

Mikroskopisk colitis

Forfattere

Alexander Christensen, Anne-Marie Kanstrup Fiehn, Stine Hald, Laura Rindom Krogsgaard, Anders Bergh Lødrup, Lars Kristian Munck (tovholder), Signe Wildt.

Korrespondance

Lars K Munck, overlæge, dr.med., lektor

Medicinsk afdeling, Sjællands Universitetshospital Køge

lkmu@regionsjaelland.dk.

Status

Guideline godkendt første gang 8.12.2017

Revideret guideline 12.6.2023

Guideline skal revideres senest 12.6.2028

Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler udredning, behandling og opfølgning af patienter med mikroskopisk colitis (MC) inklusive lymfocytær (LC), kollagen colitis (KC) og inkomplet MC (MCi).

Quick guide

Definition
Aktiv MC defineres ved kronisk vandig diarre med ≥ 3 afføringer eller ≥ 1 vandig diarre (Bristol type 6-7) daglig som gennemsnit over 6-7 dage OG karakteristiske histologiske fund i colonbiopsier
Udredning
Patienter med kronisk diarre bør udredes for MC og diagnosen overvejes hos patienter med IBS-D
Den diagnostiske undersøgelse er ileokoloskopi med minimum to biopsier fra hhv. højre og venstre colonhalvdel
Hæmatoxylin-eosin farvning er sædvanligvis tilstrækkelig til at stille diagnosen MC
Specialfarvninger anvendes i tvivlstilfælde
Anden årsag til kronisk diarre (inklusive cøliaki) skal udelukkes og galdesyrediarre bør overvejes

Rådgivning ved diagnose
Der er ikke belæg for specifikke ernæringsråd
Tobaksophør tilrådes
Det er ikke sikker association mellem visse medikamenter og mikroskopisk colit. Medicingennemgang og eventuel seponering af lægemidler, hvor der tidsmæssigt er sammenfald mellem opstart og debut diarre tilrådes
Patienten informeres mundtligt og skriftligt om diagnose, behandling og opfølgning
Behandling
Patienter uden diarre skal ikke behandles
Behandlingsmålet er normalisering af afføringsantal og konsistens samt elimination af imperiøsitet, hvorved livskvaliteten normaliseres
Peroral budesonid 9 mg i 6-8 uger anbefales som behandling af MC. Behandlingsmålet opnås oftest indenfor 2 uger
Patienter med diarre uden påvirket livskvalitet og imperiøsitet kan forsøges behandlet med obstiperende medicin (Psyllium eller loperamid) eller observeres uden behandling
Patienter med recidiverende diarre efter initial respons på budesonid kan behandles intermitterende med budesonid. Ved konstant aktivitet kan kontinuerlig budesonid i lavest virksomme dosis anvendes
Ved manglende effekt af budesonid eller hyppige recidiver tilrådes udredning for galdesyrediarre
Immunsupprimerende behandling og behandling med biologiske lægemidler må anses som eksperimentel, men kan forsøges ved svær behandlingsrefraktær diarre
Kirurgisk behandling med anlæggelse af ileostomi reserveres patienter med svær invaliderende diarre uden effekt af medikamentel behandling
5-Aminosalicylsyre, bismuth subsalicylat og systemisk prednisolon har ingen plads i behandlingen af MC
Forløb og kontrol
Mange patienter vil opleve et forløb med kronisk recidiverende diarre
Rutinemæssig biokemisk og endoskopisk kontrol er ikke indiceret
Patienter kan afsluttes fra gastroenterologisk ambulant forløb til egen læge efter et år uden recidiv, eller når en langvarig behandlingsplan er lagt

Forkortelser

Anti-TNF: anti-tumor nekrose faktor; HE: Hæmatoxylin-eosin; IBS-D: Colon irritabile med diarre; KC: Kollagen colitis; KCi inkomplet kollagen colitis; LC Lymfocytær colitis; LCi: inkomplet lymfocytær colitis; MC: Mikroskopisk colitis. MCi: inkomplet mikroskopisk colitis. IEL: Intraepiteliale lymfocytter; EL: evidensniveau i henhold til Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence; RG: Grades of Recommendations (http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels); SeHCAT: ⁷⁵selenium-homotaurocholic acid test.

Litteratursøgning

For hvert delemne er søgt på Medline både med Mesh terms: ("microscopic colitis", "lymphocytic colitis" og "collagenous colitis") AND hhv. pathology; diagnosis; treatment; control; follow-up; prognosis; bile acid; coeliac disease; autoimmune disease; drug samt diarrhoea AND treatment. Desuden er søgt det samme som fritekst samt i seneste guidelines, konferenceabstracts og egne referencer. Søgningen afsluttet april 2023.

Definition

Denne guideline omfatter alle former for mikroskopisk colitis (MC), dvs. kollagen colitis (KC), lymfocytær colitis (LC) og inkomplet mikroskopisk colitis (MCi). Klinisk kan undergrupperne ikke adskilles (1-4).

MC er betegnelsen for en klinisk/histopatologisk sygdoms enhed karakteriseret ved kronisk vandig diarre, normal eller nærnormal colonmucosa ved endoskopi samt specifikke histologiske forandringer i biopsier fra colon (1,2,5). Betegnelsen inkomplet mikroskopisk colitis (MCi) benyttes ved patienter som har kliniske tegn på MC, men ikke fuldt ud opfylder de histologiske kriterier (5).

Klinisk aktiv sygdom defineres som ≥ 3 afføringer eller ≥ 1 vandig afføringer (Bristol type 6-7) dagligt som gennemsnit over 6-7 dage og korrelerer med nedsat livskvalitet (6). Remission defineres som < 3 afføringer og < 1 vandig afføring dagligt som gennemsnit over 6-7 dage (6).

Kliniske rekommandationer

- Aktiv mikroskopisk colitis defineres ved kronisk vandig diarre med ≥ 3 afføringer eller ≥ 1 vandig diarre (Bristol type 6-7) daglig som gennemsnit over 6-7 dage OG karakteristiske histologiske fund i colonbiopsier (EL 2a, RG A)

Incidens

MC kan påvises hos 10 – 20 % af patienter med kronisk vandig diarre (7) og hos op til 10% af patienter med colon irritabile med diarre (IBS-D) (8). Incidensen har været jævnt stigende i Danmark frem til 2013 (8,9) parallelt med en hyppigere bioptering ved koloskopi af patienter med diarre (10), men synes de senere år at være fladet ud (9,10) og er ca. 25/100.000/år. Prævalensen i Danmark er estimeret til knap 200 per 100.000 (9). MC er sjælden hos patienter under 40 år, og incidensen stiger med alderen, er hyppigst hos kvinder, og medianalder ved diagnose er ca. 63 år (1,10). Ætiologien er ukendt og de patofysiologiske mekanismer kendes ikke i detaljer (11).

Emneopdelt gennemgang

Problemstilling 1: Udredning

MC skal mistænkes hos patienter med kronisk vandig diarre, og mistanken øges med alder. Diarreen er oftest ledsaget af imperiøs afføringstrang og deraf følgende nedsat livskvalitet. Andre symptomer er defækation om natten eller tidlig morgen, inkontinens, væggtab, træthed og mavesmerter (1,2,4,12). En komplet ileokoloskopi med colonbiopsier er en nødvendig undersøgelse ved uforklaret kronisk diarre for at stille diagnosen og for at udelukke anden årsag til diarre (1,13,14). I en undersøgelse af 305 patienter, der fik foretaget koloskopi med henblik på udredning af kronisk vandig diarre, kunne der i biopsier påvises MC hos 16 % af de undersøgte (15) og en lidt lavere andel er rapporteret af Genta *et al.* i en undersøgelse fra 2015 (7). Hvis en nylig koloskopi er foretaget uden biopsier er sigmoideoskopi med biopsier tilstrækkelig (12,16-19). Der findes ingen biomarkører der kan adskille diarre forårsaget af MC fra andre former for diarre sygdomme, og fund af normal F-calprotectin udelukker ikke MC (1). I tilfælde med atypiske symptomer og såfremt patienterne ikke responderer på behandling skal diagnosen revurderes. Almentilstanden er sædvanligvis kun let påvirket. En del patienter oplever et forbigående væggtab, men et større væggtab og vedvarende mavesmerter skal give anledning til at overveje anden årsag til symptomerne.

De kliniske symptomer ved MC kan mistolkes som diarre domineret IBS-D, idet en betydelig del af patienterne med MC samtidig opfylder kriterierne for IBS-D (1,8). Op til 10% af patienter der opfylder kriterierne for IBS-D har ved koloskopi med biopsier forandringer forenelige med MC (8,20,21-23). MC skal derfor overvejes ved debut af IBS-D efter 40-års alderen.

Populationsundersøgelser har vist en øget forekomst af autoimmune sygdomme, inklusiv kronisk inflammatoriske tarmsygdomme hos patienter med MC (24-26). Cohortestudier og nationale

databasestudier indikerer at patienter med MC har en ca. 10 gange øget forekomst af cøliaki og vice versa (1,24-27), hvilket formentlig skyldes screeningsbias, idet større cohortestudier har vist en incidens på ca 2% (1,12). Cøliakiscreening bør foretages hos alle patienter med MC.

Det er ikke muligt at skelne mellem MC og galdesyrediarre ud fra symptomerne, og de to tilstande co-eksisterer (12,28,29). I en retrospektivt beskrevet kohorte på 539 patienter med MC var galdesyretentionen målt ved SeHCAT nedsat hos 69% af 181 undersøgte (12). Ung *et al* fandt at 43% af 28 patienter med KC havde galdesyrediarre defineret som SeHCAT <10% (28), og et spansk studie viste ligeledes at 43% af 51 patienter med MC havde galdesyrediarre defineret som SeHCAT <11% (29). Camilleris gruppe fandt med en valideret diagnostisk metode et øget galdesyretab i afføringen hos 52% af 66 patienter med MC uden forskel mellem LC og KC (30). Galdesyrediarre bør derfor overvejes ved kronisk aktiv og recidiverende aktiv MC (1,2).

Kliniske rekommandationer

- Patienter med kronisk vandig diarre bør udredes for MC, og diagnosen overvejes hos patienter med IBS-D (EL 2b, RG B)
- Anden årsag til kronisk diarre inkl. coeliaki skal udelukkes og galdesyrediarre bør overvejes (EL 2b, RG B).

Problemstilling 2: Endoskopi og bioptering

Ved koloskopi fremtræder slimhinden sædvanligvis normal, og biopsier fra makroskopisk normal colonmucosa er derfor standard ved udredning for kronisk diarre. Uspecifikke forandringer med erythem og ødem kan ses hos op til en tredjedel af patienterne med MC (31), og forekomst af tværgående brister i colonmucosa (*Mucosal tears*) er patognomisk for KC. De histologiske forandringer ved MC kan være mere eller mindre udtalte, men 95-98% af patienterne har forandringer i både højre og venstre colonhalvdel (12,16-18,32). To nyligt publicerede studier viser at to biopsier fra hhv. højre og venstre colon er tilstrækkeligt til at stille diagnosen (17,19). De histologiske forandringer i biopsier fra rectum er ofte utilstrækkelige eller manglende (5,33), hvorfor biopsier fra rectum taget som led i udredning for MC ikke anbefales.

Kliniske rekommandationer

- Den diagnostiske undersøgelse er ileokoloskopi med biopsitagning, minimum to biopsier fra hhv. højre og venstre colonhalvdel (EL 2b, RG B)

Problemstilling 3: Histologiske kriterier

De histologiske forandringer i colonbiopsier er et afgørende element i diagnosen MC, men diagnosen kan kun stilles såfremt patienten har diarre. De kliniske oplysninger er derfor væsentlige for patologen. De histologiske kriterier er fastlagt i europæiske guidelines (1,5,34). Det væsentligste fund ved LC er intraepitelial lymfocytose med >20 intraepiteliale lymfocytter (IEL) per 100 overfladeepitelceller. Det obligate diagnostiske fund ved KC er et fortykket subepitelialt 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 lymfoplasmocytær inflammation i lamina propria samt vekslende grader af destruktion af overfladeepitelet med affladning og afløsning, sidstnævnte mest udtalt ved KC. Mindre hyppigt ses et øget antal eosinofile granulocytter og evt. få neutrofile granulocytter. Fokale forandringer med let kryptitis kan ses, hvorimod mere udtalt krypt distorsion ikke ses ved MC. Ved MCi påvises histologiske forandringer med et øget antal intraepiteliale lymfocytter >10 og <20 IELs og/eller et fortykket kollagen bånd >5 og <10 µm.

Hæmatoxylin-eosin (HE) farvning er sædvanligvis 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. Såfremt diagnosen LCi stilles på baggrund af HE farvning anbefales det at supplere med CD3, da denne farvning fremhæver lymfocytterne. Hos en stor del af patienterne vil diagnosen ændres fra LCi til LC på baggrund af CD3 farvning. De diagnostiske kriterier er imidlertid ikke valideret for specialfarvninger, det normale antal CD3 positive IEL er ikke fastlagt, og CD3 farvning indebærer således en risiko for overdiagnosticering (35,36,37). Det er derfor vigtigt altid at sammenholde histologi med det kliniske billede. Flere studier har vist god inter- og intraobservatør overensstemmelse ved diagnosticering af MC overfor inflammatorisk tarmsygdom og reaktive forandringer (38,39). Det er imidlertid ikke usædvanligt at se overlappende former med træk af både KC og LC i biopsier fra samme patient (12,40). Der er ingen sammenhæng mellem sygdomsaktivitet, prognose og graden af histologiske forandringer (41,42).

Kliniske rekommandationer

- Hæmatoxylin-eosin farvning er sædvanligvis tilstrækkelig til at stille diagnosen MC. Specialfarvninger anvendes i tvivlstilfælde (EL 3, RG B)

Problemstilling 4: Risikofaktorer

Risikoen for MC er større for kvinder end mænd (1) og stiger med alderen (1). 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 (43). Et stort prospektivt studie har vist en association mellem øget alkoholindtag og øget risiko for MC hos amerikanske sygeplejersker (44). Tobaksrygning er en kendt risikofaktor for MC (45). Effekten af tobaksophør er ikke undersøgt men bør anbefales, da rygning er forbundet med både mindre sandsynlighed for klinisk remission og større risiko for relaps (46). En række undersøgelser har påvist en association mellem forskellige lægemidler (NSAID, statiner, protonpumpeinhibitorer, selektive serotonin re-uptake inhibitorer) og såvel KC som LC (11,47), men undersøgelserne er forbundet med bias og den kausale sammenhæng fortsat uafklaret. Et case-control studie af patienter henvist til koloskopi for kronisk diarre kunne ikke genfinde den tidligere påviste association (48). Et nationalt cohortestudie med over 3 million svenskere over 60 år genfandt en øget risiko for MC i forbindelse med recept på de tidligere inkriminerede lægemidler hos patienter med MC, men de samme associationer fandtes hos de der fik foretaget en koloskopi med normale biopsier, hvilket indikerer at de tidligere beskrevne associationer er resultatet af bias (49). Desuagtet anbefales at man som kliniker gennemgår patientens medicinliste for tidsmæssig sammenfald mellem opstart ny medicin med diarre bivirkning og debut af diarre.

Kliniske rekommandationer

- Det er ikke sikker association mellem visse medikamenter og mikroskopisk colit.
Mediciggennemgang og eventuel seponering af lægemidler, hvor der tidsmæssigt er sammenfald mellem opstart og debut diarre tilrådes fortsat (EL 2c, RG B)
- Der er ikke belæg for specifikke ernæringsråd (EL 3b, RG B)
- Tobaksophør tilrådes (EL 4, RG B)

Problemstilling 5: Behandling

Behandlingsmål

Hovedsymptomet ved MC er kronisk vandig diarre. Den imperiøse afføringstrang medfører ofte en betydelig social begrænsning. Behandlingsstrategien er den samme for KC, LC og MCi, og behandlingsmålet er normalisering af afføringsantal og konsistens samt elimination af imperiøsitet, hvorved livskvaliteten normaliseres (6,50,51). De kliniske kriterier for aktivitet hhv. remission bygger på studier, der viser at livskvaliteten er relateret til afføringsændringerne (50), og enslydende kriterier er anvendt i de

fleste randomiserede forsøg (1) og kohortestudier (52). Der er udarbejdet mere eller mindre komplekse sygdomsaktivitets indekser med inklusion af yderligere parametre ud over afføringsgener (53,54), men disse har ikke fundet anvendelse i den daglige klinik.

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 diagnosticeres flere tilfælde, der tidligere ville være selvlimiterende. I daglig praksis vil beslutningen om behandling være individuel, baseret på lægens samlede vurdering og patientens ønsker. Der foreligger ingen evidens for at behandle patienter som er blevet symptomfrie eller patienter uden diarre, der tilfældigt har fået påvist de histologiske forandringer.

Kliniske rekommandationer

- Patienter uden diarre skal ikke behandles (EL 4, RG C)
- Behandlingsmålet er normalisering af afføringsantal og konsistens samt elimination af imperiøsitet, hvorved livskvaliteten normaliseres (EL 1a, RG A).

Budesonid

Oral budesonid med frigørelse i terminale ileum er den eneste behandling af MC (1) og MCi (55), hvis effekt er dokumenteret i placebo kontrollerede studier. En metaanalyse af de randomiserede forsøg hos patienter med KC (56,57,58,59) viser at behandling med budesonid 9 mg dagligt gennem 6 – 8 uger inducerer klinisk effekt hos 81% af 77 patienter mod 36% (30/84) med placebo (relativ risiko: 2,98, 95% CI: 1,14–7,75) (1). Lignende resultater er fundet ved LC i en samlet analyse af tre placebo-kontrollerede studier (60,61,62), hvor 84% af 51 patienter opnåede klinisk remission efter behandling med budesonid og 43% af 44 patienter med placebo (relativ risiko: 1,89, 95% CI: 1,3–2,7) (1). Behandling med budesonid til patienter med MCi er undersøgt i et enkelt randomiseret placebokontrolleret studie (55). Her fandt man en tendens til, at budesonid 9 mg/dag i 8 uger inducerede remission hos henholdsvis 71% af 21 patienter mod 44% af 23 placebo-behandlede ($p = 0,057$). Livskvaliteten forbedres også hos personer med KC (1,51), LC (1,60) og MCi (55) efter hhv. 6, 6 og 8 ugers behandling med budesonid i forhold til placebo.

Histologisk respons efter budesonid behandling ved KC blev opnået hos 78% af 77 patienter efter budesonid og 32% af 87 efter placebo (1), mens histologisk remission for LC blev nået hos hhv. 78% og 39% (1).

I de randomiserede forsøg fik omkring 80% af patienterne med KC recidiv af symptomer efter endt behandling (58), og genoptagelse af budesonid-behandling kan derfor være indiceret hos mange.

Vedligeholdelsesbehandling med budesonid er undersøgt for KC i tre studier (63,64,65). En samlet

analyse af disse studier viser, at 68% af 84, der fik budesonid (hhv. 6 mg/dag, 6 mg/dag og 4,5 mg/dag), vedblev at være i remission efter 24 ugers behandling, mens det var tilfældet for 20% af 88 i placebogruppen (relativ risiko: 3,30, 95% CI: 2,13-5,09) (1). Der foreligger ingen kliniske studier med langtidsbehandling af LC eller MCi. De høje recidivrater i disse tidlige studier kunne afspejle selekterede populationer af patienter med kronisk sygdom. I et retrospektivt kohorte studie fra 2022 af 450 patienter med median follow-up på 5,6 år studie havde 63% recidiv, og af disse fik 28% ny induktionsbehandling og 58% vedligeholdelsesbehandling (66). I et prospektivt kohortestudie af 381 patienter med MC forblev 40% i remission i det første år efter initial behandling med budesonid og ved et års opfølgningen fik 26% budesonid enten som ny induktion eller vedligeholdelsesbehandling (52).

Budesonid må anses for at være førstevalgsbehandling af MC. Behandling er effektiv hos 80-90 % af patienterne, og remission opnås hos 60-80% af de behandlede indenfor 2 uger (56,58,59,60,62). Hvis behandlingen medfører forstoppelse kan dosis og/eller behandlingsvarighed reduceres. Ved behandlingssvigt skal anden årsag til diarre overvejes. Arbejdsgruppen anbefaler at patienter med recidiv af diarre efter initial respons på budesonid kan genoptage behandlingen intermitterende, eller ved gentagne recidiver som langtidsbehandling med laveste dosis der kan holde sygdommen i ro. Sædvanligvis vælges vedligeholdelsesbehandling med 3 mg budesonid daglig, eventuelt 3 mg hver 2. dag, hvilket vil holde de fleste patienter fri for diarre. Alvorlige bivirkninger til budesonid er sjældne, og samlede bivirkningsdata fra de kliniske studier finder ingen statistisk signifikante forskelle mellem bivirkningsraten for budesonid og placebo (1). Der er ikke fundet en øget forekomst af hverken osteoporose eller osteoporotiske frakturer hos personer med MC behandlet med budesonid (67,68,69,70,71). Desuagtet tilrådes patienterne med langvarig eller kronisk recidiverende aktivitet tilskud af Kalk og D-vitamin. DEXA-scanning bør udføres hos pt med øget risiko for osteoporose efter nationale retningslinjer (72).

Kliniske rekommandationer

- Peroral budesonid 9 mg i 6-8 uger anbefales som behandling af MC. Behandlingsmålet opnås oftest indenfor 2 uger (EL 1a, RG A)
- Patienter med recidiverende diarre efter initial respons på budesonid kan behandles intermitterende med budesonid. Ved konstant aktivitet kan kontinuerlig budesonid i lavest virksomme dosis anvendes (EL 2b, RG B)

Problemstilling 6: Hvilke alternative behandlingsmuligheder findes der?

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

Obstipantia

Virkningen af obstipantia til behandling af MC er ikke undersøgt i placebo-kontrollerede studier, men er anbefalet til behandling af milde tilfælde (1). Milde tilfælde er diarre uden påvirket livskvalitet eller imperiøsitet. Psyllium (HUSK) er almindeligt anvendt ved kronisk diarre (73,74,75 og 40% af 141 patienter med MC eller MCi angav subjektiv respons (12). Der foreligger flere retrospektive case-serier der beskriver effekten af loperamid hos patienter med MC (12,77,78,79). En svensk opgørelse beskrev respons på loperamid hos 71 % af 69 patienter med KC (76), og en dansk opgørelse viste respons hos 60% af 77 patienter med MC eller MCi (12). I en amerikansk retrospektiv opgørelse af 74 patienter med LC blev rapporteret en komplet respons på 14 % og en partiel respons på 59 % (77). Omend dokumentationen er sparsom har randomiserede forsøg vist effekt af loperamid ved kronisk diarre (80,81,82,83). Loperamid kan anvendes som symptomdæmpende medicin ved MC hvor symptomer er milde og kan ligeledes forsøges hvis langvarig budesonidbehandling ikke kan tolereres eller findes kontraindiceret.

Kliniske rekommandationer

- Patienter med milde symptomer kan forsøges behandlet med obstiperende medicin (Psyllium eller loperamid) eller observeres uden behandling (EL 4, RG C).

Galdesyresequestranter

Galdesyrediarre er hyppigt forekommende hos patienter med MC, men det er uklart om tilstandene er associerede eller blot forekommer samtidig (12,28,29,30,84). Bjørnbak *et al.* rapporterede effekt af colestyramin hos 74% af 51 med SeHCAT $\leq 10\%$ og hos 40% af 116 med normal eller ikke foretaget SeHCAT (12). Ung *et al* fandt i et open label studie effekt af colestyramin hos 11/12 med samtidig nedsat retention ved SeHCAT retention $< 10\%$ mod 10/15 med normal retention (28). Calabrese randomiserede 64 patienter med MC til behandling med mesalazin \pm colestyramin og fandt at tiden til remission i gruppen behandlet med colestyramin var 5-7 dage versus 11-12 dage hos dem der kun fik mesalazin (85) Northcutt *et al* rapporterede effekt af galdesyrebinder hos 76% af 21 patienter med MC uden tidligere behandling med budesonid, og at budesonid kunne stoppes hos 20% hhv. reduceres hos 50% af 46 patienter der var budesonid dependente (86). Således tyder data på at galdesyresequestranter kan have en effekt på diarre ved MC uanset dokumenteret galdesyrediarre, og behandlingsforsøg med galdesyresequestrant kunne være genstand for fremtidig forskning. Muligheden af galdesyrediarre hos patienter med MC skal derfor altid overvejes (1,2), og behandling med galdesyresequestranter tilbydes ved MC og dokumenteret galdesyrediarre.

Kliniske rekommandationer

- Ved manglende effekt af budesonid eller hyppige recidiver tilrådes udredning for galdehydieriarre (EL 4, RG C)

Antibiotika / probiotika / fækal mikrobiel transplantation

Eventuel effekt af ændring af den intestinale mikroflora ved MC er uafklaret og afventer yderligere studier. Der er tidligere rapporteret retrospektive data med effekt af antibiotika (76), men der foreligger ikke kontrollerede studier der dokumenterer brug af antibiotika ved behandling af MC. En dansk randomiseret undersøgelse af Wildt *et al* viste ingen effekt af 12 ugers behandling med *Lactobacillus acidophilus* og *Bifidobacterium animalis* (87). Madisch *et al* inkluderede 31 patienter med KC i en randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse af planteekstrakt med antiinflammatorisk effekt: *Boswellia Serrata*. De fandt i intention to treat analysen ingen signifikant klinisk forskel fra placebo, ingen ændring af de histologiske forandringer og ingen effekt på livskvalitet (88). Fækal mikrobiel transplantation ved MC er i litteraturen beskrevet hos ganske få pt og med varierende behandlingseffekt (89,90).

Aminosalicylater

Aminosalicylater er uden effekt hos patienter med MC (1,2,76). I en randomiseret undersøgelse blev der ved behandling af 23 patienter med KC og 41 med LC påvist effekt af et halvt år behandling med mesalazin 2,4 g dgl. alene eller i kombination med cholestyramin 4 g dagligt, men der var ikke i denne undersøgelse inkluderet en placebogruppe (85). 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, idet klinisk remission blev opnået i henholdsvis 80 %, 44 %, 38 % i behandlingsgrupperne (59). I en lignende randomiseret undersøgelse af patienter med aktiv LC kunne der ligeledes ikke påvises signifikant effekt af eller forskel mellem mesalazin og placebo; der blev vist klinisk remission hos henholdsvis 79%, 63 % og 42 % efter 8 ugers behandling (62). I disse undersøgelser var effekten af mesalazin ikke bedre end placebo.

Bismuth subsalicylat

Fine *et al* har vist effekt af bismuth subsalicylat i en mindre randomiseret undersøgelse på 13 patienter (91). På baggrund af det lille antal patienter inkluderet og risikoen for toksicitet har præparatet ingen plads i behandlingen af MC.

Prednisolon

Prednisolon behandling er undersøgt i retrospektive studier (1) og i en mindre randomiseret placebokontrolleret undersøgelse (92). Efter 14 dages behandling kunne der ikke påvises signifikant forskel idet 2 af 9 på prednisolon og 0 af 3 på placebo var i remission. Typiske steroidrelaterede bivirkninger var hyppige. Prednisolon anbefales ikke til behandling af patienter med MC.

Kliniske rekommandationer

- 5-Aminosalicylsyre, bismuth subsalicylat og systemisk prednisolon har ingen plads i behandlingen af MC (EL 2b, RG B).

Immunmodulatorer

Der foreligger ingen randomiserede studier af effekten af immunmodulatorer. I et åbent forsøg med methotrexat kunne der ikke påvises effekt på symptomer eller livskvalitet (93). Effekten af thiopuriner som remissionsbevarende behandling er undersøgt i retrospektive opgørelser med hhv. 46 og 49 patienter, hvor der var effekt hos 41-43% (94,95). Behandlingen var dog forbundet med mange bivirkninger, der medførte behandlingsophør hos 35% - 67%. Azathioprin kan ikke anbefales som standard behandling, men kan forsøges ved persisterende diarre og budesonidintolerans eller budesoniddependens.

Kliniske rekommandationer

- Azathioprin kan ikke anbefales som standard behandling, men kan forsøges ved persisterende diarre og budesonidintolerans eller budesoniddependens (EL 4, RG C).

Biologisk behandling

Effekten af TNF-hæmmere og vedolizumab ved behandlingsrefraktær MC er beskrevet i små case series (96,97,98,99,100) og samlet i et systematisk review (101). Behandling med biologisk terapi må anses for eksperimentel, men kan forsøges ved invaliderende behandlingsrefraktær diarre eller hos patienter hvor langvarig behandling med budesonid i høje doser er u hensigtsmæssig.

Kliniske rekommandationer

- Immunsupprimerende behandling og behandling med biologiske lægemidler må anses som eksperimentel, men kan forsøges ved svær behandlingsrefraktær diarre (EL 4, RG C)

Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling med anlæggelse af ileostomi bør reserveres til patienter med invaliderende symptomer

der er behandlingsresistente overfor medicinsk behandling (102).

Kliniske rekommandationer

- Kirurgisk behandling med anlæggelse af ileostomi reserveres patienter med svær invaliderende diarre uden effekt af medikamentel behandling (EL 4, RG C)

Problemstilling 7: Forløb og prognose

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. Et svensk populationsstudie har vist en større risiko for at patienter med en histologisk MC diagnose udvikler en kronisk inflammatorisk tarmsygdom (103). Risikoen for død er i to populationsstudier vist at være øget sammenlignet med baggrundsbefolkningen (104,105), men i begge studier var overdødeligheden associeret til komorbiditeter og livsstilsfaktorer inklusive rygning og ikke til MC i sig selv. Cancerdødeligheden var ikke øget, og dødeligheden af kolorektal cancer var mindre end i baggrundsbefolkningen (103,104,105,106,107). Der er således ingen indikation for rutinemæssig endoskopisk opfølgning.

Uden behandling vil mange patienter opleve et forløb med kronisk recidiverende diarre (52). En multicenter europæisk prospektiv opfølgning af 381 incidente tilfælde af MC viste efter et år at 49% havde en kronisk aktiv eller kronisk recidiverende sygdom ledsaget af mere udtalte gener og nedsat livskvalitet, 40% oplevede vedvarende remission efter initial budesonidbehandling og 11% havde et forløb uden aktivitet efter den diagnostiske koloskopi (52). Resultaterne af 5 årsopfølgning afventes. I et studie med langtidsopfølgning af patienter behandlet for KC blev det vist at diarreproblemet svandt hos omkring halvdelen og omkring 30 % stadig havde symptomer 10 år efter diagnosen (106).

Kliniske rekommandationer

- Patienten informeres mundtligt og skriftligt om diagnose, behandling og opfølgning (EL5, RG D)
- Mange patienter vil opleve et forløb med kronisk recidiverende diarre (EL 1, RG A)
- Rutinemæssig biokemisk eller endoskopisk kontrol er ikke indiceret (EL 3, RG B)

Problemstilling 8: Kontrol og opfølgning

Klinisk opfølgning skal sikre at patienten responderer på behandlingen og kan reagere adækvat ved eventuelt recidiv, hvorfor opfølgende kontrol anbefales. Som følge af den betydelige risiko for recidiv indenfor det første år efter diagnose foreslår arbejdsgruppen, at afslutning fra gastroenterologisk ambulant

forløb til egen læge først sker efter et år uden recidiv, eller når en langvarig behandlingsplan er lagt.

Colitis Crohn foreningen har udarbejdet en pjece om MC.

Kliniske rekommandationer

- Patienter kan afsluttes fra gastroenterologisk ambulans forløb til egen læge efter et år uden recidiv, eller når en langvarig behandlingsplan er lagt (EL 5, RG D).

Interessekonflikter

Alexander Sidelmann Christensen er minoritetsaktionær i Pharmacosmos A/S.

Øvrige forfattere angiver ingen interessekonflikter.

Referencer

1. Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, *et al.* European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J* 2021;9:13-37.
2. Burke KE, D'Amato M, Ng SC *et al.* Microscopic colitis. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:39.
3. Rasmussen MA, Munck LK. Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis twosubtypes of the same disease - microscopic colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:79-90.
4. Mellander MR, Ekbohm A, Hultcrantz , *et al.* Microscopic colitis: a descriptive clinical cohort study of 795 patients with collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:556-62.
5. Langner C, Aust D, Ensari A *et al.* Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology* 2015;66:613-26.
6. Hjortswang H, Tysk C, Bohr J *et al.* Defining clinical criteria for clinicalremission and disease activity in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1875- 81
7. Genta RM, Sonnenberg A. The yield of colonic biopsy in the evaluation of chronic unexplained diarrhea.*Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:963-7.
8. Guagnozzi D, Arias A, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:851-862.
9. Weimers P, Ankersen DV, Lophaven S *et al.* Incidence and Prevalence of Microscopic Colitis Between 2001 and 2016: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2020;14:1717-1723.

10. Davidson S, Sjöberg K, Engel PJH *et al.* Microscopic colitis in Denmark and Sweden: incidence, putative risk factors, histological assessment and endoscopic activity. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:818-824.
11. Zabana Y, Tontini G, Hultgren-Hörnquist E *et al.* Pathogenesis of Microscopic Colitis: A Systematic Review. *J Crohns Colitis* 2022 28;16:143-161.
12. Bjornbak C, Engel PJ, Nielsen PL *et al.* Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1225-34.
13. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:182-193.
14. Savarino E, Zingone F, Barberio B *et al.* Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United Eur Gastroenterol J* 2022;10:556-584.
15. Tontini GE, Pastorelli L, Spina L *et al.* Microscopic colitis and colorectalneoplastic lesion rate in chronic nonbloody diarrhea: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:882-91.
16. Kane JS, Rotimi O, Ford AC. Macroscopic findings, incidence and characteristics of microscopic colitis in a large cohort of patients from the United Kingdom. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:988–94.
17. Virine B, Chande N, Driman DK. Biopsies From Ascending and Descending Colon Are Sufficient for Diagnosis of Microscopic Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2003–9.
18. Fiehn AMK, Miehlke S, Aust D *et al.* Distribution of histopathological features along the colon in microscopic colitis. *Int J Colorectal Dis* 2021;36:151-159.
19. Fiehn AMK, Engel PJH, Lanzarotto F *et al.* Topographical distribution of microscopic colitis and the importance of orientation of paraffin-embedded biopsies. *Hum Pathol* 2020;103:63-71.
20. Aziz I, Simrén M. The overlap between irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:139-148.
21. Hilpüsch F, Johnsen PH, Goll R K *et al.* Microscopic colitis: a missed diagnosis among patients with moderate to severe irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:173-177.
22. Asghar Z, Thoufeeq M, Kurien M *et al.* Diagnostic Yield of Colonoscopy in Patients With Symptoms Compatible With Rome IV Functional Bowel Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:334-341.
23. Stoicescu A, Becheanu G, Dumbrava M *et al.* Microscopic colitis - a missed diagnosis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Maedica* 2012;7:3-9.
24. Wildt S, Munck LK, Winther-Jensen M *et al.* Autoimmune diseases in microscopic colitis: A Danish nationwide case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1454-1462.
25. Nimri FM, Muhanna A, Almomani Z *et al.* The association between microscopic colitis and celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2022;35:281-289
26. Khalili H, Burke KE, Roelstraete R *et al.* Microscopic Colitis and Risk of Inflammatory Bowel Disease in a Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology* 2020;158:1574-1583.
27. Bergman D , Khalili H, Lebowhl B *et al.* Celiac disease and risk of microscopic colitis: A nationwide population-based matched cohort study. *United Eur Gastroenterol J* 2023;1-13; DOI: 10.002/ueg2.12374
28. Ung KA, Gillberg R, Kilander A *et al.* Role of bile acids and bile acid binding agents inpatients with collagenous

- colitis. *Gut* 2000;46:170-5.
29. Fernandez-Bañares F, Esteve M, Salas A *et al.* Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Dig Dis Sci* 2001;46:2231-8.
 30. Vijayvargiya P, Izundegui DG, Calderon G *et al.* Increased Fecal Bile Acid Excretion in a Significant Subset of Patients with Other Inflammatory Diarrheal Diseases. *Dig Dis Sci* 2022;67:2413-2419.
 31. Koulaouzidis A, Saeed AA. Distinct colonoscopy findings of microscopic colitis: not so microscopic afterall? *World J Gastroenterol* 2011;17:4157-65.
 32. Rasmussen J, Engel PJH, Wildt S *et al.* The temporal evolution of histological abnormalities in microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2016;10: 262-8.
 33. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP *et al.* Sequential histologic evaluations in collagenous colitis. Correlations with disease behavior and sampling strategy. *Dig Dis Sci* 1992;37:1903-9.
 34. Magro F, Langner C, Driessen A *et al.* European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:827-51.
 35. Fiehn A-MK, Clausen LN, Engel U *et al.* Is revision of cut-off values needed when using CD3 immunohistochemical staining in histopathological diagnosis of lymphocytic colitis? *Hum Pathol* 2019;84:115-123.
 36. Fiehn AMK, Engel U, Holck S *et al.* CD3 immunohistochemical staining in diagnosis of lymphocytic colitis. *Hum Pathol* 2016;48:25–31.
 37. Engel PJH, Fiehn AK, Munck LK *et al.* The subtypes of microscopic colitis - past, present and future - viewed from a pathologist's perspective. *Ann Transl Med.* 2018; 6:69.
 38. Limsui D, Pardi DS, Smyrk TC *et al.* Observer variability in the histologic diagnosis of microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:35-8.
 39. Fiehn AM, Bjornbak C, Warnecke M *et al.* Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Hum Pathol* 2013;44:2461-6.
 40. Engel PJH, Fiehn AMK, Goudkade D *et al.* Quantifying intraepithelial lymphocytes and subepithelial collagen band in microscopic colitis, extracting insights into the interrelationship of lymphocytic and collagenous colitis. *Ann Diagn Pathol* 2021;52:151741.
 41. Olsen LM, Engel PJH, Goudkade D *et al.* Histological disease activity in patients with microscopic colitis is not related to clinical disease activity or long-term prognosis. *Pharmacol Ther* 2021;54:43-52.
 42. Sandler RS, Hansen JJ, Peery AF *et al.* Intraepithelial and Lamina Propria Lymphocytes Do Not Correlate With Symptoms or Exposures in Microscopic Colitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2022;13:e00467. doi: 10.14309/ctg.000000000000467.
 43. Larsson JK, Sonestedt E, Ohlsson B *et al.* The association between the intake of specific dietary components and lifestyle factors and microscopic colitis. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:1309-17.
 44. Niccum B, Casey K, Burke K *et al.* Alcohol Consumption is Associated With An Increased Risk of Microscopic Colitis: Results From 2 Prospective US Cohort Studies. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28:1151-1159.
 45. Munch A, Tysk C, Bohr J *et al.* Smoking Status Influences Clinical Outcome in Collagenous Colitis. *J Crohns Colitis* 2016;10:449-54.

46. Lucendo AJ. Drug Exposure and the Risk of Microscopic Colitis: A Critical Update. *Drugs in R&D* 2017;17:79-89.
47. Bonderup OK, Fenger-Gron M, Wigh T *et al.* Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1702-7.
48. Sandler RS, Keku TO, Woosley JT *et al.* Medication use and microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1193-1201.
49. Khalili H, Roelstraete B, Johnell K *et al.* Medications and risk of microscopic colitis: a nationwide cohort study. *Gastroenterology 2023: Abstract DDW #1042*
50. Hjortswang H, Tysk C, Bohr J *et al.* Health-related quality of life is impaired in active collagenous colitis. *Dig Liver Dis* 2011;43:102-9.
51. Madisch A, Heymer P, Voss C *et al.* Oral budesonide therapy improves quality of life in patients with collagenous colitis. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:312-6.
52. Verhaegh BPM, Münch A, Guagnozzi D *et al.* Course of Disease in Patients with Microscopic Colitis: A European Prospective Incident Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2021;15:1174-1183.
53. Cotter TG, Binder M, Loftus EV *et al.* Development of a Microscopic Colitis Disease Activity Index: a prospective cohort study. *Gut* 2018;67:441-6.
54. Lesnovska KP, Münch A, Bonderup O *et al.* The Process of Developing a Disease Activity Index in Microscopic Colitis. *J Crohns Colitis* 2022;16:452-459.
55. Münch A, Mihaly E, Nagy F *et al.* Budesonide as induction therapy for incomplete microscopic colitis: A randomised, placebo-controlled multicentre trial. *United Eur Gastroenterol J* 2021;9:837-847.
56. Baert F, Schmit A, D'Haens G *et al.* Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002;122:20-5.
57. Miehke S, Heymer P, Bethke B *et al.* Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002;123:978-84.
58. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L *et al.* Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut* 2003;52:248-51.
59. Miehke S, Madisch A, Kupcinkas L *et al.* Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014;146:1222-30.
60. Miehke S, Madisch A, Karimi D. Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009;136:2092-100.
61. Pardi DS, Loftus EV, Tremaine WJ *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Budesonide for the Treatment of Active Lymphocytic Colitis. *Gastroenterology* 2009;136:A-519-A-20.
62. Miehke S, Aust D, Mihaly E *et al.* Efficacy and Safety of Budesonide, vs Mesalazine or Placebo, as Induction Therapy for Lymphocytic Colitis. *Gastroenterology* 2018;155:1795-1804.
63. Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS *et al.* Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009;58:68-72.

64. Miehke S, Madisch A, Bethke B *et al.* Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008;135:1510-6.
65. Munch A, Bohr J, Miehke S *et al.* Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial. *Gut* 2016;65:47-56.
66. Tome J, Sehgal K, Kamboj AK *et al.* Budesonide Maintenance in Microscopic Colitis: Clinical Outcomes and Safety Profile From a Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2022;117:1311-1315.
67. Wildt S, Munck LK, Becker S *et al.* Risk of osteoporosis in microscopic colitis. *Postgrad Med* 2018;130:348-354.
68. Reilev M, Hallas J, Thomsen EM *et al.* Long-term oral budesonide treatment and risk of osteoporotic fractures in patients with microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:644-65
69. Graziano EJ, Vaughn BP, Wang Q *et al.* Microscopic Colitis Is Not an Independent Risk Factor for Low Bone Density. *Dig Dis Sci* 2021;66:3542-3547.
70. 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;82:249-57.
71. Schoon EJ, Bollani S, Mills PR *et al.* Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology Hepatology: the official clinical practice journal of the Am Gastroenterol Ass* 2005;3:113-21.
72. Selskab DE. National Behandlingsvejledning i osteoporose
<http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/3-osteoporose>
73. Eherer AJ, Santa Ana CA, Porter J *et al.* Effect of psyllium, calcium polycarbophil, and wheat bran on secretory diarrhea induced by phenolphthalein. *Gastroenterology* 1993;104:1007-12.
74. Jung HJ, Savik K, Lowry A *et al.* Supplementation with dietary fiber improves fecal incontinence. *Nurs Res* 2001;50:203-13.
75. Qvitzau S, Matzen P, Madsen P. Treatment of chronic diarrhoea: loperamide versus ispaghula husk and calcium. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1237-40.
76. Bohr J, Tysk C, Eriksson S *et al.* Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996;39:846-51.
77. Pardi DS, Ramnath VR, Loftus EV *et al.* Lymphocytic colitis: clinical features, treatment, and outcomes. *Am J Gastroenterology* 2002;97:2829-33.
78. Olesen M, Eriksson S, Bohr J *et al.* Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004;53:536-41.
79. Jobse P, Flens MJ, Loffeld RJ. Collagenous colitis: description of a single centre series of 83 patients. *Eur J Intern Med* 2009;20:499-502.
80. Allison MC, Sercombe J, Pounder RE. A double-blind crossover comparison of lidamide, loperamide and placebo for the control of chronic diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1988;2: 347-51.

81. Barbezat GO, Clain JE, Halter F. A double-blind trial of loperamide in the treatment of chronic diarrhoea. *S Afr Med J* 1979;55:502-3.
82. Mainguet P, Fiasse R. Double-blind placebo-controlled study of loperamide (Imodium) in chronic diarrhoea caused by ileocolic disease or resection. *Gut* 1977;18:575-9.
83. Sun WM, Read NW, Verlinden M. Effects of loperamide oxide on gastrointestinal transit time and anorectal function in patients with chronic diarrhoea and faecal incontinence. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:34-8.
84. Wildt S, Rasmussen SN, Madsen JL *et al*. Bile acid malabsorption in patients with chronic diarrhoea: clinical value of SeHCAT test. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:826-30
85. Calabrese C, Fabbri A, Areni A *et al*. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:809-14.
86. Northcutt MJ, Gentile NM, Goldstein JL *et al*. Bile Acid Sequestrant Therapy in Microscopic Colitis. *J Clin Gastroenterol* 2022;56:161-165.
87. Wildt S, Munck LK, Vinter-Jensen L *et al*. Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:395-401.
88. Madisch A, Miehke S, Eichele O *et al*. *Boswellia serrata* extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1445-51.
89. Holster S, Rode J, Bohr J *et al*. Faecal microbiota transfer in patients with microscopic colitis - a pilot study in collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2020;55:1454-1466.
90. Günaltay S, Rademacher L, Hörnquist EH *et al*. Clinical and immunologic effects of faecal microbiota transplantation in a patient with collagenous colitis. *World J Gastroenterol* 2017;23:1319-1324.
91. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998;114:29-36.
92. Munck LK, Kjeldsen J, Philipsen E *et al*. Incomplete remission with short-term prednisolone treatment in collagenous colitis: a randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:606-10.
93. Munch A, Bohr J, Vigren L *et al*. Lack of effect of methotrexate in budesonide-refractory collagenous colitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2013;6:149-52.
94. Munch A, Fernandez-Banares F, Munck LK. Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis. *Alimentary Pharmacology Therapeutics* 2013;37:795-8.
95. Cotter TG, Kamboj AK, Hicks SB *et al*. Immune modulator therapy for microscopic colitis in a case series of 73 patients *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:169-174.
96. Munch A, Ignatova S, Strom M. Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:59-63.
97. Esteve M, Mahadevan U, Sainz E *et al*. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011;5:612-8.

98. Daferera N, Hjortswang H, Ignatova S *et al.* Single-centre experience with anti-tumour necrosis factor treatment in budesonide-refractory microscopic colitis patients. *United Eur Gastroenterol J* 2019;7:1234-1240.
99. Boivineau G, Zallot C, Zerbib F *et al.* Biologic Therapy for Budesonide-refractory, -dependent or -intolerant Microscopic Colitis: a Multicentre Cohort Study from the GETAID. *J Crohns Colitis* 2022;16:1816-1824.
100. Taneja V, El-Dallal M, Anand RS *et al.* Efficacy and safety of biologic therapy in microscopic colitis: systematic review and meta-analysis *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022;34:1000-1006.
101. Rivière P, Münch A, Michetti P *et al.* Vedolizumab in Refractory Microscopic Colitis: An International Case Series. *J Crohns Colitis* 2019;13:337-340.
102. Jarnerot G, Tysk C, Bohr J *et al.* Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995;109:449-55.
103. Khalili H, Burke KE, Roelstraete B *et al.* Microscopic Colitis and Risk of Inflammatory Bowel Disease in a Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology* 2020;158:1574-1583.
104. Nyboe Andersen N, Munck LK, Hansen S *et al.* All-cause and cause-specific mortality in microscopic colitis: a Danish nationwide matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:319-328.
105. Khalili H, Bergman D, Roelstraete B *et al.* Mortality of Patients with Microscopic Colitis in Sweden. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2491-2499.
106. Nyhlin N, Wickbom A, Montgomery SM *et al.* Long-term prognosis of clinical symptoms and health-related quality of life in microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:963-72.
107. Weimers P, Ankersen DV, Lophaven S *et al.* Disease activity patterns, mortality, and colorectal cancer risk in microscopic colitis: a Danish nationwide cohort study, 2001 to 2016. *J Crohns Colitis* 2020;14:1717-23.

