

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"CAROL DAVILA". BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. LILIANA SIMONA GHEORGHE

Student-doctorand:

MANDEA MATEI

ANUL 2025

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**  
**"CAROL DAVILA". BUCUREȘTI**  
**ȘCOALA DOCTORALĂ**  
**DOMENIUL MEDICINĂ**

*Standardul actual și perspective de diagnostic și monitorizare a  
pacienților cu colangită sclerozantă primitivă cu scopul  
ameliorării prognosticului*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. LILIANA SIMONA GHEORGHE

Student-doctorand:

MANDEA MATEI

## Cuprins

Cuprins .....	1
<b>I. Partea generală.....</b>	<b>2</b>
1. Stadiul actual al cunoașterii .....	2
2. Monitorizarea pacienților cu Colangita Sclerozantă Primitivă .....	3
2.1. Scoruri prognostice pentru monitorizare și stratificare pacienți.....	3
2.2. Educația medicală a pacienților și cunoștințele medicale.....	3
<b>II. Partea originală .....</b>	<b>4</b>
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....	4
4. Metode de lucru și analiză generale.....	4
4.1. Analiza statistică a datelor.....	4
5. Evaluarea utilității scorurilor prognostice clinice și imagistice în cadrul coortei de pacienți diagnosticați cu CSP .....	5
5.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice) .....	5
5.2. Materiale și Metode .....	5
5.4. Concluzii.....	6
6. Evaluarea asocierii Colangitei sclerozante primitive cu Bolile inflamatorii intestinale și importanța sindromului de colestază la acești pacienți pentru diagnosticul afecțiunilor hepatice .....	7
6.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice) .....	7
6.2. Materiale și metode .....	7
6.3. Rezultate .....	7
6.4. Concluzii.....	7
7. Îmbunătățirea prognosticului și a calității vieții pacienților cu Colangita Sclerozantă Primitivă și Colangita Biliară Primitivă prin creșterea accesului la educație medicală, comunitate și servicii medicale .....	8
7.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice) .....	8
7.2. Materiale și metode .....	8
7.3. Rezultate .....	9
7.4. Concluzii.....	9
8. Concluzii și contribuții personale.....	10
8.1. Concluzii generale .....	10
8.2. Contribuții personale .....	10
Bibliografie.....	11

## I. Partea generală

### 1. Stadiul actual al cunoașterii

Colangita sclerozantă primitivă (CSP) este o boală hepatică imun mediată, care afectează căile biliare și progresează către ciroză hepatică și complicațiile acesteia, putând duce la apariția colangiocarcinomului. Aceasta apare prin formarea stricturilor în canalele biliare mici sau mari, asociate cu colestază. Boala se localizează la nivelul ficatului, însă poate fi doar focală, lăsând zone neafectate. În prezent, CSP este una dintre cele mai provocatoare boli hepatice din punct de vedere al diagnosticului și managementului, nefiind cunoscută etiologia, modalitatea de progresie și un tratament eficient (1).

CSP se poate asocia cu alte afecțiuni imun-mediate, cea mai importantă fiind cu Bolile Inflamatorii Intestinale (BII). Atât Boala Crohn (BC), dar și Colita Ulcerativă (CU) se pot asocia cu CSP, cel mai frecvent la momentul diagnosticului uneia dintre ele (CSP sau BII), dar pot apărea și independent.

În funcție de vârstă și sex, pacientul cu CSP-BII este de regulă de sex masculin și cu o vârstă la diagnostic a CSP între 30 și 40 de ani (2,3). Colita ulcerativă este tipul predominant de BII asociat cu CSP, fiind descrisă asocierea ca fiind prezentă în până la 85% din cazuri, mai ales în țările unde asocierea dintre CSP și BII este mai frecventă (2).

Transplantul hepatic în CSP este singurul tip de terapie considerat curativ. Recurența CSP (rCSP) post transplant hepatic apare la 10-37% din pacienții transplantați (4,5).

Dacă boala autoimună care se suprapune celei de bază, afectează același organ, prin suprapunerea unor modificări histologice, imunologice, serologice atunci afecțiunea se numește „sindrom de suprapunere” sau „sindrom variant” (SV), fiind termenul preferat pentru a defini suprapunerea dintre CSP și HAI sau CBP (1,6,7).

Supravegherea periodică a pacienților cu CSP implică o abordare multidisciplinară și este modalitatea prin care se îmbunătățește prognosticul pacienților, prin detectarea complicațiilor în stadii precoce, când opțiunile de rezolvare sunt mai multe. Cele mai importante complicații sunt cele neoplazice, urmate de progresia stenozelor și a fibrozei hepatice (4,5,8).

## **2. Monitorizarea pacienților cu Colangita Sclerozantă Primitivă**

### **2.1. Scoruri prognostice pentru monitorizare și stratificare pacienți**

Pentru a stratifica pacienții și a prezice prognosticul cazurilor de CSP au fost dezvoltate mai multe scoruri prognostice. Scorurile se bazează pe parametrii clinici, paraclinici și imagistici (9). Cele mai folosite rezultate clinice sunt: supraviețuirea fără complicații, supraviețuirea generală, supraviețuirea fără transplant hepatic, mortalitate prin boală hepatică, transplantul hepatic, ciroza hepatică sau colangita bacteriană (10). Pentru utilizare în cercetarea clinică a rezultatelor clinice, ca rezultat primar sau secundar un consens al IPSCSG din 2016 recomandă posibilitatea asocierii rezultatelor clinice în unele compuse, care au un impact similar pe termen lung (11).

Scorul de risc Mayo (MRS) evaluează mortalitatea pe termen scurt și riscul de transplant hepatic. Modelul Amsterdam Oxford (AOM) prezice supraviețuirea fără transplant sau deces. Scorul PREsTo estimează riscul de decompensare hepatică și nevoie de transplant în CSP. Scorul dinamic UK-PSC prezice riscul de deces din cauză hepatică sau transplant (10).

Scorurile imagistice sunt scoruri prognostice bazate pe examenele CPRM cu scopul predicției progresiei bolii. Se corelează cu scorurile clinice, fiind dezvoltate ca biomarkeri de prognostic (12). *Clasificarea Majoie* a fost descrisă inițial pentru Colangio-Pancreatografia Endoscopică Retrogradă (CPER) și validată ulterior de Ponsioen și colab. (13,14). Aceasta a fost ulterior adaptată pe examenele CPRM și validată pe o populație pediatrică. Evaluează stricturile din căile biliare intrahepatice și extrahepatice (15).

### **2.2. Educația medicală a pacienților și cunoștințele medicale**

Educația medicală și alfabetizarea în sănătate reprezintă gradul de informare, înțelegere și cunoaștere a informațiilor de bază necesare pentru ca un individ să ia decizii cu privire la sănătatea personală, așa cum este specificat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) (16,17). În prezent, este mai discutat sub numele de eHealth Literacy (alfabetizare electronică în sănătate), referindu-se la materialele digitale care oferă informații medicale și la abilitatea individului de a înțelege și evalua critic aceste informații pentru rezolvarea problemelor de sănătate (18). Pentru pacienții cu CSP sau CBP, este o provocare suplimentară, având în vedere că informațiile despre cele două boli sunt reduse (19,20).

## **II. Partea originală**

### **3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Lucrarea intitulată „Standardul actual și perspective de diagnostic și monitorizare a pacienților cu colangită sclerozantă primitivă cu scopul ameliorării prognosticului” și-a propus să evalueze stadiul actual al evaluării și diagnosticului pacienților cu CSP într-un centru terțiar de hepatologie din România și să evalueze opțiunile de monitorizare și stratificare a pacienților prin utilizarea scorurilor prognostice, dar și să îmbunătățească prognosticul pacienților prin creșterea accesului pacienților la educație medicală.

- A. Stabilirea profilului pacienților diagnosticați cu Colangită Sclerozantă Primitivă, a modalității de diagnostic și managementul avut cu evaluarea apariției complicațiilor.
- B. Utilitatea scorurilor clinice și imagistice în stabilirea prognosticului pacienților cu Colangită Sclerozantă Primitivă
- C. Determinarea impactului Colangitei Sclerozante Primitive asupra pacienților cu Boli Inflamatorii Intestinale și relevanța sindromului de colestază enzimatică în diagnosticul afecțiunilor hepatice la acești pacienți
- D. Îmbunătățirea calității vieții pacienților prin creșterea accesului la alfabetizare medicală.

### **4. Metode de lucru și analiză generale.**

#### **4.1. Analiza statistică a datelor**

Analizele statistice au fost realizate cu GraphPad Prism, MedCalc v22 și DataTAB. Variabilele continue au fost exprimate ca medii (IC95%, DS) sau IIQ, iar cele categoriale ca frecvențe. S-au utilizat: testul t pentru distribuții normale, Mann–Whitney U pentru neparametrice și  $\chi^2$ /Fisher pentru variabile categoriale. Performanța variabilelor a fost evaluată prin curbe ROC (AUROC). Factorii independenți au fost identificați prin regresie logistică multivariată ( $R^2$  Nagelkerke). Analiza timp-eveniment a folosit regresia Cox și curbe Kaplan–Meier. Pragul de semnificație:  $p < 0,05$ .

## **5. Evaluarea utilității scorurilor prognostice clinice și imagistice în cadrul cohortei de pacienți diagnosticați cu CSP**

### **5.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)**

Rolul acestui studiu a fost acela de a evalua cohorta de pacienți diagnosticați în Institutul Clinic Fundeni până în prezent, pentru a stabili profilul pacienților și complicațiile apărute, și utilitatea scorurilor clinice, a criteriilor de răspuns la tratament și a unuia dintre scorurile imagistice pentru aprecierea prognosticului pacienților (21).

### **5.2. Materiale și Metode**

Acesta este un studiu retrospectiv mono-centric efectuat în cadrul Institutului Clinic Fundeni, București. A inclus 145 de pacienți diagnosticați cu CSP prin efectuarea de examen CPRM și/sau biopsie hepatică, după excluderea altor cauze de CSS. Studiul a inclus pacienți evaluați în perioada Iunie 2011 – Iunie 2025.

### **5.3. Rezultate**

Perioada medie de monitorizare a fost de 62.35 luni (IIQ 18-99), cu o perioadă totală de 9041 luni (753.41 ani cumulați de monitorizare). Diferențe semnificative statistic s-au observat între pacienții care au efectuat transplant hepatic, ciroza hepatică decompensată fiind indicația mai frecventă ( $p < 0.001$ ), însă și 7.92% dintre pacienții fără ciroză hepatică au efectuat TH, subliniind indicațiile specifice CSP. Au fost observate diferențe semnificative statistic referitor la BOM (12.94% vs 1.67%,  $p = 0.015$ ) și boală tiroidiană (14.12% vs 1.67%,  $p = 0.01$ ), comparativ cu sexul masculin.

Analiza asupra rezultatului clinic compus OLTDECN și a scorurilor clinice AOM, MRS, PREsTo și MELD-Na (și a variantei mai noi, MELD 3.0), ne arată că există diferențe semnificative între grupurile care au prezentat evenimente asociate CSP ( $p < 0.05$ ), pentru AOM, MRS, MELD-Na și MELD 3.0, dar nu și pentru scorul PREsTo.

Răspunsul la AUDC la 12 luni a arătat, conform criteriilor Paris II (adaptate din studiul efectuat pentru CBP), că 41.4% dintre pacienți au prezentat o îmbunătățire a analizelor la 12 luni de tratament (22). 55.2% au prezentat o scădere a scorului MRS și 40.2% a scorului AOM.

Analiza scorurilor imagistice CPRM bazate pe clasificarea Majoie s-a efectuat pe un sublot de 64 de pacienți care au avut minim 2 evaluări, prin examen CPRM, evaluați în perioada 2011-2022 (23).

Analiza comparativă de predictibilitate a rezultatelor clinice comparativă dintre scorurile clinice și scorurile imagistice a fost efectuată folosind AUROC. Scorul MRS a avut un AUROC 0.936 pentru OLTDECN, UKPSC, 0.893, în timp ce scorul imagistic CBIH a avut 0.665, iar scorul sumă CBIH+CBEH a avut un AUROC de 0.625.

Analiza de concordanță Harrell's C-statistic între scorurile imagistice calculate pe baza imaginilor de CPRM folosind clasificarea Majoie, ne arată o concordanță bună între scorul CBIH și rezultatul clinic THDEC (c-statistic 0.780), ca și pentru scorul sumă CBIH+CBEH (c-statistic 0.697).

Am efectuat și o analiză de regresie logistică folosind scorul APRI și scorul CBIH, pentru a realiza un model pentru rezultatele clinice compuse (OLTDECN și THDEC). Modelul ( $p=0.0001$ ) și fiecare variabilă au fost semnificative statistic ( $p<0.05$ ), pentru ambele rezultate clinice, AUROC = 0.821 (ES = 0.05) pentru OLTDECN, respectiv 0.813 (ES 0.05) pentru THDEC.

#### **5.4. Concluzii**

Studiul arată că populația de pacienți cu CSP dintr-un centru terțiar de hepatologie din România are caracteristici particulare demografice, asociere mai scăzută cu BII, evoluție pe termen lung, precum și corelații cu sindroame legate de HAI și CBP.

Am validat scorurile prognostice clinice și imagistice bazate pe clasificarea leziunilor din examenele CPRM, având performanță variabilă, cele mai bune fiind MRS, UK-PSC și MELD3.0. Scorurile PREsTo și AOM au avut rezultate mai slabe. Un scor combinat cu clasificarea leziunilor căilor biliare intrahepatice și scorul de fibroză APRI s-a dovedit eficient în identificarea pacienților la risc pentru evenimente hepatice, depășind scorurile clasice pentru transplantul hepatic. Răspunsul la tratamentul cu AUCD indică utilitatea reducerii scorului MRS ca țintă, iar celelalte criterii preluate din studiile pentru CBP au încadrat mai puțini pacienți decât în studiile specifice.

## **6. Evaluarea asocierii Colangitei sclerozante primitive cu Bolile inflamatorii intestinale și importanța sindromului de colestază enzimatică pentru diagnosticul afecțiunilor hepatice**

### **6.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)**

CSP are o relație strânsă cu BII, din punct de vedere fiziopatologic, clinic, epidemiologic și al evoluției pe termen lung. Acest studiu a avut ca obiective: evaluarea asocierii dintre BII și CSP, din punct de vedere al severității și fenotipului celor două boli; evaluarea colestazei biochimice la pacienții cu Boli inflamatorii intestinale pentru diagnosticul afecțiunilor hepatice.

### **6.2. Materiale și metode**

Acest studiu a inclus pacienți evaluați în cadrul unui singur centru medical, Institutul Clinic Fundeni, din București, evaluați în perioada Septembrie 2011 – Septembrie 2022, pentru un diagnostic de boală inflamatorie intestinală. În total au fost incluși 3767 de pacienți.

### **6.3. Rezultate**

2502 pacienți au fost diagnosticați cu o BII, 1.35% dintre pacienți au fost diagnosticați cu CSP. S-a observat o vârstă mai mică la diagnostic pentru pacienții cu CSP-BII, rată mai mare de diagnostic a CCA decât populația fără CSP și o rată de mortalitate mai mare. Au fost diferențe semnificative statistic privind necesitatea de tratament biologic mai importantă la pacienții cu Boala Crohn (60% în BC-CSP vs. 15.7% în CU-CSP,  $p=0.001$ ), care au avut și o rată mai mare de BII severă (73.3% vs 10.5%,  $p<0.001$ ), dar și o vârstă medie la diagnosticul CSP mai mică, comparativ cu CU-CSP (31.53 vs 40.37  $p=0.005$ ).

Din totalul pacienților, 13.3% au avut sindrom de colestază enzimatică. Dintre aceștia 44.14% au fost diagnosticați cu o afecțiune hepatică, reprezentând 5.88% din totalul pacienților cu BII. MASLD a fost mai frecvent diagnosticată la pacienții cu BC ( $p=0.009$ ). Capacitatea predictivă a enzimelor de colestază GGT și FAL pentru CSP a avut AUROC de 0.938 (SE = 0.02) pentru FAL, respectiv de 0.892 (SE= 0.03) pentru GGT, fără diferențe semnificative între cele două ( $p = 0.064$ ).

### **6.4. Concluzii**

Studiul efectuat a analizat asocierea dintre BII și CSP și rolul enzimelor de colestază în diagnosticarea afecțiunilor hepatice. Prevalența CSP în BII este similară între CU și BC, de 1.37% și 1.34%, mai mică decât în alte studii. Markerii de colestază sunt factori independenți predictivi, cu valori mai mari la pacienții cu boli hepatice.

## **7. Îmbunătățirea prognosticului și a calității vieții pacienților cu Colangita Sclerozantă Primitivă și Colangita Biliară Primitivă prin creșterea accesului la educație medicală, comunitate și servicii medicale**

### **7.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)**

Bolile colestatice mediate imun, CSP și CBP sunt două afecțiuni hepatobiliare rare, cu un prognostic incert în lipsa tratamentului, dar și a unei monitorizări eficiente, având în vedere riscul de apariție a complicațiilor. Necesitatea informării și a educației medicale în rândul populației este o problemă de sănătate. Accesul la interacțiune medicală, evaluări medicale și comunitate a pacienților afectați de boală poate îmbunătăți calitatea vieții prin dezvoltarea unor metode de coping individuale(16,24).

Această lucrare a avut ca obiective prezentarea metodologiei de realizare și implementare a unei platforme online care să ofere accesul pacienților la informații medicale cu ameliorarea alfabetizării medicale și la o comunitate a pacienților. Un obiectiv a fost evaluarea calității vieții pacienților (QoL) și a utilității platformei online.

### **7.2. Materiale și metode**

A fost realizată o platformă online pentru pacienții diagnosticați cu CSP, CBP sau HAI, proiect bazat pe alte platforme online dedicate pacienților din alte țări (Franța, Marea Britanie, SUA). Platforma online permite înregistrarea pacienților cu colectarea unui set minim de date privind diagnosticul. Datele sunt verificate de către medicii implicați în acest proiect, care evaluează pacienții. Informațiile medicale sunt bazate pe ghidurile EASL și AASLD, traduse în limba română și adaptate pentru a fi într-un limbaj comun, ușor de înțeles. Informațiile conținute în site sunt informații generale privind: diagnostic, epidemiologie, monitorizare, tratament, aspecte nutriționale și nutriționale, aspecte privind activitatea fizică (4,5,25,26).

Platforma online [www.colangite.ro](http://www.colangite.ro) îndeplinește mai multe roluri: educațional; de comunitate a pacienților; de înregistrare a pacienților; de facilitare a parteneriatului dintre pacienți și medici.

Pentru evaluarea platformei online, s-a administrat un chestionar nestandardizat privind calitatea și impactul asupra stilului de viață, precum și claritatea informațiilor. Perioada în care a fost distribuit chestionarul și răspunsurile colectate a fost cuprinsă între 25 iunie 2025 și 1 iulie 2025, timp în care au răspuns în total 33 de persoane.

Pentru a măsura calitatea vieții în rândul pacienților, au fost utilizate chestionarul *PBC-10* pentru pacienții cu CBP, respectiv chestionarul *CLDQ-PSC*, pentru cei cu CSP. Acestea au fost administrate într-un studiu pilot de evaluare a fezabilității de administrare online, fără a fi validate pentru utilizare.

### **7.3. Rezultate**

De la inaugurarea platformei online pe 29 Martie 2023 și până la data de 1 August 2025 s-au înscris 81 de pacienți din toată țara. Dintre aceștia cei mai mulți au un diagnostic de CBP, urmați de cei cu CSP și cei cu HAI. Cei mai mulți dintre membrii înscriși sunt de sex feminin (87%) din mediul urban (71.43%), cu vârsta medie la diagnostic de 44.47 ani.

Pentru a evalua platforma online și utilitatea acesteia am aplicat 3 chestionare către pacienții înrolați. Scopul efectuării acestor chestionare a fost de a vedea dacă pot fi aplicate și gradul de utilizare și satisfacție al pacienților.

Primul chestionar aplicat este privind accesul la platforma online. 82,4% dintre pacienți au considerat alfabetizarea medicală o problemă de sănătate publică. Toți respondenții au considerat că educația medicală ar trebui inclusă în educația tuturor.

Referitor la alfabetizarea medicală, răspunsurile pacienților au arătat o îmbunătățire după utilizarea platformei online.

Chestionarul pentru CSP a arătat că fatigabilitatea și impactul asupra somnului sunt cele mai importante simptome. În CBP, fatigabilitatea a fost raportată ca având un impact semnificativ asupra gradului de alterare a calității vieții(20).

### **7.4. Concluzii**

Acest studiu oferă o imagine de ansamblu cuprinzătoare a metodologiei implicate în dezvoltarea și implementarea unei platforme digitale special concepute pentru pacienții diagnosticați cu CSP și CBP. Se evidențiază faptul că această platformă este în special prima resursă online din România care se concentrează pe îmbunătățirea alfabetizării în sănătatea pacienților și pe îmbunătățirea interacțiunilor medic-pacient. Publicul țintă principal al platformei a fost populația din mediul urban, care are acces la tehnologie digitală și resurse educaționale. Recunoscând nevoile diverse ale pacienților, platforma oferă și materiale educaționale tipărite pentru a asigura accesibilitatea persoanelor cu alfabetizare digitală limitată sau acces la internet.

## **8. Concluzii și contribuții personale**

### **8.1. Concluzii generale**

Această lucrare a avut ca scop principal evaluarea prezentă a pacienților diagnosticați cu Colangită Sclerozantă Primitivă dintr-un centru de gastroenterologie din România, prezentând date despre epidemiologie, diagnostic și evoluție pe termen lung, folosind metode actuale. A urmărit îmbunătățirea prognosticului prin creșterea accesului la informații, servicii specializate și formarea unei comunități. Această lucrare reprezintă una din primele de acest tip care evaluează pacienții cu CSP în România, atât privind standardul actual cât și prin introducerea unei metode de îmbunătățire a prognosticului.

S-a realizat validarea scorurilor clinice de prognostic în populația din România, descriind particularitățile fenotipice. Rezultatele scorurilor imagistice din clasificarea Majoie au fost confirmate la adulți. S-a constatat că pacienții au răspuns insuficient la AUDC, cu ameliorare parțială a enzimelor de colestază.

Studiul asupra asocierii dintre CSP și BII arată că CSP, una dintre cele mai frecvent asociate boli hepatice cu BII, are o prevalență mai mică decât cea așteptată, Asocierea cu CU este mai frecventă, dar BC este mai severă.

Cercetarea a condus la înființarea primei platforme pentru pacienții cu CSP și CBP din România, oferind educație medicală validată pentru îmbunătățirea alfabetizării și monitorizării.

### **8.2. Contribuții personale**

În cadrul acestei lucrări am contribuit prin realizarea design-ului de studiu pentru cercetările efectuate. Am efectuat colectarea datelor din registrele medicale privind studiile retrospective realizate. Am calculat scorurile clinice prognostice. Am dezvoltat, înființat și finanțat platforma online prin realizarea părții informatice, administrative și conținutul acesteia. Am realizat împreună cu coordonatorul științific conținutul materialelor informative pentru pacienți care au fost ulterior publicate online și în broșurile date pacienților.

Am realizat împreună cu graficianul colaborator imaginile explicative și designul materialelor informative. Am contribuit la interacțiunea cu pacienții prin intermediul platformei online pe care o administrez și prin intermediul căreia am colectat datele conținute de aceasta.

Am efectuat analiza statistică a datelor și am redactat articolele științifice publicate.

## Bibliografie

1. Manns MP, Bergquist A, Karlsen TH, Levy C, Muir AJ, Ponsioen C, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2025 Mar 13;11(1):17.
2. PEVIANI M, CAZZAGON N, GAMBATO M, BERTIN L, ZINGONE F, SAVARINO E V., et al. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a complicated yet unique relationship. *Minerva Gastroenterology*. 2024 Feb 7;
3. Leung KK, Li W, Hansen B, Gulamhusein A, Lapointe-Shaw L, Shaheen AA, et al. Primary sclerosing cholangitis–inflammatory bowel disease: Epidemiology, mortality, and impact of diagnostic sequence. *JHEP Reports*. 2025 Mar 1;7(3).
4. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022 Sep;77(3):761–806.
5. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas SI, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology* [Internet]. 2022 Sep 9;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.32771>
6. Beuers U, Banales JM, Karpen S, Keitel V, Williamson C, Trauner M. History and prospects of bile acid therapies. *J Hepatol*. 2025 Jun;
7. Sohal A, Nikzad N, Kowdley K V. Overlap syndromes in autoimmune liver disease: a review. Vol. 10, *Translational Gastroenterology and Hepatology*. AME Publishing Company; 2025.
8. Bergquist A, Weismüller TJ, Levy C, Rupp C, Joshi D, Nayagam JS, et al. Impact on follow-up strategies in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int*. 2022 May;
9. de Vries EM, Wang J, Williamson KD, Leeftang MM, Boonstra K, Weersma RK, et al. A novel prognostic model for transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Gut* [Internet]. 2017/07/24. 2018 Oct;67(10):1864–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739581>
10. Russo MW. Noninvasive prognostic models, imaging, and elastography to predict clinical events in primary sclerosing cholangitis: A review. Vol. 15, *World Journal of Hepatology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2023. p. 1013–20.
11. Ponsioen CY, Lindor KD, Mehta R, Dimick-Santos L. Design and Endpoints for Clinical Trials in Primary Sclerosing Cholangitis. Vol. 68, *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 1174–88.
12. Grigoriadis A, Ringe KI, Andersson M, Kartalis N, Bergquist A. Assessment of prognostic value and interreader agreement of ANALI scores in patients with primary sclerosing cholangitis. *Eur J Radiol*. 2021 Sep;142:109884.
13. Ponsioen CY, Reitsma JB, Boberg KM, Aabakken L, Rauws EA, Schrupf E. Validation of a cholangiographic prognostic model in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy*. 2010 Sep;42(9):742–7.
14. Majoie CB, Reeders JW, Sanders JB, Huibregtse K, Jansen PL. Primary sclerosing cholangitis: a modified classification of cholangiographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Sep;157(3):495–7.
15. Patil K, Ricciuto A, Alsharief A, Al-Rayahi J, Amirabadi A, Church PC, et al. Magnetic Resonance Cholangiopancreatography Severity Predicts Disease Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis: A Reliability and Validity Study. *Hepatol Commun*. 2020 Feb;4(2):208–18.
16. Nielsen-Bohlman L, Panzer AM, Kindig DA, editors. *Health Literacy*. Washington, D.C.: National Academies Press; 2004.

17. van Munster KN, van Mil J, Safer R, Nieuwkerk PT, Ponsioen CY. Improving disease knowledge of primary sclerosing cholangitis patients and their relatives with a 3-dimensional education video. *Patient Educ Couns*. 2020 May 1;103(5):960–4.
18. Kim H, Schnall R, Yoon N, Koh SJ, Lee J, Cheon JH. Development and Validation of a Mobile-Centered Digital Health Readiness Scale (mDiHERS): Health Literacy and Equity Scale. *J Med Internet Res*. 2024;26.
19. Kim HP, Lieber SR, Rogers ME, Moon AM, Loiselle M, Walker J, et al. A Systematic Review of Patient-Reported Outcomes in Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatol Commun*. 2020;4(10):2020.
20. Manda M, Iacob S, Ghioca M, Gheorghe L. From Isolation to Information: Launching an Online Community for Patients with Primary Sclerosing Cholangitis, Primary Biliary Cholangitis, and Autoimmune Hepatitis in Romania – A Descriptive Study. *Healthcare*. Manuscript submit pentru publicare, 2025;
21. Manda M, Oancea DM, Ghioca MC, Iacob SM, Iacob RA, Lupescu IoanaG, et al. The Significance of Enzymatic Cholestasis in Inflammatory Bowel Disease Patients for the Diagnosis of Primary Sclerosing Cholangitis—A Retrospective Study. *J Clin Med [Internet]*. 2025 Aug 21;14(16):5915. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/16/5915>
22. Manda M, Iacob SM, Ghioca MC, Gheorghe C, Gheorghe LS. Profile of Patients with Primary Biliary Cholangitis and Evaluation of Response to Ursodeoxycholic Acid in a Romanian Center—Retrospective Study. *J Clin Med [Internet]*. 2025 Nov 20;14(22):8240. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/22/8240>
23. Manda M, Iacob SM, Grasu MC, Anghel C, Iacob RA, Ghioca MC, et al. Quantitative Magnetic Resonance Cholangiopancreatography Scoring and Its Predictive Value for Outcomes in Adults with Primary Sclerosing Cholangitis. *J Clin Med*. 2024 Aug 1;13(15).
24. Selvakumar D, Sivanandy P, Ingle PV, Theivasigamani K. Relationship between Treatment Burden, Health Literacy, and Medication Adherence in Older Adults Coping with Multiple Chronic Conditions. *Medicina (Lithuania)*. 2023 Aug 1;59(8).
25. Dalekos G, Gatselis N, Drenth JP, Heneghan M, Jørgensen M, Lohse AW, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2025 Aug 1;83(2):453–501.
26. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017 Jul 1;67(1):145–72.