomer kan inkludere imperiøs afføringstrang, natlig defækation og fæces inkontinens samt vægttab, træthed og mavesmerter (5, 9). En komplet ileo-koloskopi vil oftest være indiceret for at udelukke anden årsag til diarré, I en undersøgelse af 305 patienter, der fik foretaget koloskopi med henblik på udredning af kronisk vandig diarré, kunne der i biopsier påvises MC hos 16 % af de undersøgte (10) og lidt lavere antal er rapporteret af Genta et al. i en undersøgelse fra 2015 (2). Biopsier fra colonmucosa og terminale ileum skal være rutine i forbindelse med koloskopi der udføres som led i udredning af kronisk diarré. De kliniske symptomer ved MC kan mistolkes som diarré domineret colon irritabile (IBS-D) idet en betydelig del af patienterne med MC samtidig opfylder kriterierne for IBS-D (11). Ved koloskopi af 247 patienter, der alle opfyldte kriterierne for IBS-D, kunne der påvises histologiske forandringer forenelig med MC hos 6 % (12). MC skal derfor overvejes ved debut af IBS-D efter 40-års alderen. Flere studier har vist øget forekomst af MC hos patienter med cøliaki (13). MC skal derfor overvejes hos cøliakipatienter med persisterende diarré trods sufficient behandling med glutenfri kost.

Problemstilling 2: Hvordan bipteres der for at stille diagnosen MC?

Ved koloskopi fremtræder slimhinden sædvanligvis normal, og biopsier fra makroskopisk normal colonmucosa skal derfor være standard ved udredning på mistanke om MC. Uspecifikke forandringer med erythem og ødem kan ses hos op til en tredjedel (14) og forekomst af længdegående brister i colonmucosa (*Mucosal tears*) giver stærk mistanke om KC. De histologiske forandringer ved MC kan være diskontinuerte og mangler ofte i rectum (6), hvorfor flere biopsier fra forskellige colonsegmenter anbefales. Der bør som minimum tages biopsier fra colon descendens og sigmoideum, men biopsier fra højre colonhalvdel er nødvendig for sikkert at kunne klassificere MC i undergrupper (6). I en analyse af biopsier fra patienter med kendt KC fandtes det kollagene bånd mest udtalt i højre colonhalvdel og i omkring 10 % af tilfældene var tykkelsen af det kollagene bånd i de venstresidige biopsier ikke tilstrækkelig til at opfylde de histologiske kriterier (15). Carpenter *et al* og andre viste at man ved undersøgelse af biopsier udelukkende fra rectum-sigmoideum ikke fandt tilstrækkelig fortykket kollagen bånd i 40 % af KC tilfældene (16). Derimod findes den lymfoplasmacellulære inflammation i hele colon og ca. 96 % har forandringer i både højre og venstre colonhalvdel (17).

De histologiske forandringer kan variere i biopsier taget fra samme colonsegment og i biopsier fra forskellige colonsegmenter. Et øget antal intraepitheliale lymfocytter kan ses i biopsier med sikre tegn på KC og et let fortykket kollagen bånd kan ses i biopsier med LC (17). Det tilstrækkelige antal biopsier kan ikke sikkert fastsættes, men fire biopsier spredt fra højre colonhalvdel og fire fra venstre colonhalvdel sendt i to separate prøveglas skønnes tilstrækkeligt.

Problemstilling 3: Hvilke histologiske kriterier anvendes?

De histologiske forandringer i colonbiopsier er et afgørende element i diagnosen MC, men diagnosen kan kun stilles såfremt patienten har diarré. De kliniske oplysninger er derfor væsentlige for patologen. De histologiske kriterier er fastlagt i europæiske konsensus rapporter (6, 18). Det væsentligste fund ved LC er intraepithelial lymfocytose og sædvanligvis regnes > 20 intraepitheliale lymfocytter pr. 100 overflade-epithelceller som diagnostisk. Det obligate diagnostiske fund ved KC er et fortykket subepitheliale kollagen bånd. Tykkelsen af det kollagene bånd er normalt < 3 µm og et kollagen bånd > 10 µm anses for at være diagnostisk for KC og kan variere mellem 10 – 100 µm. Herudover findes ved begge former for MC lymfoplasmacytær inflammation i lamina propria samt vekslende grader af destruktion af overflade-epitelet med affladning og afløsning. Fokale forandringer med let kryptitis kan ses, hvorimod mere udtalt krypt distorsion ikke ses ved MC. Ved MCi påvises histologiske forandringer med øget antal intraepitheliale lymfocytter eller fortykket kollagen bånd, uden at forandringerne opfylder histologiske kriterier for LC eller KC (Fig 1). De histologiske kriterier for MCi og den kliniske betydning heraf er dog fortsat uafklaret (6).

Hæmatoxylin / eosin farvning er sædvanlig tilstrækkelig til at stille diagnosen MC. I tvivlstilfælde kan der anvendes supplerende bindevævsfarvning (fx Van Gieson eller Sirius Rød) ved mistanke om KC og immunhistokemisk farvning (CD3) ved mistanke om LC. De diagnostiske kriterier er imidlertid ikke valideret for specialfarvninger, og det normale antal CD3 positive intraepitheliale lymfocytter er ikke kendt. Ved diskrepans mellem histologi og klinik anbefales kontakt til patolog med henblik på revurdering af histologi og eventuel supplerende farvning. Flere studier har vist god inter- og intra-observatør overensstemmelse ved diagnosticering af MC overfor inflammatorisk tarmsygdom og reaktive forandringer (19, 20).

Klinisk diagnose	Histologisk diagnose	Øget lymfoplasmacytær inflammation i lamina propria	Tykkelse af det kollagene bånd (µm)	Antal intraepitheliale lymfocytter / 100 overflade epithelceller
MC	KC	Moderat grad	> 10	Normal / let øget (< 10)
	LC	Moderat grad	normal/let fortykket (< 5)	> 20
MCi	KCi	Let grad	> 5 og < 10	
	LCi	Let grad		> 10 og < 20

Fig. 1. Histologiske kriterier for Mikroskopisk colitis (ref. 6)

MCi: Inkomplet mikroskopisk colitis. KC: Kollagen colitis, KCi: Inkomplet kollagen colitis, LC: Lymfocytær colitis, LCi: inkomplet lymfocytær colitis. MC: Mikroskopisk colitis.

Problemstilling 4: Hvilken supplerende udredning anbefales?

Patienter med kronisk diarré skal udredes efter sædvanlige retningslinjer inklusiv blodprøvetagning og fæces analyser (1). Der findes ingen biomarkører der kan adskille diarré forårsaget af MC fra andre former for diarré sygdomme og fund af normal F-calprotectin udelukker ikke MC (9). Derfor er koloskopi med biopsitagning standardundersøgelse ved uforklaret kronisk diarré. Antallet af diagnosticerede tilfælde af MC har indtil for få år siden været jævnt stigende og dette kan forklares ved en øget opmærksomhed omkring sygdommen og en øget diagnostisk aktivitet (3). Dette vil formentlig medføre at mange patienter får konstateret MC uden dette er forklaringen på symptomerne. Det er derfor væsentligt at der er sammenhæng mellem de histologiske fund og det kliniske / endoskopiske billede. I tilfælde med atypiske symptomer og såfremt patienterne ikke responderer på behandling skal diagnosen revurderes. Afføringen ved MC er vandig og såfremt afføringen er blodtilblandet skal årsagen hertil udredes. Almentilstanden er sædvanligvis kun let påvirket. En del patienter oplever et forbigående vægttab, men et større vægttab og vedvarende mavesmerter skal give anledning til at overveje anden årsag til symptomerne. Primær galdesyndrom skal overvejes og eventuelt udelukkes (17). Patienter med MC har en let øget forekomst af cøliaki og cøliakiscreening bør foretages hos alle patienter med MC (9). Selv om

der ikke er vist øget risiko for osteoporose ved konstateret MC (21) eller ved langvarig budesonidbehandling (22, 23), tilrådes patienterne med langvarig eller kronisk recidiverede aktivitet Kalk og D-vitamin tilskud. DEXA-scanning udføres efter sædvanlige retningslinjer fra [Dansk Endokrinologisk Selskab](#) (24).

Kliniske rekommandationer 1

- MC skal mistænkes hos patienter med kronisk vandig diarré.
- Koloskopi med biopsitagning er afgørende for diagnosen.
- Der skal tages biopsier fra flere colonsegmenter.
- Fire biopsier fra højre - og fire biopsier fra venstre colonhalvdel anbefales.
- Hæmatoxylin / eosin farvning er sædvanligvis tilstrækkelig til at stille diagnosen LC og KC.
- Specialfarvning anvendes i tvivlstilfælde.
- Anden årsag til diarré skal udelukkes.
- Ved behov for gentagne eller vedvarende behandling med budesonid bør patienter tilbydes tilskud af kalk og D-vitamin.

Behandling

Problemstilling 5: Hvilke behandlingsmål anbefales?

Hovedsymptomet ved MC er kronisk vandig diarré. Behandlingsstrategi er den samme for KC og LC. Behandling af MCi er uafklaret. Ved vedvarende diarré kan behandling forsøges efter samme retningslinjer som MC. Det primære mål med behandlingen er at normalisere afføringsmønsteret og hermed normalisere patienternes livskvalitet. I en svensk undersøgelse blev det fundet at livskvaliteten var relateret til afføringsgenerne (25). På baggrund heraf blev klinisk remission defineret som < 3 afføringer pr. døgn, heraf ingen vandige afføringer (26). I et nyere amerikansk arbejde er der udarbejdet et kompleks sygdomsaktivitets indeks, der ud over afføringsgener inkluderer forekomst af vægttab og smerter (27). I daglig praksis vil beslutningen om behandling dog være individuel, baseret på lægens samlede vurdering og patientens ønsker. Hvorvidt histologisk remission har betydning for prognosen er uafklaret. Der er ingen indikation for rutinemæssig endoskopisk opfølgning. Der foreligger ingen evidens for at behandle patienter som er blevet symptomfrie eller hos symptomfrie patienter der tilfældigt har fået påvist de histologiske forandringer. Uden behandling vil mange patienter opleve et forløb med kronisk recidiverende diarré. Langtidsopfølgning har vist at patienter med MC kan have persisterende symptomer men en god prognose uden øget mortalitet og med lav risiko for komplikationer (28 - 30). Ved langtidsopfølgning af patienter behandlet for KC blev det vist at diarréproblemet svandt hos omkring halvdelen og omkring 30 % stadig havde symptomer 10 år efter diagnosen (28).

Problemstilling 6: Hvilke risikofaktorer bør identificeres?

Ikke alle patienter med MC har behov for medicinsk behandling. Patienter med lette symptomer vil ofte være tilfredse med en forklaring på symptomerne og forsikring om et godartet forløb. Med den øgede opmærksomhed

omkring MC må det forventes at der diagnosticeres flere tilfælde, der tidligere ville være selvlimiterende. Beslutningen om medicinsk behandling må derfor baseres på en individuel vurdering af symptombelastningen. En gennemgang af risikofaktorer for MC bør være første skridt forud for initiering af medicinsk behandling. Der er ingen holdepunkter for at fødemidler er associeret til øget risiko for MC og der kan ikke gives specifikke ernæringsråd (31). Tobaksrygning er en kendt risikofaktor for MC (32). Effekten af tobaksophør er ikke undersøgt men bør anbefales, da rygning er forbundet med mindre sandsynlighed for klinisk remission (33). En række lægemidler er associeret med en øget risiko for såvel KC som LC, men den kausale sammenhæng er fortsat uafklaret (34, 35). En medicingennemgang skal dog foretages og indikationen for de lægemidler (NSAID, statiner, protonpumpeinhibitorer, selektive serotonin re-uptake inhibitorer), der er associeret med MC bør revurderes.

Problemstilling 7: Hvordan behandles lette symptomer?

Med den stigende diagnostiske aktivitet må det forventes at flere patienter får konstateret MC med beskedne eller forbigående symptomer der ikke kræver behandling. Virkningen af obstipantia til behandling af MC er ikke undersøgt i placebo-kontrollerede studier, men er anbefalet til behandling af milde tilfælde (9). Psyllium (Husk) er almindeligt anvendt ved kronisk diarré og kan anvendes ved milde tilfælde af MC. Loperamid kan ligeledes anvendes som symptomdæmpende medicin til trods af der kun foreligger sparsom dokumentation. Der foreligger flere retrospektive case-serier der beskriver effekten af loperamid hos patienter med KC, En svensk opgørelse beskrev respons hos 71 % af 69 patienter behandlet med loperamid (36). I en amerikansk retrospektiv opgørelse af 74 patienter med LC blev rapporteret en komplet respons på 14 % og en partiel respons på 59 % (37). Studierne viser at der var behov for relativt høje doser på 4 mg 3 gange dagligt for at opnå tilstrækkelig respons. Virkningen ved langtidsbehandling er uafklaret, imidlertid er der kun få bivirkninger, hvorfor symptomatisk obstiperende behandling kan forsøges i milde tilfælde af MC. Obstipantia kan ligeledes forsøges hvis langvarig budesonidbehandling ikke kan tolereres eller findes kontraindiceret.

Problemstilling 8: Hvordan behandles moderate/svære symptomer ?

Oral budesonid med frigørelse i terminale ileum (Budenofalk®, Entocort®) er den eneste behandling af MC, hvis effekt er dokumenteret i placebo-kontrollerede studier (7, 8, 9). Tre randomiserede placebo-kontrollerede undersøgelser viste at 6 – 8 ugers behandling med budesonid har klinisk effekt ved KC (38, 39, 40). I en dansk undersøgelse normaliseredes afføringsmønsteret og de histologiske forandringer reduceredes ved behandling og to tilsvarende europæiske studier viste lignende resultater. Det er herudover vist at 6 ugers budesonid behandling af KC signifikant øger livskvalitets-score sammenlignet med placebo behandlede (41). I en efterfølgende Cochrane analyse af 94 patienter inkluderet i disse studier blev der fundet god dokumentation for

effekten af budesonid (8). Der blev ved meta-analysen fundet en respons rate på 81 % ved budesonid og 17 % ved placebo. Dosering var forskellig i de tre studier og den optimale dosis og behandlingsvarighed er ikke fastlagt. Baert et al. benyttede 9 mg budesonid en gang dagligt i 8 uger (38), Miehke et al. benyttede 3 mg budesonid 3 gange dagligt i 6 uger (39), Bonderup et al. benyttede 9 mg budesonid en gang dagligt i 4 uger, herefter 6 mg i 2 uger og 3 mg i 2 uger (40). Nyere erfaring tyder på at dosis nedtrapning ikke er nødvendig, hvorfor man kan vælge at give 9 mg én gang dagligt i 6-8 uger.

I de randomiserede forsøg fik omkring 80 % af patienterne recidiv af symptomer efter ophørt behandling (40), hvorfor der kan være behov for genoptagelse af behandlingen. To randomiserede placebo-kontrollerede studier har vist effekt af budesonid ved langtidsbehandling af KC (42, 43). Patienter med KC der var i klinisk remission efter 6 ugers behandling med 9 mg budesonid dagligt blev randomiseret til blindet vedligeholdelsesbehandling med budesonid (6 mg dagligt) eller placebo i 24 uger. Disse studier har bekræftet virkningen af budesonid til induktion af remission af aktiv KC og herudover effekt som vedligeholdelsesbehandling. I en undersøgelse af Bonderup et al. blev det vist at 77 % af patienterne i fortsat budesonid-behandling versus 12 % i placebogruppen fastholdt klinisk remission efter 24 uger (42). Miehke et al. fandt lignende responsrate med 73 % af behandlede i remission efter 24 uger (43). Disse undersøgelser viste at der fortsat var en stor risiko for recidiv efter langtidsbehandling. Selv efter 24 ugers budesonid behandling blev der observeret en uændret risiko for recidiv af symptomerne efter ophør af aktiv behandling. I et nyere Europæisk multicenter studie kunne lav dosis budesonid (4,5 mg dagligt) fastholde klinisk remission hos 61 % over en 12 måneders periode, men også i denne undersøgelse blev der fundet høj risiko for recidiv af diarré efter ophør med aktiv behandling (44).

Behandling af LC med budesonid er ligeledes undersøgt i placebokontrollerede studier. Miehke *et al* har i en 6 uger varende undersøgelse vist at 86 % i budesonid behandling med 9 mg dagligt opnåede klinisk respons sammenholdt med 40 % i placebogruppen (45). I en undersøgelse, der måtte afsluttes grundet rekrutteringsproblemer, indgik 15 patienter med LC behandlet i 8 uger; 11 patienter med 9 mg budesonid og 4 patienter med placebo. I denne undersøgelse blev der fundet en klinisk remissionsrate på 91 % hos de budesonid-behandlede sammenholdt med 25 % i placebogruppen (46). I et nyligt afsluttet randomiseret, dobbeltblindt forsøg inkluderende 57 patienter opnåede 79 % remission efter 8 ugers behandling med budesonid mod 42 % på placebo ($p = 0.01$) (47). Der foreligger ingen kontrollerede studier med langtidsbehandling af LC.

Budesonid må anses for at være førstevalgsbehandling af moderat / svær MC. Behandling er effektiv hos 80 – 90 % af patienterne og flertallet af de behandlede opnår normalisering af afføringen indenfor to uger. Ved behandlingssvigt skal anden årsag til diare overvejes. Langtidsbehandling har dokumenteret effekt ved symptomrecidiv. Arbejdsgruppen anbefaler at patienter med symptomrecidiv efter initial respons på budesonid

kan genoptage behandlingen som intermitterende behandling eller som langtidsbehandling med laveste dosis der kan holde symptomerne i ro. Sædvanligvis vælges vedligeholdelses-behandling med 3 mg budesonid daglig – eventuelt 3 mg hver anden dag, hvilket vil holde de fleste patienter symptomfri. Risikoen for bivirkninger ved denne dosis er uafklaret, men anses for at være beskednen. Supplerende behandling med calcium og D-vitamin og DEXA scanning mhp. eventuel bisfosfonat behandling må dog anbefales ved langtidsbehandling.

Problemstilling 9: Hvilke alternative behandlingsmuligheder findes der?

Der foreligger ikke evidensbaserede alternativer til budesonid ved behandling af MC (9).

Der er tidligere rapporteret retrospektive data med effekt af antibiotika (36), men der foreligger ikke kontrollerede studier der dokumenterer brug af antibiotika ved behandling af MC. Eventuel effekt af probiotika og ændring af den intestinale mikroflora er uafklaret og afventer yderligere studier. En dansk randomiseret undersøgelse af Wildt et al. fra 2006 viste ingen effekt af 12 ugers behandling med *Lactobacillus acidophilus* og *Bifidobacterium animalis* (48). Madisch et al. inkluderede 31 patienter med KC i en randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse af planteekstrakt fra *Boswellia Serrata* og fandt ingen signifikant klinisk forskel fra placebo. Der fandtes ingen ændring af de histologiske forandringer og ingen effekt på livskvalitet og præparatet har ikke fundet anvendelse ved behandling af MC (49).

Aminosalicylater synes virkningsløs ved behandling af MC (36). I en randomiseret undersøgelse blev der ved behandling af 23 patienter med KC og 41 med LC påvist effekt af mesalazin 2,4 g dgl alene eller i kombination med cholestyramin 4 g dagligt, men der var ikke i denne undersøgelse inkluderet en placebogruppe (50). I et Europæisk multicenterstudie blev det vist at budesonid 9 mg dagligt i 8 uger havde signifikant bedre effekt end mesalazin og placebo ved behandling af KC (51). Der blev opnået klinisk remission i henholdsvis 80 %, 44 %, 37,8 % i behandlingsgrupperne. I en randomiseret undersøgelse af patienter med aktiv LC kunne der ligeledes ikke påvises signifikant forskel mellem mesalazin og placebo. Der blev vist klinisk remission hos henholdsvis 63 % og 42 % (NS) efter 8 ugers behandling (47). I disse undersøgelser var effekten af mesalazin ikke bedre end placebo og der er således ikke evidens for at bruge mesalazin til induktionsbehandling eller vedligeholdelsesbehandling af MC.

Fine et al har vist effekt af bismuth subsalicylate i en mindre randomiseret undersøgelse (52). Undersøgelsen foreligger kun publiceret i abstractform. På baggrund af det lille antal patienter inkluderet kan der ikke drages definitiv konklusion på basis af denne undersøgelse. På grund af risikoen for toksicitet er præparatet er ikke egnet til langtidsbehandling.

Peroral prednisolon behandling er undersøgt i retrospektive studier og i en mindre randomiseret placebokontrolleret undersøgelse (53). Antallet af inkluderede patienter var for lille til at påvise signifikant forskel

og typiske steroidrelaterede bivirkninger var hyppige. Prednisolonbehandling anbefales ikke til behandling af patienter med MC.

Immunmodulatorer er ikke undersøgt i kliniske studier. I et åbent forsøg med methotrexate kunne der ikke påvises nogen effekt på symptomer eller livskvalitet (54). Azathioprin har i en retrospektiv opgørelse vist effekt hos 41 % (55), men behandling blev dog tålt dårligt og var forbundet med mange bivirkninger der medførte behandlingsophør. Azathioprin kan ikke anbefales som standard behandling men kan forsøges ved persisterende diarré og budesonidintollerans. Der foreligger enkelte case rapporter der beskriver effekt af TNF-hæmmer ved behandlingsrefraktær MC (56, 57, 58). Behandling med anti-TNF må anses for eksperimentel, men kan forsøges ved svær invaliderende behandlingsrefraktær diarré, hvor anlæggelse af ileostomi overvejes.

Galdesyrediare er hyppigt forekommende hos patienter med MC, men det er uklart om tilstandene er associerede eller blot forekommer samtidig (17, 59). Bjørnbak *et al.* rapporterede effekt hos 84 af 167 behandlet med cholestyramin (17). Muligheden af galdesyrediare hos patienter med MC skal derfor altid overvejes.

Kirurgisk behandling med anlæggelse af ileostomi eller kolostomi bør reserveres til patienter med invaliderende symptomer der er behandlingsresistente overfor medicinsk behandling (60). Stomianlæggelse kan overvejes hos ældre patienter med ukontrollabel diarré.

Prognose og kontrol

I modsætning til andre inflammatoriske tarmlidelser foreligger der ingen evidens for at vedvarende histologiske tegn på inflammatorisk aktivitet hos patienter med MC er associeret til et mindre favorabelt forløb. Det er derfor ikke nødvendigt at udføre koloskopi for at sikre en histologisk respons. MC er sjældent associeret med komplikationer og der er ikke forøget risiko for malign udvikling (28) hvorfor rutinemæssig endoskopisk kontrol ikke er indiceret. Det er vigtigt at sikre sig at patienten responderer klinisk på behandlingen hvorfor opfølgende kontrol hos speciallæge anbefales. Patienter uden behov for behandling og patienter med veletableret medicinsk behandling kan eventuelt afsluttes til opfølgning hos egen læge.

Kliniske rekommandationer 2

- LC og KC behandles efter samme retningslinjer
- Der kan ikke gives specifikke ernæringsråd
- Tobaksophør må tilrådes
- Medicingennemgang og eventuel seponering af lægemidler der er associeret med øget risiko for MC.
- Patienter med milde symptomer tilrådes behandlet med obstiperende medicin.
- Peroral budesonid anbefales som førstevalgsbehandling af svær MC.
- Ved primær behandling foreslås 6 – 8 ugers behandling med budesonid 9 mg en gang dagligt.
- Patienter med recidiverende symptomer efter initial respons på budesonid tilrådes intermitterende behandling eller kontinuert behandling med lavest effektive dosis.
- Der findes ingen evidensbaseret medicinsk behandling ved manglende effekt af budesonid. Immunsupprimerende behandling og behandling med TNF-hæmmer må anses som eksperimentel.
- Symptomatisk obstipantia tilrådes hvis langvarig budesonid behandling ikke kan tolereres eller findes kontraindiceret.
- Ved manglende effekt af budesonid skal diagnosen MC revurderes og yderligere udredning skal overvejes.
- Azathioprin kan overvejes ved kronisk aktivitet og intolerans overfor budesonid.
- Kirurgisk behandling med anlæggelse af ileostomi reserveres patienter med svære invaliderende symptomer uden effekt af medikamentel behandling.
- Aminosalicylat, bismuth subsalicylat og systemisk prednisolon behandling har ikke plads i behandling af MC.
- Rutinemæssig endoskopisk kontrol er ikke indiceret.

Referencer

1. Thomas P, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R, Playford R, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. *Gut*. 2003;52(Suppl 5):v1-v15.
2. Genta RM, Sonnenberg A. The yield of colonic biopsy in the evaluation of chronic unexplained diarrhea. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(8):963-7.
3. Bonderup OK, Wigh T, Nielsen GL, Pedersen L, Fenger-Gron M. The epidemiology of microscopic colitis: a 10-year pathology-based nationwide Danish cohort study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2015;50(4):393-8.
4. Rasmussen MA, Munck LK. Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease - microscopic colitis? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(2):79-90.
5. Mellander MR, Ekblom A, Hultcrantz R, Lofberg R, Ost A, Bjork J. Microscopic colitis: a descriptive clinical cohort study of 795 patients with collagenous and lymphocytic colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2016;51(5):556-62.
6. Langner C, Aust D, Ensari A, Villanacci V, Becheanu G, Miehlke S, et al. Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology*. 2015;66(5):613-26.
7. Chande N, Yatama NA, Bhanji T, Nguyen TM, McDonald JW, Macdonald JK. Interventions for treating lymphocytic colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017.
8. Chande N, McDonald JW, Macdonald JK. Interventions for treating collagenous colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(2):Cd003575.
9. Munch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernandez Banares F, Hjortswang H, et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(9):932-45.
10. Tontini GE, Pastorelli L, Spina L, Fabris F, Bruni B, Clemente C, et al. Microscopic colitis and colorectal neoplastic lesion rate in chronic nonbloody diarrhea: a prospective, multicenter study. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(5):882-91.
11. Guagnozzi D, Arias A, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016.
12. Stoicescu A, Becheanu G, Dumbrava M, Gheorghe C, Diculescu M. Microscopic colitis - a missed diagnosis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Maedica*. 2012;7(1):3-9.
13. Stewart M, Andrews CN, Urbanski S, Beck PL, Storr M. The association of coeliac disease and microscopic colitis: a large population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(12):1340-9.
14. Koulaouzidis A, Saeed AA. Distinct colonoscopy findings of microscopic colitis: not so microscopic after all? *World journal of gastroenterology*. 2011;17(37):4157-65.
15. Aust DE, Münch A, Olesen M, Vieth M, Bonderup OK, Bohr J, et al. Su1183 Topographical Distribution of Collagenous Colitis - A Pooled Histological Analysis of 2 European Prospective Multicenter Trials. *Gastroenterology*. 144(5):S-421.
16. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP, Czaja AJ. Sequential histologic evaluations in collagenous colitis. Correlations with disease behavior and sampling strategy. *Digestive diseases and sciences*. 1992;37(12):1903-9.
17. Bjornbak C, Engel PJ, Nielsen PL, Munck LK. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(10):1225-34.
18. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(10):827-51.
19. Limsui D, Pardi DS, Smyrk TC, Abraham SC, Lewis JT, Sanderson SO, et al. Observer variability in the histologic diagnosis of microscopic colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(1):35-8.
20. Fiehn AM, Bjornbak C, Warnecke M, Engel PJ, Munck LK. Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Human pathology*. 2013;44(11):2461-6.

21. Wildt S, Hitz M, Becker S, Brockstedt H, Bonderup O, Munck LK. P1544. The risk of osteoporosis is not increased in microscopic colitis. *United European Gastroenterology Journal*. 2015;3(5 Suppl):146-687.
22. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with different types of oral corticosteroids and effect of termination of corticosteroids on the risk of fractures. *Calcified tissue international*. 2008;82(4):249-57.
23. Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Felsenberg D, Ljunghall S, et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2005;3(2):113-21.
24. Selskab DE. National Behandlingsvejledning i osteoporose <http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/3-osteoporose>
25. Hjortswang H, Tysk C, Bohr J, Benoni C, Vigren L, Kilander A, et al. Health-related quality of life is impaired in active collagenous colitis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2011;43(2):102-9.
26. Hjortswang H, Tysk C, Bohr J, Benoni C, Kilander A, Larsson L, et al. Defining clinical criteria for clinical remission and disease activity in collagenous colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(12):1875-81.
27. Cotter TG, Binder M, Loftus EV, Jr., Abboud R, McNally MA, Smyrk TC, et al. Development of a Microscopic Colitis Disease Activity Index: a prospective cohort study. *Gut*. 2016.
28. Nyhlin N, Wickbom A, Montgomery SM, Tysk C, Bohr J. Long-term prognosis of clinical symptoms and health-related quality of life in microscopic colitis: a case-control study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(9):963-72.
29. Bonderup OK, Folkersen BH, Gjersøe P, Teglbjaerg PS. Collagenous colitis: a long-term follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 May;11(5):493-5
30. Chan JL, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Gruber SB, Bayless TM, Giardiello FM. Cancer risk in collagenous colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 1999;5(1):40-3.
31. Larsson JK, Sonestedt E, Ohlsson B, Manjer J, Sjoberg K. The association between the intake of specific dietary components and lifestyle factors and microscopic colitis. *European journal of clinical nutrition*. 2016;70(11):1309-17.
32. Yen EF, Pokhrel B, Du H, Nwe S, Bianchi L, Witt B, et al. Current and past cigarette smoking significantly increase risk for microscopic colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(10):1835-41.
33. Munch A, Tysk C, Bohr J, Madisch A, Bonderup OK, Mohrbacher R, et al. Smoking Status Influences Clinical Outcome in Collagenous Colitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016;10(4):449-54.
34. Lucendo AJ. Drug Exposure and the Risk of Microscopic Colitis: A Critical Update. *Drugs in R&D*. 2017;17(1):79-89.
35. Bonderup OK, Fenger-Gron M, Wigh T, Pedersen L, Nielsen GL. Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(10):1702-7.
36. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Järnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut*. 1996;39(6):846-51.
37. Pardi DS, Ramnath VR, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Sandborn WJ. Lymphocytic colitis: clinical features, treatment, and outcomes. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(11):2829-33.
38. Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F, Louis E, Cabooter M, et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology*. 2002;122(1):20-5.
39. Miehke S, Heymer P, Bethke B, Bastlein E, Meier E, Bartram HP, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology*. 2002;123(4):978-84.
40. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, Vestergaard V, Teglbjaerg PS, Fallingborg J. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut*. 2003;52(2):248-51.

41. Madisch A, Heymer P, Voss C, Wiggingshaus B, Bastlein E, Bayerdorffer E, et al. Oral budesonide therapy improves quality of life in patients with collagenous colitis. *International journal of colorectal disease*. 2005;20(4):312-6.
42. Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS, Christensen LA, Fallingborg JF. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut*. 2009;58(1):68-72.
43. Miehlike S, Madisch A, Bethke B, Morgner A, Kuhlisch E, Henker C, et al. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1510-6.
44. Munch A, Bohr J, Miehlike S, Benoni C, Olesen M, Ost A, et al. Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial. *Gut*. 2016;65(1):47-56.
45. Miehlike S, Madisch A, Karimi D, Wonschik S, Kuhlisch E, Beckmann R, et al. Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2009;136(7):2092-100.
46. Pardi DS, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. T1193 A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Budesonide for the Treatment of Active Lymphocytic Colitis. *Gastroenterology*. 2009;136(5):A-519-A-20.
47. Miehlike S, Aust D, Mihaly E, Armerding P, Boehm G, Bonderup OK et al. p0393 Budesonide is superior to mesalazine and placebo for induction of remission in Lymphocytic Colitis. *United European Gastroenterol J*. 2017 Oct; vol. 5, 5_suppl: pp. A161-A836
48. Wildt S, Munck LK, Vinter-Jensen L, Hanse BF, Nordgaard-Lassen I, Christensen S, et al. Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(5):395-401.
49. Madisch A, Miehlike S, Eichele O, Mrwa J, Bethke B, Kuhlisch E, et al. *Boswellia serrata* extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *International journal of colorectal disease*. 2007;22(12):1445-51.
50. Calabrese C, Fabbri A, Areni A, Zahlane D, Scialpi C, Di Febo G. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(6):809-14.
51. Miehlike S, Madisch A, Kupcinkas L, Petrauskas D, Bohm G, Marks HJ, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1222-30.e1-2.
52. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology*. 1998;114(1):29-36.
53. Munck LK, Kjeldsen J, Philipsen E, Fischer Hansen B. Incomplete remission with short-term prednisolone treatment in collagenous colitis: a randomized study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2003;38(6):606-10.
54. Munch A, Bohr J, Vigren L, Tysk C, Strom M. Lack of effect of methotrexate in budesonide-refractory collagenous colitis. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2013;6:149-52.
55. Munch A, Fernandez-Banares F, Munck LK. Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(8):795-8.
56. Anderson RJ, Makins R. Successful use of adalimumab in patient with treatment-refractory microscopic colitis. *BMJ case reports*. 2016;2016.
57. Munch A, Ignatova S, Strom M. Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(1):59-63.
58. Esteve M, Mahadevan U, Sainz E, Rodriguez E, Salas A, Fernandez-Banares F. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2011;5(6):612-8.
59. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut*. 2000;46(2):170-5.
60. Jarnerot G, Tysk C, Bohr J, Eriksson S. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology*. 1995;109(2):449-55.

Appendiks

Interessekonflikter

OKB Har modtaget honorar for foredrag fra MSD, Ferring, Tillotts, MEDA og Falk-Pharma. Medlem af advisory board i Tillotts. Har været primær investigator i kliniske studier sponsoreret af Falk-Pharma.

JB Subinvestigator i kliniske studier – Pfizer, Tillotts Pharma, Ferring, Abbvie, MSD.

PJHE Har modtaget honorar for foredrag fra Abbvie.

JF Medlem af advisory board i MSD, Abbvie, Takeda og Ferring. Har de seneste 5 år været primær investigator i mere end 20 fase II og fase III studier.

DF Ingen interessekonflikter.

LKM Har modtaget honorar for foredrag fra MSD, Abbvie, Takeda, Novo, Dansac-Hollister og Coloplast. Har været investigator i kliniske studier sponsoreret af Falk-Pharma