

Primær skleroserende kolangitis: Diagnostik og behandling

Forfattere og korrespondance

Peter Bjerring, Troels Havelund, Aleksander Krag (tovholder), Henriette Ytting, Peter Ott
Kommenteret af Kirsten Muri Boberg (Norge),

Korrespondance

Professor, overlæge PhD. Aleksander Krag
Afdeling for Mavearm- og leversygdomme
Odense Universitetshospital
Aleksander.krag@rsyd.dk

Status

Første udkast:	01.07.2016
Diskuteret på Hindsgavl:	27.08.2016
Korrigeret udkast:	23.09.2016
Endelig guideline:	04.11.2016
Guideline skal revideres senest:	04.11.2020
Opdateret	21.04.2021

Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler udredning og behandling af primær skleroserende kolangitis (PSC). Diagnostik gennemgås, men forhold vedrørende overlap til autoimmun hepatitis, sekundær skleroserende kolangitis samt IgG4 associeret kolangitis er ikke mål for denne guideline. Relationen til inflammatorisk tarmsygdom (IBD) beskrives og indbefatter overvågning for kræft, men ikke håndtering af IBD i øvrigt.

Quick-guide

Diagnostik

Diagnosen PSC stilles typisk hos en patient med kroniske kolestatiske biokemiske forandringer, specielt basiske fosfataser, kombineret med kolangiografiske tegn (MRCP/ERCP) på multifokale strikturer på intra- og ekstrahepatiske galdegange. MRCP er den anbefalede metode til at stille diagnosen. Leverbiopsi er ikke nødvendigt, hvis der er en diagnostisk kolangiografi.

Medicinsk behandling

Der er ikke evidens, som understøtter rutinemæssig behandling med ursodeoxycholsyre ved PSC.

Hudkløe anbefales behandlet med colestyramin som førstevalg og rifampicin som andet valg.

Patienter med PSC bør tilbydes måling af knogletæthed med DEXA-skanning.

Endoskopisk behandling

Dominante strikturer behandles endoskopisk med dilatation og eventuelt stentanlæggelse, og de undersøges med børstecytologi eller kolangioskopi.

Risikoen for post-ERCP pankreatitis og kolangitis er forhøjet. Sfinkterotomi kan udføres ved behov, og profylaktisk antibiotikum anbefales.

IBD

Grundet den hyppige forekomst af IBD ved PSC anbefales fuld koloskopi med biopsier fra alle tarmafsnit hos alle patienter med nydiagnosticeret PSC. Koloskopi gentages efter 5 år, før ved ændringer i afføringsmønstre.

Patienter med PSC og kolon IBD koloskoperes hvert år pga. risiko for kolorektal cancer. Der henvises til (DSGH guideline "Koloskopiovervågning af patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD)").

Galdevejscancere

Når diagnosen PSC stilles, bør der udføres MR og måles CA 19-9 mhp. at opdage kolangiocarcinom.

Årlig UL mhp. screening for galdeblærepolypper anbefales, og ved fund af polypper > 0,8 cm anbefalesolecystektomi.

Indledning

Baggrund

PSC er en sjælden kolestatisk leversygdom med en årlig incidens på cirka 1,3 per 100.000 og prævalens på cirka 8,5 per 100.000¹. I tidligt stadie er PSC ligesom mange andre kroniske leversygdomme asymptomatisk, og mistanken rejses alene på grund af vedvarende biokemisk leverpåvirkning. Træthed er et hyppigt men uspecifikt symptom. PSC kan være asymptomatisk længe. Symptomer og komplikationer relaterer sig til fibrose og strikturering af galdegangene. Dette fører på sigt til cirrose og portal hypertension med komplikationer hos en stor del af patienterne. Der findes ikke nogen effektiv medicinsk terapi, og en stor del af patienterne får behov for en levertransplantation efter 10-20 år². PSC er således en hyppig årsag til levertransplantation i Skandinavien. PSC er endvidere forbundet med en betydelig øget risiko for kræft i galdeveje, galdeblære og, ved samtidig IBD, i kolon. PSC er således en klinisk udfordring. Det videnskabelige grundlag er præget af få og små kliniske undersøgelser, og guidelines inklusiv denne har lave evidensniveauer.

Forkortelser

CCA: kolangiocarcinom

DS: dominant striktur

ELF: enhanced liver fibrosis score

ERCP: endoskopisk retrograd kolangiopancreaticografi

IBD: inflammatorisk tarmsygdom

IgG4: immunoglobulin G4

MRCP: magnetisk resonans kolangiopancreaticografi

PSC: primær skleroserende kolangitis

UDCA: ursodeoxycholsyre

Definitioner

PSC er en kronisk kolestatisk leversygdom karakteriseret ved inflammation og fibrose af både de intra- og ekstrahepatiske galdegange. Dette fører til dannelse af multifokale galdegangsstrikturer. Årsagen til PSC er fortsat uafklaret. Aktuelt antages patogenesen at være afhængig af flere faktorer, inkluderende autoimmunitet hos genetisk disponerede individer i interaktion med andre værts- og miljøfaktorer. PSC adskilles fra sekundær skleroserende kolangitis ved, at der ikke kan påvises en udløsende årsag til de karakteristiske galdegangslæsioner. 60-80 % af patienter med PSC har samtidig inflammatorisk tarmsygdom, altid med colon involvering og oftest colitis ulcerosa, og cirka 5 % af colitis ulcerosa patienter har PSC^{3,4}. Forhøjet basisk fosfatase hos en IBD-patient bør lede til udredning for PSC⁵. Mand:kvinde ratioen er cirka 2:1 og den typiske patient er således en yngre mand med colitis ulcerosa og tegn på kolestatisk leversygdom.

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Vurdering af evidensniveau (EN, 1 – 5) og rekommandationsgrad (RG, A-D) i henhold til Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford ([link](#)).

Klinisk rekommandation	EL	GR
MRCP er den anbefalede metode til at stille diagnosen. ERCP anvendes kun ved behov for cytologi/biopsi eller terapeutiske interventioner	1a	A
Leverbiopsi er ikke nødvendigt, hvis der er en diagnostisk kolangiografi	1b	A
Hvis diagnosen er usikker, man mistænker "small duct PSC", ønsker at udelukke andre årsager eller mistænker overlap med autoimmun hepatitis, bør der laves en leverbiopsi	1c	A
Almindelig leverudredning foretages for at udelukke andre årsager herunder infektiøse. Alle med PSC bør have målt immunoglobulin G4 (IgG4) én gang for at udelukke IgG4 associeret kolangitis	3b	B
Måling af leverstivhed med FibroScan© eller ELF test kan anvendes til at vurdere graden af fibrose og prognosen ved PSC	1b	B
Baveno VI kriterierne for hvornår man kan undlade gastroskopi mhp. variceovervågning (trombocytter >150.000/m ³ og leverstivhed målt med Fibroscan© <20 kPa) kan anvendes ved PSC	1b	A
UDCA_i doser over 28 mg/kg/døgn er skadeligt for patienter med PSC	1b	A
Der er ikke evidens, som understøtter rutinemæssig behandling med UDCA ved PSC	1a	A
Dominante strikturer behandles endoskopisk med dilatation. Dilatationsmetoden er valgfri. Stentning med plastikstent kan anvendes supplerende, men med øget risiko for komplikationer	2b	B

Risikoen for post-ERCP pankreatitis og kolangitis er forhøjet. Sfinkterotomi kan udføres ved behov og profylaktisk antibiotikum anbefales	2b	B
Dominante strikturer undersøges med børstecytologi og/eller kolangioskopi	5	D
Grundet den hyppige forekomst af IBD ved PSC, anbefales fuld koloskopi med biopsier fra alle tarmafsnit hos alle patienter med nydiagnosticeret PSC	2b	B
Ny koloskopi mhp. IBD hvert 5 år, før ved ændringer i afføringsmønster	5	D
Patienter med PSC og kolon-IBD koloskoperes hvert år pga. risiko for kolorektal cancer. Der henvises til (DSGH guideline ”Koloskopiovervågning af patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD)” http://www.dsg.dk/images/guidelines/pdfversion/ibdkrc_dsg_guideline.pdf).	5	D
Patienter levertransplanteret for PSC med kolon-IBD koloskoperes hvert år pga. risiko for kolorektal cancer	5	D
Når diagnosen PSC stilles, bør der udføres flerfaset CT eller MR og måles CA 19-9 mhp. at opdage CCA. Ved ERCP skal der udføres børste cytologi ved mistanke. Sensitiviteten ved dette regime er ukendt, men næppe over 70 %	5	D
Klinisk mistanke om CCA ved PSC opstår ved tegn på dominant stenose, aggressivt tiltagende biokemi, nyopstået kløe eller dalende almentilstand	5	D
Årlig UL mhp. screening for galdeblærepolypper anbefales, og ved fund af polypper >0,8 cm anbefalesolecystektomi	5	D
Levertransplantation anbefales ved PSC med dekomenseret cirrose, og ved recidiverende kolangitistilfælde. Ved intractabel hudkløe bør patienten også vurderes mhp. transplantation	1c	A
IBD bør være velbehandlet forud for levertransplantation	2b	B

Litteratur søgningsmetode

Søgt litteratur på PubMed senest 01.02.21. MeSH ”primary sclerosing cholangitis” kombineret med relevante termer ved de forskellige problemstillinger. Endvidere gennemgået referencelister for europæiske og amerikanske guidelines samt for andre udvalgte publikationer.

Emneopdelt gennemgang

Hvordan stilles diagnosen PSC?

Diagnosen PSC stilles typisk hos en patient med kroniske kolestatiske biokemiske forandringer, specielt basiske fosfataser, kombineret med kolangiografiske tegn (MRCP/ERCP) på multifokale strikturer på intra- og/eller ekstrahepatiske galdegange. PSC adskilles fra sekundær skleroserende kolangitis ved, at der ikke kan påvises en udløsende årsag til de karakteristiske galdegangslæsioner. Kendte årsager til sekundær skleroserende kolangitis er langvarig galdegangsobstruktion, tidligere galdevejskirurgi, infektioner eller anden inflammation. En oversigt over andre tilstande, som kan føre til skleroserende galdegangsforandringer, kan ses i tabel 1. Ved supplerende leverbiopsi er ”onion skin” fibrose omkransende galdegange et karakteristisk fund, men desværre ikke altid til stede. Biopsien er derfor ikke diagnostisk

guldstandard ved PSC. Small duct PSC er en variant som udgør cirka 5 % af tilfældene og som kræver en leverbiopsi, da der er normal kolangiografi.

Graden af fibrose og mistanke om portal hypertension udredes efter vanlige principper. Prognostiske modeller som Mayo score og Child-Pugh har begrænset værdi på individniveau og anbefales ikke. Elastografi og biokemiske markører anvendes ikke til diagnose, men kan afspejle graden af fibrose, og er beskrevet at have prognostisk værdi og associeres til progression, død og behov for levertransplantation. Elastografi er undersøgt i to studier^{6,7}. Cut-off værdierne (målt med FibroScan©) for at udelukke signifikant fibrose (<F2) eller diagnosticere \geq F2 eller \geq F3 fibrosestadierne afhænger af fordelingen i den undersøgte population, men ligger på niveau med cut-off's for andre ætiologier, derfor anbefales det i almindelig klinisk praksis at anvende de generelle cut-off niveauer på hhv <6 kPa, > 8 kPa og > 12 kPa⁸. Patienter med en leverstivhed > 11,1 kPa eller stigning i stivhed med > 1,5 kPa/år har cirka 10 gange højere risiko for død, levertransplantation eller hepatisk komplikationer indenfor 4 år⁷. Den prognostiske værdi af enhanced liver fibrosis score (ELF) blev undersøgt ved PSC i et studie med 305 patienter og valideret i et andet studie med 534 patienter^{9,10}. ELF kunne differentiere mild fra svær sygdom, defineret ved død og transplantation efter 4 og 10 år, ved et cut-off på 10,5 med areal under kurven på 0,81¹⁰. Baveno VI kriterierne for hvornår man kan undlade gastroskopi mhp varicer er valideret for PSC i et studie med 227 patienter med kompenseret cirrose¹¹. Hos patienter med trombocytter >150.000/m³ og leverstivhed målt med Fibroscan© <20 kPa var der 0% med varicer som krævede behandling. Man kan således undlade overvågning for varicer hos patienter med lav stivhed og normale trombocytter. Det anbefales at man gentager målingerne årligt og ved tegn på progression i sygdommen.

Kliniske rekommandationer 1

- MRCP er den anbefalede metode til at stille diagnosen. ERCP anvendes kun ved behov for cytologi/biopsi eller terapeutiske interventioner. 1a A
- Leverbiopsi er ikke nødvendig, hvis der er en diagnostisk kolangiografi. 1b A
- Hvis diagnosen er usikker, man mistænker "small duct PSC", ønsker at udelukke andre årsager eller mistænker overlap med autoimmun hepatitis, bør der laves en leverbiopsi. 1c A
- Almindelig leverudredning foretages for at udelukke andre årsager herunder infektiøse.
 - Autoantistoffer har ikke selvstændig diagnostisk værdi
 - Alle med PSC bør have målt immunoglobulin G4 (IgG4) en gang for at udelukke IgG4 associeret kolangitis. (EL - **3b**, RG - **B**)
- Måling af leverstivhed med FibroScan© eller ELF test kan anvendes til at vurdere graden af fibrose og prognosen ved PSC. (EL - **1b**, RG – **B**)
- Baveno VI kriterierne for hvornår man kan undlade gastroskopi mhp varicer (trombocytter >150.000/m³ og leverstivhed målt med Fibroscan© <20 kPa) kan anvendes ved PSC.

Ikke kirurgisk behandling af PSC

Specifik medicinsk behandling:

Ursodeoxycholsyre (UDCA) er en sekundær og hydrofil galdesyre, som har antikolestatisk effekt ved blandt andet at stimulere galdeflowet og reducere både mængden og den toksiske effekt af skadelige galdesyreer ¹². UDCA kan hos patienter med PSC reducere plasmaforhøjelse af bilirubin og basiske fosfataser, men medfører ikke sikker klinisk eller histologisk bedring i doser på 13-15 mg/kg/døgn ¹³. Der er ikke sikker evidens for effekten af UDCA på hårdere endepunkter som overlevelse og transplantationsfrihed. Doser på 17-23 mg/kg/døgn forbedrer også biokemien og gav en insignifikant tendens til bedre overlevelse og færre transplantationer sammenlignet med placebo i et randomiseret skandinavisk studie ¹⁴. Endnu højere doser på 28-30 mg/kg/døgn har i amerikanske studier vist sig at øge mortalitet og risikoen for levertransplantation samt kolorektal neoplasi ^{15,16}, hvorfor man i amerikanske guidelines specifikt fraråder brug af UDCA i doser på over 28 mg/kg/døgn. Trods talrige studier er der ikke fundet evidens for en gavnlig effekt af en lang række immunosuppressiva såsom kortikosteroider, tumornekrosefaktor alfa hæmmere, azathioprin, pentoxifyllin, tacrolimus m.m. Immunsupprimerende behandling har dog sin berettigelse hos patienter med overlapsyndromer mellem PSC og autoimmun hepatitis, om end evidensen er sparsom. Disse patienter bør behandles på et højt specialiseret center.

Symptomatisk behandling af PSC:

Pruritus: Hudkløe er et almindeligt forekommende symptom hos patienter med PSC. Intraktabel pruritus har alvorlig negativ indvirkning på livskvalitet og kan i svære tilfælde være transplantationsindikation ¹⁷. Ved forværring i hudkløe bør patienter med PSC undersøges for nyttilkomne galdevejsstrikturer, og i tilfælde heraf tilbydes terapeutisk intervention med endoskopisk eller perkutan aflastning. Medicinsk behandling omfatter primært syrebindende anionbyttere, fx colestyramin (4 g en til tre gange daglig) ¹⁸. Oftest indsætter effekten først efter 2-4 døgn. Ved behandlingssvigt kan behandling med rifampicin (150-300 mg en-to gange daglig) ¹⁹, naltrexon (25-50 mg daglig) ²⁰, bezafibrat ²¹ eller sertralin (75-100 mg én gang daglig) ²² overvejes. Ved utilstrækkeligt respons på medicinsk behandling af hudkløen anbefales det at henvise til et højtspecialiseret center, hvor fx levererstatningsbehandling (molecular adsorbent recirculating system ²³) eller i yderste konsekvens levertransplantation kan komme på tale.

Nedsat knogletæthed: Nedsat knogletæthed forekommer hyppigt hos patienter med cirrose og kolestatisk leversygdom. Hos patienter med PSC øges risikoen for osteoporose med alder, lavt body mass index og langvarig inflammatorisk tarmsygdom ²⁴. Behandlingen af nedsat knogletæthed afviger ikke fra øvrige patientgrupper. Rutinemæssig måling af knogletæthed med DEXA-skanning med 2-4 års interval anbefales ²⁴.

Kliniske rekommandationer 2

- Der er ikke evidens som understøtter rutinemæssig behandling med UDCA ved PSC. (EL - 1a, RG –

- **A)** UDCA i doser over 28 mg/kg/døgn er skadelig for patienter med PSC. (EL - **1b**, RG – **A**) Hudkløe anbefales behandlet med colestyramin som førstevalg og rifampicin, naltrexon, benzafibrat eller sertralin ved behandlingssvigt. (EL - **3a**, RG – **B**)
- Patienter med PSC bør tilbydes måling af knogletæthed med DEXA-skanning hvert 2. til 4. År. (EL – **4**, RG – **C**)

Endoskopisk behandling

Dominant Striktur (DS):

Strikturer med galdegangsdiameter $\leq 1,5$ mm ekstrahepatisk og $\leq 1,0$ mm i højre og venstre hovedgren betegnes dominante strikturer (DS). De findes på diagnosetidspunktet eller udvikles hos ca. 50 %²⁵. De kliniske konsekvenser kan være ikterus, kløe, stendannelse, kolangitis og medvirkende årsag til cirroseudvikling. For diagnosen dominant striktur kræves i praksis både morfologiske og kliniske fund²⁶.

Endoskopisk behandling kan bedre symptomerne ikterus og kløe, og kolestaseafastning antages også at bedre overlevelsen. Både ballondilatation og dilatationskatetre (7 og 10 French) kan anvendes med godt resultat. Efterfølgende stentning kan anvendes, men gode resultater kan opnås uden, og stents øger komplikationsrisikoen^{27,28}. Ved ballon dilatation gentages behandlingen 2-3 gange med 1-4 ugers mellemrum²⁹. Vælges det at lægge stent, er plastikstents mest anvendt. Membrandækkede SEMS er mindre velegnede fordi de kan aflukke sidegrene og bør kun anvendes ved strikturer under bifurkaturen²⁹. Stents, der lægges til behandling af dominant striktur, kan med fordel fjernes efter 2 uger, med langtidseffekt hos over halvdelen²⁹. Hvis gentagne behandlinger er nødvendige, anbefales korte intervaller (1-4 uger) imellem stentskift²⁹. De sædvanlige ERCP-komplikationer ses. Risikoen for post-ERCP pancreatitis angives fra 1 til 7 %, og risikoen er øget i forhold til andre indikationer³⁰. Ikke-intenderet pankreaskanylering og antal procedurer (sfinkterotomi, dilatation, stentning og biotering) er risikofaktorer³⁰. Sfinkterotomi reducerer komplikationsrisikoen ved efterfølgende procedurer. Risikoen for procedurerelateret kolangitis er øget³¹, og profylaktisk antibiotisk behandling anbefales generelt³², men er ikke undersøgt systematisk. Ved dominerende stenose er der fundet høj forekomst af positive dyrkninger af galdeaspirat. Aspiration af galde før kontrastinjektion kan reducere risikoen for kolangitis³³.

Endoskopi ved mistanke om cholangiocarcinom :

En dominant striktur kan være både benign og malign, og differentialdiagnosen er vanskelig. Endoskopi kan ud over billeddiagnostikken bidrage med børstebiopsi, tangbiopsi og kolangioskopi med biopsi³⁴. Almindelig cytologisk undersøgelse af børstebiopsi har lav sensitivitet, men den kan øges med anvendelse af FISH eller flowcytologi³⁵. Den seneste udvikling af direkte kolangioskopi har åbnet mulighed for at bruge denne teknik til inspektion og biotering af strikturer. Metoden er teknisk krævende og de snævre galdeveje ved PSC en ekstra vanskelighed, men undersøgelsen kan i trænede hænder gennemføres med høj teknisk succesrate og få komplikationer³⁶. Begrænsningen er, at kun strikturer, der kan nås med kolangioskopet, kan undersøges og bioteres.

Kliniske rekommandationer 3

- Dominante strikturer behandles endoskopisk med dilatation. Dilatationsmetoden er valgfri. Stentning med plastikstent kan anvendes supplerende, men med øget risiko for komplikationer (EL - **2b**, RG – **B**)
- Risikoen for post-ERCP pankreatitis og kolangitis er forhøjet. Sfinkterotomi kan udføres ved behov og profylaktisk antibiotikum anbefales. (EL - **2b**, RG – **B**)
- Dominante strikturer undersøges med børstecytologi, tangbiopsi og/eller kolangioskopi. (EL – **5**, RG – **D**)

PSC associeret inflammatorisk tarmsygdом (IBD)

IBD er stærkt associeret til PSC og ses hos 60-80 % af patienterne³⁷. Det drejer sig i langt de fleste tilfælde (> 80 %) om colitis ulcerosa³⁸ og ved Crohn's sygdom er der typisk kolon involvering eller isoleret kolonsygdом. Der er modstridende data vedrørende betydningen af IBD for forløbet af PSC, men i et nyligt stort retrospektivt studium findes øget risiko for PSC-progression ved samtidig colitis ulcerosa sammenlignet med Mb. Crohn eller ingen tarmsygdом. Kolektomi syntes dog ikke at ændre prognosen³⁹.

Udbredning:

Pan-colitis forekommer hos op til 87 % af IBD patienter med samtidig PSC mod 54 % hos patienter med isoleret IBD³⁸. Inflammationen kan være mest udtalt eller udelukkende tilstede i højre side af kolon⁴⁰, og hos godt halvdelen af patienterne er der *backwash ileitis* og *rektal sparing*³⁸. De gastrointestinale symptomer er tit diskrete eller helt fraværende, også trods udbredt inflammation i kolon.

Grundet den hyppige forekomst af IBD ved PSC anbefales screening med koloskopi med biopsier fra alle tarmafsnit hos alle patienter med nydiagnosticeret PSC, uanset om der er symptomer tydende på tarmsygdом eller ej³⁸. Såfremt IBD påvises ved screeningen, skal denne behandles efter vanlige principper.

Opfølgende screening for IBD:

Findes normale forhold ved den primære screeningskoloskopi, er det uvist om patienten sidenhen vil udvikle IBD. Schaeffer et al. fandt ved opdeling af IBD-PSC patienter i to grupper; én gruppe hvor tarmsygdомen diagnosticeredes først, og én hvor leversygdомen var primær diagnose, at patienter som udviklede IBD efter diagnostik af leversygdомen, oftere havde IBD lokaliseret alene til højre kolonhalvdel⁴⁰. Der foreligger ikke data som kan fastslå tidspunkt for fornyet screening, men pragmatisk kunne foreslås ny koloskopi hvert 5 år, eller før ved ændringer i afføringsmønster.

Kirurgi og IBD:

IBD ved PSC behandles efter vanlige strategier, dette gælder også kirurgisk behandling. Dog kan betydende leversygdом udgøre en risikofaktor i forhold til kirurgi (se DSGH guideline om "*Vurdering af risiko ved non-hepatisk kirurgi hos patienter med leversygdом*" - <http://www.dsgh.dk/home/guidelines>). Ileoanal

pouchanlæggelse er associeret med øget hyppighed af pouchitis (10 % efter 1 år, 19 % efter 5 år) sammenlignet med IBD-patienter uden PSC (3 % efter 1 år og 10 % efter 5 år) ⁴¹

Kolorektal cancer:

Patienter med kolon-IBD har øget risiko for kolorektal cancer. Hos IBD patienter med PSC er risikoen yderligere øget med en faktor 5 ⁴², og canceren er hyppigere lokaliseret i højre kolonhalvdel. Hos IBD patienter med og uden PSC er risikoen for kolon cancer ganske beskeden de første 10 år⁴³, herefter stiger den nærmest lineært hos PSC patienter til ca. 40 % efter 30 års IBD sygdom⁴⁴. Risikoen for udvikling af kolorektal cancer består efter eventuel levertransplantation og er muligvis øget. En nylig metaanalyse ⁴⁵ konkluderede, at levertransplanterede efter PSC med over 10 års kolon IBD har en incidensrate af kolorektal cancer på 1,3 % per år.

Udvalgte studier om risiko for kolorektal malignitet ved PSC og samtidig kolon-IBD

Studie	Årstal	Antal patienter	Kolorektal cancerrisiko
Broomé et al. ⁴⁴	1995	58 med PSC	9 % efter 10 år, og 31 % efter 20 år
Soetniko et al. ⁴⁶	2002	564 patienter med IBD-PSC og 16.280 med colitis ulcerosa	OR 4,79; 95 % CI 3.58-6.41
Boonstra K et al. ⁴⁷	2013	Populationsbaseret, 590 PSC-patienter	10-fold øget risiko for kolorektal cancer
Navaneethan et al. ⁴⁸	2016	Historisk kohorte, 239 PSC-patienter	Kolorektal cancer hos 36,9 % af ptt. med colitis ulcerosa og hos 18 % af ptt. med Mb. Crohn
Trivedi PJ et al ⁴³	2020	Registerstudie 2588 ny-diagnosticerede PSC med IBD	Fulgt i op til 10 år efter diagnose 0,6% per pr. år

Overvågning:

Det anbefales derfor at koloskopere PSC-patienter med IBD årligt. (se DSGH guideline

"*Koloskopioovervågning af patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD)*"

http://www.dsg.dk/images/guidelines/pdfversion/ibdkrc_dsg_guideline.pdf) ⁴⁹⁻⁵¹. Tilsvarende anbefales

årlig koloskopi af levertransplanterede med tidligere PSC og IBD ^{52,53}. Der foreligger ingen evidens for disse anbefalinger.

Forebyggelse:

Der er ingen kendt forebyggelse. På baggrund af ret beskedne data blev det tidligere antaget, at behandling med UDCA i lav dosis beskyttede mod udvikling af kolorektal cancer ved PSC ⁵⁴. I en kontrolleret undersøgelse af højdosis UDCA (28-30 mg/kg) vs. placebo ¹⁵ var UDCA forbundet med en forøget risiko for kolorektal neoplasi med en hazard ratio på 4. UDCA kan derfor ikke anbefales på denne indikation.

Kliniske rekommandationer 4

- Grundet den hyppige forekomst af IBD ved PSC, anbefales fuld koloskopi med biopsier fra alle tarmafsnit hos alle patienter med nydiagnosticeret PSC. (EL - **2b**, RG – **B**)
- Ny koloskopi med henblik på IBD efter 5 år, før ved ændringer i afføringsmønster. (EL – **5**, GR – **D**)
- Patienter med PSC og kolon-IBD koloskoperes hvert år pga. risiko for kolorektal cancer. Der henvises til (DSGH guideline ” *Koloskopiovervågning af patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD)*” http://www.dsg.dk/images/guidelines/pdfversion/ibdkrc_dsg_guideline.pdf). (EL – **5**, GR – **D**)
- Patienter der er blevet levertransplanteret for PSC og har kolon-IBD koloskoperes hvert år pga. risiko for kolorektal cancer. (EL – **5**, GR – **D**)

PSC og non-kolon cancer

PSC indebærer øget risiko for kolangiocarcinom (CCA), hepatocellulært carcinom, galdeblærecancer og måske pancreascancer^{39,43}.

Kolangiocarcinom (CCA):

I forhold til baggrundsbefolkningen indebærer PSC > 100 gange forøgelse af risikoen for kolangiocarcinom^{55,56}. Op til 15 % af PSC-patienter udvikler CCA. Heraf diagnosticeres halvdelen det første år efter PSC-diagnosen^{55,56} 43. Efter første år angives en incidensrate på 0,5-1,5 % per år⁵⁷ og 0,6 %/ år i nyere register studie⁶. Risikoen tiltager med patient alder og er 2%/år hos >60-årige. CCA optræder næsten aldrig hos patienter < 20 år. Diagnostisk udgør CCA en særlig udfordring, fordi CCA i tidlige stadier klinisk og paraklinisk er svær at skelne fra PSC^{49,50}. Mistanken om CCA hos en PSC-patient øges ved dominant galdevejsstenose, aggressivt udviklende biokemi, nyopstået kløe eller dalende almentilstand, men mange vil først blive opdaget, når der er udbredt cancersygdom. Ingen undersøgelsesmetoder kan med sikkerhed påvise eller udelukke CCA hos patienten med PSC. CCA præsenterer sig i ductus choledocus hos 20 %, i leverhilus hos 65 % og diffust intrahepatisk hos 15 %⁵⁷.

Diagnosen ved mistanke om CCA:

I forbindelse med at PSC diagnosen stilles skal CCA diagnosen altid overvejes; MRCP udføres og ved dominant stenose eller andre forhold, der rejser CCA mistanke, udføres ERCP.

Spørgsmålet om patienten skal inkluderes i et overvågningsprogram for CCA med regelmæssige screenings undersøgelser er kontroversielt.

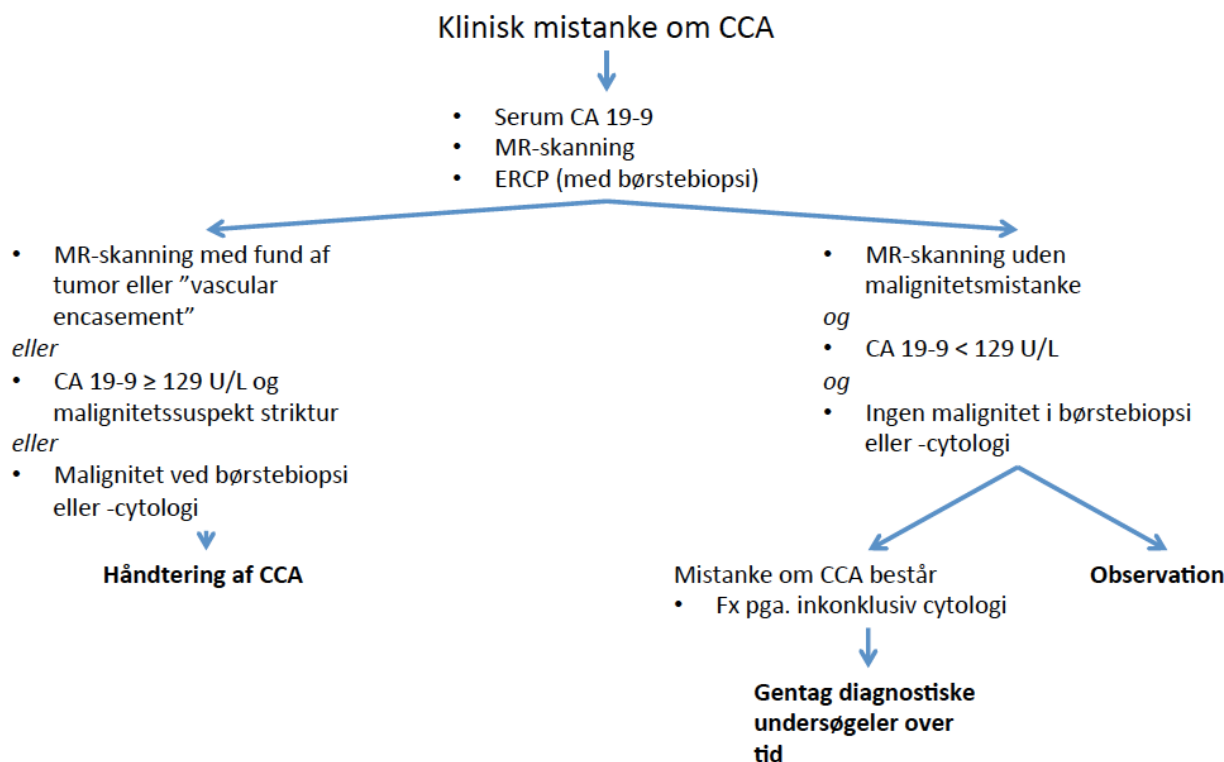
De relevante undersøgelsesmetoder: Ultralyd, CT, MR, MRCP, ERCP og FDG-PET, har alle vigtige begrænsninger, fordi de overser en betragtelig andel af CCA i PSC (ca. 30 %). Ingen har med sikkerhed dokumenteret værdi af regelmæssig screening af PSC-patienter for CCA. I Trivedis store registerundersøgelse⁴³ var cancerdødeligheden lavere blandt PSC patienter, der blev undersøgt med UL, CT eller MR mindst en gang om året; effekten forsvandt dog, hvis man så bort fra cancerdiagnoser stillet det første år. I en retrospektiv opgørelse fra Mayo Clinic var overlevelsen efter diagnose CCA tidspunktet bedre

hos patienter, som var i overvågningsprogram, men der er betydelig risiko for lead time bias⁵⁸. På baggrund af de samme data anbefaler British Society of Gastroenterology (BSG) at undlade overvågning, men undersøge ved mistanke om CCA²⁶, mens det tilsvarende amerikanske selskab, AGA, anbefaler årlig overvågning af PSC patienter over 20 år med CA 19-9 og MR af leveren⁵⁹. DSGH har valgt at lægge sig op ad BSG

Hos patienter med PSC og mistanke om CCA gælder følgende:

Hvis der ses en central proces i leveren med karakteristisk kontrastoplading og udvaskning, er sandsynligheden for CCA høj. CT vil stadig overse omkring 1/3 af centrale tumorer og flere af de diffuse perifere. For MR gælder noget tilsvarende, og UL er ringere. Jævnfør figuren anbefaler AASLD MR. MRCP kan påvise dominante stenoser, men ikke afgøre malignitet eller ej ved disse læsioner, der hyppigst er benigne. Ingen af metoderne er derfor acceptabelt sensitive. Cirka en tredjedel af de patienter, der opereres på mistanke om CCA, er uden malignitet⁴⁹.

ERCP kan give mistanke om CCA, men er alene ikke tilstrækkelig til at stille diagnosen CCA. Hvis der gøres børstecytologi, øges værdien. Påvises maligne celler heri er specificiteten for CCA høj, men desværre er



Figur: AASLDs anbefalede algoritme ved mistanke om CCA hos PSC-patient.

sensitiviteten kun 20-40 %. Den kan øges noget ved anvendelse af FISH teknik, men omkring 30 % af CCA vil blive overset, og denne metode er ikke alment anvendt i Danmark. Hvis der ved endoskopisk UL ses en

proces, som bioteres, er den diagnostiske værdi høj, men desværre er CCA i mange tilfælde ikke visualiserbar ^{49,50}.

Hos PSC-patienter, der mistænkes for CCA er CA 19-9 med højt cut-off (130 U/L) forbundet med en sensitivitet på 50-80 % og specificitet på 98 %. Der skal tages højde for, at kolangitis og ascites i sig selv øger CA 19-9. Ca. 7 % af alle personer kan ikke danne CA 19-9 ^{49,50}.

FDG-PET CT viser typisk et hot-spot ved CCA, men falsk negative er beskrevet, og kolangitis vil give falsk positive fund ^{49,50}. Konklusionen er, at der ved mistanke om CCA anvendes flere forskellige metoder og bioteres, så snart en proces er visualiseret. Da 50 % af CCA diagnosticeres det første år efter PSC-diagnosen, bør alle nydiagnosticerede have foretaget MR og CA 19-9. ERCP med børstebiopsi bør overvejes ved striktur ved MR eller CA 19-9 som er vedvarende høj (over 129 U/l) eller stigende.

Overvågning: Der iværksættes ikke systematisk overvågning for CCA hos patienter med PSC. Ingen af de ovennævnte undersøgelsesmetoder er blevet undersøgt som screeningsmetoder. Baseret på publicerede data forventes ingen af dem at være anvendelige.

Behandling af CCA: Patienten henvises til afdeling med behandlingsfunktion for CCA.

Galdeblærecancer:

PSC er forbundet med øget risiko for galdeblærecancer. I et retrospektivt studie af 286 patienter fulgt i op til 35 år udviklede 10 (5 %) galdeblærecancer ⁶⁰. I det store engelske registerstudie udviklede 0,2% per år galdeblære cancer ⁴³. På den baggrund anbefaler AASLD årlige UL skanninger ⁵⁰, men om det vil forbedre prognosen er ikke undersøgt. Polypper mindre end 0,8 cm er sjældent maligne og kun for polypper >0,8 cm anbefales kolecystektomi ⁶¹. Mindre polypper kontrolleres og galdeblæren fjernes, hvis de vokser.

Kliniske rekommandationer 5

- Når diagnosen PSC stilles bør der udføres MR og måles CA 19-9 med henblik på at opdage CCA. Ved ERCP skal der udføres børstecytologi ved mistanke. Sensitiviteten ved dette regime er ukendt, men næppe over 70 %. (EL – 5, GR – D)
- Klinisk mistanke om CCA ved PSC opstår ved tegn på dominant stenose, aggressivt tiltagende biokemi, nyopstået kløe eller dalende almentilstand. (EL – 5, GR – D)
- Årlig UL med henblik på screening for galdeblærepolypper anbefales og ved fund af polypper > 0,8 cm anbefales kolecystektomi. Mindre polypper kontrolleres; kolecystektomi, hvis de vokser.

Hepatocellulært carcinom (HCC)

I det store engelske register studie var risikoen for HCC ved PSC 0,3% per år, mens den var betydeligt lavere i en retrospektiv international multicenterundersøgelse³⁹. Pragmatisk set skal der gøres opmærksom herpå ved den årlige UL undersøgelse for galdeblære polyp.

Pancreas cancer

I den engelske registerundersøgelse, fandt man i PSC kohorten 0,6% pancreas cancer/ observations år⁴³, mens hyppigheden var meget lavere i den internationale undersøgelse (under 0.1%)³⁹. Dette kan begrunde klinisk opmærksomhed, men ikke systematisk overvågning.

PSC og levertransplantation

Levertransplantation er den eneste kurative behandlingsmulighed ved PSC. Nederst i dette afsnit er beskrevet, hvornår det er relevant at overveje, at patienten vurderes til transplantation. Sygdomsforløbet ved PSC varierer betydeligt, men omkring halvdelen med symptomatisk sygdom vil udvikle leversvigt indenfor 10-12 år. I et stort tysk multicenter studium (10 transplantationscentre), opgjorde man forløb efter transplantation af 335 patienter med PSC med follow-up tid på 98,8 måneder. Patienterne blev transplanteret median 8,8 år efter PSC diagnose⁶². Ti år tidligere rapporterede et enkelt stort, tysk transplantationscenter en median tid til død eller transplantation på 9,6 år fra diagnose⁶³, mens et nyere hollandsk, populationsbaseret studie fandt en transplantationsfri overlevelse på 21,3 år⁴⁷.

Der er, ligesom ved andre leversygdomme, indikation for transplantation ved cirrose med komplikationer (ascites, variceblødning eller hepatisk encefalopati), men herudover kan transplantation være relevant i situationer som er specifikke for PSC-sygdommen, nemlig ved intraktabel hudkløe og recidiverende kolangitis⁵⁰. I disse situationer kan indikationsstilling og tidspunkt for levertransplantation være udfordrende. Der foreligger aktuelt ikke gode scores til at forudsige forløb af PSC-sygdommen.

Levertransplantation for PSC med perihilært kolangiokarcinom tilbydes protokolleret enkelte steder i verden i højt specialiserede centre, men aktuelt ikke i Danmark. Patienter med påvist dysplasi i galdeveje bør uden forsinkelse vurderes på højtspecialiseret center.

Efter transplantation er 5-års overlevelsen 80 - 90 %⁶⁴, og 10-årsoverlevelsen 71-80 %^{62,65}.

Graftoverlevelsen er lidt ringere, med 5-års graftoverlevelse på omkring 70 %, og således får en mindre andel patienter behov for re-transplantation⁶². Aktivitet i IBD er en risikofaktor for nedsat graftoverlevelse og medfører risiko for trombose^{66,67}.

Recidivfrekvensen af PSC varierer betydeligt i forskellige studier og ses hos op imod 20 % af patienterne, heraf 10-12 % inden for 5 år efter transplantation⁶⁸. Cholongitas et al. rapporterer recidiv af PSC efter transplantation hos 13,5 % af 69 patienter. PSC-recidiv blev udelukkende påvist hos patienter med colitis ulcerosa⁶⁹. I overensstemmelse hermed rapporteres PSC recidiv hos 14 % af 679 patienter transplanteret for PSC, og forekomst af colitis ulcerosa efter transplantation samt ung alder var risikofaktorer for recidiv⁷⁰.

Blandt patienter med IBD før transplantation, vil omkring 60 % opleve opblussen trods postoperativ immunsuppression⁷¹. Tidligere kolektomi med pouchanlæggelse influerer ikke på prognosen efter levertransplantation og medfører ikke øget komplikationsrate⁷².

Hvornår overvejes levertransplantation?:

PSC er den absolut vanskeligste leversygdom hvad angår timing af transplantation. Ofte undervurderes sygdommens sværhedsgrad, og det anbefales at patienten drøftes med højtspecialiseret afdeling ved tvivl. Udover de generelle transplantationskriterier (cirrose med komplikationer) kan transplantation også være indiceret ved mindre fremskreden sygdom.

Ved enhver klinisk eller paraklinisk forværring af PSC-sygdommen er det relevant at overveje, om patienten nærmer sig transplantationstidspunkt. Ved svært, indlæggelseskrævende kolangitis tilfælde eller flere "små" kolangitis tilfælde med selv let bilirubinstigning, samt hvis patientens almentilstand forværres (tiltagende træthed, nedsat appetit, væggtab), anbefales at patienten henvises til vurdering mhp. transplantation. MELD og Child-Pugh scores underestimerer ofte sygdomssværhedsgrad ved PSC.

Da timing til transplantation ved PSC er særligt udfordrende, er dialog med højtspecialiseret enhed vigtig.

Kliniske rekommandationer 6

- Levertransplantation anbefales ved PSC med dekompenaseret cirrose, og ved recidiverende kolangitistilfælde. (EL - **1c**, GR – **A**). Ved intraktabel hudkløe bør patienten også vurderes med henblik på transplantation.
- IBD bør være velbehandlet forud for levertransplantation. (EL - **2b**, GR – **B**)

Referencer

1. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998; **33**(1): 99-103.
2. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; **382**(9904): 1587-99.
3. Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; **100**(5 Pt 1): 1319-23.
4. Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991; **11**(1): 31-9.
5. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2016; **151**(4): 660-9 e4.
6. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006; **43**(5): 1118-24.
7. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014; **146**(4): 970-9; quiz e15-6.
8. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol* 2020.

9. de Vries EMG, Farkkila M, Milkiewicz P, et al. Enhanced liver fibrosis test predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis, a multi-centre study. *Liver Int* 2017; **37**(10): 1554-61.
10. Vesterhus M, Hov JR, Holm A, et al. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2015; **62**(1): 188-97.
11. Moctezuma-Velazquez C, Saffiotti F, Tasayco-Huaman S, et al. Non-Invasive Prediction of High-Risk Varices in Patients with Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019; **114**(3): 446-52.
12. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002; **36**(3): 525-31.
13. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997; **336**(10): 691-5.
14. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005; **129**(5): 1464-72.
15. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**(9): 1638-45.
16. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; **50**(3): 808-14.
17. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; **50**(1): 291-308.
18. Di Padova C, Tritapepe R, Rovagnati P, Rossetti S. Double-blind placebo-controlled clinical trial of microporous cholestyramine in the treatment of intra- and extra-hepatic cholestasis: relationship between itching and serum bile acids. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1984; **6**(12): 773-6.
19. Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int* 2006; **26**(8): 943-8.
20. Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC, Vitale G, Bertolotti M, Van Buuren HR. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; **113**(4): 1264-9.
21. de Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2021; **160**(3): 734-43 e6.
22. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007; **45**(3): 666-74.
23. Pares A, Herrera M, Aviles J, Sanz M, Mas A. Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers. *J Hepatol* 2010; **53**(2): 307-12.
24. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011; **140**(1): 180-8.
25. Gotthardt DN, Rudolph G, Klötters-Plachky P, Kulaksiz H, Stiehl A. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointestinal endoscopy* 2010; **71**(3): 527-34.

26. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019; **68**(8): 1356-78.
27. Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2001; **96**(4): 1059-66.
28. Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No Superiority of Stents vs Balloon Dilatation for Dominant Strictures in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2018; **155**(3): 752-9 e5.
29. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; **49**(6): 588-608.
30. Ismail S, Kylänpää L, Mustonen H, et al. Risk factors for complications of ERCP in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2012; **44**(12): 1133-8.
31. von Seth E, Arnelo U, Enochsson L, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis increases the risk for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Liver International* 2014; **35**(1): 254-62.
32. Singh S, Talwalkar JA. Primary Sclerosing Cholangitis: Diagnosis, Prognosis, and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; **11**(8): 898-907.
33. Navaneethan U, Njei B, Zhu X, Kommaraju K, Parsi MA, Varadarajulu S. Safety of ERCP in patients with liver cirrhosis: a national database study. *Endosc Int Open* 2017; **5**(4): E303-E14.
34. Modha K. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis-perspectives from a therapeutic endoscopist. *WJH* 2015; **7**(5): 799.
35. Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, Vargo JJ, Parsi MA. Fluorescence in situ hybridization for diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy* 2014; **79**(6): 943-50 e3.
36. Bhat P, Aabakken L. Role of Endoscopy in Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Endosc* 2020.
37. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, et al. Primary sclerosing cholangitis: Natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; **10**(4): 430-6.
38. Loftus EV. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; **54**(1): 91-6.
39. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2017; **152**(8): 1975-84 e8.
40. Schaeffer DF, Win LL, Hafezi-Bakhtiari S, Cino M, Hirschfield GM, El-Zimaity H. The Phenotypic Expression of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis Differs in the Distribution of Colitis. *Digestive diseases and sciences* 2013; **58**(9): 2608-14.
41. Pavlides M, Cleland J, Rahman M, et al. Outcomes after ileal pouch anal anastomosis in patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014; **8**(7): 662-70.
42. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy* 2002; **56**(1): 48-54.

43. Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, et al. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. *Gastroenterology* 2020; **159**(3): 915-28.
44. Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; **22**(5): 1404-8.
45. Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Loftus EV, Jr., Talwalkar JA. Incidence of colorectal cancer after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2013; **19**(12): 1361-9.
46. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy* 2002; **56**(1): 48-54.
47. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013; **58**(6): 2045-55.
48. Navaneethan U, Venkatesh PG, Jegadeesan R, et al. Comparison of outcomes for patients with primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2016; **4**(1): 43-9.
49. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; **51**(2): 237-67.
50. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; **51**(2): 660-78.
51. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2011; **54**(5): 1842-52.
52. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016; **64**(2): 433-85.
53. Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2012; **18**(11): 1277-89.
54. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; **124**(4): 889-93.
55. Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; **36**(3): 321-7.
56. Khaderi SA, Sussman NL. Screening for malignancy in primary sclerosing cholangitis (PSC). *Current gastroenterology reports* 2015; **17**(4): 17.
57. Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van Steenberghe W. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Digestive diseases and sciences* 2007; **52**(11): 3123-35.
58. Ali AH, Tabibian JH, Nasser-Ghods N, et al. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2018; **67**(6): 2338-51.
59. Bowlus CL, Lim JK, Lindor KD. AGA Clinical Practice Update on Surveillance for Hepatobiliary Cancers in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; **17**(12): 2416-22.

60. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008; **48**(4): 598-605.
61. Eaton JE, Thackeray EW, Lindor KD. Likelihood of malignancy in gallbladder polyps and outcomes following cholecystectomy in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**(3): 431-9.
62. Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: A retrospective multicenter analysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2015; **22**(1): 42-52.
63. Tischendorf JJW, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Z Gastroenterol* 2005; **43**(05).
64. Brandsæter B, Friman S, Broomé U, et al. Outcome following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in the Nordic countries. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2003; **38**(11): 1176-83.
65. Fosby B, Melum E, Bjoro K, et al. Liver transplantation in the Nordic countries - An intention to treat and post-transplant analysis from The Nordic Liver Transplant Registry 1982-2013. *Scand J Gastroenterol* 2015; **50**(6): 797-808.
66. Ilyas JA, O'Mahony CA, Vierling JM. Liver transplantation in autoimmune liver diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2011; **25**(6): 765-82.
67. Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: A retrospective multicenter analysis. *Liver Transpl* 2016; **22**(1): 42-52.
68. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: A time course. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2008; **14**(2): 181-5.
69. Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2008; **14**(2): 138-43.
70. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2015; **63**(5): 1139-46.
71. Jørgensen KK, Lindström L, Cvancarova M, et al. Immunosuppression After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis Influences Activity of Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; **11**(5): 517-23.
72. Obusez EC, Lian L, Shao Z, et al. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on the surgical outcome of orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; **7**(3): 230-8.

Appendiks

Interessekonflikter

AK: Ingen med relation til PSC; øvrige: advisory board, investigator og foredrag (Norgine, Siemens); PNB: Ingen interessekonflikter; TH: Foredragshonorar fra AstraZeneca og Intercept; HY: Foredrag for og

kongresrejser Norgine. PI på studie med Gilead; PO: Foredrag og advisory board Norgine. Advisory board Intercept.

Mulige årsager til sekundær skleroserende kolangitis, fra Karlsen og Boberg. J Hep 2013; 59:571-582

Sekundær skleroserende kolangitis. Tilstandene herunder inkluderer både skleroserende kolangitis med kendte ætiologier og tilstande der kan præsentere sig med et billede, der ligner PSC på et kolangiogram. I henhold til nuværende internationale guidelines rubriceres IgG4-relaterede sygdomme under sekundær skleroserende kolangitis.

Infektion	Bakteriel/parasitær kolangitis Rekurrent pyogen kolangitis
Relateret til immundefekt (infektioner)	Medfødt immundefekt Erhvervet immundefekt (fx HIV) Kombinerede immundefekter Angioimmunoblastisk lymfadenopati
Mekanisk/toksisk	Cholelithiasis/choledocholithiasis Kirurgisk galdevejstraume Intraarteriel kemoterapi
Iskæmisk	Vaskulært traume Arteriel insufficiens efter levertransplantation Paroksyttisk nokturnal hæmoglobinuri
Pankreassygdom	Kronisk pankreatitis IgG4-relateret systemisk sygdom
Øvrige	Kolangiopati ved cystisk fibrose ABCB4 associeret kolangiopati Skleroserende kolangitis ved kritisk sygdom Hypereosinofilt syndrom Sarkoidose Graft-versus-host sygdom Amyloidose Systemisk mastocytose Carolis sygdom Kongenit leverfibrose Andre duktalplade abnormiteter Hodgkins lymfom Cholangitis glandularis proliferans Neoplastisk/metastatisk sygdom Langerhans celle histiocytose Afstødning af transplanteret lever