Inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen

Deze richtlijn is tot stand gekomen op initiatief van Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
© 2012 - 2019 Richtlijnendatabase is een product ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

Inhoudsopgave

Inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen 1

Inhoudsopgave 2

Startpagina - Inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten 5

Diagnostiek bij IBD bij kinderen en adolescenten 7

Symptomen inflammatoire darmziekten bij kinderen 8

Fecaal calprotectine bij diagnose IBD bij kinderen en adolescenten 13

Groeivertraging en ondervoeding bij inflammatoire darmziekten bij kinderen 24

Serologische diagnostiek van inflammatoire darmziekten bij kinderen 28

Genmutaties bij inflammatoire darmziekten bij kinderen 30

Indicatie aanvullend laboratoriumonderzoek inflammatoire darmziekten bij kinderen 32

Uitsluiting TBC bij kinderen met inflammatoire darmziekten 35

Vaststelling vaccinatiestatus bij stellen diagnose van inflammatoire darmziekten bij kinderen 37

Competenties endoscopist uitvoeren onderzoek bij kinderen met inflammatoire darmziekten 39

Diagnostische onderzoeken (coloscopie, ileoscopie, gastroscopie) bij inflammatoire darmziekten bij kinderen 41

Histologische onderzoeken bij inflammatoire darmziekten bij kinderen 45

Histologische criteria voor diagnose van inflammatoire darmziekten bij kinderen 49

Radiologische onderzoeken bij inflammatoire darmziekten bij kinderen 54

Aanvullend radiologisch onderzoek en dexa-scan bij inflammatoire darmziekten bij kinderen 59

Diagnostische onderzoeken tijdens beloop darmziekten bij kinderen 62

Fecaal calprotectine bij monitoren IBD bij kinderen en adolescenten 65

Extra-intestinale manifestaties bij inflammatoire darmziekten bij kinderen 76

Medicamenteuze therapie bij de ziekte van Crohn bij IBD bij kinderen en adolescenten 79

Medicamenteuze behandeling bij actieve ziekte van Crohn bij kinderen 80

Mesalazine en sulfasalazine behandeling bij actieve ziekte van Crohn bij kinderen 82

Prednison behandeling bij actieve ziekte van Crohn bij kinderen 85

Steroïdsparend middel bij actieve ziekte van Crohn bij kinderen 89

Stoppen met azathioprine bij actieve ziekte van Crohn bij kinderen 93

Biologicals bij de ziekte van Crohn 95

Onderhoudsbehandeling bij actieve ziekte van Crohn bij kinderen 119
Medicamenteuze therapie voor colitis ulcerosa bij IBD bij kinderen en adolescenten 123
Medicamenteuze behandeling bij colitis ulcerosa bij kinderen 124
Behandeling met aminosalicylaten bij colitis ulcerosa bij kinderen 126
Voorkomen van prednisonafhankelijkheid bij kinderen met colitis ulcerosa. 129
Behandeling met ciclosporine bij actieve colitis ulcerosa bij kinderen. 132
Biologicals bij colitis ulcerosa 135
Onderhoudstherapie bij colitis ulcerosa bij kinderen 155
Stoppen met azathioprine bij colitis ulcerosa bij kinderen 159
Voeding en inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten 160
Indicaties voor voedingstherapie bij ziekte van Crohn bij kinderen 161
Onderhoudsbehandeling bij voedingstherapie bij ziekte van Crohn bij kinderen 165
Stellen van eisen aan de voeding van kinderen met inflammatoire darmziekten 167
Aanvullend dieetbeleid bij inflammatoire darmziekten 169
Begeleiding door diëtist bij inflammatoire darmziekten bij kinderen 172
Chirurgie bij inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten 174
Chirurgische behandeling bij ziekte van Crohn bij kinderen 175
Chirurgische interventie bij ziekte van Crohn bij kinderen 178
Behandeling van fistels bij ziekte van Crohn bij kinderen 182
Postoperatief medicamenteus beleid bij ziekte van Crohn bij kinderen 185
Chirurgische behandeling bij actieve colitis ulcerosa bij kinderen 187
Chirurgische interventie bij actieve colitis ulcerosa bij kinderen 191
Risico op kanker bij inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten 194
Risico op het krijgen van een colonmaligniteit bij ziekte van Crohn bij kinderen 195
Risico op het krijgen van een colonmaligniteit bij colitis ulcerosa bij kinderen 197
Chemopreventie bij inflammatoire darmziekten 200
Psychosociale begeleiding bij inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten 203
Psychosociale zorg bij inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten 204
Patiëntenvoorlichting bij inflammatoire darmziekten 214

Rol van patiëntenvereniging bij inflammatoire darmziekten 217

Zorgorganisaties bij inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten 219

Multidisciplinaire samenwerking bij inflammatoire darmziekten 220

Afspraken met academie en periferie (arts) bij inflammatoire darmziekten 223

Minimaal te registreren gegevens bij inflammatoire darmziekten 225

Transitie van zorg bij kinderen en adolescenten met darmziekten (IBD) 227

Organisatie van zorg bij darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten 235

Startpagina - Inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor kinderen met een inflammatoire darmziekte. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Welke symptomen kinderen met een inflammatoire darmziekte hebben en hoe vaak groeivertraging en ondervoeding voorkomen
- Welk bloedonderzoek er verricht moet worden bij verdenking op een inflammatoire darmziekte
- Wanneer het nodig is te controleren op tuberculose en of het aanbevolen is om te controleren of de patiënt volledig gevaccineerd is
- Welke aanvullende onderzoeken, zoals kijkonderzoeken en weefselonderzoeken, gedaan moeten worden om een inflammatoire darmziekte vast te stellen en door wie deze onderzoeken gedaan zouden moeten worden
- Wanneer en welke radiologisch onderzoeken overwogen moeten worden bij patiënten met verdenking op een inflammatoire darmziekte
- Welke medicamenten het meest effectief zijn bij het behandelen van inflammatoire darmziekten als de ziekte van Crohn/colitis ulcerosa in de actieve en in de onderhoudsfase
- Wat voor dieetbehandeling er bestaat voor de ziekte van Crohn
- Wanneer een operatie aanbevolen wordt als behandeling voor inflammatoire darmziekten
- Wat het risico is op een kwaadaardigheid in de dikke darm op latere leeftijd bij patiënten met een inflammatoire darmziekte en welke stappen daaromtrent genomen moeten worden
- Wanneer een patiënt in een perifeer of in een academisch ziekenhuis behandeld mag/moet worden
- Wat voor psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting gewenst is bij patiënten met een inflammatoire darmziekte en hun omgeving en welke rol de patiëntenvereniging daarin kan spelen
- Welk team van behandelaars betrokken moeten zijn bij de zorg voor patiënten met inflammatoire darmziekten

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

De richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen met inflammatoire darmziekten.

Voor patiënten

Een inflammatoire darmziekte is een ontstekingsziekte van de darm die kan optreden bij jong volwassenen maar ook voor de leeftijd van 18 jaar. Wanneer de klachten ontstaan op de kinderleeftijd, dan is dit meestal tussen de leeftijd van 12-18 jaar. Voorbeelden van inflammatoire darmziekten zijn colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Typisch aan inflammatoire darmziekten is dat ze chronisch zijn en dus niet verdwijnen. De oorzaak van inflammatoire darmziekten is onbekend. Onderzoek laat zien dat erfelijkheid soms een rol speelt. Omgevingsfactoren spelen ook mogelijk een rol: er is een wereldwijd een toename van het vóórkomen van inflammatoire darmziekten. Als de ziekte actief is hebben patiënten last van diarree, koorts, buikpijn, vermoeidheid en kan een groeiachterstand ontstaan.

Meer informatie over buikpijn bij kinderen is te vinden op Thuisarts:

http://www.thuisarts.nl/buikpijn-bij-kinderen

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de kinderartsen maag-darm-leverziekten, maag-darm-leverartsen, huisartsen, kinderchirurgen, internisten, radiologen, pathologen, diëtisten, kinderverpleegkundigen en psychologen. De patiëntenvereniging Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland heeft geparticipeerd in de werkgroep.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Diagnostiek bij IBD bij kinderen en adolescenten

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'
In deze module worden de volgende uitgangsvragen behandeld, elk in een aparte submodule:

- Uitgangsvraag 1 Symptomen
- Uitgangsvraag 1a Waarde calprotectine bij stellen diagnose
- Uitgangsvraag 2 Groeivertraging, puberteitsvertraging en ondervoeding
- Uitgangsvraag 3 Serologische diagnostiek
- Uitgangsvraag 4 NOD2/CARD15-genmutaties
- Uitgangsvraag 5 Aanvullend laboratoriumonderzoek naar deficiënties
- Uitgangsvraag 6 Tuberculose (TBC)
- Uitgangsvraag 7 Vaccinatiestatus en doorgemaakte kinderziekten
- Uitgangsvraag 8 Competenties endoscopie
- Uitgangsvraag 9 Coloscopie, ileoscopie, gastroscopie
- Uitgangsvraag 10 Histologisch onderzoek
- Uitgangsvraag 11 Histologische criteria
- Uitgangsvraag 12 Radiologische onderzoeken
- Uitgangsvraag 13 Aanvullende radiologische onderzoeken
- Uitgangsvraag 14 Diagnostisch onderzoek tijdens het beloop van de ziekte
- Uitgangsvraag 14a Waarde calprotectine bij vervolgen beloop ziekte

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Symptomen inflammatoire darmziekten bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke symptomen (inclusief bevindingen bij lichamelijk onderzoek zijn voor de huisarts of kinderarts reden om een kind te verwijzen voor diagnostisch onderzoek naar een inflammatoire darmziekte?

Aanbeveling

Bij kinderen en adolescenten met aanhoudende diarree (> 4 weken) of recidiverende (> 2 episoden in zes maanden) buikpijn en diarree moet de huisarts of kinderarts (ook) aan IBD denken. Aanvullende informatie over de kans op IBD krijgt de huisarts of kinderarts door:

- te vragen naar rectaal bloedverlies en ongewild gewichtsverlies;
- te vragen naar het familiair voorkomen van IBD;
- gewicht en lengte te meten en deze te relateren aan eerdere groeicurven;
- naast de buik ook het perineum te onderzoeken op fistels, abcessen, fissura ani of andere perianale afwijkingen.

Als de huisarts of kinderarts aan IBD denkt bij een kind met buikpijn, diarree en/of rectaal bloedverlies, verdient het aanbeveling aanvullend laboratoriumonderzoek naar Hb, CRP, BSE fecaal calprotectine en colonpathogenen (zie voor overige aanbevelingen die betrekking hebben op het gebruik van fecaal calprotectine uitgangsvraag 1A) te doen.

Denk bij artritis, erythema nodosum, orale aften en oogafwijkingen zonder aantoonbare oorzaak ook aan IBD. Het kunnen extra-intestinale manifestaties zijn van IBD, ook in afwezigheid van gastro-intestinale klachten. Hetzelfde geldt voor geïsoleerde groeivertraging.

Bij verdenking van IBD op basis van klachten en aanvullende laboratoriumbevindingen verwijst de huisarts of kinderarts voor verder onderzoek naar de kinderarts-gastro-enteroloog met endoscopische ervaring.

Inleiding

De incidentie van IBD bij kinderen in de algemene populatie is laag. Zo laag dat er huisartsen zijn die gedurende hun hele werkzame leven nooit één nieuw kind met IBD zullen diagnosticeren (gemiddeld één nieuw kind met de ziekte van Crohn (= ZvC) of Colitis ulcerosa (= CU) < 16 jaar per gemiddelde praktijk, per 65 jaar). Een algemene kinderarts zal gemiddeld één nieuw kind < 16 jaar per drie jaar zien. Met name voor de ZvC geldt dat de klachten waarmee kinderen met IBD zich presenteren (buikpijn, slechte eetlust of moeheid) veel voorkomen en vaak als functioneel worden beschouwd. Het herkennen van een kind met IBD kan dan ook als een uitdaging voor iedere huisarts, maar ook voor iedere kinderarts, worden gezien.
In *figuur 1* wordt de diagnostiek bij een kind of adolescent, verdacht van IBD, schematisch weergegeven.

Conclusies

Niveau 3	Aanhoudende diarree (≥ 4 weken) of recidiverende (≥ 2 episoden in zes maanden) buikpijn en diarree bij kinderen kunnen een aanwijzing zijn voor IBD. Rectaal bloedverlies, ongewild gewichtsverlies, groeivertraging en perianale symptomen verhogen de kans op het bestaan van IBD. Kinderen met de ZvC kunnen zich presenteren met vage klachten zoals malaise of milde buikklachten. *B Fagerberg 2005, Khan 2002* *C Sawczenko 2003, Langholz 1997, Mamula 2002* *D IBD Working Group ESPGHAN, 2005*

Niveau 2	Bij een kind met rectaal bloedverlies verhogen afwijkende bevindingen bij laboratoriumonderzoek naar CRP, BSE, Hb en trombocytenaantallen de kans op het bestaan van IBD. *B Beattie 1995, Khan 2002, Olafsdottir 2002, Cabrera-Abreu 2004*

Niveau 2	De kans op IBD voor een kind met een eerstegraadsfamilielid met IBD is 10 tot 15 keer zo groot als bij een kind zonder een dergelijk familielid. De meeste nieuwgediagnosticeerde kinderen met IBD hebben echter géén positieve familieanamnese. *B Gilat 1987, Probert 1993, Cipolla 1996, Weinstein 2003* *C Mamula 2002* *D Peeters 2000, Russell 2004*

Samenvatting literatuur

Bij ongeveer 6-7% van de patiënten met IBD manifesteren de eerste symptomen zich vóór de leeftijd van 15 jaar (Binder 2004). De mediane leeftijd waarop symptomen begonnen, was 12 jaar (0-14jaar) (Binder 2004, van der Zaag-Loonen 2004, Sawczenko 2003). In een onderzoek bij kinderen onder de vijf jaar, werd slechts bij één van de 82 kinderen de diagnose gesteld voor het tweede levensjaar (Langholz 1997). Het patroon van een zeer lage incidentie van IBD voor het 10e levensjaar (< 2 per 105 per jaar bij 0-9 jaar) met een sterk toenemende incidentie rond de puberteit (7 per 105 per jaar bij 10-19 jaar) en een verder oplopende incidentie in adolescentie (12 per 105 per jaar bij 20-29 jaar) wordt in veel onderzoeken gezien (Binder 2004). De gemiddelde incidentie van IBD in Nederland bij kinderen onder de 18 was in de periode van 1999 tot 2001, 5,2 per 105 per jaar (van der Zaag-Loonen 2004).

De verdenking van IBD bij kinderen moet al ontstaan bij aanhoudende diarree (> 4 weken) of recidiverende klachten (> 2 episoden in zes maanden) zoals buikpijn en diarree. Bijkomend rectaal bloedverlies en onbedoeld gewichtsverlies maken de kans op IBD groter (IBD Working Group 2004). De combinatie van diarree, buikpijn en gewichtsverlies komt slechts voor bij een vierde van de kinderen met IBD (Sawczenko 2003). Jonge kinderen met de ZvC kunnen zich presenteren met vage klachten, malaise of milde buikklachten (Sawczenko 2003, IBD Working Group 2005).
Uit ongecontroleerd onderzoek bij verwezen kinderen met IBD komen de volgende cijfers: buikpijn kwam bij 54

tot 94% van de kinderen met IBD voor, diarree bij 56 tot 91% en rectaal bloedverlies bij 22 tot 94%. Rectaal bloedverlies werd meer gezien bij kinderen met CU (84 tot 94%) dan bij kinderen met de ZvC (22 tot 67%). Gewichtsverlies of groeivertraging kwam bij 31 tot 58% van de kinderen voor (Sawczenko 2003, Mamula 2002, Langholz 1997). De gepresenteerde symptomen verschilden nauwelijks in de verschil¬lende leeftijdsgroepen. Perianale symptomen zoals fistels, fissura ani of perianale abce-dering kwamen minder voor (7 tot 34%) en alleen bij kinderen met de ZvC (Sawczenko 2003, Mamula 2002, Langholz 1997).

Aanhoudende of recidiverende buikpijn wordt veel gepresenteerd aan de huisarts. Er bestaat geen onderzoek van ongeselecteerde patiënten waaruit blijkt dat pijnfrequentie, ernst van de pijn of lokalisatie van de pijn in staat zijn te differentiëren tussen functionele buikpijn en IBD. Alleen de aanwezigheid van alarmsymptomen, zoals rectaal bloedverlies en gewichtsverlies, groeivertraging en aanhoudende of recidiverende diarree, lijken enige onderscheidende waarde te hebben (American Academy of Pediatrics 2005). In vergelijkend onderzoek bij verwezen kinderen met een verdenking van IBD bleek dat ook de meeste kinderen zonder IBD veelal buikpijn (fout-positieven 75%) en diarree hadden (fout-positieven 30-70%) (Khan 2002, Fagerberg 2005). Rectaal bloedverlies en gewichtsverlies waren specifieker (percentage fout-positieven 8-50% en 8% respectievelijk) (Khan 2002, Fagerberg 2005).

Binnen het spectrum van CU en de ZvC is een scala aan extra-intestinale verschijnselen beschreven. Extra-intestinale verschijnselen kunnen al optreden voordat sprake is van gastro-intestinale symptomen. Bij 25 tot 35% van de kinderen met IBD manifesteert zich ten minste één extra-intestinaal symptoom in het beloop van hun aandoening. De meest voorkomende bevindingen zijn trommelstokvingers (10 tot 30% van de kinderen met IBD) en stomatis aphthosa (20% van de kinderen met de ZvC en 5% bij CU). Huidaandoeningen zoals erythema nodosum komen met name bij de ZvC voor (3%). 75% van de kinderen met erythema nodosum ontwikkelt ook een artritis. Het meest aangedaan zijn knie en enkel. Ongeveer de helft van de kinderen met huid- of gewrichtsklachten heeft ook oogklachten (conjunctivitis, uveitis, scleritis en (acute) episcleritis). Aandoeningen van lever, nier en pancreas, en cardiale en pulmonale aandoeningen zijn beschreven in relatie tot IBD, maar zijn zeer zeldzaam (Hyams 1994).

De grootste (en enige overtuigend aangetoonde) risicofactor voor het krijgen van IBD is het hebben van een familielid met IBD (Russell 2004, Peeters 2000, Weinstein 2003, Probert 1993, Cipolla 1996, Gilat 198, Mamula 2002). De kans op IBD voor een kind met een eerstegraadsfamilielid met IBD is 10 tot 15 keer zo groot als bij een kind zonder een dergelijk familielid (Russell 2004, Peeters 2000). De aard van de aandoening (ZvC of CU) is vaak hetzelfde binnen families. De meeste nieuwgediagnosticeerde kinderen met IBD hebben echter géén positieve familieanamnese (sporadic cases).

Bij chronische diarree wordt in eerste instantie een direct preparaat van de feces onderzocht om een parasitologische oorzaak uit te sluiten. Virus- en bacteriekweken zijn bij chronische diarree niet zinvol. Bij acute klachten van diarree, buikpijn en rectaal bloedverlies moet men ook alert zijn op een onderliggende IBD. In dit geval is het wel zinvol om met een feceskweek een bacteriële infectie uit te sluiten. Het aantonen van een bacteriële infectie sluit echter het bestaan van een inflammatoire darmziekte niet uit!
Slechts enkele onderzoeken evalueerden de diagnostische waarde van aanvullend laboratoriumonderzoek bij het identificeren van kinderen at risk voor IBD.

Beattie et al. onderzochten 91 kinderen (gemiddelde leeftijd 11 jaar) die waren verwezen met buikpijn, diarree, rectaal bloedverlies, gewichtsverlies of orale ulceraties. Alle kinderen kregen een uitgebreid bloedonderzoek (hemoglobine, leukocyten, trombocyten, BSE, albumine en CRP). Met behulp van onder meer ileocolonoscopie werd bij 26 kinderen de diagnose ZvC gesteld, bij 13 kinderen de diagnose CU, bij drie kinderen de diagnose indeterminate colitis (IC), 12 kinderen kregen andere diagnoses en bij 37 kinderen waren de bevindingen van ileocolonoscopie niet afwijkend. Het CRP differentieerde het best tussen de kinderen met IBD en de kinderen zonder afwijkingen: 100% van de kinderen met de ZvC en 60% van de kinderen met CU hadden een verhoogd CRP vergeleken met geen enkel van de kinderen zonder afwijkingen. Het BSE discrimineerde minder goed met een verhoogd BSE bij 85% van de kinderen met de ZvC en 23% van de kinderen met CU versus een normaal BSE bij de kinderen zonder endoscopische afwijkingen. Alle andere laboratoriumwaarden hadden veel minder discriminerend vermogen.
Aanvullend bloedonderzoek naar het Hb, trombocytenaantal en de bezinkingsnelheid (BSE) gaven bij symptomatische, verwezen kinderen de beste discriminatie tussen kinderen met en zonder IBD (voor de combinatie van de drie testen samen: sensitiviteit 91% (95% c.i 83-96%); specificiteit 80% (95% c.i 66-90%)). De toevoeging van het BSE gaf de minste aanvullende informatie (Khan 2002, Cabrera-Abreu 2004).

Sinds de publicatie van de 2008 IBD-richtlijn is er veel wetenschappelijk onderzoek verschenen over de waarde van het fecaal calprotectine bij het selecteren van kinderen en adolescenten met een verdenking op IBD voor endoscopie (zie uitgangsvraag 1A van de 2018 IBD-richtlijn).

Zoeken en selecteren

De literatuur is gezocht via Pubmed en Embase van januari 1993 tot oktober 2005, op onder meer de trefwoorden *'sensitivity and specificity'; AND diagnos* OR predict* OR accura* AND medical-history-taking OR signs and symptoms OR failure-to- thrive* in combinatie met de algemeen gebruikte trefwoorden voor IBD. Dit leverde 127 titels op. Na selectie van de studies uitgevoerd bij of gebaseerd op kinderen en adolescenten en na beoordeling van het abstract op informatie over een relatie tussen aanwezigheid van IBD en (familie)anamnese, bevindingen bij lichamelijk onderzoek, en laboratoriumonderzoek bleven 14 studies over (Binder 2004, Sawczenko 2003, Langholz 1997, Mamula 2002, IBD Working Group 2005, Khan 2002, Fagerberg 2005, Hyams 1994, Weinstein 2003, Probert 1993, Cipolla 1996, Gilat 1987 Cabrera-Abreu 2004, Olafsdottir 2002). Op basis van expertopinie werden nog vier bronnen toegevoegd (Van der Zaag-Loonen 2004, American Academy of Pediatrics 2005, Russell 2004, Peeters 2000).

Overwegingen

Er is vrijwel geen vergelijkend onderzoek gedaan naar de diagnostische waarde van anamnese, bevindingen bij lichamelijk onderzoek en eenvoudige laboratoriumbepa- lingen bij kinderen met verdenking van IBD in de eerste lijn. Omdat endoscopie en histologie een onherroepelijk onderdeel vormen van vervolgdiagnostiek, wil men zo min mogelijk kinderen onnodig hiervoor verwijzen. Er is dan ook behoefte aan een eenvou¬dige test die goed onderscheid maakt tussen kinderen met een grote kans op IBD en kinderen zonder IBD. Een veelbelovende test lijkt de bepaling van fecaal calprotectine. Onderzoek naar de (aanvullende) diagnostische waarde van deze test bij kinderen met verdenking van IBD in de eerste lijn is noodzakelijk.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

American Academy of Pediatrics. North American Society for Pediatrie Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Technical Report. Chronic Abdominal Pain in Children. Pediatrics 2005;15:370-81.
Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. Arch Dis Child 1995;73(4):354-5.
Binder V. Epidemiology of IBD during the twentieth century: an integrated view. Best Practice & Research Clinical Gastroenterol 2004;18:463-79.
Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. Arch Dis Child 2004;89(1):69-71.
Cipolla C, Magliocco A, Oliva L, Cottone M. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in a mediterrenean area. Eur J Epidemiol 1996;12:205-10.
Gilat T, Hacohen D, Lilos P, Langman MJS. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohns disease. An inter¬national cooperative study. Scand J Gastroenterol 1987;22:1009-24.
Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. J Pediatric Gastroenterol & Nutr 1994;19:7-21.
IBD Working Group ESPGHAN. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis. The Porto Criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:1-7.
Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease.Inflamm Bowel Dis 2002;5:325-9.
Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel disease with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. Scand J Gastroenterol 1997;32:139-47.
Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA, Piccoli DA, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. Am J Gastroenterol 2002;97:2005-10.
Peeters M, Cortot A, Vermeire S, Colombel JF. Familial and Sporadic inflammatory Bowel Disease: Different Entities? Inflammatory Bowel Diseases 2000;6:314-20.
Probert CSJ, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks ACB, Mayberry JF. Prevalence and family risk of ulcera¬tive colitis and Chrohns disease: an epidemiological study among Europeans and South Asians in Leicestershire. Gut 1993;34:1547-51.
Russell RK, Satsangi J. IBD: a family affair. Best Practice & Research Clinical Gastroenterol 2004;18:525-39.
Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. Arch Dis Child 2003;88:995-1000.
Van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiau JAJM, Escher JC, Rodrigues Pereira R, Derkx HHF. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. J Ped Gastroenterol & Nutr 2004;38:302-7.
Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:609-13.

Fecaal calprotectine bij diagnose IBD bij kinderen en adolescenten

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van het fecaal calprotectine bij het selecteren van kinderen en adolescenten met een verdenking op IBD voor endoscopie?

Aanbeveling

Gebruik FCP in tweede en derdelijns ziekenhuizen als triagetest bij patiënten met een klinische verdenking op IBD om hoog risico van laag risico te onderscheiden en het aantal onterecht uitgevoerde endoscopische procedures te verminderen.

Verricht geen endoscopisch onderzoek ter evaluatie van IBD wanneer het FCP lager is dan 100 µg/g.

Verricht endoscopisch onderzoek wanneer het FCP hoger is dan 250 µg/g en colonpathogenen zijn uitgesloten.

Overweeg endoscopisch onderzoek bij FCP-waarden tussen de 100 en de 250 µg/g.

Verricht endoscopisch onderzoek, ongeacht de hoogte van het FCP, wanneer er sprake is van persisterend rectaal bloedverlies.

Verricht MR-enterografie of video-capsuleonderzoek, wanneer er sprake is van een verhoogd FCP, maar er bij endoscopisch onderzoek van de bovenste en onderste tractus digestivus geen afwijkingen gevonden worden, en de verdenking op ZvC blijvend hoog is.

Inleiding

Doel: kinderen met een hoge verdenking op IBD onderscheiden van hen met een lage verdenking, zodat het aantal onnodig uitgevoerde endoscopieën gereduceerd kan worden zonder IBD te missen.

Chronische buikpijn en diarree zijn veelvoorkomende redenen voor verwijzing naar een kinderarts. Onderscheid tussen functionele klachten (waarin diagnostisch onderzoek zoveel mogelijk beperkt dient te worden) en verdenking op een inflammatoire darmziekte (IBD, waarbij endoscopie noodzakelijk is) is een diagnostische uitdaging.

De gouden standaard voor het stellen van de diagnose IBD is endoscopisch en histopathologisch onderzoek, hetgeen invasief, tijdrovend en belastend is. Om niet alle kinderen met chronische buikpijn en diarree bloot te stellen aan endoscopisch onderzoek, wordt er sinds enkele jaren gebruik gemaakt van een test waarbij de concentratie calprotectine in de ontlasting wordt gemeten. Calprotectine is een eiwit dat in grote hoeveelheden in het cytosol van neutrofiele granulocyten voorkomt, en is een marker voor gastro-intestinale ontsteking. Sinds het jaar 2000 is de diagnostische waarde van fecaal calprotectine (FCP) in tal van studies geëvalueerd. In deze

module geven wij een overzicht van de diagnostische waarde van FCP als triagetest om te bepalen welke kinderen en adolescenten met chronische buikpijn en diarree een endoscopie zouden moeten ondergaan wegens een sterke verdenking op IBD.

Conclusies

Hoog GRADE	Gebruik van de fecaal calprotectine test bij kinderen vanaf 5 jaar en tieners in een tweedelijns ziekenhuis met een klinische verdenking op IBD leidt tot een afname van onterecht gescopieerde patiënten van 65% naar 12%. *Bronnen (Fagerberg, 2005; Canani, 2006; Sidler, 2008; Ashorn 2009; van de Vijver, 2012; Holtman, 2016)*

Hoog GRADE	Een normale FCP-testuitslag (<100 µg/g) bij een patiënt met klachten verdacht voor IBD sluit IBD met 98% zekerheid uit. *Bronnen (Fagerberg, 2005; Canani, 2006; Sidler, 2008; Ashorn 2009; van de Vijver, 2012; Holtman, 2016)*

Hoog GRADE	Een afwijkende FCP-testuitslag (>100 µg/g) in combinatie met een klinische verdenking geeft een achterafkans van 75% op IBD en rechtvaardigt daarmee het uitvoeren van endoscopisch onderzoek. *Bronnen (Fagerberg, 2005; Canani, 2006; Sidler, 2008; Ashorn 2009; van de Vijver, 2012; Holtman, 2016)*

Samenvatting literatuur

Resultaten

Populatie en studie karakteristieken

Er werden 6 prospectieve cohortonderzoeken geïncludeerd, waarvan de karakteristieken worden beschreven in Tabel 1 (Fagerberg, 2005; Canani, 2006; Sidler, 2008; Ashorn, 2009; van de Vijver, 2012; Holtman, 2016). Bij alle 6 prospectieve cohortonderzoeken was er tenminste endoscopisch onderzoek van de onderste tractus digestivus in combinatie met biopten gedaan. Bij vier onderzoeken werd er ook endoscopisch onderzoek van de bovenste tractus digestivus verricht (Sidler, 2008; Ashorn, 2009; van de Vijver, 2012; Holtman, 2016). Bij twee onderzoeken werden alleen de patiënten met een hoge verdenking op IBD aan endoscopisch onderzoek blootgesteld (van de Vijver, 2012; Holtman, 2016), terwijl de patiënten met een lage verdenking gedurende 6 maanden werden gevolgd op het ontstaan van extra symptomen. Dit zogenaamde “delayed type” dwarsdoorsnede onderzoek kan een verificatie bias veroorzaken. De patiëntaantallen per onderzoek varieerden van 36 tot 294 personen.

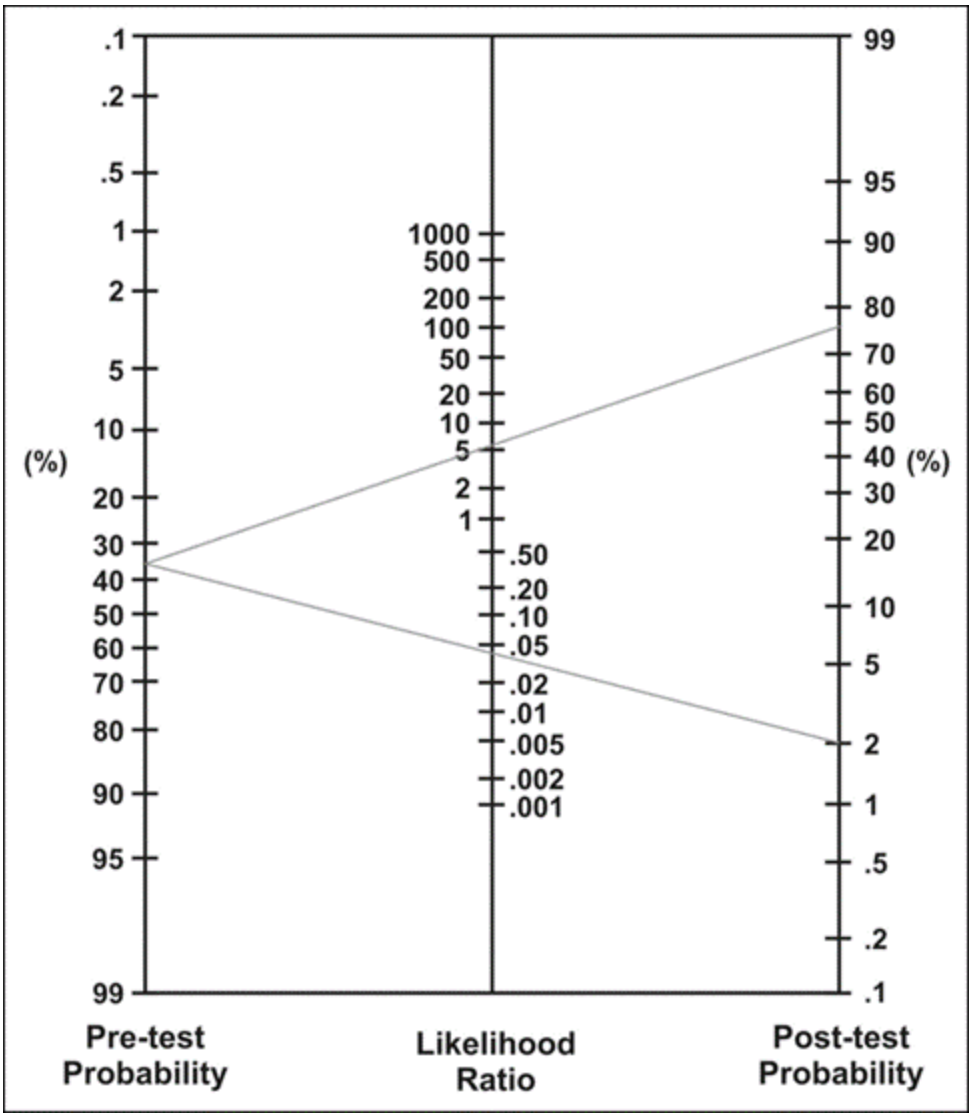
Methodologische kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken

De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies is getoetst met behulp van de QUADAS-II checklist (QUality Assessment of studies of Diagnostic Accuracy included in Systematic reviews). De resultaten hiervan staan weergegeven in de Risk of Bias tabel. In alle studies werd gebruik gemaakt van een prospectief studie design, waarin patiënten geïncludeerd werden met een verdenking op IBD.

Diagnostische waarde
De diagnostische waarde geeft aan hoe groot de kans is dat een kind of adolescent met een positieve testuitslag IBD heeft en hoe groot de kans op IBD is bij een normale uitslag. In de 6 prospectieve cohortstudies werd een calprotectine concentratie tussen 50 en 100 µg/g beschouwd als de bovengrens van normaal. De keuze voor deze relatief lage afkapwaarde leidt tot een hoge test sensitiviteit (97%) en een specificiteit van 83%. De keuze voor een lage afkapwaarde heeft als consequentie dat de specificiteit van de calprotectine test voor IBD laag is (83%). Bij dit scenario zal circa 12% van de patiënten ten onrechte aan een endoscopisch onderzoek blootgesteld worden (zie Tabel 1)

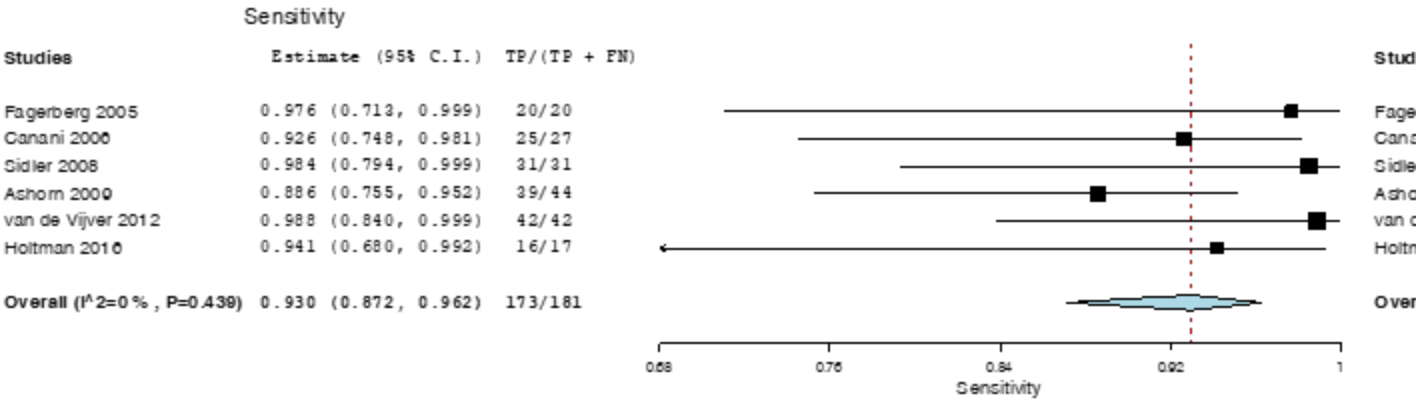
De gepoolde vooraf kans (pre-test probability) op IBD in de geïncludeerde studies was 35% (95% BI: 31 tot 39%), en is vergelijkbaar met die in een tweedelijns Nederlands ziekenhuis. De gepoolde achteraf kans op IBD (post-test probability) bij een afwijkende FCP-testuitslag is 75% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 71 tot 79%). Een normale FCP testuitslag verkleint de kans op IBD tot 2% (95% BI: 1 tot 4%), zoals kan worden afgelezen in het Fagan nomogram (Figuur 1)

Figuur 1 Fagan nomogram



Dit nomogram laat de achteraf kans op IBD zien na een afwijkende (bovenste lijn) en normale FCP-testuitslag (onderste lijn) bij kinderen en adolescenten met een klinische verdenking op IBD.

Figuur 2 Forest plots



Forest plots van de sensitiviteit en specificiteit van de fecaal calprotectine test voor het onderscheid tussen inflammatoire darmziekten (IBD) en non-IBD bij kinderen en adolescenten. De plots tonen de diagnostische waarde, de 95% betrouwbaarheidsintervallen, en rechthoekjes met een oppervlak dat proportioneel is aan het gewicht in de meta-analyse.

Implicaties

Tabel 2 Prestaties van FCP bij een voorafkans van 35% (95% BI:31 tot 39%) en een afkapwaarde van 100 µg/g (berekend per 100 kinderen en tieners met een klinische verdenking op IBD)

Testuitslag	Bij (n)	Gevolg voor de patiënt
Terecht positief	33	Snelle endoscopie, tijdige behandeling
Terecht negatief	53	Geruststelling, geen onnodige endoscopie
Fout positief	12	Endoscopie ten onrechte uitgevoerd
Fout negatief	2	Ernstig vertraagde diagnose

Om te bepalen of het gebruik van de FCP-test als triagemiddel geschikt is hebben we in Tabel 2 het percentage fout negatieven (gemiste gevallen) en fout positieven (onterecht aan endoscopie blootgestelde patiënten) afgeleid uit de gepoolde sensitiviteit en specificiteit, zoals gerapporteerd in Figuur 2. Bij een diagnostische work-up waarin alleen kinderen en tieners met een afwijkende FCP-testuitslag endoscopisch onderzoek zullen ondergaan wordt 2% van de patiënten met IBD gemist, en zal 12% ten onrechte zijn blootgesteld aan endoscopisch onderzoek (Zie Tabel 1). Screening met de FCP-test leidt dus tot een afname van het percentage onterecht gescopieerde patiënten van 65 naar 12, oftewel een absolute reductie van 53%.

Bewijskracht van de literatuur

De geïncludeerde onderzoeken betroffen allemaal prospectieve cohortstudies en mogen vanwege de diagnostische uitgangsvraag worden ingedeeld in de categorie 'hoge kwaliteit'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische waarde is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten per studie (imprecisie) en vanwege de vooraf geselecteerde groep van patiënten (indirect effect). De bewijskracht van de uitkomstmaat kan echter, gezien de grootte van het effect van de studies en het gunstig effect van confounders (mogelijk vals-positieve FCP-uitslagen door het niet uitsluiten van colonpathogenen) ook met 2 niveaus verhoogd worden, waardoor er nog steeds sprake is van een hoge kwaliteit.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:
Wat is de waarde van het fecaal calprotectine bij het selecteren van kinderen en adolescenten met een verdenking op IBD voor endoscopie?

P: kinderen van 5 tot en met 18 jaar met een klinische verdenking op IBD (onder andere chronische buikpijn, rectaal bloedverlies, chronische diarree);
Zoektermen: Child; Pediatric; chronic diarrhea, abdominal (or gastrointestinal) complaints, rectal bleeding.
I: fecaal Calprotectine;

Zoektermen: Leukocyte L1 Antigen Complex, Calprotectin.
C: Endoscopie, al dan niet met histologie (= referentie test); CRP, BSE (alternatieve tests);
Zoektermen: Endoscopy, coloscopy, ileocolonoscopy, sygmoidoscopy, gastroscopy, histopathology.
O: Sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde, missed cases (fout-negatieven), fout-positieven.
Zoektermen: Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, diagnostic accuracy.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte diagnostische waarde een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en praktische toepasbaarheid voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

Indien van toepassing:
De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline en Embase is met bovengenoemde zoektermen gezocht naar randomized controlled trials (RCT's), cohortstudies en case-control studies die voor 1 juli 2017 zijn gepubliceerd. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 955 treffers op. Studies werden geselecteerd wanneer ze gepubliceerd waren in het Engels; handelden over eenmalige FCP-metingen bij kinderen en adolescenten met symptomen die suggestief zijn voor IBD; en wanneer ontlastingsmonsters waren verzameld voorafgaand aan endoscopisch onderzoek. Wanneer het construeren van een 2x2 tabel niet mogelijk was werd de studie niet meegenomen in de analyse.

Op basis van titel en abstract werden 104 studies geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden 98 uitgesloten (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en werden 6 studies opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabel (zie Tabel 1). De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabel.

Gegevens analyse (Methode)
Wij berekenden de sensitiviteit en specificiteit van elke geincludeerde studie en voerden op basis van deze originele gegevens een diagnostische meta-analyse uit. De gepoolde gegevens zijn vervolgens gepresenteerd in een Fagan Nomogram (Figuur 1) en Forest plot (Figuur 2). De Forest plot toont de diagnostische waarde, de 95% betrouwbaarheidsintervallen, en rechthoekjes met een oppervlak dat proportioneel is aan het gewicht in de meta-analyse.

Tabel 1: Eigenschappen van de geïncludeerde studies (in het Engels).

Study reference	Study characteristics	Type of study	No of patients included in meta-analysis	Proportion female gender	Target condition	Age group (range in years)	Prevalence IBD (%) (CD/UC/IBD-U))	FC ass typ

Fagerberg, 2005	Setting: Department of Gastroenterology, Astrid Lindgren Children's Hospital, Stockholm, and the Department of Paediatrics, Central Hospital, Vasteras. Country: Sweden	prospective cohort study	36	53%	IBD	Children and adolescents (6.5-17.8)	56% (not specified)	PhiCa (Calpr Euros Triest Italy)
Canani, 2006	Setting: Paediatric Gastroenterology Unit, University Federico II of Naples Country: Italy	Prospective cohort study	45	47%	IBD	Children and adolescents (unknown)	60% (17/10/-)	PhiCa (Calpr Euros Triest Italy)
Sidler, 2008	Setting: Gastroenterology outpatient clinic at Syndey Children's Hospital, Randwick Country: Australia	Prospective cohort study	61	IBD: 39% non-IBD: 43%	Organic intestinal disease	Children and adolescents (2.2 -16.0)	IBD: 51% (CD:UC 97:3)	PhiCa (Nyco Oslo, Norw
Ashorn, 2009	Setting: Hospital for Children and Adolescents Helsinki Country: Finland	Prospective cohort study	55	43%	IBD	Children and adolescents (5.8-19.9)	80% (15/25/4)	PhiCa (Com unkno

Vd Vijver, 2012	Setting: six outpatient clinics for general paediatrics and one tertiary care hospital (UMCG) Country: the Netherlands	Prospective cohort study	117	57 M / 60 F	IBD	Children and teenagers (6-18)	36% (24/17/2)	PhiCa (Calpr AS, Lysak Norw
Holtman 2016	Setting: primary care practices and 4 general hospitals and 3 academic centers Country: the Netherlands	Prospective cohort study	204 (114 primary care cohort en 90 referred cohort)	37% (75/204)	IBD	Children and adolescents Primary care chort: 9 (6-12) yrs Referred cohort: 11 (7-15) yrs.	8% (17/204)	PhiCa (Calpr AS, Lysak Norw

Overwegingen

Diagnostische waarde
Als de kinderarts op grond van anamnese en lichamelijk onderzoek tot een verdenking op IBD is gekomen, moet de diagnose vervolgens worden bevestigd. Het bevestigen van de diagnose gebeurt bij voorkeur met een test die maximale zekerheid geeft, de ‘gouden standaard’, of een test die deze zo dicht mogelijk benadert. Bij verdenking op IBD is endoscopisch en histopathologisch onderzoek de gouden standaard, maar dit onderzoek is invasief en tijdrovend. Het onderzoek wordt onder narcose of diepe sedatie uitgevoerd en de noodzakelijke darmvoorbereiding is onaangenaam. Dit maakt dat je laagrisicopatiënten hier liever niet aan blootstelt. Een goede triagetest maakt het mogelijk op grond van de testuitslag een uitspraak te doen over de waarschijnlijkheid van de ziekte. De werkgroep heeft de reeds verschenen studies bestudeerd, waarin het gebruik van FCP werd onderzocht om onderscheid te kunnen maken tussen kinderen met een hoog en laag risico op IBD. De meerwaarde van FCP als triagetest is het grootst in omstandigheden met een vooraf kans tussen de 25 en 75%. De werkgroep concludeert dat FCP een betrouwbare marker is in tweede en derdelijns ziekenhuizen om patiënten met hoog risico van laagrisicopatiënten te onderscheiden, en het aantal onterecht uitgevoerde procedures te verminderen.

FCP afkapwaarden
Als de triagetest een continue schaal kent, zoals bij FCP, is een afkappunt nodig. Het ideale afkappunt is niet altijd het punt met de laagste percentages fout-positieve en fout-negatieve uitslagen: het wordt medebepaald door de consequenties van een gemiste of te laat gestelde diagnose en de consequenties van een ten onrechte

afgegeven diagnose. Voor FCP geldt dat deze IBD met voldoende zekerheid moet kunnen uitsluiten: het missen van IBD is een groter probleem dan het een keer te vaak verrichten van een endoscopie. De screeningstest moet dus een hoge sensitiviteit hebben; de specificiteit is minder belangrijk. Het aantal fout-negatieve uitslagen wordt zo geminimaliseerd. Als er sprake is van een positieve testuitslag (FCP op het afkappunt of hoger) dan is de kans op IBD verhoogd en is het verrichten van endoscopisch onderzoek gerechtvaardigd. In het merendeel van de gevonden literatuur werd gebruik gemaakt van een afkapwaarde <100 ug/g. Een groot prospectief multicentrum onderzoek naar de waarde van FCP bij kinderen en adolescenten met een verdenking op IBD werd niet geincludeerd in de meta-analyse omdat de publicatie verscheen na 1 juli 2017 (Heida, 2018). In deze studie wordt het gebruik van de zogenaamde “two-threshold” strategie onderbouwd. De lage van de twee afkapwaardes kan worden gebruikt om de diagnose IBD met zekerheid uit te sluiten. Bij patiënten met een klinische verdenking op IBD en FCP concentraties tussen de 100 en de 250 µg/g kan in overleg met patiënt en ouders besloten worden tot een expectatief beleid met het maandelijks vervolgen van FCP of tot direct endoscopisch onderzoek (shared decision making). Wanneer het FCP hoger is dan 250 µg/g valt de patiënt in een hoog risico categorie voor IBD en raadt de werkgroep aan endoscopisch onderzoek te verrichten.

Gebruik van FCP in verschillende settingen
De gepoolde IBD prevalentie in de geïncludeerde studies was 35%. De meerwaarde van het gebruik van de FCP-test bij verdenking op IBD in de huisartsenpraktijk, waar de prevalentie lager is dan 1%, is beperkt. Er is een grote kans op een fout-positieve uitslag. Het inzetten van de FCP-test zonder klinische verdenking op IBD zal er mogelijk toe leiden dat een grote groep kinderen ten onrechte wordt verwezen naar een hoger echelon (Holtman, 2017).

In een IBD-expertise centrum (“vierdelijns” ziekenhuis) waar de prevalentie van IBD zeer hoog is, heeft de FCP-test waarschijnlijk weinig toegevoegde waarde in het besluit wel of niet te scopieren.

Rekening houden met andere redenen voor verhoogd FCP
Aangezien FCP een marker is voor neutrofielen influx in de darm, kunnen ook bacteriële en parasitaire gastro-intestinale infecties een stijging van het FCP veroorzaken (Heida, 2018). Indien er twijfel is over de klinische IBD verdenking bij een positieve FCP-testuitslag is het van belang om een darminfectie uit te sluiten.

Gezonde jonge kinderen (<5 jaar) hebben hogere FCP-concentraties in hun ontlasting dan oudere kinderen en volwassenen. Vanaf de geboorte nemen FCP-concentraties geleidelijk af. “Volwassen” waarden worden rond het 5^{e} levensjaar bereikt (Olafsdottir, 2002; Rugtveit, 2002).

Positieve FCP-testuitslagen worden tevens gezien bij patiënten met een colorectaal carcinoom, juveniele poliepen, diverticulitis, en bij het gebruik van NSAID’s, acetylsalicylzuur en protonpompremmers. De werkgroep raadt aan een besluit tot endoscopisch onderzoek nooit alleen op basis van een verhoogd FCP te nemen, maar actief te zoeken naar andere mogelijke verklaringen voor een verhoogd FCP (Heida, 2018).

Verschillende FCP tests in omloop
FCP-testkits worden geleverd door diverse fabrikanten, waarbij gebruik wordt gemaakt van verschillende meetmethoden. De meest gebruikte methode in het (ziekenhuis) laboratorium is de quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Daarnaast zijn er snel-testen die gebaseerd zijn op de lateral flow-based

methode. Tot op heden zijn deze methoden onvoldoende head-to-head met elkaar vergeleken. De werkgroep acht het van belang dat men zich er bewust van is dat er verschillen in testuitslagen tussen de verschillende fabrikanten kunnen bestaan.

Pre-analytische variatie
De werkgroep acht het van belang dat men zich er bewust van is dat er een grote variatie in testuitslagen kan bestaan door pre-analytische factoren, zoals de bewaartemperatuur van het ontlastingsmonster en het enkelvoudig of meervoudig bemonsteren van de stoelgang.

Adviezen bij uitzonderingssituaties
De werkgroep is van mening dat er bij persisterend rectaal bloedverlies of perianale ziekte (fistel, abces, grote fissuur of ontstoken skintags), ongeacht de hoogte van het FCP, voldoende reden is om endoscopisch onderzoek te verrichten.

Wanneer er sprake is van een verhoogde FCP-concentratie, maar er bij endoscopisch onderzoek van de bovenste en onderste tractus digestivus geen afwijkingen worden gezien, dan raadt de werkgroep aan om MR-enterografie of video-capsuleonderzoek te laten verrichten (Maaser, 2018)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL, et al. Fecal calprotectin levels and serological responss to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2009;15:199-205.
Bar-Gil Shitrit A, Koslowsky B, Livovksy DM, et al. A prospective study of fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of small bowel Crohn's disease in patients undergoing capsule endoscopy. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 52;3:328-333.
Canani RB, de Horatio LT, Terrin G, et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42:9-15.
Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, et al. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:450-5.
Heida A, Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, et al. Avoid Endoscopy in Children With Suspected Inflammatory Bowel Disease Who Have Normal Calprotectin Levels. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62: 4749.
Heida A, Van de Vijver E, van Ravenzwaaij D, et al. Predicting inflammatory bowel disease in children with abdominal pain and diarrhoea: calgranulin-C versus calprotectin stool tests. Arch Dis Child. 2018;0:17.
Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Kollen BJ, et al. Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin for Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Primary Care: A Prospective Cohort Study. Ann Fam Med. 2016;14:437-445.
Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Kollen BJ, et al. Diagnostic test strategies in children at increased risk of inflammatory bowel disease in primary care. PLoSOne. 2017;12(12):e0189111.
Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al.; European Crohns and Colitis Organisation [ECCO]; European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in Inflammatory

Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2018 Aug 23. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113. [Epub ahead of print]
Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, et al. FCP levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. Acta Paediatr. 2002;91:45-50.
Rugtveit J, Fagerhol MK. Age-dependent variations in fecal calprotectin concentrations in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;34(3):323-4.
Sidler MA, Leach ST, Day AS. Fecal S100A12 and fecal calprotectin as noninvasive markers for inflammatory bowel disease in children. Inflamm Bowel Dis. 2008;14:359-66.
van de Vijver E, Schreuder AB, Cnossen WR, et al. Safely ruling out inflammatory bowel disease in children and teenagers without referral for endoscopy. Arch Dis Child. 2012;97:10141018.

Groeivertraging en ondervoeding bij inflammatoire darmziekten bij kinderen

Uitgangsvraag

Hoe vaak, wanneer en hoe wordt groeivertraging, puberteitsvertraging en ondervoeding vastgesteld bij IBD op de kinderleeftijd?

Aanbeveling

Bij de diagnose IBD op de kinderleeftijd dient de lengtegroei, puberteitsontwikkeling en voedingstoestand te worden bepaald. Bij ieder poliklinisch en klinisch bezoek lengte en gewicht meten.

Bij groeivertraging, puberteitsvertraging en/of ondervoeding bij kinderen dient IBD, en met name de ZvC, te worden overwogen in de differentiaaldiagnose (zelfs als er geen duidelijke gastro-intestinale klachten bestaan).

De behandeling van IBD op de kinderleeftijd dient onder meer te zijn gericht op het bewerkstelligen van normale groei en bij groeivertraging op inhaalgroei.

Inleiding

De anamnese bij IBD is gericht op de bij CU, de ZvC en indeterminate colitis optredende symptomen. Verschijnselen als groeivertraging, puberteitsvertraging en ondervoeding worden geassocieerd met IBD. Lengtemeting, puberteitsstagering en het beoordelen van de voedingstoestand behoren tot het routineonderzoek bij kinderen met verdenking van IBD (zie bij *Overwegingen* voor definities).
Om aspecten van groeivertraging, puberteitsvertraging en ondervoeding bij IBD op de kinderleeftijd te kunnen beoordelen, is de selectie van literatuur gebaseerd op studies bij kinderen en adolescenten. Daarbij is gezocht naar artikelen gebaseerd op prospectieve observaties van goed gedefinieerde patiëntengroepen, retrospectieve vergelijkingen ten opzichte van controlegroepen en niet-vergelijkend onderzoek.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat groeivertraging, puberteitsvertraging en ondervoeding bij 25 tot 30% van de kinderen en adolescenten met IBD wordt vastgesteld bij diagnose. *B Motil 1993* *C Sentongo 2000, Alemzadeh 2002, Mamula 2002*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat groeivertraging en ondervoeding vaker voorkomen bij de ZvC dan bij CU. Bij de ZvC komt groeivertraging en ondervoeding vaker voor bij jongens dan bij meisjes. Groeivertraging Niveau 3 kan al enkele jaren bestaan voordat de gastro-intestinale klachten tot de diagnose leiden. *C Griffiths 1993, Sentongo 2000, Mamula 2002*

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat inhaalgroei wordt gezien bij langdurige remissie na succesvolle therapie. *C Griffiths 1993, Saha 1998*

Samenvatting literatuur

Verschijnselen als groeivertraging, puberteitsvertraging en ondervoeding komen vaak voor bij kinderen en adolescenten met IBD, met als risico dat de uiteindelijke lengte achterblijft. De achterblijvende lengtegroei en de vertraging in de puberteitsontwikkeling worden veroorzaakt door een combinatie van anorexie (vast te stellen met behulp van voedingsanamnese), malabsorptie en chronische ontsteking. Naarmate het ziekteproces ernstiger verloopt, is de kans op een te kleine uiteindelijke lengte groter (Alemzadeh 2002). De ermee gepaard gaande vertraagde puberteitsontwikkeling leidt tot langer doorgroeien en kan zo de gevolgen van de groeivertraging voor de uiteindelijke lengte voor een deel compenseren. Inhaalgroei wordt vooral gezien bij langdurige remissie na succesvolle medicamenteuze (en/of chirurgische) therapie (Saha 1998).

Groeivertraging wordt gezien bij kinderen met IBD en is onafhankelijk van de puberteitsontwikkeling. Groeisnelheid, Z-score en lengte-naar-leeftijd is bij respectievelijk 24%, 23% en 29% onder de -2SD (Motil 1993). Groeivertraging wordt zelfs bij presentatie op de leeftijd onder 5 jaar gevonden (Mamula 2002).

Bij CU begint de ziekte vaak met bloederige diarree en ontwikkelt zich in enkele gevallen anorexie en gewichtsverlies. Bij langer bestaande klachten, en vooral indien sprake is van een slechte eetlust, treedt groeivertraging en eventueel secundaire amenorroe op (Motil 1993).

De ZvC begint zelden voor de leeftijd van 10 jaar en verloopt aanvankelijk sluipend. Met name bij de ZvC kan een gestoorde lengtegroei al jaren aanwezig zijn voordat andere symptomen optreden en de diagnose wordt gesteld. In tegenstelling tot CU, begint de ZvC vaak met niet-specifieke klachten, zoals anorexie, groeivertraging en ondervoeding (Griffiths 1993). Omdat deze symptomen het ziektebeeld aanvankelijk kunnen overheersen, is het niet verwonderlijk dat het soms maanden tot jaren kan duren voordat de ZvC wordt gediagnosticeerd. Daarbij valt op dat bij de ZvC een twee keer zo grote kans bestaat op groeivertraging ten opzichte van CU. Verder komt groeivertraging bij de ZvC meer voor bij jongens dan bij meisjes (Sentongo 2000). Ondervoeding, gemeten met bijvoorbeeld spiermassa, is met name aanwezig bij ZvC, waarbij jongens meer ondervoed zijn dan meisjes (Sentongo 2000).

Bij geslaagde behandeling is achterblijvende lengtegroei en groeisnelheid bij zowel CU als bij de ZvC reversibel, gemeten in een follow-up van vier jaar en is onafhankelijk gebleken van duur van de ziekte, ernst van de ziekte en van gebruik van steroïden (Griffiths 1993, Saha 1998).

Overwegingen

Bij evaluatie van de lengtegroei maakt men gebruik van groeicurven. Aan de hand van referentiewaarden kan men de lengte-standaarddeviatiescore (SDS) berekenen, zowel voor de kalenderleeftijd als voor de botleeftijd:
SDS = Z-score = (lengte - gemiddelde lengte voor de leeftijd)/SD.
De lengte van beide ouders wordt gebruikt om de target height (TH) van de patiënt te berekenen.

- Berekening TH-lengte jongen: (lengte van de vader + (lengte van moeder +13)), gedeeld door 2 + 4,5 cm.
- Berekening TH-lengte meisje: ((lengte van de vader -13) + lengte van moeder), gedeeld door 2 - 4,5 cm.

Het verloop van de lengte-SDS is een relatief eenvoudige parameter voor het beoordelen van het verloop van de lengtegroei. Normaal is slechts geringe variatie in de SDS waarneembaar. Men spreekt van een afbuigende groeicurve, als de standaarddeviatiescore (SDS) van de lengte met meer dan 1 afneemt. Een afname van de SDS voor de kalenderleeftijd met meer dan 1 eenheid betekent dat de lengtegroei vertraging oploopt, onafhankelijk van de oorspronkelijke lengte van de patiënt. Als door vertraagde botrijping de lengte-SDS voor de kalenderleeftijd afneemt, maar die voor de botleeftijd niet, betekent dat dat de patiënt zijn groeipotentieel nog behoudt.

Evaluatie van de puberteitsontwikkeling geschiedt door het vastleggen van de stadia volgens Tanner (inclusief meting van het testisvolume). Men spreekt bij een meisje van een late puberteitsontwikkeling als op de leeftijd van 12,5 jaar nog geen mammaontwikkeling heeft plaatsgevonden, en bij een jongen als bij een leeftijd van 13,6 jaar de testis-groei nog niet is begonnen.

Bij het lichamelijk onderzoek behoort ook de voedingstoestand te worden vastgelegd. Hiertoe is in eerste instantie meting van lengte en gewicht noodzakelijk. Om een meer volledige indruk te verkrijgen, is het nodig om naast lengte, gewicht-naar-lengte en puberteitsstagering ook huidplooidikte en bovenarmomtrek te bepalen. Hiervoor is echter ervaring met dit onderzoek van belang en dienen alle metingen steeds door dezelfde onderzoeker te worden verricht. Bij chronische ondervoeding is gewicht-naar-lengte een onvoldoende betrouwbare parameter, omdat daarbij wijzigingen kunnen op treden in de verhouding vetmassa tot vetvrije massa (lean body mass). Het blijkt dat de vetvrije massa ernstiger kan zijn verminderd dan het gewicht en de huidplooidikte doen vermoeden. Het verloop van de lengtegroei (doorkruisen van SD- of percentiellijnen) en de groeisnelheid (toename van de lengte ten opzichte van 12 maanden tevoren) geven wel informatie over chronische ondervoeding, maar hiervoor is langdurige observatie nodig. Afname van de vetvrije massa (zich uitend als een verminderde armomtrek bij vrijwel gelijkblijvende huidplooidikte) bij een normaal gewicht-naar-lengte wijst op ondervoeding. Meting van de huidplooidikte geschiedt halverwege de gestrekt afhangende niet-dominante (dus meestal de linker) bovenarm. Van belang is een gestandaardiseerde techniek en een goed geïnstrueerde onderzoeker teneinde een betrouwbare meting te verkrijgen. Op dezelfde plaats wordt de armomtrek gemeten. Bij het vaststellen van een stoornis in de lengtegroei c.q. puberteitsontwikkeling is het van belang de energie-inname te berekenen, de vetvrije massa te bepalen en deze ook regelmatig te volgen tijdens de behandeling.

Groeivertraging, puberteitsvertraging en ondervoeding bij IBD uit zich ook vaak in een achterblijvende skeletleeftijd. Om dit te beoordelen kan een X-handwortelfoto worden vervaardigd, waarbij de skeletleeftijd kan worden afgezet tegen de kalenderleeftijd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LTM, Mearin ML, Wit JM, Lamers CBHW, van Hogezand RA. Adult height in patients with early onset of Crohns disease. Gut 2002;151(1):126-9.
Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohns disease. Gut 1993;134(7):939-43.
Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA, Piccoli DA, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. American Journal of Gastroenterology 2002;197(8):12005-10.
Motil KJ, Grand RJ,Daviskraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth Failure in Children with Inflammatory Bowel-Disease - A prospective-study. Gastroenterology 1993;1105(3):1681-91.
Saha MT, Ruuska T, Laippala P, Lenko HL. Growth of prepubertal children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;126(3):1310-4.
Sentongo TA, Semeao EJ, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Growth, body composition, and nutritional status in children and adolescents with Crohns disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;131(1):133-40.

Serologische diagnostiek van inflammatoire darmziekten bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke serologische diagnostiek dient te worden uitgevoerd bij een kind met verdenking van IBD?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat p-ANCA en ASCA niet wezenlijk kunnen bijdragen tot de diagnose CU of ZvC, omdat veel fout-positieve en fout-negatieve bepalingen kunnen voorkomen.

Inleiding

De ZvC en CU zijn chronische inflammatoire darmziekten. Zij kunnen op kinderleeftijd manifest worden. De diagnose is niet altijd eenvoudig te stellen, voornamelijk wanneer vage klachten op de voorgrond staan. Voor een uiteindelijke diagnose zijn belastende onderzoeken noodzakelijk. Het selecteren van sterk verdachte patiënten door middel van een serologische test zou eventueel kunnen bijdragen aan de diagnose. Hiernaast is het belangrijk te weten of vaststelling van het serologische fenotype van de patiënt op het moment van de diagnose kan bijdragen aan het voorspellen van het beloop van de ziekte.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de sensitiviteit van p-ANCA bij CU bij kinderen ongeveer 70% is en de specificiteit varieert tussen 90 en 100%. In de Niveau 2 tweede lijn is de positiefvoorspellende waarde van p-ANCA tussen 80 en 90% en de negatiefvoorspellende waarde tussen 50 en 80%. *B Gupta 2004, Khan 2002, Canami 2004, Dubinsky 2001, Zholudev 2004*

Niveau 2	Het is waarschijnlijk dat de sensitiviteit van ASCA bij de ZvC bij kinderen ligt tussen 60 en 90%, de specificiteit varieert tussen 80 en 100%. In de tweede lijn ligt de positiefvoorspellende waarde bij ASCA tussen 80 en 90% en de negatiefvoorspellende waarde tussen 50 en 80%. *B Gupta 2004, Khan 2002, Canami 2004, Dubinsky 2001, Zholudev 2004*

Samenvatting literatuur

Endoscopie, al of niet gecombineerd met radiologische technieken, is de eerste keuze voor de diagnostiek bij IBD. Een definitieve diagnose is bij kinderen dan nog niet altijd met zekerheid te stellen. Voor kinderen en adolescenten zou een (veel) minder ingrijpende diagnostiek te prefereren zijn. De laatste jaren is daarom geprobeerd om via serumanalyse de diagnose CU of ZvC te bevestigen c.q. aannemelijk te maken. De literatuur vermeldt dat er aanwijzingen zijn dat serologische parameters bij IBD in de tweede lijn kunnen worden gehanteerd als mogelijke aanwijzingen dat er CU en/of de ZvC aanwezig is. De meest gebruikte parameters zijn p-ANCA (= peri-nuclear antineutrophil cytoplasmic antibody) en ASCA (anti-saccharomyces cerevisiae antibody). De eerstgenoemde wordt gebruikt om de diagnose CU aannemelijk te maken. De sensitiviteit van p-

ANCA bij CU bij kinderen is ongeveer 70% en de specificiteit varieert van 90 tot 100%. ASCA wordt gebruikt bij de diagnostiek van de ZvC. De sensitiviteit bij de ZvC varieert van 60 tot 90%, terwijl de specificiteit varieert van 80 tot 100%.

De meeste studies zijn gecorreleerd met de 'gouden standaard' voor de diagnose voor IBD, namelijk de endoscopische en/of radiologische technieken. De positiefvoorspel- lende waarde varieert zowel bij p-ANCA als bij ASCA van 80 tot 90%. De negatiefvoor- spellende waarde bij beide van 50 tot 80%.

Combinaties van positieve/negatieve p-ANCA en ASCA voegen niet meer toe aan een enkelvoudige bepaling van een van deze antilichamen.

Overwegingen

Zowel p-ANCA als ASCA kunnen een aanwijzing geven voor het bestaan van IBD. Echter gezien de frequentie van vals-positieve of vals-negatieve waarden geeft de werkgroep toch de voorkeur aan de endoscopische of radiologische diagnostiek.

Een recente prospectieve studie laat zien dat aanwezigheid van diverse serologische immuunresponsen op microbiële antigenen (anti-OmpC, anti-CBiri flagelline (anti- CBiri), en anti-saccharomyces-cerevisiae (ASCA) significant geassocieerd is met een meer agressief ziektebeloop bij kinderen met de ZvC (Dubinsky 2006).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Canani RB, Romano MT, Greco L, Terrin G, Sferlazzas C, Barabino A, et al. Effects of disease activity on anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies: Implications for diagnosis and follow-up of children with Crohns disease. Inflamm Bowel Dis 2004;10(3):234-9.
Dubinsky MC, Ofman JJ, Urman M, Targan SR, Seidman EG. Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001;96(3):758-65.
Dubinsky MC, Lin YC, Dutridge D, Picornell Y, Landers CJ, Farrior S, et al; Western Regional Pediatric IBD Research Alliance. Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohns disease: immune responses predict disease progression. Am J Gastroenterol 2006;101(2):360-7.
Gupta SK, Fitzgerald JF, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR. Comparison of serological markers of inflammatory bowel disease with clinical diagnosis in children. Inflamm Bowel Dis 2004;10(3):240-4.
Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2002;8:325-9.
Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohns disease and ulcerative colitis: Diagnostic value and corre- lation with disease phenotype. Am J of Gastroenterol 2004;99(11):2235-41.

Genmutaties bij inflammatoire darmziekten bij kinderen

Uitgangsvraag

Is bepaling van NOD2/CARDi5-genmutaties geïndiceerd bij diagnosestelling IBD?

Aanbeveling

Vooralsnog is er geen plaats voor de bepaling van NOD2/CARD15-mutaties bij diagnosestelling van IBD buiten studieverband, omdat dit momenteel nog geen klinische consequenties heeft.

Inleiding

IBD is een multifactoriële aandoening met een complexe interactie tussen genetische, bacteriële en immunologische factoren, leidend tot ontsteking van de darm en het darm- slijmvlies. Vooralsnog lijkt de genetische invloed bij de ZvC sterker dan bij CU. Onlangs is het eerste gen geïdentificeerd dat duidelijk geassocieerd is met het risico op de ontwikkeling van de ZvC. Het gen codeert voor het NOD2/CARD15-eiwit en polymorfismen in het betreffende gen zijn onder meer geassocieerd met ziekteactiviteit in de dunne darm en het optreden van ziekte op jongere leeftijd.
De selectie van literatuur is gebaseerd op studies naar NOD2/CARD15-mutaties (R702W, G908R en L1007fs) bij kinderen en adolescenten. Daarbij is gezocht naar artikelen gebaseerd op prospectieve studies van goed gedefinieerde patiëntengroepen, retrospectieve vergelijkingen ten opzichte van controlegroepen en niet-vergelijkend onderzoek.

Conclusies

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat NOD2/CARD15-mutaties (R702W, G908R en L1007fs) geassocieerd zijn met een hoger risico op de ZvC, een jongere leeftijd bij begin van de ziekte (G908R), een aangedaan ileum (R702W, G908R en L1007fs) groeiachterstand en vroege chirurgische interventie. *A2 Kugathasan 2004* *B Tomer 2003, Weiss 2004* *C Shaoul 2004*

Samenvatting literatuur

In een case-control-studie bij 237 kinderen met de ZvC tot 19 jaar zijn NOD2/CARD15- mutaties (R702W, G908R en L1007fs) bepaald en gecorreleerd met het fenotype. NOD2/ CARD15-mutatie bleek geassocieerd met een hoger risico op de ZvC met een aangedaan ileum (indien sprake is van de ZvC) en met groeiachterstand (Tomer 2003).

In een cohortstudie bij 230 patiënten met IBD (waarvan 77 kinderen) zijn NOD2-mutaties bepaald en is gekeken naar een associatie met het voorkomen van granulomen. Deze werd niet gevonden (Shaoul 2004).

In een case-control-studie bij 211 joodse patiënten met de ZvC gediagnosticeerd voor het 16e jaar zijn NOD2-mutaties bepaald. De mutatie G908R bleek geassocieerd met het ontstaan van de ZvC op jongere leeftijd (Weiss 2004).

In een prospectieve cohortstudie bij 255 kinderen met de ZvC of CU bleek sprake van associatie tussen NOD2-mutaties en het risico op vroege chirurgische interventie (Kugathasan 2004).

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat er voor de bepaling van NOD2/CARD15-mutaties op dit moment nog geen plaats is, aangezien de uitslag geen klinische consequenties heeft.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Kugathasan S, Collins N, Maresso K, Hoffmann RG, Stephens M, Werlin SL, et al. CARD15 gene mutations and risk for early surgery in pediatric-onset Crohns disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2(11):1003-9.
Shaoul R, Karban A, Weiss, et al. NOD2/CARD15 mutations and presence of granulomas in pediatric and adult Crohns disease. Inflamm Bowel Dis 2004;10(6):709-14.
Tomer G, Ceballos C, Concepcion, et al. NOD2/CARD15 variants are associated with lower weight at diagnosis in children with Crohns disease. Am j Gastroenterol 2003;98(11):2479-84.
Weiss B, Shamir R, Bujanover Y, et al. NOD2/CARD15 mutation analysis and genotype-phenotype correlation in jewish pediatric patients compared with adults with Crohns disease. J Pediatr 2004;145:208-12.

Indicatie aanvullend laboratoriumonderzoek inflammatoire darmziekten bij kinderen

Uitgangsvraag

Is er een indicatie voor aanvullend laboratoriumonderzoek naar deficiënties bij het stellen van de diagnose IBD?

Aanbeveling

De werkgroep adviseert bij diagnosestelling van IBD laboratoriumcontroles te verrichten naar anemie, inclusief de ijzerstatus, waaronder serumijzer, transferrine, ferritine, totaalijzerbindingscapaciteit (TYBC) en albumine. Op indicatie kan aanvullende diagnostiek worden verricht naar vitamine D en foliumzuur.

De werkgroep adviseert na diagnosestelling van IBD voldoende calciuminname en vitamine D-inname te garanderen. De geadviseerde hoeveelheid vitamine D- (400 IU/dag) en calciumsuppletie is afhankelijk van de leeftijd, namelijk:
1 - 5 jaar: 800 mg/dag
6-10 jaar: 1200 mg/dag
11-24 jaar: 1500 mg/dag

Bij nierfunctiestoornissen of bij langdurige suppletie adviseert de werkgroep de calciumuitscheiding in de urine te controleren, evenals de serumcalciumspiegel en de nierfunctie.

Aanbevelingen over de bepaling van zink, selenium, koper, vitamines A en E en onverzadigde langeketenvetzuren kunnen niet worden gedaan. Er zijn studies nodig om de indicatie van deze bepalingen te stellen.

Inleiding

Indien deficiënties van nutriënten frequent voorkomen bij kinderen met IBD is het geïndiceerd aanvullend laboratoriumonderzoek naar deze deficiënties te verrichten. Er is gezocht naar studies betreffende deficiënties bij kinderen met IBD. Ook is gezocht op zoektermen als anemie, foliumzuur en vitamine.

Conclusies

Niveau 3	Alhoewel anemie waarschijnlijk frequent voorkomt bij kinderen met IBD zijn hiernaar nauwelijks studies verricht. Er kan sprake zijn van N ijzergebreksanemie of anemie bij chronisch ziek zijn. *B Tsitsika 2005* *C Beattie 1995*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat hypovitaminose D bij kinderen met IBD vaker voorkomt dan bij gezonde kinderen. *C Sentongo 2002* *D NASPGHAN 2004*

Niveau 3	Mogelijk is er bij kinderen met IBD vaker sprake van verlaagde zink-, selenium-, koper-, foliumzuur-, vitamines A/E- en onverzadigde lange- ketenvetzurenwaarden. *B Levy 2000, Ojuawo 2002, Griffin 2004, Socha 2005, Bousvaros 1998, Nakano 2003, Thomas 1993* *D NASPGHAN 2004*

Samenvatting literatuur

Uit een cross-sectionele studie bij ZvC-patiënten tot 23 jaar bleek er bij 16% sprake van hypovitaminose D. Factoren geassocieerd met hypovitaminose D bleken het winterseizoen, afrikaans-amerikaanse ethniciteit, ZvC in bovenste tractus digestivus en de duur van corticosteroïdbehandeling (Sentongo 2002). De inname van ijzer, zink, koper, foliumzuur en vitamine C bleek verlaagd tijdens een exacerbatie van IBD op de kinderleeftijd (Thomas 1993).

Uit twee studies bij kinderen met ZvC en CU bleek sprake van abnormaal lage zink-, en/of koper- en seleniumwaarden. Bij ZvC bleek er vaker sprake van abnormaal lage waarden dan bij CU. Geopperd wordt dat het matige wegvangen van vrije radicalen bijdraagt aan het onderhouden van ontsteking bij IBD (Ojuawo 2002, Griffin 2004).

Uit een case-control-studie bij kinderen met IBD bleek sprake van een hoog risico op deficiëntie van n-6 onverzadigde langeketenvetzuren, gerelateerd aan ziekteactiviteit (Socha 2005). Een gecontroleerde studie in een pediatrisch IBD-cohort toonde verstoring van het lipideprofiel, lipoproteïneconcentraties en de oxidant-antioxidantstatus aan (Levy 2000). Uit een prospectieve case-control-studie bij kinderen en jongvolwassenen met de ZvC en CU bleek frequent sprake van lage vitamine A- en E-waarden. De mate hiervan bleek gerelateerd aan de ziekteactiviteit (Bousvaros 1998).

Er is een studie verricht bij kinderen met IBD, waarbij onder meer is gekeken naar foliumzuur- en vitamine B12-waarden. Foliumzuur bleek verlaagd, in tegenstelling tot vitamine B12 (Nakano 2003).
Studies naar het voorkomen van anemie bij kinderen met IBD zijn helaas nauwelijks gevonden. Beattie et al. verrichtten een studie bij kinderen met gastro-intestinale symptomen. Zij keken onder meer naar de relatie tussen anemie en IBD. Bij 16% van de kinderen met de ZvC en 30% van de kinderen met CU was sprake van anemie (Hb < 5,5 mmol/l). Ook is er een studie verricht waarbij is gekeken naar erytropoëtinewaarden bij kinderen met IBD. Twintig van de 33 pediatrische patiënten met IBD bleken anemie (ten gevolge van ijzergebrek of chronisch ziek zijn) te hebben. Erytropoëtinewaarden konden zowel verhoogd (door onvoldoende respons van het beenmerg) als verlaagd zijn (door chronisch ziek zijn) (Tsitsika 2005).
Deficiënties lijken te worden veroorzaakt door onvoldoende inname, verhoogde behoefte en malabsorptie.

In een overzichtsartikel van de NASPGHAN wordt vermeld dat biochemische screening van de nutriënten- en micronutriëntenstatus bruikbare informatie op kan leveren. Het dieet van pediatrische patiënten met IBD moet alle voedingsmiddelen in optimale verhouding bevatten, hierbij de richtlijnen volgend voor de voedselinname voor gezonde kinderen van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. Calciuminname van 1300 mg per dag en vitamine D-inname van 400 IU per dag wordt geadviseerd. Suppletie van calorieën, proteïne, zink, vitamines en calcium kunnen geïndiceerd zijn, afhankelijk van de individuele screening (NASPGHAN 2004).

Overwegingen

Bij het vaststellen van de ernst van de ZvC, kan de Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) (*zie bijlage 3*) worden gebruikt. Bij het gebruik van deze index wordt (naast bezinking en hematocriet) als laboratoriumbepaling het serumalbumine gebruikt. Derhalve wordt in het diagnostische traject van kinderen, die worden verdacht van IBD, vaak al het albumine bepaald. Een verlaagd albumine geeft een indruk van de ondervoeding die kan bestaan bij een kind met IBD.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. Arch Dis Child 1995;73(4):354-5.
Bousvaros A, Zurakowski D, Duggan C, et al. Vitamins A and E serum levels in children and young adults with inflammatory bowel disease: effect of disease activity. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26(2):129-35.
Griffin IJ, Kim SC, Hicks PD, et al. Zinc metabolism in adolescents with Crohns disease. Pediatr Res 2004;56(2):235-9.
Levy E, Rizwan Y, Thibault, et al. Altered lipid profile, lipoprotein composition, and oxidant and antioxidant status in pediatric Crohns disease. Am J Clin Nutr 2000;71:807-15.
Nakano E, Taylor CJ, Chada L, et al. Hyperhomocystinemia in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:586-90.
NASPGHAN. Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease; a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Ped Gastroenterol Nutr 2004;39:15-27.
Ojuawo A, Keith L. The serum concentrations of zinc, copper and selenium in children with inflammatory bowel disease. Centr Afr J Med 2002;48(9-10):116-9.
Sentongo TA, Semaeo EJ, Stettler N, et al. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. Am J Clin Nutr 2002;76:1077-81.
Socha P, Ryzko J, Koletzko B, et al. Essential fatty acid depletion in children with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2005;40(5):573-7.
Thomas AG, Taylor F, Miller V. Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohns disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;17(1):75-81.
Tsitsika A, Stamoulakatou A, Kafritsa Y, et al. Erythropoietin levels in children and adolescents with inflammatory bowel disease. J Pediatr Hematol Oncol 2005;7(2):93-6.

Uitsluiting TBC bij kinderen met inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag

Dient tuberculose (TBC) bij kinderen met verdenking van IBD te worden uitgesloten?

Aanbeveling

Geadviseerd wordt bij kinderen met verdenking van IBD, met een positieve familieanamnese voor TBC of die afkomstig zijn uit een gebied waar TBC endemisch voorkomt, biopten afkomstig uit het aangedane darmweefsel, histologisch en microbiologisch (PCR) te onderzoeken op TBC.

Voor het starten met infliximab bij kinderen met de ZvC wordt geadviseerd een anamnese af te nemen wat betreft (mogelijke) expositie aan TBC en klachten die passen bij TBC. Tevens dient een mantouxtest en een X-thorax te worden verricht.

Inleiding

Mycobacterium tuberculosis-infectie kan een intestinale manifestatie hebben, met de ileocoecale regio als voorkeursplaats. De symptomen kunnen vergelijkbaar zijn met de symptomen die bij de ZvC worden gezien, die gelokaliseerd is in de ileocoecale regio. De selectie van literatuur is gebaseerd op studies naar intestinale TBC bij kinderen en adolescenten.
Een tweede probleem met betrekking tot TBC betreft de activering van latente TBC ten tijde van behandeling met infliximab, een complicatie met hoge mortaliteit en morbiditeit.
Hierbij dient men zich af te vragen of (en op welke manier) screening op latente TBC is geïndiceerd, voorafgaand aan infliximabbehandeling. De selectie van literatuur is gebaseerd op studies naar infliximabbehandeling bij kinderen en adolescenten met IBD en screening op TBC.

Conclusies

Niveau 3	Bij kinderen met verdenking van IBD, met een positieve familieanamnese voor TBC of waarbij sprake is geweest van TBC-contact of waarbij de patiënt afkomstig is uit een gebied waar TBC endemisch voorkomt, dient TBC te worden overwogen. Diagnostiek dient te bestaan uit histologisch en microbiologisch onderzoek (bij voorkeur PCR) van biopten afkomstig uit het aangedane darmweefsel. *C Tawfik 1996, Sabety 2000, Friedland 1974, Dick 1978, Satti 1985, Wong 1979, Kroon 1995*

Niveau 3	Het is aannemelijk dat er een hoge prevalentie van anergie van de mantouxtest bij volwassen patiënten met IBD is, waardoor de mantouxtest als solitair diagnosticum voor TBC niet volstaat en moet worden gecombineerd met een gerichte anamnese en een X-thorax. *A2 Mow 2004*

Samenvatting literatuur

Er zijn 7 case reports gevonden, waarin kinderen worden beschreven bij wie intestinale TBC is gediagnosticeerd. Bij een aantal patiënten is tevoren de diagnose ZvC gesteld, de diagnose TBC werd in tweede instantie gesteld. Bij deze patiënten werd de diagnose voornamelijk gesteld door histologie en kweek van het darmbiopt. Intestinale TBC op de kinderleeftijd is een weinig voorkomende aandoening. De gehele tractus digestivus kan aangedaan zijn, in het merendeel van de gevallen is echter het terminale ileum en/of het coecum aangedaan. Indien er bij een patiënt met verdenking van IBD sprake is van een positieve familieanamnese voor TBC, sprake is geweest van TBC-contact of indien de patiënt afkomstig is uit een gebied waar TBC endemisch voorkomt, dan dient TBC te worden overwogen. Diagnostiek bestaat dan uit histologisch en microbiologisch onderzoek (bij voorkeur PCR) van biopten afkomstig uit het aangedane darmweefsel. De mantouxtest is regelmatig negatief bij kinderen met intestinale TBC (Tawfik 1996, Sabety 2000, Friedland 1974, Dick 1978, Satti 1985, Wong 1979, Kroon 1995).
Er is geen literatuur gevonden aangaande infliximabbehandeling bij kinderen en adolescenten met IBD en screening op TBC.
Recent is een studie bij volwassen patiënten met IBD verschenen, waarbij de bruikbaarheid van de mantouxtest als adequate screening is geëvalueerd. Geconcludeerd wordt dat er een hoge prevalentie is van anergie (vals-negatieve uitslag van de mantouxtest), zodat niet kan worden volstaan met een mantouxtest. Geadviseerd wordt om voor het starten met infliximab, een TBC-gerichte anamnese af te nemen, alsook om een mantouxtest en een X-thorax te verrichten (Mow 2004).

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Dick W, Ijaiya K, Fohlmeister, et al. Intestinal tuberculosis and differential diagnosis against Crohns disease in children. Klin Padiatr 1978;190(3):233-8.
Friedland GW, Filly R. Intestinal tuberculosis in a child in an affluent society. Pediatr Radiol 1974;2(3):199-202.
Kroon AA, Ramaker C, Keessen M, et al. Ileitis terminalis op de kinderleeftijd: ZvC of gastro-intestinale tuberculose? Ned Tijdschr Geneeskd 1995;139(40):2017-20.
Sabetay C, Enache D, Plesea E, et al. Intestinal tuberculosis in children. Differential diagnosis and treatment. Chirurgia 2000;95(2):179-91.
Satti MB, Abu-Melha A, Taha OM, Al-Idrissi HY. Colonic malacoplakia and abdominal tuberculosis in a child. Report of a case with review of the literature. Dis Colon Rectum 1985;28(5):353-7.
Tawfik R, Thomas A, Bruce J, Mandal B. Small-bowel obstruction caused by tuberculous strictures in an infant. J Ped Gastroenterol Nutr 1996;23(3):324-5.
Wong SH, Chow HP. Ulcero-hypertrophic tuberculosis of the rectum in a two-year-old child. Dis Colon Rectum 1979;22(4):260-1.

Vaststelling vaccinatiestatus bij stellen diagnose van inflammatoire darmziekten bij kinderen

Uitgangsvraag

Is er een indicatie voor vaststelling van de vaccinatiestatus en doorgemaakte kinderziekten bij het stellen van de diagnose IBD?

Aanbeveling

Bij een kind verdacht van IBD lijkt het verstandig de vaccinatiestatus te controleren op compleetheid. Indien incompleet, kan aanvulling worden overwogen.

Het vaccinatieschema voor patiënten met IBD dient gelijk te zijn aan dat voor mensen zonder IBD, waarbij het verstandig lijkt toediening van levendverzwakt vaccins aan immuungecompromitteerde patiënten (die met azathioprine, 6-MP, methotrexaat of infliximab worden behandeld) te vermijden.

Inleiding

In het hierna volgende zal worden beschreven welke rol vaccinatie speelt bij de ontwikkeling van IBD en zal worden ingegaan hoe een kind met IBD veilig en compleet kan worden gevaccineerd.

Conclusies

Niveau 3	Er lijkt geen sprake te zijn van een associatie tussen gevaccineerd zijn tegen mazelen en de kans op de ontwikkeling van IBD. *A2 Morris 2000* *C Seagroatt 2003*

Samenvatting literatuur

In één prospectieve cohortstudie is de associatie tussen gevaccineerd zijn tegen mazelen en het risico op de ontwikkeling van IBD onderzocht. Er bleek geen sprake te zijn van een verhoogde incidentie van IBD na mazelenvaccinatie (Morris 2000).

In één retrospectieve cohortstudie is de associatie tussen gevaccineerd zijn tegen mazelen en de kans op de ontwikkeling van IBD onderzocht. Een historisch cohort fungeerde als controlegroep. Er bleek wederom geen sprake te zijn van een verhoogde incidentie van IBD na mazelenvaccinatie (Seagroatt 2003).

Overwegingen

Een - niet-systematische - *review* betreft vaccinaties bij patiënten met IBD (zowel kinderen als volwassenen). Omdat er nauwelijks onderzoeksresultaten zijn over veiligheid en effectiviteit van vaccinaties bij patiënten met IBD, zijn de gegevens voornamelijk geëxtrapoleerd uit vergelijkbare populaties. Geconcludeerd wordt dat het vaccinatieschema voor patiënten met IBD over het algemeen gelijk dient te zijn aan dat voor mensen zonder

IBD. Geadviseerd wordt na diagnosestelling de vaccinatiestatus van de patiënt in kaart te brengen en in geval van een incomplete vaccinatiestatus deze aan te vullen. Kinderen die niet geïmmuniseerd zijn voor varicella door vaccinatie of doorgemaakte infectie dienen te worden gevaccineerd met het varicellavaccin. Kinderen die immuungecompromitteerd zijn, dienen niet te worden gevaccineerd met levendverzwakte vaccins (zoals BMR). Onder immuungecompromitteerde kinderen verstaan de auteurs diegenen die worden behandeld met azathioprine, methotrexaat, hoge dosering steroïden gedurende minimaal twee weken of kinderen die ernstig ondervoed zijn (Sands 2004).
Er is geen wetenschappelijk bewijs om een uitspraak te doen over associaties tussen andere vaccins of doorgemaakte kinderziekten en de kans op de ontwikkeling van IBD. Eveneens is er geen wetenschappelijk bewijs om een uitspraak te doen over (niet-) doorgemaakte kinderziekten en een verhoogd risico bij het gebruik van immuunmodulerende medicatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Morris DL, Montgomery SM, Thompson NP, et al. Measles vaccination and Inflammatory Bowel Disease: a national British cohort study. Am J Gastroenterol 2000;195(12):3507-12.
Sands BE, Cuffari C, Katz J, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2004;10(5):677-92.
Seagroatt V, Goldacre MJ. Crohns disease, ulcerative colitis, and measles vaccine in an English population, 1979-98. J Epidemiol Community Health 2003;57:883-7.

Competenties endoscopist uitvoeren onderzoek bij kinderen met inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag

Door wie moet de endoscopie worden verricht bij kinderen met verdenking van IBD en welke competenties zou deze endoscopist behoren te hebben?

Aanbeveling

Gastro-intestinale endoscopie bij kinderen met verdenking van IBD dient te worden uitgevoerd door een endoscopist met specifieke ervaring ten aanzien van kinderen, die zowel technisch, diagnostisch en therapeutisch competent is, in een klinische setting die geschikt is voor kinderen (aangepaste darmvoorbereiding, kinder-anesthesist, kinderverpleegkundigen, enz.). De endoscopist dient in meer dan 90% van de coloscopiën het ileum te bereiken en in staat te zijn het endoscopisch beeld op juiste wijze te interpreteren. Veelal is dit binnen 30 minuten haalbaar.

De werkgroep is van mening dat er een registratie zou moeten komen van specialisten die in staat zijn gastro-intestinale endoscopie bij kinderen uit te voeren volgens bovenstaande aanbeveling.

Inleiding

Endoscopie bij kinderen met verdenking van IBD speelt een essentiële rol bij de diagnostiek. Endoscopie en histologie van tijdens endoscopisch onderzoek afgenomen biopten levert informatie op wat betreft het type IBD, ernst en uitgebreidheid van de aandoening. Dit is van belang voor de behandeling en prognose van de ziekte. Er is gezocht naar literatuur betreffende gastro-intestinale endoscopie op kinder-/adolescentenleeftijd.

Conclusies

Niveau 4	De endoscopist moet goed getraind zijn in het verrichten van endoscopiën met specifieke ervaring ten aanzien van kinderen en moet zowel technisch, diagnostisch en therapeutisch competent zijn. De endoscopist moet in staat zijn het endoscopisch beeld op juiste wijze te interpreteren. *D Hassall 1997, Fox 1998*

Samenvatting literatuur

Competentie in pediatrische gastro-intestinale endoscopie vraagt gespecialiseerde kennis van gastro-intestinale aandoeningen op de kinderleeftijd (Fox 1998).
Door de NASPGHAN (North American Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) en ASGE (American Society of Gastrointestinal Endoscopy) is een richtlijn opgesteld om te voorzien in een minimumstandaard van competentie voor gastro-intestinale endoscopie bij kinderen (Hassall 1997). De endoscopist is goed getraind indien deze voldoet aan deze richtlijnen bij afronding van zijn opleiding. Deze richtlijnen gelden volgens de volgende principes:

In een centrum waar gastro-intestinale endoscopie bij kinderen wordt verricht moet een gekwalificeerde en ervaren endoscopist aanwezig zijn die verantwoordelijk is voor de training. De essentiële klinische cognitieve vaardigheden van een kinderarts-gastro-enteroloog zijn een voorwaarde voor het verkrijgen van competentie in pediatrische endoscopische procedures.
Competentie bevat zowel technische, diagnostische en therapeutische competenties.

Bij meer dan 90% van de coloscopiën moet het ileum worden gehaald (Fox 1998, Hassall 1997). Veelal is dit binnen 30 minuten haalbaar.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Escher JC. Success of colonoscopy in children. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3(5):254-5.
Fox VL. Clinical competency in pediatric endoscopy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26(2):200-4.
Hassall E. Requirements for training to ensure competence of endoscopists performing invasive procedures in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;24(3):345-7.
Rudolph CD, Winter HS. NASPGN guidelines for training in pediatric gastroenterology. NASPGN Executive Council, NASPGN Training and Education Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;9 Suppl KS1-26.
Wexner SD, Forde KA, Sellers G, Geron N, Lopes A, Weiss EG, et al. How well can surgeons perform colonoscopy? Surg Endosc 1998;12:1410-4.

Diagnostische onderzoeken (coloscopie, ileoscopie, gastroscopie) bij inflammatoire darmziekten bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke diagnostische onderzoeken (coloscopie, ileoscopie, gastroscopie) dienen te worden uitgevoerd bij een kind met verdenking van IBD en onder welke omstandigheden?

Aanbeveling

Bij verdenking van IBD is het aan te bevelen een ileocoloscopie met inspectie van het terminale ileum te verrichten, tegelijkertijd met een gastroduodenoscopie. Er dienen ten minste twee biopten per darmsegment (dus uit duodenum, maag, oesofagus, terminale ileum, coecum, colon ascendens, colon transversum, colon descendens, sigmoïd en rectum) afgenomen te worden ter verkrijging van histopathologisch materiaal.

Voor aanbevelingen betreffende het beleid ten aanzien van narcose of sedatie tijdens endoscopie wordt verwezen naar de (binnenkort te verschijnen) CBO-richtlijn 'Proceduregebonden sedatie bij kinderen buiten de operatiekamer'.

Bij verdenking van IBD, gelokaliseerd in de dunne darm, waarbij met de conventionele diagnostiek geen afwijkingen worden gevonden, kan videocapsule-endoscopie worden overwogen.

Inleiding

Bij verdenking van IBD is het van belang de locatie, de ernst en de uitgebreidheid van de ontsteking aan te tonen. Endoscopie speelt hierbij een essentiële rol. Er is gezocht naar literatuur betreffende IBD op kinder-/adolescentenleeftijd. Vervolgens is geselecteerd op literatuur betreffende endoscopie ten behoeve van het stellen van de diagnose bij verdenking van IBD.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat een sigmoïdoscopie bij verdenking van zowel de ZvC als CU geen plaats heeft bij de initiële diagnostiek bij kinderen. De lokalisatie en ernst van de IBD kan met een sigmoïdoscopie niet in kaart worden gebracht. *B Bentley 2002, Escher 2002, Glickman 2004*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij verdenking van IBD ileocoloscopie en gastro- duodenoscopie met afname van multipele biopten de hoogste diagnostische waarde heeft. *B Bentley 2002, Escher 2002, Geboes 1998, Dejaco 2003, Batres 2002, Jobling 1996, Glickman 2004, Oberhüber 1997, Kundhal 2003, Abdullah 2002, Sawczenko 2003* *C Ramaswamy 2003, Kaufman 1997, IBD Working Group 2005*

Niveau 3	Het is aannemelijk dat een niet-aangedaan rectum bij pediatrische CU veel vaker voorkomt dan bij CU op volwassen leeftijd. Mede hierom is het verrichten van alléén een sigmoïdoscopie bij specifieke verdenking van CU niet juist. *B Glickman 2004*

Niveau 3	Het is aannemelijk dat videocapsule-endoscopie op de kinderleeftijd een veilige techniek en een gevoelige methode is om dunnedarmpathologie aan te tonen. *B Guilhon de Araujo Sant'Anna 2005* *C Arguelles-Arias 2004*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat endoscopie onder zowel diepe sedatie (met propofol) als algehele anesthesie een veilige, patiëntvriendelijke procedure is. *C Wengrower 2004, Elitsur 2000, Dillon 1998*

Samenvatting literatuur

Recent is door de ESPGHAN IBD-werkgroep een richtlijn opgesteld ten aanzien van gastro-intestinale endoscopie en histologie bij kinderen met verdenking van IBD. Daarin wordt geadviseerd ileocoloscopie te verrichten waarbij afname van multipele biopten uit alle segmenten van de lage tractus digestivus (ileum, coecum, colon ascendens, colon transversum, colon descendens, sigmoïd en rectum) essentieel is. Deze adviezen zijn eveneens gebaseerd op boven beschreven literatuur (IBD Working Group).
In deze recente European Society for Pediatrie Gastroenterolgy Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)-richtlijn betreffende diagnostiek bij kinderen met IBD wordt aangegeven dat ileocolonoscopie en gastroscopie dienen te worden verricht, met afname van multipele biopten (ESPGHAN IBD working group 2005). Coloscopie verschaft informatie over het macroscopisch beeld van het colon, waarbij biopten worden genomen voor histopathologisch onderzoek (Williams 1994). Het verrichten van een ileocoloscopie met afname van multipele biopten heeft een grotere diagnostische waarde dan rectosigmoïdoscopie voor het aantonen van de ZvC en CU (Bentley 2002; Escher 2002).
Colonoscopie met ileumintubatie, waarbij afname van multipele biopten in ileum en colon, heeft een grotere diagnostische accuratesse bij het onderscheid maken tussen de ZvC en CU dan coloscopie (zonder ileoscopie) met afname van multipele biopten (Geboes 1998). Ileocoloscopie met afname van segmentele (= in alle segmenten van de beneden tractus) biopten heeft een grotere diagnostische accuraatheidheid voor het aantonen van de ZvC en CU dan coloscopie met afname van een beperkt aantal biopten (Dejaco 2003).
Inspectie en biopteren van het terminale ileum is essentieel aangezien bij bijna 10% van de kinderen met de ZvC het colon niet is aangedaan (Sawczenko 2003).
Een studie verricht in een cohort van 65 kinderen met de ZvC toont dat een enteroclyse (röntgencontrastonderzoek van de dunne darm) bij 31% fout-negatief is ten aanzien van de ontstekingsactiviteit in het terminale ileum (Batres 2002). De ontstekingsactiviteit in het terminale ileum wordt dan wel aangetoond met een ileocoloscopie, waarbij de histologie van de biopten ontsteking aantoont.
In een cohort van 111 patiënten met onbehandelde CU (73 kinderen, 38 volwassenen) bleek er bij 30% van de

kinderen sprake van een niet-aangedaan rectum tegenover 3% van de volwassenen (Glickman 2004). Een sigmoïdoscopie bij verdenking CU op de kinderleeftijd kan dus vals-negatief zijn.

Het verrichten van een gastroduodenoscopie met afname van multipele biopten bij de diagnosestelling IBD draagt bij tot verdere differentiatie van IBD tot de ZvC en CU en vermindert de diagnose indeterminate colitis (Oberhüber 1997, Kundhal 2003, Abdullah 2002). In een groot cohort van 210 kinderen met de ZvC en klachten van de bovenste tractus digestivus ondergingen 144 kinderen een gastroduodenoscopie. Bij 27 kinderen bleek sprake van endoscopische en/of histologische ontsteking in de slokdarm (Ramaswamy 2003). Ontsteking in maag en duodenum kan echter ook worden gezien bij CU (Kaufman 1997).

De ESPGHAN-IBD-werkgroep adviseert eveneens een duodenogastroscopie te verrichten, ongeacht het bestaan van klachten betreffende de bovenste tractus digestivus (IBD Working Group).

Videocapsule-endoscopie is een nieuwe techniek die dunne darmpathologie aan kan tonen die niet wordt aangetoond met gastroduodenoscopie, x-dunnedarmpassage of ileocoloscopie. Er zijn inmiddels twee studies naar videocapsule-endoscopie bij kinderen verricht. Geconcludeerd wordt dat videocapsule-endoscopie vanaf de leeftijd van 10 resp. 12 jaar een veilige techniek is, waarbij het een gevoelige methode is om dunnedarmpathologie aan te tonen (Guilhon de Araujo Sant' Anna 2005, Arguelles-Arias 2004). Een nadeel van videocapsule-endoscopie is het ontbreken van histologie, omdat er geen biopten kunnen worden afgenomen.

Gastro- en ileocoloscopie is een belastend onderzoek waaraan voorafgaand darmvoorbereiding dient plaats te vinden. Er zijn enkele studies verricht naar diepe sedatie of anesthesie bij gastro-intestinale endoscopie bij kinderen. Endoscopie onder zowel diepe sedatie (met propofol) als algehele anesthesie is een veilige, patiëntvriendelijke procedure (Wengrower 2004, Elitsur 2000, Dillon 1998). De keuze tussen deze twee mogelijkheden kan worden bepaald aan de hand van ervaring en beschikbare mankracht en materiaal. Vanwege de belasting van het kind bij het endoscopisch onderzoek lijkt het wenselijk deze onderzoeken onder diepe sedatie of algehele anesthesie te verrichten. Als narcose wordt gegeven, lijkt het praktisch om gastroscopie en ileocolonoscopie achtereenvolgens in dezelfde sessie te verrichten.

Overwegingen

Momenteel is men bezig de richtlijn 'Proceduregebonden sedatie bij kinderen buiten de operatiekamer' te ontwikkelen. In deze richtlijn gaat men onder meer in op de volgende aspecten:

- Noodzakelijke randvoorwaarden (monitoring, recovery, voorbereiding) waarin diepe sedatie dient plaats te vinden.
- Uit welke medicatie die diepe sedatie het best bestaat.
- Wie voor diepe sedatie verantwoordelijk is en over wat voor skills de professional moet beschikken.
- Belang van een aparte verantwoordelijke voor de sedatie die niet betrokken is bij de scopie zelf.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM, et al. The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7 year study. J Ped Gastroenterol Nutr 2002;35(5):636-40.
Arguelles-Arias F, Caunedo A, Romero J, et al. The value of capsule endoscopy in pediatrie patients with a suspicion of Crohns disease. Endoscopy 2004;36(10):869-73.
Batres LA, Maller ES, Ruchelli E, Mahboubi S, Baldassano RN. Terminal ileum intubation in pediatric colonoscopy and diagnostic value of conventional small bowel contrast radiography in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35(3):320-3
Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. J Clin Pathol 2002;35(12):955-60.
Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, et al. Daignosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. Endoscopy 2003;35(12):1004-8.
Dillon M, Brown S, Casey W, et al. Colonoscopy under general anesthesia in children. Pediatrics 1998;102:381-3.
Elitsur Y, Blankenship P, Lawrence Z. Propofol sedation for endoscopic procedures in children. Endoscopy 2000;32(10):788-91.
Escher JC, Kate F ten, Lichtenbelt K, et al. Value of rectosigmoidoscopy with biopsies for diagnosis of inflamma¬tory bowel disease in children. Inflamm Bowel Dis 2002;8(1):16-22.
Geboes K, Ectors N, DHaens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptomatic disease? Am J Gastroenterol 1998;93(2):201-6.
Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. Am J Surg Pathol 2004;28(2):190-7.
Guilhon de Araujo SantAnna AM, Dubois J, Miron MC, Seidman EG. Wireless capsule endoscopy for obscure small- bowel disorders: final results of the first pediatric controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3(3):264-70.
Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis - the Porto criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41(1):1-7.
IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis - the Porto criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41(1):1-7.
Jobling JC, Lindley KJ, Yousef Y, Gordon I, Milla PJ. Investigating inflammatory bowel disease - white cell scanning, radiology, and colonoscopy. Arch Dis Child 1996;74:22-6.
Kaufman SS, Vanderhoof JA, Young R, Perry D, Raynor SC, Mack DR. Gastroenteric inflammation in children with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1997;92(7):1209-12.
Kundhal PS, Stormon MO, Zachos M, et al. Gastral antral biopsy in the differentiation of pediatric colitides. Am J Gastroenterol 2003;98(3):557-61.
Oberhüber G, Puspok A, Oesterreicher C, et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohns disease. Gastroenterology 1997;12(3):698-706.
Ramaswamy K, Jacobson K, Jevon G, Israel D. Esophageal Crohn disease in children: A clinical spectrum. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36(4):454-8.
Williams CB, Nicholls S. Endoscopic features of chronic inflammatory bowel disease in childhood. Baillieres Clinical Gastroenterology 8(1);121-31.
Wengrower D, Gozal D, Gozal Y, et al. Complicated endoscopic pediatric procedures using deep sedation and general anesthesia are safe in the endoscopy suite. Scand J Gastroenterol 2004;39(3):283-6.

Histologische onderzoeken bij inflammatoire darmziekten bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke histologische onderzoeken dienen te worden uitgevoerd bij een kind dat wordt verdacht van een inflammatoire darmziekte?

Aanbeveling

Accuraat histopathologisch onderzoek in het kader van de ZvC en CU vereist:

- Het nemen van multipele biopten (ten minste twee) van de diverse segmenten van het colon (coecum, colon transversum, colon descendens en rectum), alsmede het ileum.
- Het nemen van biopten voordat therapie wordt gestart.
- Het uitvoeren van een gastroduodenoscopie met nemen van biopten.
- Het niet alleen nemen van biopten van de aangetaste mucosa maar ook van de endoscopisch normale mucosa.
- Het bewaren van de biopten in verschillende goedgelabelde recipiënten, overeenkomend met verschillende lokalisaties.
- Correcte klinische informatie met specificatie of de biopten onder therapie zijn genomen.

Inleiding

De ZvC en CU zijn beide chronische inflammatoire darmziekten van onbekende etiologie. Het anatomo-pathologisch onderzoek van biopten is essentieel in de diagnostiek van deze inflammatoire pathologie. Biopten zijn niet alleen belangrijk bij de differentiatie van andere ontstekingsprocessen, maar ook bij de evaluatie van de ernst van de chronische inflammatoire darmziekte en de opsporing van premaligne letsels.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de diagnostische accuraatheid van een rectoscopie met afname van biopten significant lager is dan een totale ileocolonoscopie met afname van biopten in het kader van de diagnostiek van chronische inflammatoire darmziekten. *B Bentley 2002, Escher 2002, Geboes 1998*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de kwaliteit van het anatomo-pathologisch onderzoek wordt bepaald door het aantal biopten: de diagnostische accuraatheid is hoger bij het nemen van segmentele biopten, dan bij het nemen van twee biopten over het hele colon. *B Dejaco 2003*

Niveau 2	Het lijkt aannemelijk dat een gastroduodenoscopie de diagnostische accuraatheid van chronische inflammatoire darmziekten, met name voor wat betreft de ZvC, kan verbeteren. *B Abdullah 2002, Parente 2000, Castellaneta 2004, Kundhal 2003*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de correlatie tussen endoscopisch normale mucosa en biopten van deze zones niet altijd concordant is. Anatomo-pathologisch onderzoek kan pathologische afwijkingen, die kenmerkend zijn voor een chronische inflammatoire darmziekte, aantonen. *B Sanderson 1986 C Mashako 1989*

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat therapie met anti-inflammatoire geneesmiddelen een variatie veroorzaakt in intensiteit van het ontstekingsproces in het colon. *B Bernstein 1995*

Samenvatting literatuur

De kwaliteit van het histologisch onderzoek wordt bepaald door de plaats van afname van biopten en het aantal biopten. De studie van Bentley et al., uitgevoerd bij een heterogene populatie voornamelijk bestaande uit volwassenen, toont aan dat de diagnostische accuraatheid van rectumbiopten beperkt is. In geval van een ileocoloscopie met biopten is de diagnostische accuraatheid significant hoger (62%) dan bij een rectoscopie met biopten (18%) bij het stellen van de diagnose ZvC. De studie van Escher et al. (2002), bestaande uit een studiepopulatie van kinderen, bevestigt deze resultaten. Zelfs bij CU is een rectoscopie alleen onvoldoende voor het stellen van een diagnose: bij kinderen met CU kan immers het rectum volledig normaal zijn. Dit is in ongeveer 30% van de gevallen (Washington 2002, Glickmann 2004). Daarom zijn biopten van het rectum alleen onvoldoende voor de diagnose chronische inflammatoire darmziekte. Adequate diagnostiek vereist een systematisch onderzoek van het colon met het nemen van biopten van de diverse segmenten van het colon. Ileoscopie met biopsiename leidt eveneens tot een verfijning van de diagnose (Geboes 1998). Belangrijk hierbij is dat multipele biopten worden genomen van het ileum en de diverse segmenten van het colon (Dejaco 2003).

Ileocolonoscopie met multipele biopten verbetert de diagnostische accuraatheid in het kader van chronische inflammatoire darmziekte. De diagnostiek van chronische inflammatoire darmziekte kan echter nog worden verbeterd door het onderzoek uit te breiden met een gastroduodenoscopie. Studies hebben aangetoond dat een dergelijk onderzoek de diagnoses zodanig kan verfijnen dat de diagnose ‘indeterminate colitis’ kan worden vervangen door een specifiek ziektebeeld, hetzij de ZvC, hetzij CU. De studie van Kundhal et al. (2003) toonde bijvoorbeeld een daling van de prevalentie van indeterminate colitis door het uitvoeren van een gastroduodenoscopie. Dit onderzoek laat toe de differentiatie tussen de ZvC en een CU te verbeteren. Alhoewel focaal actieve gastritis is geassocieerd met de ZvC, hebben andere studies aangetoond dat deze inflammatoire pathologie, zij het minder frequent, ook kan worden gezien in het kader van een CU (Abdullah 2002, Castellaneta 2004, Parente 2000, Kundhal 2003). Andere afwijkingen in de maagmucosa, met name de aanwezigheid van granulomen, kunnen echter meer pleiten voor de ZvC (Ectors 1993).

Aangezien de ZvC wordt gekenmerkt door skip lesions, waarbij aangetaste gebieden worden afgewisseld door een normale colonmucosa, is het belangrijk niet alleen de aangetaste gebieden te biopteren, maar ook biopten te nemen van de niet-aangetaste gebieden. Studies hebben aangetoond dat ondanks het feit dat endoscopie een normale mucosa toont, histologisch onderzoek van deze biopten pathologische afwijkingen toont, die kenmerkend kunnen zijn voor de ZvC (Mashako 1989, Sanderson 1986). Daarom is het aangewezen steeds biopten te nemen, zelfs bij een negatief endoscopisch onderzoek. De aanwezigheid van alternerend normale en aangetaste gebieden in het colon kan ook te wijten zijn aan de therapie. Behandeling met verschillende geneesmiddelen resulteert in een herstel van de cryptenarchitectuur en een vermindering van de ontstekingsactiviteit, waardoor het ontstekingsproces een segmenteel en discontinue distributie in het colon krijgt (Bernstein 1995, Geboes 2002). Hierdoor wordt de differentiële diagnose tussen ZvC en CU op colonbiopten, genomen onder therapie, bemoeilijkt. De villeuze architectuur in de dunne darm bij kinderen met de ZvC kan zich eveneens volledig herstellen door aanpassing van de voeding (Beattie 1994). Het is daarom belangrijk adequate klinische informatie te geven, met specificatie of de biopten onder therapie zijn genomen, om zo tot een correcte histologische beoordeling van de biopten te komen (Dejaco et al. 2002).

Zoeken en selecteren

Selectie van de literatuur in PubMed gebeurde op basis van de sleutelwoorden “ulcerative colitis”, “morbus Crohn”, “inflammatory bowel disease”, “pediatric”, “biopsy”, “pathology” met zo veel mogelijk beperking tot de leeftijdscategorie 0-18 jaar. Ter wetenschappelijke onderbouwing van sommige data werd ook gebruikgemaakt van studies bij volwassenen of een heterogene populatie van kinderen en volwassenen. Alhoewel vooral werd gebruikgemaakt van literatuurgegevens uit de periode 1995-2006, zijn sommige gegevens gebaseerd op oudere studies.

Overwegingen

Het anatomo-pathologisch onderzoek gebeurt op formaline-gefixeerde biopten, die worden bewaard in verschillende recipiënten, zodat de exacte lokalisatie van het biopt kan worden gespecificeerd. Dit laatste is belangrijk, omdat een belangrijk diagnostisch kenmerk van chronische inflammatoire darmziekten de distributie van het ontstekingsproces is. Deze informatie gaat immers verloren als colonbiopten van verschillende lokalisaties in één recipiënt worden gefixeerd. De biopten worden op verschillende niveaus aangesneden, zodat subtiele afwijkingen, zoals focale aantasting van de architectuur, in dat licht kunnen worden gesteld. De studie van Surawicz et al. (1981) heeft aangetoond dat semi-seriële sneden van rectumbiopten de kans op het vinden van granulomen significant verhogen bij patiënten met de ZvC, zowel in biopten afkomstig van een endoscopisch normale rectummucosa als een endoscopisch afwijkende mucosa. Hierbij maakt men gebruik van een standaardkleuring, de hematoxyline/eosinekleuring. Tot nu toe zijn er geen histochemische of immunohistochemische kleuringen bekend die de diagnostische accuraatheid verbeteren.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, et al. The role of esophagogas-troduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:636-40.
Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A, Huggett AC, Domizio P, MacDonald TT, et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohns disease. Aliment Pharmacol Ther 1994;8:609-15.
Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. J Clin Pathol 2002;55:955-60.
Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, Weinstein WM. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. Gastrointest Endosc 1995;42:232-7.
Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, Deere H, Davies S, Murch SH, et al. Diagnostic role of upper gastroin- testinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:257-61.
Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, Puspok A, Birner P, Poetzi R, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. Endoscopy 2003;35:1004-8.
Ectors NL, Dixon MF, Geboes KJ, Rutgeerts PJ, Desmet VJ, Vantrappen GR. Granulomatous gastritis: a morpho- logical and diagnostic approach. Histopathology 1993;23:55-61.
Escher JC, Kate KF ten, Lichtenbelt K, Schornagel I, Buller H, Derkx B, et al. Value of rectosigmoidoscopy with biopsies for diagnosis of inflammatory bowel disease in children. Inflamm Bowel Dis 2002;8:16-22.
Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. Gut 2002;50(Suppl III):11137-11142.
Geboes K, Ectors N, DHaens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease ? Am J Gastroenterol 1998;93:201-6.
Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, Zholudev A, Friedman S, Wang HH, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. Am J Surg Pathol 2004;28:190-7.
Kundhal PS, Stormon MO, Zachos M, Critch JN, Cutz E, Griffiths AM. Gastral antral biopsy in the differentiation of pediatric colitides. Am J Gastroenterol 2003;98:557-61.
Mashako MN, Cezard JP, Navarro J, Mougenot JF, Sonsino E, Gargouri A, et al. Crohns disease lesions in the upper gastrointestinal tract: correlation between clinical, radiological, endoscopic, and histological features in adolescents and children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989;8:442-6.
Parente F, Cucino C, Bollani S, Imbesi V, Maconi G, Bonetto S, et al. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. Am J Gastroenterol 2000;95:705-711.
Sanderson IR, Boyle S, Williams CB, Walker-Smith JA. Histological abnormalities in biopsies from macroscopically normal colonoscopies. Arch Dis Child 1986;61:274-7.
Surawicz CM, Meisel JL, Ylvisaker T, Saunders DR, Rubin CE. Rectal biopsy in the diagnosis of Crohns disease: value of multiple biopsies and serial sectioning. Gastroenterology 1981;80:66-71.
Washington K, Greenson JK, Montgomery E, Shyr Y, Crissinger KD, Polk DB, et al. Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children. Am J Surg Pathol 2002;26:1441-9.

Histologische criteria voor diagnose van inflammatoire darmziekten bij kinderen

Uitgangsvraag

Wat zijn de histologische criteria voor de diagnose van verschillende typen IBD bij kinderen?

Aanbeveling

Ongewone presentaties van de ZvC of CU bij kinderen moeten voorzichtig worden geëvalueerd en niet automatisch leiden tot een herziening van de diagnose. Tijdelijk kan de diagnose van een indeterminate colitis worden gesteld; een diagnose die kan worden herzien in functie van het resultaat van follow-up- biopten, de klinische, radiologische en endoscopische presentatie van het ziektebeeld.

Gedurende de follow-up van een patiënt met een chronische inflammatoire darmziekte, die onder medische behandeling is, is het aan te bevelen de biopten genomen bij het begin van de ziekte te reviseren om zo het therapie-effect op de histologische afwijkingen te evalueren.

Conclusies

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat colitis zonder ileale aantasting bij kinderen voorzichtig moet worden geïnterpreteerd en dat dit een diagnose van de ZvC niet uitsluit. *B Meinzer 2005*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat in de beginfase van de ziekte de histologische kenmerken van een chronische inflammatoire darmziekte bij kinderen niet uitgebreid aanwezig zijn. Basale plasmocytosis kan het enige kenmerk zijn bij het begin van de ziekte en heeft een hoge voorspellende waarde voor een chronische inflammatoire darmziekte. *C Washington 2002, Robert 2004*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat CU zich op een ongewone manier kan presenteren bij kinderen: · Sparen van het rectum. · Discontinue en segmentele aantasting van het colon. · Uitbreiding van de colitis naar het ileum, als een *backwash*-ileïtis. · Uitbreiding van het ontstekingsproces naar de bovenste gastro-intestinale tractus. · Uitbreiding van de mucosale ontsteking naar de diepere lagen, met name in de buurt van fissurerende ulceraties of in geval van een fulminante colitis. *B Haskell 2005, Glickmann 2004, Xin 2003, Kundhal 2003, Shariff 2002, Abdullah 2002, Washington 2002, Tobin 2001, Oberhüber 1997* *C Yantiss 2006, Kaufman 1997*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat therapie met anti-inflammatoire geneesmiddelen de histologische afwijkingen in de biopten beïnvloedt en de diagnostiek van chronische inflammatoire darmziekten bemoeilijkt. *B Bernstein 1995*

Samenvatting literatuur

Klassiek presenteert de ZvC zich in resectiestukken als een segmenteel ontstekingsproces, dat zich niet alleen mucosaal uitbreidt, maar ook transmuraal. In tegenstelling tot CU beperkt het ontstekingsproces zich niet tot het ileum en het colon, maar kan ook de bovenste gastro-intestinale tractus zijn aangetast. Een voluit ontwikkelde CU daarentegen is een diffuus en continu ontstekingsproces, dat zich voornamelijk beperkt tot de mucosa. Hierbij neemt de ernst van het ontstekingsproces toe van proximaal naar het rectum.

Omdat endoscopische biopten alleen een evaluatie van de inflammatie op niveau van mucosa en submucosa toelaten, kunnen niet alle kenmerken van deze chronische inflammatoire darmziekten worden geëvalueerd. De diagnose van de ZvC, die immers gepaard gaat met een transmuraal ontstekingsproces, wordt daarom gesteld op basis van een beperkter aantal criteria, zoals de mucosale distributie van de ontsteking en de aanwezigheid van granulomen. Dit laatste kenmerk komt echter slechts voor bij 40% van de biopten en is bovendien niet essentieel en niet voldoende voor de diagnose van deze aandoening. Tabel 2 geeft een overzicht van de histologische kenmerken van de ZvC en CU.

Zowel de ZvC als CU presenteren zich bij kinderen niet met alle klassiek beschreven kenmerken. Afhankelijk van het tijdstip tussen het begin van de symptomen en het endoscopisch onderzoek, zullen de afwijkingen in de biopten in meer of mindere mate aanwezig zijn. De ZvC of ileitis terminalis wordt meestal gekenmerkt door een aantasting van het ileum. Het tijdstip van ileale aantasting is echter afhankelijk van de leeftijd, bij kinderen treedt dit op een later tijdstip op in vergelijking tot de afwijkingen in het colon (Meinzer 2005). Het afwezig zijn van een ontstekingsproces in het ileum in geval van een colitis bij kinderen moet voorzichtig worden geïnterpreteerd en sluit een diagnose van de ZvC niet uit.
De microscopisch-diagnostische criteria van een volledig ontwikkelde CU zijn uitgebreid bestudeerd. Deze criteria zijn echter nog niet altijd allemaal aanwezig bij het begin van de symptomen, wat de diagnose bij kinderen en vooral jongere kinderen bemoeilijkt.

Tabel 2 Verschillen in histologische kenmerken tussen de ZvC en CU

	ZvC	CU
Lokalisatie	Volledige tractus digestivus	Vooral colon
Ileumaantasting	+	Tenzij bij backwash-We'ïWs
Verstoring cryptarchitectuur	+	+
Pseudovilleuze architectuur in colon	-/+	+
Diepteontsteking	Transmuraal	Mucosaal > submucosaal
Distributieontsteking	Segmentaal	Diffuus
Variatieontsteking in eenzelfde biopsie	+	*
in verschillende lokalisaties	+	Rectum > proximaal colon
Basale plasmocytosis	+	+
Slijmbekerceldepletie	-/+	+
Cryptitis/cryptabcessen	+	++
Granulomen	+	-**
Lymfoïde agregaten	+	++ Overgang mucosa-submucosa
Zenuwhyperplasie	+	-/+
Panethcelmetaplasie	-/+	+

* tenzij na therapie ** tenzij bij cryptdestructie

Biopten bij jonge kinderen tonen een minder verstoorde cryptenarchitectuur en minder uitgesproken tekens van inflammatie in de colonbiopten. Een vroegtijdig kenmerk van een CU bij kinderen is een basale plasmocytosis, waarbij talrijke plasmacellen worden gezien in de lamina propria tussen de basis van de crypten en de lamina muscularis mucosae, met eventueel infiltratie van deze spierlaag. (Robert 2004, Washington 2002) Dit kenmerk kan reeds kort na het begin van de symptomen worden gezien; dit is bij ongeveer de helft van de kinderen het geval. (Washington 2002) Alhoewel dit diagnos¬tische kenmerk niet specifiek is voor CU, aangezien het ook kan worden gezien in het kader van de ZvC, is het wel een specifiek kenmerk voor een chronische inflammatoire darmziekte (Schumacher 1994, Nostrant 1987, Washington 2002, Robert 2004).

CU kan zich op diverse manieren ongewoon presenteren bij kinderen: naast het reeds beschreven sparen van het rectum kan ulceratieve colitis zich presenteren als een focaal actieve colitis, een *backwash*-ileïtis met inflammatoire veranderingen in de bovenste gastro-intestinale tractus of een transmuraal ontstekingsproces. Bij een focaal actieve colitis tonen de colonbiopten een duidelijke variatie in de ernst van de ontsteking, een kenmerk, dat als diagnostisch voor de ZvC wordt beschouwd. Bij kinderen (27%) is de associatie focaal actieve colitis en ZvC zelfs nog sterker dan bij volwassenen (13%) (Xin 2003). Alhoewel deze variatie in ontstekingsintensiteit het gevolg kan zijn van de therapie, stelt men dit fenomeen ook vast bij kinderen met een onbehandelde CU (Bernstein 1995, Kleer 1998, Kim 1999, Glickman 2004). CU kan zich in deze leeftijdscategorie initieel presenteren als een discontinue aantasting van het colon met sparen van het rectum.

Zowel het aantreffen van een normale rectummucosa als een focaal actieve colitis, microscopisch of endoscopisch, moet daarom geen argument tegen CU zijn en moet niet verkeerd worden geïnterpreteerd als skip lesions, leidend tot een herziening van de diagnose naar de ZvC. Hetzelfde geldt voor het vaststellen van een ontsteking in het ileum. Alhoewel CU zich normaal beperkt tot het colon zelf, heeft een recente studie aangetoond dat bij 17% van de volwassen patiënten met CU het ileum tekenen van inflammatie vertoont, een fenomeen dat men *backwash*-ileïtis noemt (Haskell 2005). *Backwash*-ileïtis is een ontsteking van het ileum, die oorspronkelijk werd beschouwd als het gevolg van de reflux van coloninhoud in het ileum. *Backwash*-ileïtis is in feite een verkeerde term, aangezien de ontsteking in het ileum niet het gevolg is van reflux, maar een primaire ontsteking is van het ileum bij een patiënt met een CU. Systematisch onderzoek naar de prevalentie van ileïtis bij kinderen met CU is tot nu niet gepubliceerd, behalve in enkele case-reports (Kaufman 1997).
De inflammatie kan zelfs worden vastgesteld in biopten van de bovenste gastro-intestinale tractus: alhoewel *Helicobacter pylori*-negatieve focaal actieve gastritis frequenter wordt gezien bij patiënten met de ZvC (43-76%), kunnen patiënten met CU (8-21%) een gelijkend ontstekingsproces vertonen in de maag (Oberhüber 1997, Shariff 2002, Kundhal 2003). Duodenitis wordt ook frequent aangetroffen bij deze groep patiënten(22-27%) (Tobin 2001, Abdullah 2002). CU is in principe een mucosale aandoening. Bij een fulminante colitis, eventueel geassocieerd met fissuren, kan het ontstekingsproces zich echter in de diepte uitbreiden en zelfs transmuraal zijn (Yantiss 2006).

Het histologisch beeld van een chronische inflammatoire darmziekte varieert niet alleen in functie van de tijd tussen de beginsymptomen en de histologische diagnose, maar varieert ook onder invloed van de medische behandeling. Diverse studies hebben aangetoond dat de therapie invloed heeft op de aard van het ontstekingsproces en zijn distributie, terwijl de cryptenarchitectuur minder wordt beïnvloed door de behandeling. Het ontstekingsproces evolueert van een actieve (neutrofielen) chronische (lymfocyten, plasmacellen) ontsteking naar een chronische ontsteking. Bovendien verandert het distributiepatroon bij CU van een diffuse verdeling naar een lokale aantasting, die varieert in intensiteit. Hierdoor krijgt het ontstekingproces een segmentele distributie, een kenmerk dat diagnostisch is voor de ZvC. Op basis van biopten, genomen tijdens de behandeling, is het voor de patholoog moeilijk zich met zekerheid uit te spreken over de aard van het ziektebeeld (ZvC of CU) (Bernstein 1995, Geboes 2002).

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, et al. The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. J Pediatr Gastroenterol

Nutr 2002;35:636-40.
Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, Weinstein WM. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. Gastrointest Endosc 1995;42:232-7.
Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. Gut 2002;50(Suppl MI):11137-11142.
Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI, Dendrinos K, Farraye FA, Stucchi AF, et al. Pathologic features and clinical significance of backwash ileitis in ulcerative colitis. Am J Surg Pathol 2005;29:1472-81.
Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1999;94:3258-62.
Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. Am J Surg Pathol 1998;22:983-9.
Kundhal PS, Stormon MO, Zachos M, Critch JN, Cutz E, Griffiths AM. Gastral antral biopsy in the differentiation of pediatric colitides. Am J Gastroenterol 2003;98:557-61.
Meinzer U, Idestrom M, Alberti C, Peuchmaur M, Belarbi N, Bellaiche M, et al. Ileal involvement is age dependent in pediatric Crohns disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:639-44.
Nostrant T, Kumar N, Appelman H. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. Gastroenterology 1987;92:318-28.
Oberhuber G, Puspok A, Oesterreicher C, Novacek G, Zauner C, Burghuber M, et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohns disease. Gastroenterology 1997;112:698-706.
Robert ME, Tang L, Hao LM, Reyes-Mugica M. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived dfferences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. Am J Surg Pathol 2004;28:183-9.
Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologie course during the 1 st year after presentation. Scand J Gastroenterol 1994;29:318-32.
Sharif F, McDermott M, Dillon M, Drumm B, Rowland M, Imrie C, et al. Focally enhanced gastritis in children with Crohns disease and ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2002;97:1415-20.
Swan NC, Geoghegan JG, ODonoghue DP, Hyland JM, Sheahan K. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: detailed pathologic and clinical analysis. Dis Colon Rectum 1998;41:1511-5.
Tobin JM, Sinha B, Ramani P, Saleh AR, Murphy MS. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:443-8.
Xin W, Brown PI, Greenson JK. The clinical significance of focal active colitis in pediatric patients. Am J Surg Pathol 2003;27:1134-8.
Yantiss RK, Farraye FA, Obrien MJ, Fruin AB, Stucchi AF, Becker JM, et al. Prognostic Significance of Superficial Fissuring Ulceration in Patients With Severe Indeterminate Colitis. Am J Surg Pathol 2006;30:165-70.

Radiologische onderzoeken bij inflammatoire darmziekten bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke radiologische onderzoeken dienen te worden uitgevoerd bij een kind dat wordt verdacht van een inflammatoire darmziekte?

Aanbeveling

Hoewel endoscopie en biopsie als gouden standaard gelden, geven zij een onvolledig beeld van de uitbreiding van IBD, met name wandverdikking en extramurale afwijkingen kunnen niet worden beoordeeld. Bovendien is routinematige endoscopie van het jejunum en proximale ileum niet overal mogelijk. Andere beeldvormende technieken zijn noodzakelijk om het hele ziektebeeld te inventariseren.

Bij alle patiënten verdacht voor de ZvC (zeker patiënten met negatieve endoscopie en negatieve biopten of bij wie terminale ileoscopie niet mogelijk is) is beeldvorming van jejunum en gehele ileum noodzakelijk.

Verdere beeldvorming, na endoscopie en biopsie, bestaat bij voorkeur uit MRI en/of echografie, afhankelijk van de aanwezige expertise. Dunnedarmpassage is een goed alternatief, maar is uit stralenhygiënisch oogpunt niet de eerste keuze.

Inleiding

Om de lokalisatie en het bestaan van complicaties (zoals stenosering, fisteling of abcesvorming) vast te stellen bij de inflammatoire darmziekten, is het vooral bij de ZvC noodzakelijk de gehele tractus digestivus af te beelden. In de literatuur wordt zonder uitzondering endoscopie met biopsie als gouden standaard geaccepteerd, hoewel hierbij enkele kanttekeningen kunnen worden gemaakt. Een aantal facetten van de ZvC kunnen immers niet worden beoordeeld, zoals wandverdikking en extramurale afwijkingen (fistels, abcessen, infiltraat). Endoscopie van jejunum en ileum (behalve het terminale ileum) was tot kortgeleden niet, maar inmiddels wel mogelijk met de videocapsule endoscopie (VCE) of dubbelballonenteroscopiemethode. De resultaten van videocapsule-endoscopie bij kinderen zijn veelbelovend (Quilhon et al.) maar nog niet voldoende onderzocht om deze een definitieve plaats te geven tussen de bekende beeldvormende technieken. Dubbelballonenteroscopie is tijdrovend en voor velen niet beschikbaar. Aangezien bij 16,5% van de kinderen met de ZvC het jejunum is aangedaan (Lenaerts et al. 1989), rijst de vraag met welke beeldvormende techniek de dunne darm bij kinderen in beeld moet worden gebracht.

Conclusies

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van MRI voor IBD 82-84% is. Ook proximale dunnedarmafwijkingen zijn zichtbaar, alsmede extraluminale complicaties van IBD. MRI heeft de potentie de beeldvormende techniek van keuze te worden bij verdenking van IBD bij kinderen, maar kan endoscopie met biopsie nog niet vervangen. *B Durno 2000, Magnano 2003, Laghi 2003, Darbari 2004, Pilleul 2005, Borthne 2006*

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van de dunnedarmpassage voor IBD varieert tussen 45 en 90%. Dunnedarmpassage heeft bij 27% van de patiënten een diagnostische meerwaarde boven endoscopie bij de ZvC, onder meer omdat dunnedarmpassage ook de proximale dunnedarmafwijkingen in beeld brengt. *B Lipson 1990, Halligan 1995, Batres 2002*

Niveau 2	Het is waarschijnlijk dat de sensitiviteit van echografie voor IBD 75-88% is; naarmate de ziekteactiviteit toeneemt, neemt de sensitiviteit van de echografie toe. Echografie kan een nuttige diagnostische techniek zijn voor IBD bij kinderen, maar kan endoscopie en biopsie niet vervangen. De waarde van echografie voor de proximale dunnedarmlissen is onduidelijk. *B Faure 1997, Haber 2000, Haber 2002*

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van isotopenonderzoek voor IBD 75-94% is. Het kan endoscopie met biopten niet vervangen. Bij de evaluatie van de dunne darm is de sensitiviteit echter laag. Bovendien is het anatomisch detail gering. *B Charron 2000, Alberini 2001, Grahnquist 2003*

Samenvatting literatuur

De technieken die in aanmerking komen om bovenstaande vraag te beantwoorden zijn:

- magnetische resonantie imaging (MRI);
- echografie (US);
- bariumonderzoek van de dunne darm;
- computertomografie (CT);
- buikoverzichtsopname en dubbelcontrastcolononderzoek;
- isotopenonderzoek;

Magnetische resonantie imaging (MRI)

MRI heeft de potentie zowel de darmwand als de omgeving af te beelden met veel anatomisch detail zonder ioniserende straling. Met de ontwikkeling van snelle MRI-sequenties kunnen de darmen steeds beter worden afgebeeld. Om de darmen optimaal te evalueren, wordt intraveneus gadolinium toegediend en de patiënten worden voorbereid met oraal mannitol of polyethyleenglycol om distensie van darmlissen te verkrijgen. Mannitol of polyethyleenglycol kan ook via een duodenumsonde worden toegediend (enteroclyse, vergelijkbaar met bariumenteroclyse), maar hierover zijn geen studies bekend bij kinderen.
Eén studie concludeert dat MRI beter in staat is CU te differentiëren van de ZvC dan endoscopie (zonder biopsie) (Darbari 2004). De sensitiviteit voor de ZvC in het terminale ileum ligt tussen 82-84% in de meest recente series (Borthne 2006, Laghi 2003, Pilleul 2005). Darbari meldt zelfs 96%. De specificiteit is 100%. Er worden in wisselende mate afwijkingen in de proximale dunne darm vermeld bij de ZvC; 0% (Laghi 2003), 26%

(Borthne 2006) en 33% (Darbari 2004). Tevens is MRI in staat complicaties en extraluminale uitbreiding bij de ZvC te diagnosticeren bij 29% van de patiënten (Pilleul 2005). Diverse studies zien een rol weggelegd voor MRI als eerste beeldvormende modaliteit bij patiënten die verdacht zijn voor IBD (Pilleul 2005, Laghi 2003). Borthne heeft naar aanleiding van onderzoek de dunnedarmpassage vervangen door een combinatie van echografie en MRI bij patiënten die verdacht zijn voor IBD.
Wat betreft de beeldvorming bij perianale fistels is er nauwelijks literatuur over kinderen. Voor verdere informatie over MRI bij perianale fistels wordt verwezen naar de betreffende paragraaf in de CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling IBD bij volwassenen.

Echografie (US)
Het gemeenschappelijke zwakke punt van de studies over echografie bij kinderen is de afwezigheid van een gouden standaard voor dunnedarm-IBD (met uitzondering van het terminale ileum). Veelal worden de biopsieresultaten van het terminale ileum als zodanig gebruikt. Dit is onjuist omdat een normaal terminaal ileum een proximale ileïtis of jejunitis niet uitsluit en omgekeerd.
De sensitiviteit van US voor IBD ligt tussen 75 en 88%, de specificiteit tussen 82 en 93% (Faure 1997, Haber 2002, Fraquelli 2005). Faure meldt zelfs een sensitiviteit van 100% voor ileïtis terminalis bij de ZvC. Alberini haalt slechts een sensitiviteit van 39% maar in dit onderzoek was echografie niet de indextest. (Alberini 2001)
Gezien de correlatie tussen darmwandverdikking en de ziekteactiviteit (uitgedrukt als Pediatrie Crohn's Disease Activity Index, PCDAI, *zie bijlage 3*) ($r2 = 0,57$, $p < 0,0001$) is de sensitiviteit van echografie sterk afhankelijk van ernst van de IBD (Haber 2000). Bijkomend voordeel van echografie is de afwezigheid van ioniserende stralen en het niet- invasief zijn, waardoor het onderzoek vaak kan worden herhaald.
Echografische studies over het aantonen van IBD van de proximale dunne darm zijn niet bekend.

Bariumonderzoek van de dunne darm
Bariumonderzoek van de dunne darm kan worden uitgevoerd met een dunnedarm-passageonderzoek (DDP, waarbij het contrast wordt gedronken) of enteroclyse (waarbij het contrast via een duodenumsonde wordt ingebracht). Er is weinig literatuur over het verschil in diagnostische waarde tussen enteroclyse en DDP bij kinderen, de meeste literatuur gaat over DDP bij IBD.
De diagnostische waarde van DDP bij de ZvC van het terminale ileum (TI) wordt in de literatuur wisselend vermeld. Vergelijkbare studies rapporteren een sensitiviteit van 45-90%, en een specificiteit van 96% (Lipson et al. 1990, Batres et al. 2002). Voor beoordeling van het TI is ileoscopie de gouden standaard, zodat bij een geslaagde ileoscopie (in ervaren handen in meer dan 85% van de onderzoeken) alternatieve beeldvorming van het TI onnodig is. Van groter belang is het aantonen van afwijkingen in de rest van de dunne darm. Hier ontbreekt een gouden standaard, hetgeen beoordeling van de literatuur moeilijk maakt. In een serie van 40 patiënten met de ZvC van de dunne darm was bij vijf patiënten uitsluitend de dunne darm proximaal van het terminale ileum aangetast en bij zes patiënten kon het terminale ileum endoscopisch niet worden bereikt. DDP had dus bij 11 van de 40 patiënten meerwaarde (27%) (Halligan 1995). De conclusie is dat a) uitsluitend endoscopie met biopten de ZvC van de proximale dunne darm niet kan uitsluiten en b) bij de ZvC een DDP nog waarde heeft bij het vaststellen van lokalisatie en complicaties.

Computertomografie (CT)

Er is weinig literatuur over CT-onderzoek bij IBD op kinderleeftijd. Jamieson (2003) beschrijft een prospectieve serie van slechts 18 kinderen. Er is sprake van discrepantie bij 17% van de patiënten tussen CT en dunnedarmpassage.
Nadeel van CT-onderzoek is de hoge stralenbelasting (15 mSv) vergeleken met dunnedarmpassage (6 mSv) en isotopenonderzoek (3 mSv).

Buikoverzichtsopname en dubbelcontrastcolononderzoek

Conventionele röntgenfoto's van de buik (BOZ) zijn in het kader van IBD slechts van waarde in acute situaties, zoals ileus, perforatie (vrije lucht) en toxisch megacolon. Door het toenemende aantal endoscopieën is het dubbelcontrastonderzoek van het colon bij kinderen die verdacht zijn voor IBD obsoleet geworden. De laatste 10 jaar is hierover geen relevante literatuur meer verschenen.

Isotopenonderzoek

De meest gebruikte techniek is 99mTc-HMPAO-scintigrafie met een sensitiviteit van 75-94% en een specificiteit van 82-100%. Een nadeel is het gebrek aan anatomische details (stricturen, fistels) en het geringe onderscheidende vermogen tussen dunne darm en colon (Charron 1999). Grahnquist (2003) concludeert dat 99mTc-HMPAO- scintigrafie niet geschikt is als screening op IBD vanwege de vals-negatieve resultaten. Vooral bij de belangrijke evaluatie van de dunne darm zijn de sensitiviteit en specificiteit laag (respectievelijk 58 en 73%).

Overwegingen

Stralenbelasting

Diagnostische ioniserende straling bij kinderen induceert maligniteit (Brenner 2002). Bij kinderen induceert een dosis van 40 mSv (range van pediatrische CT's) een extra risico op een dodelijke vorm van kanker van 0,05% (500 toekomstige doden per jaar in de Verenigde Staten). Daarom dient men terughoudend te zijn met CT-onderzoek bij kinderen met verdenking van IBD, zeker als follow-up ook door middel van CT geschiedt.
Dezelfde overwegingen gelden in mindere mate voor dunnedarmpassage (6 mSv) en isotopenonderzoek (3 mSv), vooral als deze onderzoeken regelmatig worden herhaald. Van MRI en echografie zijn geen schadelijke effecten bekend; deze methoden verdienen vanuit stralenhygiënisch oogpunt de voorkeur.

Beschikbaarheid en aanwezige expertise

Er is in Nederland weinig ervaring met MRI bij kinderen met IBD, niet in het minst door beperkte beschikbaarheid van apparatuur. Bovendien moeten de kinderen goed kunnen stilliggen, hetgeen meestal pas vanaf het zesde levensjaar lukt. Vóór die leeftijd is narcose of sedatie nodig. De ervaring met MRI-onderzoek van de darmen bij kinderen met IBD is beperkt, terwijl de ervaring met echografie erg wisselend is. Van centra die beschikken over een kinderradioloog, mag een grote echografische expertise worden verwacht. Indien er onvoldoende expertise aanwezig is, adviseert de werkgroep ervaring in één of beide technieken op te bouwen.
Ook de ervaring met 99mTc-HMPAO-scintigrafie is gering. Gezien de relatief lage incidentie van IBD bij kinderen kan deze ervaring alleen worden opgebouwd in centra met veel patiënten met IBD.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Alberini JL, Badran A, Freneaux E, Hadji S, Kalifa G, Devaux JY, et al. Technetium-99m HMPAO-labeled leukocyte imaging compared with endoscopy, ultrasonography, and contrast radiology in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32(3):278-86.
Batres LA, Maller ES, Ruchelli E, Mahboubi S, Baldassano RN. Terminal ileum intubation in pediatric colonoscopy and diagnostic value of conventional small bowel contrast radiography in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35(3):320-3.
Borthne AS, Abdelnoor M, Rugtveit J, Perminow G, ReiseterT, Klow NE. Bowel magnetic resonance imaging of pediatric patients with oral mannitol MRI compared to endoscopy and intestinal ultrasound. Eur Radiol 2006;16(1):207-14.
Brenner DJ. Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative. Pediatr Radiol 2002;32(4):228-3; discussion 242-4.
Charron M, del Rosario FJ, Kocoshis SA. Pediatric inflammatory bowel disease: assessment with scintigraphy with 99mTc white blood cells. Radiology 1999;212(2):507-13.
Darbari A, Sena L, Argani P, Oliva-Hemker JM, Thompson R, Cuffari C. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: a useful radiological tool in diagnosing pediatric IBD. Inflamm Bowel Dis 2004;10(2):67-72.
Durno CA, Sherman P, Williams T, Shuckett B, Dupuis A, Griffiths AM. Magnetic resonance imaging to distinguish the type and severity of pediatric inflammatory bowel diseases. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30(2):170-4.
Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. Radiology 2005;236(1):95-101.
Grahnquist L, Chapman SC, Hvidsten S, Murphy MS. Evaluation of 99mTc-HMPAO leukocyte scintigraphy in the investigation of pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr 2003;143(1):48-53.
Guilhon de Araujo SantAnna AM, Dubois J, Miron MC, Seidman EG. Wireless capsule endoscopy for obscure small- bowel disorders: final results of the first pediatric controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3(3):264-70.
Haber HP, Busch A, Ziebach R, Dette S, Ruck P, Stern M. Ultrasonographic findings correspond to clinical, endoscopic, and histologic findings in inflammatory bowel disease and other enterocolitides. J Ultrasound Med 2002;21(4):375-82.
Haber HP, Busch A, Ziebach R, Stern M. Bowel wall thickness measured by ultrasound as a marker of Crohns disease activity in children. Lancet 2000;355(9211):1239-40.
Halligan S, Nicholls S, Beattie RM, Saunders BP, Williams CB, Walker-Smith JA, et al. The role of small bowel radiology in the diagnosis and management of Crohns disease. Acta Paediatr 1995;84(12):1375-8.
Jamieson DH, Shipman PJ, Israel DM, Jacobson K. Comparison of multidetector CT and barium studies of the small bowel: inflammatory bowel disease in children. Am J Roentgenol 2003;180(5):1211-6.
Laghi A, Borrelli O, Paolantonio P, Dito L, Buena de Mesquita M, Falconieri P, et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum in children with Crohns disease. Gut 2003;52(3):393-7.
Lenaerts C, Roy CC, Vaillancourt M, Weber AM, Morin CL, Seidman E. High incidence of upper gastrointestinal tract involvement in children with Crohn disease. Pediatrics 1989;83(5):777-81.
Lipson A, Bartram CI, Williams CB, Slavin G, Walker-Smith J. Barium studies and ileoscopy compared in children with suspected Crohns disease. Clin Radiol 1990;41(1):5-8.
Magnano G, Granata C, Barabino A, Magnaguagno F, Rossi U, Calevo MG, et al. Polyethylene glycol and contrast-enhanced MRI of Crohns disease in children: preliminary experience. Pediatr Radiol 2003;33(6):385-91.
Pilleul F, Godefroy C, Yzebe-Beziat D, Dugougeat-Pilleul F, Lachaux A, Valette PJ, et al. Ultrasonographic assess- ment of inflammatory bowel disease in children: comparison with ileocolonoscopy. J Pediatr 1997;130(1):147-51.

Aanvullend radiologisch onderzoek en dexa-scan bij inflammatoire darmziekten bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke aanvullende radiologische onderzoeken zijn bij kinderen noodzakelijk na het stellen van de diagnose IBD? Wat is de rol van de DEXA-scan?

Aanbeveling

DEXA is een methode die kan worden gebruikt ter bepaling van de botdensiteit bij kinderen met IBD. Het verrichten van een DEXA-scan van de lumbale wervelkolom en van het gehele lichaam wordt aanbevolen als de diagnose IBD wordt gesteld.

Bij de interpretatie van de gegevens moet nadrukkelijk worden gecorrigeerd voor de grootte van de onderzochte botten, onder meer door de botmassa uit te drukken als Z-score en niet als T-score. Anders overschat DEXA de mate van osteopenie.

Afhankelijk van het bestaan van osteopenie of osteoporose bij diagnose dient het onderzoek na een jaar (bij gebleken verlaagde botdensiteit) of na twee jaar (als bij diagnose geen afwijkingen bestaan) te worden herhaald.

Inleiding

De piekbotmassa wordt bereikt tijdens de adolescentenleeftijd en is gerelateerd aan het risico op osteoporose op late leeftijd. Daarom is het belangrijk om op jonge leeftijd de botopbouw ongestoord te laten verlopen. Als een gestoorde botopbouw wordt gediagnosticeerd, kan interventie door diëtaire en/of medicamenteuze maatregelen worden overwogen. Kinderen met IBD hebben diverse risicofactoren; voedingsdeficiëntie, fysieke inactiviteit en corticosteroïdgebruik. Het is dus nuttig om geïnformeerd te zijn over de botmassa (bone mineral content, BMC) bij kinderen met IBD. Methoden zijn onder meer dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), quantitative computed tomography (QCT), digital X-ray radiogrammetry (DXR) en quantitative ultrasonography (QUS).
DEXA is de meest gebruikte methode vanwege de grote beschikbaarheid, de korte scantijd en lage stralenbelasting.
Al deze botdensitometrietechnieken zijn oorspronkelijk ontworpen en ontwikkeld voor volwassenen en de resultaten kunnen niet altijd zonder meer worden geëxtrapoleerd naar kinderen. Ten eerste bestaat het gevaar dat de gebruikte botdensitometriemethode niet alleen veranderingen in de botmassa meet, maar ook groeieffecten. Aangezien kinderen met IBD groeistoornissen hebben, moet bij het interpreteren van botdensitometrieresultaten rekening worden gehouden met de afwijkende constitutie van deze patiënten.

Conclusies

Niveau 3	Het is aangetoond dat DEXA-metingen een significant verlaagde botdensiteit bij kinderen met IBD tonen. *C Cowan 1997, Boot 1998, Gokhale 1998, Semeao 1999*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat DEXA de mate van osteopenie overschat als niet nadrukkelijk wordt gecorrigeerd voor de lichaamsbouw van de patiënt, met name de grootte van de botten. *C van Rijn 2003, Sylvester 2005, Burnham 2004, Ahmed 2003, Gafni 2004*

Niveau 3	Het is waarschijnlijk dat quantitative computed tomography de beste methode is voor de bepaling van de botdensiteit bij kinderen. *C van Rijn 2003, Sylvester 2005, Specker 2005*

Samenvatting literatuur

Vanuit technisch oogpunt is QCT de gouden standaard, omdat deze methode de botdensiteit (bone mineral density, BMD) in gram/cm3 bepaalt en bovendien onderscheid maakt tussen corticaal en trabeculair bot. Gezien de relatieve hoge stralendosis wordt deze methode bij kinderen nauwelijks gebruikt en zijn er geen studies van QCT bij kinderen met IBD bekend. Een variant van deze techniek is perifere QCT (pQCT), waarbij de botdensiteit van pijpbeenderen wordt bepaald met een aanzienlijk lagere stralendosis (Specker 2005, van Rijn 2003). Ook deze techniek is nog niet toegepast bij kinderen met IBD.
Volgens een studie van Levine is QUS niet sensitief genoeg om osteopenie bij kinderen met IBD aan te tonen (Levine 2002).
Twee kleine studies suggereren een rol voor DXR, maar dit moet nog worden gevalideerd in grotere studies (Mentzel 2006, van Rijn 2004).
De meeste botdensitometriestudies bij kinderen met IBD gebruiken DEXA en tonen een duidelijk verlaagde BMD (Semeao 1999, Cowan 1997). Er is echter een belangrijk onderscheid tussen DEXA-metingen bij kinderen en volwassenen (Specker 2005). DEXA berekent de BMD als het quotiënt van de BMC en de botoppervlakte, uitgedrukt in gram/cm2. Dit betekent dat DEXA in twee botten met dezelfde BMD (gram Ca/cm3) het grootste bot een hogere BMD zal toekennen dan het kleine bot. Bij de beoordeling van DEXA-uitslagen moet daarom allereerst rekening worden gehouden met de geometrie (grootte) van de gemeten botten, die onder meer afhangt van leeftijd, skeletrijping, geslacht en eventuele groeiretardatie. In de volwassen populatie wordt de botmassa als een T-score uitgedrukt (SD-score waarbij wordt vergeleken met de piekbotmassa van jonge volwassenen en wordt gecorrigeerd voor geslacht en raciale achtergrond). Bij kinderen dient echter ook te worden gecorrigeerd voor de leeftijd (de Z-score). Corticosteroïdgebruik is duidelijk gecorreleerd met een lage DEXA-BMD (Gokhale 1998, Boot 1998, Cowan 1997), maar ook kinderen met de ZvC zonder corticosteroïdgebruik hebben een verlaagde BMD (Harpavat 2005).
In drie recente studies is aangetoond dat DEXA bij kinderen met IBD de osteopenie overschat.
In een studie bij 73 kinderen met IBD had 65% volgens DEXA matige tot ernstige osteopenie. Na correctie voor de botgrootte bleek slechts 22% osteopenie te hebben. De auteurs menen dat DEXA het effect van groeiretardatie (waardoor de kinderen kleinere botten hebben dan voor kalenderleeftijd- of botleeftijd

overeenkomstige controlepersonen) meet en niet de reële botdensiteit. DEXA-metingen moeten worden gecorrigeerd voor de constitutie (botgrootte) van de patiënten om een reële indruk te krijgen van de botdensiteit (Ahmed 2004).
In een grote studie bij 104 patiënten met de ZvC en 233 gezonde controlekinderen vonden Burnham et al. na correctie voor leeftijd, ras, lengte en skeletrijping nog steeds een significant verminderde BMC bij jongens en meisjes met de ZvC ten opzichte van de controlegroep. Na correctie voor de lean body mass verdween het verschil. Corticosteroïdgebruik was geassocieerd met een kleine gestalte, maar niet met een verminderde BMC. De auteurs concluderen dat bij DEXA-metingen moet worden gecorrigeerd voor lichaamsbouw (grootte en samenstelling) (Burnham 2004).
In een studie bij 34 kinderen bij wie een verlaagde BMD was geconstateerd door middel van DEXA-onderzoeken, werden deze DEXA-studies herbeoordeeld. In 88% van de DEXA-studies was sprake van een of meer interpretatiefouten. De meest voorkomende fout (62%) was het gebruik van de T-score in plaats van de Z-score. Na correctie bleek slechts 27% van de kinderen met zekerheid een verlaagde BMD te hebben (Gafni 2004).

Overwegingen

Op theoretische gronden wordt QCT betrouwbaarder geacht dan DEXA. QCT gaat echter gepaard met een veel hogere stralendosis, is slechts beperkt beschikbaar en er is slechts beperkt referentiemateriaal. Bovendien is er nog geen ervaring met QCT bij kinderen met IBD. Dit maakt een brede toepassing op korte termijn onmogelijk. Daarentegen wordt DEXA bij kinderen al routinematig toegepast, is het minder stralenbelastend en overal beschikbaar. Overigens zijn er nog geen richtlijnen voor de behandeling van osteopenie bij kinderen met IBD en er is ook nog geen concensus over het absolute risico op fracturen bij kinderen met osteopenie (Sylvester 2005, Harpavat 2003).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Diagnostische onderzoeken tijdens beloop darmziekten bij kinderen

Uitgangsvraag

Welk diagnostisch onderzoek (antropometrie, laboratoriumonderzoek, röntgenonderzoek, endoscopie) dient tijdens het beloop van de ziekte (zowel bij exacerbatie als in klinische remissie) te worden uitgevoerd?

Aanbeveling

Het zeker stellen van de diagnose
Het verdient aanbeveling gedurende het ziektebeloop een niet-classificerende IBD-diagnose om te zetten in de ZvC of CU. Bij de classificatie zijn de volgende aspecten behulpzaam:

- presentatie van het ziektebeloop in de tijd;
- uitkomst van noodzakelijke beeldvorming en follow-upendoscopie met beoordeling van histologie van de biopten.

Het volgen van het effect en bijwerkingen van de ingestelde therapie
Gebruik FCP om het verloop van de ziekte in de tijd te monitoren bij alle patiënten met IBD. FCP concentraties in het streefgebied onder de 250 ug/g correleren met zieteremissie. Bij FCP concentraties buiten het streefgebied kan overwogen worden de darmmucosa endoscopisch te evalueren en de behandeling te intensiveren. Daarnaast zijn er twee indices bruikbaar en gevalideerd bij kinderen: de PCDAI voor de ZvC en de PUCAI voor CU.

Voor de PCDAI zijn de volgende laboratoriumbepalingen nodig: hematocriet, BSE en albumine.

Regelmatige controles zijn geïndiceerd bij het opstarten van corticosteroïden, thiopurines, methotrexaat en infliximab (*zie bijlage 1*).

Een duidelijke uitleg over voor te schrijven medicamenten en hun bijwerkingen en afspraken over de follow-up aan kind en ouders zijn noodzakelijk.

Het beschrijven van groei, lichamelijke ontwikkeling en psychische gesteldheid alsmede het vaststellen van kwaliteit van leven
Het is vereist antropometrische gegevens, waaronder in ieder geval lengte en gewicht, afgezet tegen de *target height*, tijdens ieder klinisch en/of poliklinisch bezoek te registreren.

Het vaststellen van exacerbaties van de ziekte
Als een exacerbatie van de ziekteactiviteit wordt vermoed waarbij het therapeutisch beleid moet worden bijgesteld of geïntensiveerd, is het zinvol aanvullend laboratoriumonderzoek, beeldvorming en/of endoscopie te verrichten. Beschouw een behandeling als succesvol wanneer het FCP aanvankelijk hoog was en uiteindelijk gedaald is tot in het streefgebied (,250 ug/g). Een daling waarbij de FCP waardes ver buiten het streefgebied blijven (>500 ug/g) wijst op persisterende inflammatie.

In de rustige fase van de ziekte is het aan te bevelen met regelmaat te kijken naar tekenen van anemie, ijzervoorraad en botstatus.

Inleiding

Na het vaststellen van de diagnose IBD is de follow-up gericht op het zekerstellen van de diagnose, het volgen van het effect en bijwerkingen van de ingestelde therapie, het beschrijven van groei, lichamelijke ontwikkeling en psychische gesteldheid, alsmede het vaststellen van de kwaliteit van leven en het vaststellen van exacerbaties van de ziekte. Veel van de items beschreven in de voorgaande hoofdstukken over diagnostiek bij initiële presentatie, zijn bij follow-upbeoordeling van het kind met IBD, met name tijdens een exacerbatie, voor een deel van toepassing.

Conclusies

Bij deze module zijn geen conclusies geformuleerd.

Zoeken en selecteren

Om bovengenoemde aspecten te kunnen beoordelen is de selectie van literatuur gebaseerd op studies bij kinderen en adolescenten. Daarbij is gezocht naar artikelen gebaseerd op prospectieve observaties van goed gedefinieerde patiëntengroepen, retrospectieve vergelijkingen ten opzichte van controlegroepen en niet-vergelijkend onderzoek. Er zijn echter geen specifieke studies bij kinderen gepubliceerd waarin wordt onderzocht op welke wijze de follow-up van kinderen met IBD zou moeten plaatsvinden. Om bovengenoemde vraag te beantwoorden heeft de werkgroep besloten gebruik te maken van de informatie die beschikbaar is bij initiële presentatie van de ziekte en om een inventarisatie op te nemen van de wijze waarop in de academische ziekenhuizen kinderen met IBD worden behandeld.

Overwegingen

Het zeker stellen van de diagnose

Het blijkt niet altijd mogelijk bij initiële presentatie van IBD bij kinderen te differentiëren tussen de ZvC en CU. Vaak wordt de ziekte dan geclassificeerd als IBD-unclassified. Echter, door bij de initiele diagnostiek zowel een gastroscopie als een ileocoloscopie te verrichten, en gebruik te maken van MR enterografie of videocapsule voor het in kaart brengen van de dunnedarm, is het percentage kinderen met IBD-unclassified te reduceren. Dit heeft namelijk consequenties voor de therapiekeuze en de verwachtingen omtrent het ziektebeloop en de prognose van de ziekte. De presentatie van het ziektebeloop in de tijd, de reactie op de ingestelde therapie, de uitkomst van noodzakelijke beeldvorming en endoscopie met beoordeling van histologie van de follow-upbiopten, maakt een classificatie in de loop van de tijd veelal wel mogelijk.

Het volgen van het effect en bijwerkingen van de ingestelde therapie

Het volgen van het effect van de ingestelde therapie zal tijdens de eerste fase na het vaststellen van de diagnose en het starten van de therapie intensief zijn. Ten eerste is de beoor¬deling van het effect van ingestelde medicatie mogelijk op basis van de beschrijving van de ernst van de ziekte. De patiënt laat immers geen effect zien, vertoont een klinische respons op medicatie of zal in klinische remissie komen. Hiervoor zijn klinische indices beschikbaar, zoals de *Pediatrie Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) voor de ZvC en de

Pediatrie Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) voor CU (*zie bijlage 3*). Met het toepassen van deze indices is het mogelijk géén effect, een klinische respons of een klinische remissie vast te stellen. Ten tweede kennen de meeste medicamenten die worden gebruikt bij de behandeling van IBD, een groot scala aan bijwerkingen, waarvan een aantal ernstig kan zijn. Wekelijkse controles zijn geïndiceerd bij het opstarten van corticosteroïden, thiopurines, methotrexaat en infliximab (*zie bijlage 1*). Bij succesvolle introductie kan worden volstaan met een regelmatige controle, die varieert qua tijdsinterval per medicament van enkele maanden tot een half jaar (*zie bijlage 1*). Een duidelijke uitleg over voor te schrijven medicamenten en hun bijwerkingen en afspraken over de follow-up aan kind en ouders zijn dan ook noodzakelijk. Sinds de publicatie van de 2008 IBD-richtlijn is er veel wetenschappelijk onderzoek verschenen over de rol van fecaal calprotectine bij het monitoren van het beloop van IBD. (zie uitgangsvraag 14A en 14B van de 2018 IBD-richtlijn).

Het beschrijven van groei, lichamelijke ontwikkeling en psychische gesteldheid alsmede het vaststellen van kwaliteit van leven

Het beschrijven van groei en lichamelijke ontwikkeling geeft inzicht in het effect van de ingestelde therapie. Antropometrische gegevens, waaronder in ieder geval lengte en gewicht, afgezet tegen de *target height*, dienen te worden opgenomen tijdens ieder klinisch en/of poliklinisch bezoek. De psychische gesteldheid is vaker dan gemiddeld bij kinderen met een chronische ziekte gecompromitteerd (*zie psychosociale zorg/begeleiding*). Hiervoor dient aandacht te zijn, ook in de rustige fase van de ziekte. Daarnaast is inzicht in het maatschappelijk functioneren thuis en op school of opleiding een onderdeel van de evaluatie.

Het vaststellen van exacerbaties van de ziekte

Het vaststellen van exacerbaties van de ziekte is een onderdeel van de regelmatige controle van kinderen met IBD, controles die tevens al in het teken staan van het vaststellen van de bijwerkingen van de medicatie. Meestal zullen kinderen met IBD zich buiten deze controles om melden bij een behandeld arts vanwege klachten die direct aandacht behoeven, zoals rectaal bloedverlies, veranderd ontlastingspatroon (waaronder diarree), gewichtsverlies en malaise, ernstige buikpijn en extra-intestinale manifestaties (waaronder fistels). Een beschrijving van de ernst van de ziekte met behulp van bijgevoegde indices (bijlage 3) geeft zicht op het bestaan van een exacerbatie. Een inschatting dat het therapeutisch beleid moet worden bijgesteld of geïntensiveerd kan het mogelijk maken aanvullend laboratoriumonderzoek, beeldvorming en/of endoscopie in te zetten. Indien het kind langdurig in klinische remissie is, is het inzetten van aanvullende diagnostiek niet zinvol. Wel bestaat de noodzaak om bij kinderen met langdurig (langer dan acht jaar) bestaande CU surveillance-endoscopie van het colon uit te voeren, vanwege het opsporen van maligniteiten (zie uitgangsvraag 40b). Daarnaast is het in de rustige fase van de ziekte aan te bevelen met regelmaat te kijken naar tekenen van anemie, ijzervoorraad en botstatus.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Fecaal calprotectine bij monitoren IBD bij kinderen en adolescenten

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'

Uitgangsvraag

1. Wat is de waarde van het fecaal calprotectine bij het monitoren van patiënten met IBD in remissie?
2. Wat is de waarde van het fecaal calprotectine bij het monitoren van het effect van de behandeling bij patiënten met actieve IBD?

Aanbeveling

1. Fecall calprotectine bij het monitoren van patiënten met IBD in remissie
Gebruik FCP om het verloop van de ziekte in de tijd te monitoren bij alle patiënten met IBD.

- FCP-concentraties in het streefgebied onder de 250 µg/g correleren met ziekte remissie.
- Bij FCP-concentraties boven het streefgebied kan overwogen worden de darmmucosa endoscopisch te evalueren en de behandeling te intensiveren.

Gebruik voor het monitoren van de FCP-concentratie bij een patiënt steeds dezelfde testkit.

2. Fecaal calprotectine bij het monitoren van het effect van de behandeling bij patiënten met actieve IBD
Beschouw een behandeling als succesvol wanneer het FCP aanvankelijk hoog was en uiteindelijk gedaald is tot in het streefgebied (<250 µg/g).

Een daling waarbij de FCP-waardes ver boven het streefgebied blijven (>500 µg/g) wijst op persisterende inflammatie.

Inleiding

Doel 1: vroegherkenning van opvlamming van IBD.
Doel 2: treat-to-target, oftewel doelgerichte behandeling.

Bij de behandeling van IBD wordt er gestreefd naar complete afwezigheid van ontsteking in de darmwand, ‘mucosal healing’ (MH) genoemd. Volledige afwezigheid van ontstekingsactiviteit moet in principe via endoscopisch onderzoek met histologische biopten vastgesteld worden. Dit invasieve onderzoek is niet geschikt voor het monitoren van de ziekte, dat wil zeggen het periodiek meten van de ziekteactiviteit. De laatste jaren wordt het fecaal calprotectine (FCP) in toenemende mate gebruikt als surrogaatmaat voor MH.

Bij het op FCP gebaseerde monitoren wordt vooraf bepaald welk streefwaardes corresponderen met MH. Vallen de gemeten FCP-concentraties boven het streefgebied, dan is er sprake van actieve ziekte en is een inductiebehandeling geïndiceerd om de FCP-concentraties weer in het streefgebied te krijgen.

Conclusies

1. Fecall calprotectine bij het monitoren van patiënten met IBD in remissie

Laag GRADE	Door bij patiënten met IBD in remissie herhaaldelijk het FCP te meten kan het ziektebeloop in de daaropvolgende 2 tot 3 maanden goed voorspeld worden. • Bij twee opeenvolgende metingen van FCP boven de 250 µg/g is de kans op een opvlamming 45 tot 83%. • Bij twee opeenvolgende metingen onder de 250 µg/g is de kans op behouden remissie bij de volgende controle 67 tot 100%. *Bronnen (Dabritz, 2013; de Vos, 2013; Jauregui-Amezaga, 2014; Molander, 2015; Yamamoto, 2015; Yamamoto, 2015)*

2. Fecaal calprotectine bij het monitoren van het effect van de behandeling bij patiënten met actieve IBD

Laag GRADE	Een daling van de concentratie FCP tot in het streefgebied bij een patiënt met een remissie-inductiebehandeling correleert goed met het verbeteren van het endoscopische beeld. Het longitudinaal volgen van FCP-concentraties is derhalve een goede indirecte maat voor het effect van de behandeling. *Bronnen (Kolho, 2006; Sipponen, 2008; Sipponen, 2010; Lykowska, 2011; Laharie, 2011; Paul, 2013; Kolho, 2014; Theede, 2014; Burri, 2015; Pavlidis, 2016; Battat, 2017)*

Samenvatting literatuur

1. Fecall calprotectine bij het monitoren van patiënten met IBD in remissie

Vroegherkenning van opvlamming

Beschrijving studies

De belangrijkste kenmerken en resultaten van de 11 geïncludeerde studies worden beschreven in een evidence-tabel.

We includeerden 1 gerandomiseerde gecontroleerde trial waarin conventionele follow-up werd vergeleken met op FCP-metingen gestuurde dosisaanpassingen van 5-aminosalicylaten. (Lasson, 2015) Voor het beantwoorden van deelvraag 1 werd alleen de interventie-arm van het onderzoek (51 volwassen patiënten met colitis ulcerosa, CU) in de literatuuranalyse meegenomen. Daarnaast includeerden we 10 cohortstudies (Dabritz, 2013; de Vos, 2013; Jauregui-Amezaga, 2014; Molander, 2015; Yamamoto, 2015; Yamamoto, 2015; Yamamoto, 2016; Zhulina, 2016; Langhorst, 2016; Ferreiro Inglesias 2016), waarin FCP-concentraties gedurende 10 tot 24 maanden gevolgd werden. In 5 studies werden uitsluitend patiënten met CU in de tijd gevolgd (de Vos, 2013; Jauregui-Amezaga, 2014; Yamamoto, 2015; Yamamoto, 2015; Langhorst, 2016), in 1 studie alleen patiënten met de ziekte van Crohn (ZvC), (Yamamoto, 2016) en in de overige 4 studies betrof het een combinatie van patiënten met CU, ZvC en IBD-Unclassified. (Dabritz, 2013; Molander, 2015; Zhulina, 2016; Ferreiro Inglesias 2016).

Het totaalaantal patiënten per studie varieerde van 30 tot 181. In 1 studie werden zowel kinderen als volwassenen gevolgd (Dabritz, 2013), in de andere 10 studies uitsluitend volwassenen. Het vermoeden op een opvlamming werd bij 6 studies bevestigd met endoscopisch onderzoek, (Jauregui-Amezaga, 2014; Molander,

2015; Yamamoto, 2015; Yamamoto, 2015; Yamamoto, 2016; Langhorst, 2016) en bij 5 berustte het vermoeden op een klinische activteitsscore, al dan niet in combinatie met verhoogde ontstekings-

Tabel 1: waarde van het fecaal calprotectine bij het monitoren van kinderen IBD in remissie?

Study	N of patients in follow-up	Age group	Study aim (Prospective if not otherwise specified)	Type of IBD	Proportion of patients with relapse	Median duration of follow-up (in months)		
							Fecal calprotectin	E
Dabritz 2013 Germany	181	AC	Monitoring disease activity	UC (120); CD (61)	34%	10	Every 3 months or when suspicion of relapse	
De Vos 2013 Belgium, Norway	87	A	Monitoring disease activity	UC (87)	33%	12 or relapse	Every month	B (S M su
Jauregui-Amezaga 2014 Spain	64	A	Evaluating accuracy of HR-rectosigmoidoscopy	UC (64)	27%	12 or relapse	Every 3 months	B o (H re
Lasson 2015 Sweden	91	A	RCT comparing FC-based pharmacological intervention and usual care	UC (91), control group (40), intervention group (51)	Intervention group 35%; usual care 50%; overall 42%	18	Every month	B (S
Molander 2015 Finland	49	A	Monitoring and predicting disease activity after stopping anti-TNF therapy	UC (28); CD (16); IBD-U (5)	31%	12	0,1,2,3,4,5,6,8,10,12 months or when suspicion of relapse	0, w re (Il S er su
Yamamoto 2015 Japan	80	A	Monitoring disease activity	UC-proctitis: (80)	30%	10	Every 2 months	B su (E sc

Yamamoto 2015 Japan	60	A	Monitoring disease activity after restorative proctocolectomy	UC (60)	17%	12	Every 2 months	W re er as (1
Yamamoto 2016 Japan	30	A	Monitoring disease activity after ileocolonic resection in CD	CD (30)	20%	24	Every 2 months	Ba su (F ot re as
Zhulina 2016 Sweden	104	A	Monitoring disease activity	CD (49): UC (55)	36%	24	Every 3 months until the first relapse or 24-month follow-up	
Langhorst 2016 Germany	91	A	Monitoring disease activity in UC	UC (91)	46%	12 or relapse	Baseline, after 1, 3, 6, 9 and 12 months or in the event of an acute flare	ba ot w th m
Ferreiro Inglesias 2016 Spain	95	A	Monitoring and predicting disease activity under anti-TNF maintenance therapy	CD (71); UC (24)	31.6%	16	Baseline and at 4 month intervals for 1 year or until relapse	

parameters zoals CRP. Het tijdsinterval tussen de opeenvolgende FCP-metingen bedroeg 1 tot 3 maanden.

Resultaten

Methodologische kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken

De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies is getoetst met behulp van de QUADAS-II checklist (QUality Assessment of studies of Diagnostic Accuracy included in Systematic reviews). De resultaten hiervan staan weergegeven in de Risk of Bias tabel. In alle studies werd gebruik gemaakt van een prospectief studie design, waarbij de patiënten op baseline in remissie waren. Er werd gebruik gemaakt van commercieel beschikbare FCP-immuno-assays en het FCP werd bij alle studies op baseline bepaald en herhaaldelijk daarna.

Diagnostische/voorspellende waarde

De meeste studies toonden aan dat asymptomatisch patiënten met FCP-concentraties buiten het streefgebied een grote kans hadden op een opvlamming in de daaropvolgende 2 tot 3 maanden. Wanneer het FCP steeg tot boven 250 µg/g bij patiënten zonder symptomen, bleek de kans op een opvlamming bij de volgende controle

tussen de 45 en 83% te liggen. Wanneer twee achtereenvolgende FCP-metingen in het streefgebied (<250 µg/g) waren, was de kans op remissie bij de volgende controle 67 tot 100%. De studies waren onderling moeilijk vergelijkbaar omdat verschillende FCP-afkapwaardes werden gehanteerd, het onderzoeksdesign varieerde en verschillende FCP ELISA's werden gebruikt.

Bewijskracht van de literatuur
Het merendeel van de geïncludeerde onderzoeken betrof prospectieve cohortstudies die, vanwege de diagnostische uitgangsvraag, mogen worden ingedeeld in de categorie 'hoge kwaliteit'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische waarde is met 2 niveaus verlaagd gezien het tevens includeren van volwassenen in de patiëntengroep (indirectheid) en het geringe aantal patiënten per studie (imprecisie).

2. Fecaal calprotectine bij het monitoren van het effect van de behandeling bij patiënten met actieve IBD

Deelvraag: Treat-to-target, oftewel doelgerichte behandeling

Beschrijving studies
Voor het beantwoorden van deze deelvraag werd dezelfde PICO gebruikt als voor de vorige uitgangsvraag (***in de Richtlijnendatabase wordt hier een link naar de betreffende PICO toegevoegd***). In tegenstelling tot de uitgangsvraag, waarbij studies werden uitgekozen met patiënten die op baseline in remissie waren, werd bij de selectie van literatuur nu juist gekozen voor studies waarbij de patiënten op baseline actieve ziekte hadden en gevolgd werden door middel van herhaaldelijke FCP-metingen.

De belangrijkste kenmerken en resultaten van de geïncludeerde studies worden beschreven in een evidence-tabel.

We includeerden 11 cohort studies. Bij 6 studies werden uitsluitend patiënten met de ZvC gevolgd nadat zij gestart waren met een behandeling met anti-TNFa middelen (Sipponen, 2008; Sipponen, 2010; Lykowska, 2011; Laharie, 2011; Pavlidis, 2016; Battat, 2017).
Bij 2 studies werden alleen patiënten met CU gevolgd vanaf het moment van het intensiveren van de behandeling wegens een opvlamming (Theede, 2014; Burri, 2015).
In de overige 3 studies werd een gemengde groep patiënten gevolgd tijdens een behandeling met steroïden (Kolho, 2006) of anti-TNFa (Paul, 2013; Kolho, 2014). Het aantal patiënten per studie varieerde van 15 tot 76. In 2 studies werden kinderen gevolgd (Kolho, 2006; Kolho 2014), in de andere 9 studies werden uitsluitend volwassenen gevolgd.

In 7 studies werd de respons op behandeling geverifieerd aan de hand van endoscopisch onderzoek (Sipponen, 2008; Sipponen, 2010; Lykowska, 2011; Paul, 2013; Kolho, 2014; Pavlidis, 2016; Battat, 2017). In een van deze studies werd er zelfs 3x gescopieerd: voor de start van de inductiebehandeling, 3 maanden later, nadat de inductiebehandeling was beëindigd, en aan het einde van de follow-up periode (12 maand) (Lykowska, 2011). In 4 studies werd endoscopisch onderzoek verricht voor de start van de inductiebehandeling en aan het einde van de observatieperiode (Sipponen, 2008; Sipponen, 2010; Burri, 2015; Battat, 2017). In 2 studies werd enkel endoscopisch onderzoek verricht wanneer non-respons of loss of respons werd vermoed (Kolho, 2014; Pavlidis, 2016). In 4 studies werd een respons op behandeling geëvalueerd op basis van klinische activiteitsscores, al dan

niet in combinatie met het meten van een CRP (Kolho, 2006; Laharie, 2011; Theede, 2014; Burri, 2015). Het tijdsinterval tussen de opeenvolgende FCP-metingen in de verschillende studies varieerde van 2 dagen tot 14 weken.

Resultaten

Methodologische kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken

De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies is getoetst met behulp van de QUADAS-II checklist (QUality Assessment of studies of Diagnostic Accuracy included in Systematic reviews). De resultaten hiervan staan weergegeven in de Risk of Bias tabel. In 9 studies werd gebruik gemaakt van een prospectief studie design, waarin patiënten geïncludeerd werden met IBD die op het punt stonden te starten met een inductiebehandeling. In 2 studies werd retrospectief gekeken naar de relatie tussen het starten van een behandeling en de verandering van de FCP-waarde. Er werd gebruik gemaakt van commercieel beschikbare FCP-immuno-assays en het FCP werd bij alle studies aan het begin van de inductiebehandeling bepaald en herhaaldelijk daarna.

Diagnostische/voorspellende waarde

Alle studies toonden aan dat het longitudinaal volgen van FCP-concentraties bij patiënten met een inductiebehandeling nuttig is om de effectiviteit van de behandeling te evalueren. Een daling van het FCP correleerde goed met het verbeteren van het endoscopische beeld, als ook met het verbeteren van het klinische beeld. Patiënten die geen endoscopische of klinische verbetering lieten zien, toonden ook geen dalende trend in FCP-concentraties. In het merendeel van de studies werd niet gekeken naar de absolute FCP-concentratie, maar naar het verschil in FCP-waarden voor en na inductiebehandeling. Hoe groot de daling moet zijn om te kunnen spreken van een goede behandelrespons is met de huidige onderzoeken niet te zeggen. De studies waren onderling moeilijk vergelijkbaar vanwege verschillen in patiëntenspectrum, onderzoeksdesign, soort inductiebehandeling en gebruikte FCP ELISA.

Bewijskracht van de literatuur

De geïncludeerde onderzoeken betroffen allemaal prospectieve cohortstudies en de bewijskracht van onze conclusies is daarom ingedeeld in de categorie ‘hoge kwaliteit’. De bewijskracht voor de uitkomstmaat diagnostische waarde is met 2 niveaus verlaagd vanwege het tevens includeren van volwassenen in de patiëntengroep (indirectheid) en het geringe aantal patiënten per studie (imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag (en beide deelvragen) te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de waarde van het fecaal calprotectine bij het monitoren van patiënten met IBD in remissie, of om een opvlamming van IBD te herkennen?

P: kinderen tot 18 jaar met IBD;
Zoektermen: IBD, Crohn’s disease, ulcereative colitis, IBD-unclassified, Child, pediatric.
I: fecaal Calprotectine;
Zoektermen: Leukocyte L1 Antigen Complex, Calprotectin.

C: endoscopie (ideale situatie), maar waarschijnlijker is PUCAI/PCDAI, CRP, Physician's Global Assessment, of 'need to start remission induction therapy';
Zoektermen: Endoscopy, Clinical index, CRP, PGA.
O: opvlamming, mucosal healing, noodzaak tot inductiebehandeling;
Zoektermen: Opvlamming risk, mucosal healing, need for therapy adjustment.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte de voorspellende waarde van FCP als een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en de praktische toepasbaarheid en kosteneffectiviteit als een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

Indien van toepassing:
De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline en Embase is met bovengenoemde zoektermen gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's), cohortstudies en case-control studies die voor 1 juli 2017 zijn gepubliceerd. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1007 treffers op. Studies werden geselecteerd wanneer ze gepubliceerd waren in het Engels; wanneer er tenminste 10 patiënten met IBD in de tijd werden gevolgd, wanneer er tenminste 2 opeenvolgende FCP-metingen per deelnemer zijn gedaan met een interval van minimaal 2 weken en maximaal 6 maanden. Aangezien de zoekactie slechts weinig studies opleverde waarin kinderen met IBD werden beschreven, werd gekozen om ook studies met volwassen patiënten te includeren. Studies waarbij een FCP-afkapwaarde of streefgebied niet werd vermeld, correlatie studies en studies waarbij een opvlamming niet op objectieve wijze werd vastgesteld werden niet meegenomen in de analyse.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 119 studies geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden 97 studies uitgesloten (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 22 studies opgenomen in de literatuuranalyse. Hiervan waren er 11 geschikt voor het beantwoorden van deelvraag 1 en 11 voor deelvraag 2. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn vermeld in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) staat vermeld in de risk of bias tabellen.

Overwegingen

1. Fecall calprotectine bij het monitoren van patiënten met IBD in remissie
Het ultieme doel van de behandeling van patiënten met IBD is om de ziekte zo snel mogelijk in remissie te krijgen, en deze situatie zo lang mogelijk vast te houden om darmschade op de lange termijn tegen te gaan (Glasziou, 2005). Het onderdrukken van ziektesymptomen is daarvoor niet voldoende. Tegenwoordig wordt complete afwezigheid van ontstekingsactiviteit ('mucosal healing', MH) nagestreefd (Ruemmele, 2014). Door het regelmatig meten van de FCP-concentratie kan een opvlamming in een vroeg stadium herkend worden en het behandelplan tijdig worden aangepast (Darr, 2017).

Het meten van FCP is niet invasief, makkelijk uitvoerbaar en de uitslag is makkelijk interpreteerbaar (Mant, 2008), wat maakt dat deze test voor het monitoren van patiënten te prefereren is boven endoscopisch onderzoek

(Peyrin-Biroulet, 2015; Papay, 2013).

FCP correleert beter met endoscopisch onderzoek dan andere frequent gebruikte markers zoals C-reactive protein (CRP) en symptoomscores als de Crohn's Disease Activity Index (CDAI), Harvey–Bradshaw Index (HBI), Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI, Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI), en de Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (Best, 1976; Harvey, 1980; Hyams, 1991; Walmsley, 1998; Mosli, 2005; Turner, 2007; Lin, 2014; D'Haens, 2012; Zubin, 2015).

De werkgroep is daarom van mening dat FCP een goede marker is om het verloop van de ziekte in de tijd te monitoren.

FCP-afkapwaarde
Er is vooralsnog geen consensus welk FCP-streefgebied het beste correleert met 'mucosal healing' (MH), maar het meest gebruikte streefgebied voor FCP-concentraties bij patiënten met IBD in remissie is 250 µg/g. Tevens is het onduidelijk of er één actiedrempel gehanteerd dient te worden voor alle patiënten, of dat elke patiënt (of elk type IBD) een eigen unieke actiedrempel nodig heeft (Ferreiro-Iglesias, 2016; Zhulina, 2016; Sipponen, 2015; Zubin, 2015; de Vos, 2012). Hoewel er dus nog geen overeenstemming is en verder onderzoek noodzakelijk is, is de werkgroep van mening dat in de huidige praktijk een cutoff range er als volgt uit kan zien: FCP-waarden onder de 250 µg/g zijn indicatief voor ziekte remissie, FCP-waarden boven de 500 µg/g zijn indicatief voor een opvlamming. Wanneer de FCP-waarde tussen de 250 en de 500 µg/g ligt, dan dient het FCP frequenter gemonitord te worden.

Patiëntperspectief en toepasbaarheid
Het monitoren van de ziekteactiviteit op basis van herhaaldelijke FCP-metingen is een patiëntvriendelijker methode dan het frequent herhalen van endoscopisch onderzoek. Vooral bij patiënten die klachten structureel onderrapporteren en patiënten die naast IBD ook het prikkelbare-darmsyndroom hebben is het monitoren van FCP van meerwaarde (Pirinen, 2012; Berrill, 2013; Papay, 2013; Halpin, 2012).

De patiënt kan thuis het ontlastingsmonster opvangen en het vervolgens per post naar het ziekenhuislaboratorium opsturen. Vaak is een actieve rol van de ouders noodzakelijk voor het succesvol monitoren van de ziekte op basis van FCP-metingen. Het kunnen scheppen en versturen van ontlasting is een vaardigheid die tieners zichzelf eigen moeten maken voordat ze de transfer naar de volwassen zorg maken (Heida, 2016). Overigens blijkt uit recent onderzoek dat de stabiliteit van het eiwit calprotectine minder goed is bij kamertemperatuur dan aanvankelijk gedacht (Padoan, 2018; Haisma, 2018). Tijdens het per post versturen van het ontslastingsmonster kan de concentratie aanzienlijk afnemen. Voor accurate metingen is het van belang dat het ontlastingsmonster tot aan analyse gekoeld (4°C) wordt bewaard. Een alternatief is de concentratie FCP direct thuis te meten met behulp van een rapid test.

Kanttekeningen bij het gebruik van FCP
De werkgroep acht het van belang dat men bewust is van het gebrek aan overeenkomst tussen de verschillende FCP-testkits, en raadt aan om bij dezelfde patiënt niet zomaar een andere testkit te gebruiken of de ontlasting bij een ander laboratorium te laten testen. Een onderzoek waarin de bestaande FCP-testkits head-to-head vergeleken worden is noodzakelijk.

Het pre-emptief intensifiëren van de behandeling op basis van FCP-uitslagen, met als doel darmschade op de lange termijn te verminderen, is een relatief nieuwe behandelstrategie bij patiënten met IBD. Er zijn inmiddels een aantal prospectieve trials gedaan onder volwassenen met IBD die een gunstig effect van deze behandelstrategie lieten zien (Pedersen, 2012; Pedersen, 2014; Osterman, 2014; Lasson, 2015). Er is meer onderzoek nodig om de lange termijneffecten, de kosten en de bijwerkingen vast te stellen bij volwassenen en kinderen.

2. Fecaal calprotectine bij het monitoren van het effect van de behandeling bij patiënten met actieve IBD
Het evalueren van de effectiviteit van een behandeling wordt meestal gebaseerd op klinische activiteitsscores of serologische ontstekingsparameters (Sostegni, 2003; Vilela 2012. Deze markers zijn echter weinig specifiek en sensitief (Biroulet, 2014; Peyrin-Biroulet, 2014; Colombel, 2017). Gouden standaard voor het vaststellen van een goede respons is endoscopisch onderzoek, maar het is onwenselijk om patiënten daar te vaak aan bloot te stellen. Waar een oplopende trend van FCP een voorspeller is voor een op handen zijnde opvlamming, kan een dalende trend van FCP gebruikt worden om een gunstige respons op behandeling vast te stellen (Røseth, 2004; Sipponen, 2008; Wagner, 2008; Gerasimidis, 2011; de Vos, 2012). FCP is daarmee wellicht een goede marker om de effectiviteit van een ingestelde therapie te monitoren.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Battat R, Kopylov U, Bessissow T, et al. Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohns Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(9):1427-1434.
Berrill JW, Green JT, Hood K, et al. Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38:4451.
Best W, Becktel J, Singleton J, et al. Development of a Crohns disease activity index. National cooperative Crohns disease study. Gastroenterology. 1976;70:439444.
Biroulet LP, Reinisch W, Colombel JF, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohns disease in the SONIC trial. Gut. 2014;63:8895.
Burri E, Beglinger C, von Felten S, et al. Fecal Calprotectin and the Clinical Activity Index Are Both Useful to Monitor Medical Treatment in Patients with Ulcerative Colitis. Dig Dis Sci. 2015;60:485491.
Colombel JF, Keir ME, Scherl A, et al. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC. Gut. 2017;66(12):2063-2068.
Däbritz J, Langhorst J, Lügering A, et al. Improving opvlamming prediction in inflammatory bowel disease by neutrophil-derived S100A12. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:11301138.
Darr U, Khan N. Treat to target in inflammatory bowel disease: an updated review of literature. Curr Treat Options Gastroenterol. 2017;15:116-125.
DHaens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2012;18:22182224.
Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Lorenzo-Gonzalez A, et al. Accuracy of consecutive fecal calprotectin

measurements to predict relpase in inflammatory bowel disease patients under maintenance with anti-TNF therapy. J Clin Gastroenterol. 2016;00:000000.
Gerasimidis K, Nikolaou CK, Edwards CA, et al. Serial fecal calprotectin changes in children with Crohns disease on treatment with exclusive enteral nutrition: associations with disease activity, treatment respons, and prediction of a clinical opvlamming. J Clin Gastroenterol. 2011;45:234239.
Glasziou P, Irwig L, Mant D. Monitoring in chronic disease: a rational approach. BMJ. 2005;330:644-8.
Haisma SM, van Rheenen PF, Wagenmakers L, et al. Pre-analytical stool calprotectin stability is impaired at room temperature: implications for sample transport and storage. 2018; In press.
Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012;107:14741482.
Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohns-disease activity. Lancet. 1980;1:514.
Heida A, Dijkstra A, Dantuma SK, et al. A cross-sectional study on the perceptions and practices of teenagers with inflammatory bowel disease about repeated stool sampling. J Adolesc Heal. 2016;59:479-481.
Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohns disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991;12:439447.
Jauregui-Amezaga A, López-Cerón M, Aceituno M, et al. Accuracy of advanced endoscopy and fecal calprotectin for prediction of opvlamming in ulcerative colitis: a prospective study. Inflamm Bowel Dis. 2014;20: 11871193.
Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, et al. Fecal calpro- tectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2006;41:7205.
Kolho KL, Taina Sipponen T. The long-term outcome of anti-tumor necrosis factor-a therapy related to fecal calprotectin values during induction therapy in pediatric inflammatory bowel disease, Scandinavian Journal of Gastroenterology, 49:4, 434-441.
Laharie D, Mesli S, El Hajbi F, et al. Prediction of Crohns disease opvlamming with FCP in infliximab responders: a prospective study. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:4629.
Langhorst J, Boone J, Lauche R, et al. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial. Journal of Crohn's and Colitis, 2016,786794.
Lasson A, Öhlman L, Stotzer PO, et al. Pharmacological intervention based on fecal calprotectin levels in patients with ulcerative colitis at high risk of a opvlamming: A prospective, randomized, controlled study. United Eur Gastroenterol J. 2015;3:72-79.
Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. Inflamm Bowel Dis. 2014;20:14071415.
Lykowska-Szuber L, Klimczak K, Eder P, et al. Diagnostic importance of faecal markers in long-term monitoring of anti-TNF-a therapy in primary responders with Crohns disease. Gastroenterology Rev. 2016;11 (4): 232238.
Mant D. A framework for developing and evaluating a monitoring strat- egy. In: Glasziou PP, Irwig L, Aronson JK (editors). Evidence-Based Medical Monitoring: From Principles to Practice. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. pp 1530.
Molander P, Färkkilä M, Ristimäki A, et al. Does fecal calprotectin predict short-term opvlamming after stopping TNFa-blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? J Crohns Colitis. 2015;9:3340.
Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-anal- ysis. Am J Gastroenterol. 2015;110:802819.
Osterman MT, Aberra FN, Cross R, et al. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis. Clin Gastroentol Hepatol. 2014;12:1887-1839.
Padoan A, DIncà R, Scapellato ML, et al. Improving IBD diagnosis and monitoring by understanding preanalytical, analytical and biological fecal calprotectin variability. Clin Chem Lab Med. 2018;56:1926-1935.
Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, et al. Optimising monitoring in the management of Crohns disease: a physicians perspective. J Crohns Colitis. 2013;7:653669.
Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab and Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:25682576.
Pavlidis P, Gulati S, Dubois P, et al. Early change in FCP predicts primary non-respons to anti-TNFa therapy in Crohns

disease, Scandinavian Journal of Gastroenterology. 51:12, 1447-1452.
Pedersen N, Thielsen P, Martinsen L, et al. eHealth: individualization of mesalazine treatment through a self-managed web-based solution in mild-to-moderate ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2014;20:2276-2285.
Pedersen N, Elkjaer M, Duricova D, et al. eHealth: individualisation of infliximab treatment and disease course via a self-managed web-based solution in Crohns disease. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:840-849.
Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohns disease in the SONIC trial. Gut 2014;63:8895.
Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. Am J Gastroenterol. 2015;110:13241338.
Pirinen T, Kolho KL, Simola P, et al. Parent-adolescent agreement on psychosocial symptoms and somatic complaints among adolescents with inflammatory bowel disease. Acta Paediatr. 2012;101:433437.
Røseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal cal- protectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflam- matory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2004;39:101720.
Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohns disease. J Crohns Colitis. 2014;8:1179-1207.
Sipponen T, Kolho KL. Fecal calprotecin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2015;50:74-80.
Sipponen T, Kolho KL. FCP in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2010;45:8727.
Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohns disease. Inflamm Bowel Dis. 2008;14:13921398.
Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, et al. Review article: Crohns disease: monitoring disease activity. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1117.
Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Mertz Nielsen A, et al. The correlation between fecal calprotectin, simple clinical colitis activity index and biochemical markers in ulcerative colitis during high-dose steroid treatment, Scandinavian Journal of Gastroenterology. 49:4, 418-423.
Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and eval- uation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multi- center study. Gastroenterology. 2007;133:423432.
Vilela EG, Torres HO, Martins FP. Evaluation of inflammatory activity in Crohns disease and ulcerative colitis. World J Gastroenterol. 2012;18:872881.
de Vos M, Dewit O, DHaens G, et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naïve patients with ulcerative colitis. J Crhons Colitis. 2012;6:557-562.
de Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict opvlamming in patients with ulcerative colitis receiv- ing infliximab maintenance therapy. Inflamm Bowel Dis. 2013;19: 21112117.
Wagner M, Peterson CGB, Ridefelt P, et al. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2008;14:55845589; discussion 5588.
Walmsley R, Ayres R, Pounder R, et al. A simple clinical colitis activity index. Gut. 1998;43:2932.
Yamamoto T, Shimoyama T, Matsumoto K. Consecutive monitoring of FCP during mesalazine suppository therapy for active rectal inflammation in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:549558.
Yamamoto T, Shimoyama T, Bamba T, et al. Consecutive Monitoring of Fecal Calprotectin and Lactoferrin for the Early Diagnosis and Prediction of Pouchitis after Restorative Proctocolectomy for Ulcerative Colitis. Am J Gastroenterol 2015; 110:881887.
Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, et al. Serial monitoring of FCP for the assessment of endoscopic recurrence in asymptomatic patients after ileocolonic resection for Crohns disease: a long-term prospective study. Ther Adv Gastroenterol 2016, Vol. 9(5) 664670.
Zubin G, Peter L. Predicting endoscopic Crohns disease activity before and after induction therapy in children: a comprehensive assessment of PCDAI, CRP, and fecal calprotectin. Inflamm Bowel Dis. 2015;21:13861391.
Zhulina Y, Cao Y, Amcoff K, et al. The prognostic significance of FCPin patients with inactive inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44:495-504.

Extra-intestinale manifestaties bij inflammatoire darmziekten bij kinderen

Uitgangsvraag

Extra-intestinale manifestaties bij inflammatoire darmziekten.

Aanbeveling

Bij deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Inleiding

Binnen het spectrum van de ZvC en CU is een scala aan extra-intestinale verschijnselen beschreven. De meest voorkomende extra-intestinale verschijnselen zijn geassocieerd met de huid, ogen, het hepatobiliaire systeem en de gewrichten. Extra-intestinale verschijnselen kunnen al optreden voordat sprake is van gastro-intestinale symptomen. Bij 25-35% van de kinderen met IBD manifesteert zich ten minste één extra-intestinaal symptoom in het beloop van de aandoening.

Conclusies

Bij deze module zijn geen conclusies geformuleerd.

Samenvatting literatuur

Tabel 3 Extra-intestinale manifestaties bij IBD ZvC en CU			
Orgaansysteem	Manifestatie	ZvC*	CU*
Huid			
	Pyoderma gangrenosum	0,5-20%	1-10%
	Erythema nodosum	< 11%	11%
	Afteuze stomatitis	-10%	
Ogen		-10%	-10%
	Episcleritis	n.n.b.	n.n.b.
	Scleritis	n.n.b	n.n.b
	Uveïtis	n.n.b	n.n.b
	Hoornvliesafwijkingen	n.n.b	n.n.b
Hepatobiliaire systeem			
	Primiair scleroserende cholangitis/auto-immuunhepatitis	n.n.b.	2-7%
	Steatosis	-30%	-30%
Gewrichten		7-25%	7-25%
	Ankyloserende spondylitis	-6%	-2,6%
	Reactieve artritis	n.n.b.	n.n.b.

* Percentage patiënten met genoemde manifestatie gedurende de gehele duur van de IBD. Geen onderscheid tussen kinderen en volwassenen beschreven.
n.n.b = niet nader beschikbaar.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2005;1(46):7227-36.
Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. J Pediatric Gastroenterol & Nutr 1994;19:7-21.
Juillerat P, Mottet C, Froehlich F, Felley C, Vader JP, Burnand B, et al. Extraintestinal manifestations of Crohns disease. Digestion 2005;71(1):71-6.

Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2004;10(2):135-9.
Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. Postgrad Med J 2005;81(959):580-5.

Medicamenteuze therapie bij de ziekte van Crohn bij IBD bij kinderen en adolescenten

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'
In deze module worden de volgende uitgangsvragen behandeld, elk in een aparte submodule:

- Uitgangsvraag 15 Medicamenteuze behandeling bij actieve ziekte van Crohn
- Uitgangsvraag 16 Mesalazine en sulfasalazine bij actieve ziekte van Crohn
- Uitgangsvraag 17 Prednison
- Uitgangsvraag 18 Steroïdsparend middel: azathioprine
- Uitgangsvraag 19 Stoppen met azathioprine
- Uitgangsvraag 20 Biologicals bij ziekte van Crohn

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Medicamenteuze behandeling bij actieve ziekte van Crohn bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke medicamenteuze behandeling heeft de voorkeur bij kinderen met actieve ziekte van Crohn (ZvC)?

Aanbeveling

Het onderwerp "Medicamenteuze behandeling bij de ziekte van Crohn" wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke aanbevelingen en onderbouwing kunt u vinden in deze (sub)modules.

Inleiding

De medicamenteuze behandeling van de ZvC bij kinderen bestaat uit een inductiefase (waarin de actieve ziekte in remissie wordt gebracht) en een fase van onderhoudsbehandeling (waarin wordt gestreefd naar het behouden van de remissie). In dit hoofdstuk zal de inductiebehandeling worden besproken, met hierbij enkele verwijzingen naar de onderhoudsbehandeling (te bespreken in *module 'onderhoudsbehandeling'*), waarmee vaak al wordt gestart tijdens de actieve fase, aangezien de werking van de gebruikte immuunsuppressiva enkele weken tot maanden op zich laat wachten.
Het belangrijkste verschil in behandeling van de ZvC bij kinderen vergeleken met volwassenen is de keuze voor (sonde)voedingstherapie als eerste therapie bij kinderen (zie *module 'voedingstherapie'*). De redenen hiervoor zijn het positieve effect op de groei, het gebrek aan bijwerkingen en de effectiviteit die een behandeling met corticosteroïden evenaart.
Als alternatief, of bij gebleken onvoldoende effect, wordt medicamenteuze behandeling gestart. Vergeleken met de eerdere, meer op consensus gebaseerde, richtlijn uit 1997 lijkt de behandelstrategie door de vroegere introductie van immuunsuppressiva (zoals azathioprine, zie *module 'azathioprine'*) duidelijk agressiever geworden. Hiermee wordt echter geprobeerd het gebruik van prednison zo veel mogelijk te beperken en het aantal exacerbaties te verlagen. Het gebruik van aminosalicylaten (mesalazine en sulfasalazine) wordt vanwege gebrek aan bewijs voor werkzaamheid bij actieve ZvC niet meer aangeraden als remissie-inductietherapie.
Nog steeds wordt vastgehouden aan het principe van een zogenaamd step-up-schema waarbij wordt gestart met middelen die weinig toxisch en minder krachtig zijn, en bij onvoldoende werking wordt 'opgestapt' naar sterkere medicijnen, die echter vaker en ernstigere bijwerkingen kunnen hebben.

Conclusies

Het onderwerp "Medicamenteuze behandeling bij de ziekte van Crohn" wordt uitgewerkt in verschillende modules. Specifieke conclusies en onderbouwing kunt u vinden in deze (sub)modules.

Samenvatting literatuur

De wetenschappelijke onderbouwing voor de voedingstherapie staat beschreven in de desbetreffende module, voor de aminosalicylaten in de module over 'mesalazine en sulfasalazine', voor corticosteroïden (inclusief budesonide) in de module over 'prednison', voor (vroege) onderhoudsbehandeling met azathioprine of 6-mercaptopurine in module 'azathioprine', en voor remissie-inductie met infliximab in de desbetreffende module over infliximab.
Voor alle middelen worden het werkingsmechanisme, de mogelijke bijwerkingen en adviezen met betrekking tot

het monitoren van de bijwerkingen beschreven in *bijlage 1*.

In het stroomschema (*'behandeling van ZvC bij kinderen'*) wordt de medicamenteuze behandeling besproken aan de hand van het al dan niet bereiken van remissie. Het schema omvat daardoor zowel de inductiefase als de onderhoudsfase van de behandeling.

Toelichting inductietherapie
Bij actieve ziekte wordt in de meeste gevallen, onafhankelijk van de lokalisatie van de ZvC, gekozen voor inductie van remissie door voedingstherapie (zes weken uitsluitend vloeibare voeding), in combinatie met azathioprineonderhoudsbehandeling. Uitzonderingsgevallen zijn patiënten die bij diagnose een stenose (bijvoorbeeld in de ileocecale regio) hebben die niet door ziekteactiviteit wordt veroorzaakt. In dergelijke gevallen dient primair chirurgisch te worden ingegrepen (resectie; *zie module 'chirurgie bij de ziekte van Crohn'*). Ook bij de (uitzonderlijke) patiënten die te ziek zijn om enterale voeding te verdragen, kan worden besloten te starten met prednison (in dat geval intraveneus) in plaats van met voedingstherapie. Als tijdens intraveneuze behandeling met prednison geen remissie wordt bereikt, is er een indicatie voor infliximabinductietherapie, die altijd wordt gecombineerd met azathioprineonderhoudsbehandeling. In de meeste gevallen is prednison echter wel effectief en zal nadat remissie is geïnduceerd, de dosering worden afgebouwd in enkele weken.
Als voedingstherapie niet binnen twee tot drie weken effect heeft op de klachten, wordt in tweede instantie besloten tot behandeling met prednison. Bij patiënten die zieker worden tijdens behandeling met voedingstherapie kan (afhankelijk van de ernst van de ziekte) eerder worden besloten tot behandeling met prednison.

De keuze voor onderhoudsmedicatie zoals in het stroomschema aangegeven, wordt toegelicht en wetenschappelijk onderbouwd in module *'onderhoudsbehandeling'*.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Mesalazine en sulfasalazine behandeling bij actieve ziekte van Crohn bij kinderen

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van mesalazine en sulfasalazine in de behandeling van kinderen met actieve ZvC?

Aanbeveling

Bij de behandeling van actieve ZvC is het gebruik van 5-ASA-preparaten als initiële therapie niet zinvol.

Inleiding

In de eerste consensus IBD bij kinderen uit 1994 werd bij de eerste presentatie van de ZvC een van de aminosalicylaatpreparaten (5-ASA; mesalazine of sulfasalazine) aanbevolen. Belangrijk argument hiervoor was het relatief veilige gebruik ervan (geen ernstige bijwerkingen). De vraag rijst echter of deze medicatie effectief is als remissie-inductie-therapie.

Conclusies

Niveau 3	Hoewel sulfasalazine of mesalazine veilig zijn en weinig bijwerkingen hebben bij kinderen, zijn er onvoldoende aanwijzingen dat de behandeling remissie kan induceren bij actieve ZvC. *C Griffiths 1993, Goldstein 1979, Tolia 1989, Christensen 1993, Koutras 1985, Barden 1989, D'Agata 1996, Wiersma 2004*

Samenvatting literatuur

Behalve de vroege farmacokinetische studies (Goldstein 1979, Tolia 1989, Christensen 1993) en de studies naar veiligheid bij kinderen (Koutras 1985, Barden 1989, D'Agata 1996) is er slechts één behandelstudie met een 5-ASA preparaat bij kinderen met actieve ZvC.
Deze studie betreft een prospectieve, dubbelblinde placebogecontroleerde cross-over- studie uit één centrum waar een slow-release 5-ASA preparaat werd gebruikt bij kinderen met de ZvC in de dunne darm. Het betreft een klein aantal patiënten (14) met gedurende de studie uitval van acht patiënten. Er werd een trend tot verbetering gezien bij de patiënten die 5-ASA kregen, maar de power van deze studie is onvoldoende om een definitieve plaatsbepaling van de 5-ASA-preparaten te kunnen geven bij patiënten met ZvC van het ileum en/of coecum (Griffiths 1993).
In een recente studie werd de farmacokinetiek van mesalazinegranulaat bij kinderen met CU en Crohnse colitis onderzocht (Wiersma 2004). Het betrof 13 kinderen (6 tot 13 jaar), die een éénmalige orale dosis van 20 mg/kg kregen. De farmacokinetische parameters bleken weinig te verschillen met die van volwassenen. Na extrapolatie van de gegevens werd geconcludeerd dat met een dagdosis van 60 mg/kg acceptabele (dus niet te hoge) bereikt serumspiegels worden en dat deze relatief hoge dosis dus veilig lijkt bij kinderen.

Zoeken en selecteren

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de volgende sleutel¬woorden:

"Colitis"/all subheadings,"Colitis-Ulcerative"/all subheadings, "ProctocoUtis"/all, "Crohn-Disease"/all subheadings, explode "Ileitis"/all subheadings, explode "Inflammatory-Bowel-Diseases"/all subheadings, explode "Intestinal-Fistula"/all subheadings, or proctocolitis or crohn* or ileitis or (inflammatory near bowel near disease?) or (intestinal near fistula), ADOLESCENT in AGE, CHILD in AGE, CHILD-PRESCHOOL in AGE, INFANT in AGE, INFANT-NEWBORN in AGE, perianal near fistula?, child??? or childhood or infant* or pediatr* or paediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or schoolage* or juvenil* or adolesc*, "Sulfasalazine"/all subheadings, "Mesalamine"/all subheadings in artikelen gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar. De gevonden literatuur werd nogmaals handmatig geselecteerd op ziektebeeld, therapie en leeftijd. Jaargangen 2004 tot en met 2006 van The Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (JPGN) en Inflammatory Bowel Diseases (IBD) werden doorzocht op relevante artikelen. Aanvulling vond plaats met relevante literatuur (vaak meer dan 10 jaar oud) in bezit van een van de werkgroepleden.

Overwegingen

Bij volwassenen met de ZvC hebben placebogecontroleerde studies aangetoond dat aminosalicylaten (5-ASA) niet effectief zijn bij de behandeling van actieve ZvC (Travis 2006).
Naar analogie van de aanbeveling bij volwassenen (Travis 2006) kan echter bij milde colitis, met name als tevens gewrichtsklachten bestaan, sulfasalazine een goede toevoeging aan de behandeling zijn (mits het wordt verdragen, zie *bijlage 1* voor bijwerkingen).
Bij kleine kinderen is voor een juiste dosering sulfasalazine als suspensie te geven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Barden L, Lipson A, Pert P, Walker-Smith JA. Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 1989;3(6):597-603.
Christensen LA, Fallingborg J, Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH, Rasmussen SN, et al. Bioavailability of 5-aminosalicyclic acid from slow release 5-aminosalicyclic acid drug and sulfasalazine in normal children. Dig Dis Sci 1993;38(10):1831-6.
Consensus Inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen. Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing; 1994.
DAgata ID, Vanounou T, Seidman E. Mesalamine in pediatric inflammatory bowel disease: a 10-year experience. Inflamm Bowel Dis 1996;2:229-35.
Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Role of 5-Aminosalicylic Acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: A Systemic Review. Dig Dis Sci 2002;47:471-88.
Goldstein PD, Alpers DH, Keating JP. Sulfapyridine metabolites in children with inflammatory bowel disease receiving sulfasalazine. J Pediatr 1979;95(4):638-40.
Griffiths A, Koletzko S, Sylvester F, Marcon M, Sherman P. Slow-release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Crohns disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;17:186-92.
Koutras A, Daum F, Das KM, Markowitz J, Duffy L, Aiges H, et al. Sulfasalazine and renal tubular function: lack of an effect.

J Pediatr Gastroenterol Nutr 1985;4(1):103-6.
Tolia V, Massoud N, Klotz U. Oral 5-aminosalicyclic acid in children with colonic chronic inflammatory bowel disease: clinical and pharmacokinetic experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989;8(3):333-8.
Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European Crohns and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohns disease: current management. Gut 2006;55(Suppl 1):116-35.
Wiersma H, Escher JC, Dilger K, Trenk D, Benninga MA, Boxtel CJ van, et al. Pharmacokinetics of mesalazine pellets in children with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2004;10:626-31.

Prednison behandeling bij actieve ziekte van Crohn bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke plaats heeft prednison bij de behandeling van kinderen met de ZvC en hoe is prednisonafhankelijkheid te voorkomen? Welk afbouwschema voor prednison dient te worden gehanteerd?

Aanbeveling

Niet prednison, maar voedingstherapie heeft als inductietherapie bij actieve ZvC de voorkeur. Bij gebleken onvoldoende effectiviteit van voedingstherapie is prednison een krachtig alternatief. Vanwege de bijwerkingen en de kans op afhankelijkheid dient prednison met beleid te worden gedoseerd. De cumulatieve dosis van prednison dient zo laag mogelijk te worden gehouden (*zie behandelschema*).

Bij de afbouw van prednison geldt dat hiermee pas wordt gestart als er klinische remissie bestaat. Is dit niet het geval na vier weken, dan dient de maximale dosering gedurende zes weken vanaf de start te worden gecontinueerd. In sommige gevallen is er al na twee weken klinische remissie en zal op dat moment al kunnen worden besloten tot vermindering van de dosis. Een praktisch schema voor de afbouw van prednison ziet er als volgt uit:

Lichaamsgewicht	10-20 kg	20-30 kg	> 30 kg
Week 1 t/m 4	1 dd 20 mg	1 dd 30 mg	1 dd 40 mg
Week 5	1 dd 15 mg	1 dd 25 mg	1 dd 30 mg
Week 6	1 dd 10 mg	1 dd 20 mg	1 dd 25 mg
Week 7	1 dd 7,5 mg	1 dd 15 mg	1 dd 20 mg
Week 8	1 dd 5 mg	1 dd 10 mg	1 dd 15 mg
Week 9	1 dd 2,5 mg	1 dd 5 mg	1 dd 10 mg
Week 10	Stop	Stop	1 dd 5 mg
Week 11			Stop

Bij milde ziekte van ileocoecale ZvC heeft - indien voedingstherapie onvoldoende effectief is gebleken - behandeling met budesonide ileal release de voorkeur boven prednison.
De dosering van budesonide is 1 dd 9 mg gedurende zes tot acht weken, bij remissie als volgt afbouwen: 1 dd 6 mg gedurende twee weken, 1 dd 3 mg gedurende twee weken, daarna stoppen.

Steroïdafhankelijkheid kan worden voorkomen en cumulatief gebruik van steroïden kan worden verminderd door de vroege introductie van immuun-modulatoren (azathioprine of 6-MP) (zie *module 'azathioprine' en 'onderhoudsbehandeling'*).

Inleiding

Prednison is een krachtig middel om de ontsteking bij de ZvC terug te dringen. Het middel heeft echter vele onaangename, klinisch belangrijke bijwerkingen (zie *bijlage 1*). Prednison wordt in principe alleen ingezet om klinische remissie te bereiken (meestal binnen twee tot vier weken), waarna de dosering wordt verminderd en gestopt. In het geval dat de ziekte weer opvlamt tijdens of kort na de afbouwfase, wordt gesproken van prednisonafhankelijkheid. Recent werd bij kinderen met de ZvC gerapporteerd dat één jaar na de diagnose bij 31% van de patiënten prednisonafhankelijkheid bestaat (Markowitz 2006).

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat budesonide ileal release effectief is bij 55% van de kinderen met milde tot matig actieve ileocoecale ZvC en minder cosmetische bijwerkingen veroorzaakt, vergeleken met prednison. *B Levine 2003, Escher 2004*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat het tegelijk met de prednison remissie- inductie starten van 6-mercaptopurine (6-MP)/azathioprine (AZA)- onderhoudsbehandeling tot minder prednisongebruik leidt. *A2 Markowitz 2000 C Jaspers 2006*

Samenvatting literatuur

Er zijn geen placebogecontroleerde studies met prednison bij kinderen met de ZvC. Wel bestaan diverse studies waarbij prednison wordt vergeleken met voedingstherapie (zie meta-analyse van Heuschkel, 2000) waaruit blijkt dat gemiddeld 85% van de kinderen met actieve ZvC tijdens behandeling met prednison klinische remissie bereikt. In deze studies worden de op empirische gronden ontwikkelde doseringsschema en afbouw-schema's gehanteerd. Deze schema's zijn nooit onderdeel van een studie geweest. Bij gebleken gelijke effectiviteit van prednison en voedingstherapie heeft de laatste de voorkeur (zie *module 'voedingstherapie'*), met name vanwege het gebrek aan bijwerkingen en het positieve effect op de groei.
Twee prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde studies zijn uitgevoerd met prednis(ol)on en een budesonide ileal-release-preparaat (Levine 2003, Escher 2004). Budesonide is een steroïd dat bij eerste passage door de lever voor 70% wordt afgebroken en om die reden een lagere systemische beschikbaarheid heeft.
In de studie van Levine (nieuwe en recidiefpatiënten met milde tot matig actieve ZvC in ileum en/of colon) is de remissie in beide groepen even groot (47% met budesonide, 50% met prednison) na 12 weken (als de afbouwfase compleet is). Wel werden er significant minder bijwerkingen (waaronder cosmetische, ook erg belangrijk voor de groep adolescenten) in de budesonidegroep gezien. De bestudeerde groep van totaal 33 kinderen was echter klein (Levine 2003).
Escher verrichtte een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde multicenterstudie bij 48 kinderen met ileocoecaal gelokaliseerde ziekte. Hoewel statistisch gezien niet significant, was er meer remissie in de groep met prednison (71%) vergeleken met de kinderen die met budesonide werden behandeld (55%; p=0,25). De steroïdbijwerkingen (acne, cushingsyndroom in het gezicht) waren echter significant lager in de budesonidegroep en de ACTH-test was normaal bij significant meer kinderen in de budesonidegroep dan in de prednisongroep (Escher 2004).
Markowitz verrichtte een prospectieve, placebogecontroleerde multicenterstudie bij 55 kinderen met nieuw

gediagnosticeerde milde tot matig actieve ZvC. Bij beide groepen werd remissie geïnduceerd met prednison (40 mg per dag); gerandomiseerd werd naar het tegelijkertijd starten met 6-MP (1,5 mg/kg/dag) of een placebo. 6-MP is een van de metabolieten van azathioprine. De toevoeging van 6-MP aan prednisontherapie bleek tot significant minder cumulatief gebruik van prednison en langer durende remissie te leiden. Na 18 maanden was een recidief opgetreden bij 9% in de 6-MP groep en 47% in de placebogroep (Markowitz 2000). Een dergelijke conclusie volgde ook uit recent retrospectief Nederlands onderzoek (Jaspers 2006).
Ten slotte is uit een een farmacokinetische studie met budesonide controlled ileal release (CIR) capsules bij acht kinderen en zes volwassenen met actieve ZvC van ileum en/of colon ascendens en intacte ileocecale klep, gebleken dat de systemische blootstelling, systemische beschikbaarheid of cortisolsuppressie vergelijkbaar is met de gegevens uit studies bij volwassen patiënten; het medicament werd goed verdragen en er werden tijdens deze korte periode van een week geen bijwerkingen van belang gezien (Lundin 2003).

Zoeken en selecteren

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de volgende sleutelwoorden: “Colitis”/all subheadings, “Proctocolitis”/all, “Crohn-Disease”/all subheadings, explode “Ileitis”/all subheadings, explode “Inflammatory-Bowel-Diseases”/all subheadings, explode “Intestinal-Fistula”/all subheadings, or proctocolitis or crohn* or ileitis or (inflammatory near bowel near disease?) or (intestinal near fistula), Adolescent in Age, Child in Age, Child-preschool in Age, Infant in Age, Infant-newborn in Age, perianal near fistula?, child??? or childhood or infant* or pediatr* or paediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or schoolage* or juvenil* or adolesc*, “Prednison”/all subheadings, in artikelen gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar. De gevonden literatuur werd nogmaals handmatig geselecteerd op ziektebeeld, therapie en leeftijd. Jaargangen 2004 en 2005 van het tijdschrift JPGN en IBD werden doorzocht op relevante artikelen. Aanvulling vond plaats met relevante literatuur (vaak meer dan 10 jaar oud) in bezit van een van de werkgroepleden.

Overwegingen

De klinische ervaring laat zien dat azathioprine in Nederland de afgelopen jaren steeds eerder in de behandeling van kinderen met de ZvC wordt geïntroduceerd (Jaspers 2006). Direct na diagnose starten met azathioprine wordt nog weinig gedaan. Een jarenlange onderhoudsbehandeling met 6-MP of azathioprine is niet altijd zonder bijwerkingen (zie *bijlage 1*). Onderzoek naar de langetermijneffecten (zoals het risico op hematologische of andere maligniteiten) is nog onvoldoende verricht bij patiënten met de ZvC. Hierdoor is het de vraag of deze onzekerheid opweegt tegen de verminderde toxiciteit van een uiteindelijk lagere dosis prednison. De ernst en mogelijk de lokalisatie van de ziekte spelen bij dit beslismoment waarschijnlijk een rol, maar hiernaar is nog geen onderzoek verricht. Kinderen met een stenose bij wie ten onrechte niet in een vroeger stadium besloten is tot chirurgische behandeling, blijken vaak steroïdafhankelijk te zijn, zelfs tijdens behandeling met azathioprine. In deze gevallen is chirurgie de enige juiste behandeling. Vanwege het risico op botontkalking als gevolg van behandeling met corticosteroïden is het verstandig tijdens behandeling met prednison (en erna, als een lage botdichtheid is aangetoond) calcium en vitamine-D te suppleren (*zie bijlage 1, bijwerkingen*).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Escher JC and the European collaborative research group on budesonide in paediatric IBD. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohns disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre tial. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004:16:47-54.
Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohns disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31(1):8-15.
Jaspers G, Verkade HJ, Ridder L de, Escher JC, Taminiau JAJM, Rings EHHM. Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohns disease. Inflamm Bowel Dis 2006;12(9):831-6.
Levine A, Weizman Z, Broide E, Shamir R, Shaoul R, Pacht A, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:248-52.
Lundin PD, Edsbacker S, Bergstrand M, EJderhamn J, Linander H, Hogberg L, et al. Pharmacokinetics of budeso¬nide controlled ileal release capsules in children and adults with active Crohns disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;17(1):85-92.
Lundin PDB, Edsbacker S, Bergstrandt M, Ejderhamn J, Linander H, Högberg L, et al. A multicenter trial of 6-mercap-topurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohns disease. Gastroenterol 2000;119:895-902.
Markowitz J, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Evans J, Kugathasan S, et al., for the Pediatric IBD Collaborative Research Group. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohns disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1124-9.

Steroïdsparend middel bij actieve ziekte van Crohn bij kinderen

Uitgangsvraag

Op welk moment dient bij kinderen met de ZvC te worden gestart met een steroïdsparend middel, zoals azathioprine? (zie ook *module 'onderhoudsbehandeling'*).

Aanbeveling

Introductie van azathioprine tegelijkertijd met de eerste remissie-inductie door voedingstherapie of prednison wordt aangeraden. In milde gevallen, waarbij colitis niet op de voorgrond staat, kan men overwegen af te wachten pas te starten bij een eerste recidief.

De aanbevolen orale dosering voor azathioprine is 2-3 mg/kg/dag (en voor 6-mercaptopurine 1,5 mg/kg/dag), te geven als eenmalig dosis.

Inleiding

Glucocorticosteroïden (predniso(lo)n, hydrocortison, budesonide) worden nog vaak toegepast als primaire therapie bij matig tot ernstig actieve ZvC. Steroïden hebben echter vele (ernstige) bijwerkingen. Om te voorkomen dat een patiënt steroïdafhankelijk wordt of na korte tijd een exacerbatie van de ontsteking krijgt, is een medicament uit de groep immuunmodulatoren n een goede aanvulling. Het meest gebruikt zijn azathioprine (AZA) of 6-mercaptopurine (6-MP), een van de metabolieten van AZA. Het duurt enige tijd voordat de werking van AZA optimaal is (zes weken tot drie maanden), AZA is daarom ongeschikt om te gebruiken voor de behandeling van actieve ziekte. Dit is het geval bij zowel orale als bij intraveneuze (Sandborn 1999, Carter 2001) toediening. De beslissing te starten met deze onderhoudsmedicatie moet echter wel al worden genomen tijdens de fase van actieve ziekte. Het bijwerkingenprofiel van azathioprine wordt beschreven in *bijlage 1*.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat toevoeging van azathioprine of 6-MP aan prednisontherapie leidt tot een significant verminderd cumulatief gebruik van prednison en een langer durende remissie. *A2 Markowitz 2000* *C Kirschner 1998*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat azathioprine in een orale dosering van 2-3 mg/kg/dag veilig is en goed wordt verdragen door kinderen met de ZvC. *C Kirschner 1998, Fuentes 2003*

Samenvatting literatuur

Bij 36 kinderen die meer dan zes maanden 6-MP gebruikten, werden vele positieve effecten gezien, waaronder verbeterd algemeen welbevinden, betere voedingsstatus, betere laboratoriumuitslagen, verminderd aantal perianale laesies en verminderd steroïdgebruik. Tweederde had na een jaar nog een blijvende, goede klinische respons (Markowitz 1990).
Een grote retrospectieve studie (met 118 patiënten) rapporteerde dat azathioprine bij 87% van patiënten leidt tot reductie van het prednisongebruik (Kirschner 1998). Markowitz verrichtte een prospectieve, placebogecontroleerde multicenterstudie bij 55 kinderen met nieuwgediagnosticeerde milde tot matig actieve ZvC. Bij beide groepen werd remissie geïnduceerd met prednison (40 mg per dag). Gerandomiseerd werd naar het tegelijkertijd starten met 6-MP (1,5 mg/kg/dag) of een placebo. 6-MP is de metaboliet van azathioprine. De toevoeging van 6-MP aan prednison therapie bleek tot significant minder cumulatief gebruik van prednison en langer durende remissie te leiden. Na 18 maanden was een recidief opgetreden bij 9% in de 6-MP-groep en 47% in de placebogroep. (Markowitz 2000) Er is dus een verschil van 38%, hetgeen impliceert dat het number needed to treat (NNT = 1/0,38) 2,63 bedraagt, oftewel 2,63 kinderen worden gedurende 1,5 jaar behandeld om bij één kind een recidief binnen 1,5 jaar te voorkomen.
Een relatief hoge dosis AZA (3 mg/kg/dag) bij kinderen met IBD (65 met de ZvC, 12 met indeterminate colitis en 30 met CU) was veilig en werd goed verdragen, met toename van de groeisnelheid bij de kinderen met de ZvC. Twee kinderen moesten vanwege bijwerkingen de therapie staken (Fuentes 2003).

Zoeken en selecteren

Selectievan literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de volgende sleutelwoorden: “Colitis”/all subheadings, “Colitis-Ulcerative”/all subheadings “Proctocolitis”/all subheadings, “Crohn-Disease”/all subheadings, explode “Ileitis”/all subheadings, explode “Inflammatory-Bowel-Diseases”/all subheadings, explode “Intestinal-Fistula”/all subheadings, (colitis near ulcerative) or proctocolitis or crohn* or ileitis or (inflammatory near bowel near disease) or (intestinal near fistula), ADOLESCENT in AGE, CHILD in AGE, CHILD-PRESCHOOL in AGE, INFANT in AGE, INFANT-NEWBORN in AGE, perianal near fistula, child or childhood or infant* or pediatr* or paediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or schoolage* or juvenil* or adolesc*, “Azathioprine”/all subheadings, explode “6-Mercaptopurine”/all subheadings, in artikelen gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar. De gevonden literatuur werd nogmaals handmatig geselecteerd op ziektebeeld, therapie en leeftijd. Jaargangen 2004 tot en met 2006 van het tijdschrift JPGN en IBD werden doorzocht op relevante artikelen. Aanvulling vond plaats met relevante literatuur (vaak meer dan 10 jaar oud) in bezit van een van de werkgroepleden.

Overwegingen

Een jarenlange onderhoudsbehandeling met 6-MP of AZA is niet altijd zonder bijwerkingen (zie *bijlage 1*). Onderzoek naar de langetermijneffecten (zoals het risico op hematologische of andere maligniteiten) is onvoldoende verricht bij kinderen met de ZvC.
In een meta-analyse van zes studies met in totaal 3891 volwassen patiënten werd een gepoolde RR van 4,18 aangetoond voor het ontwikkelen van lymfomen (Kandiel, 2005). Dit risico kan het gevolg zijn van de thiopurines, de ernst van onderliggende ziekte of een combinatie van beide. Tevens is een artikel verschenen over het verhoogde risico op huidkanker bij langdurige behandeling met thiopurines, ten gevolge van DNA-veranderingen in de huid door blootstelling aan zonlicht (O’Donovan 2005).

De klinische ervaring laat zien dat azathioprine in Nederland de afgelopen jaren steeds eerder in de behandeling van kinderen met de ZvC wordt geïntroduceerd (Jaspers 2006). Direct na diagnose starten met AZA wordt nu nog weinig gedaan. In de Verenigde Staten liet een recente evaluatie onder 10 IBD-centra zien dat het aantal patiënten bij wie binnen drie maanden na diagnose wordt gestart met 6-MP sterk varieert, namelijk van 29 tot 97% (gemiddeld 56%) van de kinderen (Kappelman 2007).
De ernst en de lokalisatie van de ziekte spelen bij dit beslismoment waarschijnlijk een rol, maar hiernaar is nog geen onderzoek verricht.
Het viervoudig verhoogd risico op lymfomen bij langdurige behandeling met AZA moet worden afgewogen tegen de gezondheidsrisico's (morbiditeit, psychologische belasting, prednisongebruik) van een recidief bij een extra 38% van de nieuwe patiënten met de ZvC die de eerste 1,5 jaar na de diagnose niet met AZA worden behandeld.
In de Markowitz-studie (Markowitz 2000) werd bij alle kinderen prednison gebruikt als inductietherapie, er is echter voldoende reden aan te nemen dat het remissieonderhoudende effect van 6-MP tevens opgaat bij patiënten die met behulp van voedingstherapie in remissie zijn gebracht.
Hoewel hierover geen studies bestaan en de Markowitz-studie hierover onvoldoende duidelijkheid verschaft, is de werkgroep van mening dat bij milde gevallen, waarbij geen uitgebreide colitis bestaat, mag worden overwogen niet direct te starten met AZA. Therapietrouw is over het algemeen goed door de eenmaaldaagse dosering (bij voorkeur in de ochtend) en de kleine tabletvorm. Bij maag-darmbezwaren tijdens de eerste behandel- weken is een tweemaaldaagse dosering aan te bevelen. Bijwerkingen en benodigde controles in verband met het monitoren van eventuele bijwerkingen worden in *bijlage 1* genoemd.

Het meten van de metabolieten (zoals 6-TGN en 6-MMP), ook wel therapeutic drug monitoring genoemd, wordt niet routinematig aangeraden, omdat ongeveer 30% van de patiënten met verondersteld adequate spiegels toch onvoldoende respons op AZA heeft. Het in kaart brengen van de therapietrouw kan wel een waardevolle toevoeging zijn. Deze laboratoriumbepalingen zijn overigens lang niet overal beschikbaar (Dubinsky 2000, Mayer 2006, Wright 2004).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Carter MJ, Lobo AJ. Lack of effect of intravenous azathioprine on time to respond for steroid treated Crohns disease. Gut 2001;48(3):295-6.
Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. Gut 1993;34:1081-5.
Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinett D, Theoret Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2000;118:705-13.
Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(7):1225-32.
Fuentes D, Torrente F, Keady S, Thirrupathy K, Thomson MA, Walker-Smith JA, et al. High-dose azathioprine in children

with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:913-21.
Jaspers G, Verkade HJ, Ridder L de, Escher JC, Taminiau JAJM, Rings EHHM. Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohns disease. Inflamm Bowel Dis 2006;12(9):831-6.
Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. Gut 2005;54(8):1121-5.
Kappelman MD, Bousvaros A, Hyams J, Markowitz J, Pfefferkorn M, Kugathasan S, et al. Intercenter variation in initial management of children with Crohns disease. Inflamm Bowel Dis 2007;13(7):890-5.
Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998;115(4):813-21.
Markowitz J, Rosa J, Grancher K, Aiges H, Daum F. Long-term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohns disease. Gastroenterology 1990;99:1347-51.
Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F, and the Pediatric 6MP Collaborative Group. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohns disease. Gastroenterology 2000;119:895-902.
Mayer L. When is too much enough? Gastroenterology 2006;130:1352-4.
McGovern DP, Travis SP. Thiopurine therapy: when to start and when to stop. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15(3):219-23 [Review].
ODonovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Yao-Zhong Xu, Catherine A, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. Science 2005;309(5742):1871-4.
Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, Sninsky CA, Sutherland LR, et al. Lack of effect of intrave¬nous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohns disease. North American Azathioprine Study Group. Gastroenterology 1999;117(3):527-35.
Wright S, Sanders DS, Lobo AJ, Lennard L. Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease. Gut 2004;53:1123-8.

Stoppen met azathioprine bij actieve ziekte van Crohn bij kinderen

Uitgangsvraag

Hoe lang dienen kinderen met de ZvC te worden behandeld met azathioprine om veilig te kunnen stoppen?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bij kinderen met de ZvC die met azathioprine- onderhoudstherapie worden behandeld en bij wie vier jaar of langer klinische remissie bestaat, azathioprine kan worden gestopt.

Inleiding

Nadat azathioprine of 6-MP het beoogde effect heeft gehad (namelijk het bereiken van blijvende remissie zonder de noodzaak met prednison te behandelen), is het gebruikelijk dat deze medicatie gedurende enkele jaren als onderhoudsbehandeling wordt gecontinueerd. Azathioprine en zijn metaboliet 6-MP kunnen echter belangrijke bijwerkingen veroorzaken, waarbij het risico op maligniteiten nog onvoldoende is bepaald (zie ook *module 'steroïdsparend middel'*, overige overwegingen). Om deze reden lijkt het verstandig op een gegeven moment de behandeling te staken, waarbij het risico op een exacerbatie dient te worden afgewogen tegen de mogelijke langetermijneffecten. Wanneer azathioprine veilig kan worden gestopt is niet duidelijk. Bij kinderen zijn hiervan geen studies bekend. Indien deze middelen ondanks voldoende dosering en goede therapietrouw geen effect hebben binnen zes maanden na het starten, is verdere behandeling niet zinvol.

Conclusies

Niveau 4	Er zijn geen studies bij kinderen die aangeven wanneer veilig kan worden gestopt met immuunmodulatoren (AZA en 6-MP).

Overwegingen

Internationale richtlijnen bij volwassen patiënten met de ZvC geven aan dat staken na vier jaar remissie kan worden overwogen. (Travis 2006) De vraag is echter of deze strategie volstaat bij kinderen in de prepuberale fase, bij wie kan worden verwacht dat de groei kan worden gecompromitteerd bij overmatig gebruik van steroïden en een slechte voedings- toestand tijdens perioden van actieve ziekte. Wellicht is het zinvol, indien is gekozen voor onderhoudsbehandeling met immuunmodulatoren, deze onderhoudsbehandeling pas na de puberale groeispurt te staken. Bij twijfel over de klinische remissie kan het endoscopich (en histologisch) beeld endoscopie ondersteuning geven, of (bij afwijkingen) doen beslissen tot continueren van de behandeling met azathioprine. Tijdens behandeling met infliximab wordt momenteel geadviseerd tegelijkertijd met azathioprine te behandelen om antistofvorming te voorkomen. Recent werden acht jonge patiënten (met de ZvC, behandeld met de combinatie azathioprine en infliximab) gerapporteerd met een hepatosplenisch T-cellymfoom, een zeldzame en meestal fatale maligniteit (Mackey 2007). Het is op dit moment onduidelijk welke consequenties deze verontrustende informatie heeft voor kinderen die met zowel infliximab als azathioprine worden behandeld. Het effect van azathioprine (of andere immuunsuppressieve therapie) bij antistofvorming tegen infliximab blijkt vooral van belang te zijn gedurende de eerste zes maanden infliximab-behandeling (Vermeire 2007). Staken van azathioprine na zes maanden gecombineerde behandeling zou kunnen worden overwogen.

Een andere mogelijkheid zou kunnen zijn om na succesvolle remissie-inductie infliximab te staken en door te gaan met azathioprine. Vanwege het gebrek aan gegevens kan hierover momenteel eigenlijk geen enkele aanbeveling worden gedaan (zie ook *module 'infliximab'*, aanbevelingen).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Biologicals bij de ziekte van Crohn

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'

Uitgangsvraag

Wanneer dienen biologicals te worden overwogen bij kinderen met de ziekte van Crohn?

Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:

1. Wat is de plaats van biologicals (anti-TNFα, anti-α4ß7 integrine) in de behandeling van kinderen met de ziekte van Crohn?
2. Wat is het beleid ten opzichte van monotherapie versus combinatietherapie bij kinderen met de ziekte van Crohn?
3. Wat is de rol van monitoring bij kinderen met de ziekte van Crohn?

Aanbeveling

Deelvraag 1 Wat is de effectiviteit van behandeling met biologicals bij kinderen <18 jaar met de ziekte van Crohn vergeleken met conventionele behandelstrategieën?
Geef anti-TNFα therapie alleen in een centrum waar kinderartsen MDL werkzaam zijn die ervaring hebben met IBD op kinderleeftijd.

Evalueer voor het starten met anti-TNFα of de patiënt doorgemaakte of latente infecties heeft (TBC, Hepatitis B en Hepatitis C).

Start geen anti-TNFα-therapie bij een strictuur of stenose zonder actieve ziekte van Crohn.

Start geen anti-TNFα indien er sprake is van een abces.

Intensiveer de behandeling door anti-TNFα toe te voegen bij kinderen met actieve ziekte van Crohn wanneer onvoldoende effect wordt bereikt met azathioprine of methotrexaat onderhoudstherapie, of wanneer er sprake is van intolerantie voor deze immuunmodulatoren.

Start met primaire anti-TNFα behandeling indien er sprake is van actieve perianale fistelende ziekte.

Overweeg primaire behandeling met anti-TNFα in combinatie met een immunomodulator indien er sprake is van een risicopatiënt op basis van één van onderstaande voorspellende factoren voor een gecompliceerd ziektebeloop:

- diepe ulceraties in het colon bij endoscopie;
- uitgebreide (pan-enterische) ziekte;
- opvallende groei retardatie (lengte Z-score van -2.5 of lager);
- ernstige osteoporose;
- stenoserende of penetrerende ziekte bij diagnose.

Laat de keuze voor het type anti-TNFα afhangen van beschikbaarheid, manier van toediening en de voorkeuren van de patiënt na goede voorlichting over de voor- en nadelen van ieder type medicatie.

Doseer infliximab volgens het volgende schema; 5 mg/kg per infusie in week 0, 2 en 6. Continueer onderhoudstherapie middels een infusie elke 8 weken en intensiveer frequentie en/of dosering bij onvoldoende respons, bij voorkeur op geleide van dalspiegelbepaling (en wanneer deze sterk verlaagd is, een antistofbepaling).

Doseer subcutane adalimumab injecties volgens het volgende schema:

- Kinderen <40 kg: 80 mg bij de eerste s.c. toediening, 40 mg na 2 weken en vervolgens 20 mg elke 2 weken.
- Kinderen >40 kg: 160 mg bij de eerste s.c. toediening, 80 mg na 2 weken en vervolgens 40 mg elke 2 weken.

Overweeg wekelijkse injecties bij onvoldoende respons, bij voorkeur op geleide van spiegelbepaling en antistofbepaling.

Maak gebruik van Therapeutic Drug Monitoring (TDM) en optimalisatie van toedieningsschema's om langdurige effectiviteit van anti-TNFα behandeling te waarborgen in het kader van onderhoudstherapie.

Overweeg bij aanvang van anti-TNFα therapie vanuit kostenaspect het voorschrijven van een biosimilar.

Hanteer de volgende voorwaarden bij het (vanuit kostenaspect) overstappen naar een biosimilar:

- geinformeerde toestemming van patiënt en ouders
- klinische remissie
- therapeutische (dal)spiegel zonder antistofvorming tegen anti-TNFα.

Overweeg behandeling met off-label vedolizumab indien er sprake is van falen van anti-TNFα therapie.

Overleg met en verwijs bij voorkeur naar een academisch centrum met expertise op gebied van kinderen met IBD, indien vedolizumab behandeling wordt overwogen.

Meld de patient die gaat starten met vedolizumab aan bij de kinder-IBD werkgroep (KICC; sectie kinder-MDL, NVK), zodat er een prospectief register kan worden bijgehouden van dit off-label medicament.

<u>Deelvraag 2: Wat is het beleid ten opzichte van monotherapie versus combinatietherapie bij kinderen met de ziekte van Crohn?</u>
Start anti-TNFα bij voorkeur in combinatie met een immuunmodulator.

Continueer de bestaande behandeling met een immuunmodulator wanneer anti-TNFα therapie wordt gestart.

Streef vanaf 6 maanden na het starten met combinatietherapie naar het staken van de immuunmodulator, indien er sprake is van klinische remissie.

Deelvraag 3: Wat is de rol van monitoring bij kinderen met de ziekte van Crohn?
Zie de module Biologicals bij colitis ulcerosa.

Inleiding

Biologicals worden in de dagelijkse praktijk gebruikt als inductie- en onderhoudstherapie bij kinderen met inflammatoire darmziekten (Inflammatory bowel disease, IBD), zowel bij de ziekte van Crohn (ZvC) als colitis ulcerosa (CU). Biologicals worden met name gestart wanneer de ziekte therapieresistent is voor de conventionele therapieën, bestaande uit exclusieve enterale voeding of corticosteroïden als inductietherapie, gecombineerd met een immunomodulator (azathioprine, mercaptopurine of metrotrexaat) als onderhoudstherapie. De eerste op de markt gebrachte biologicals voor IBD blokkeren het cytokine Tumor Necrosis Factor alpha (TNFα). In Nederland is infliximab (Remicade®) geregistreerd als anti-TNFα therapie voor kinderen en adolescenten met ZvC en colitis ulcerosa en is adalimumab (Humira®) alleen geregistreerd voor kinderen met ZvC (https://www.ema.europa.eu/en). Voor kinderen met colitis ulcerosa wordt adalimumab wel als off-label medicatie vergoed. Recentelijk zijn biosimilars van zowel infliximab als adalimumab goedgekeurd als therapie voor kinderen met IBD. Bij falende anti-TNF behandeling worden kinderen (< 18 jaar) momenteel off-label en in onderzoeksverband behandeld met vedolizumab (Entyvio®), een medicijn dat bindt aan het darm specifieke eiwit α4β7-integrine waardoor de passage van leukocyten van de bloedbaan naar de darm voorkomen wordt.

De huidige nationale richtlijnen voor de behandeling van kinderen met IBD omvatten nog geen duidelijke handvatten over de plaats en effectiviteit van biologicals. Het is daarom van belang in kaart te brengen wanneer behandeling met biologicals geïndiceerd is en wat er in de literatuur bekend is over de effectiviteit maar ook wat de mogelijke bijwerkingen en complicaties kunnen zijn. Daarnaast bestaan er relevante vragen over het gebruik van de biologicals, met name of dit in de vorm van monotherapie moet plaatsvinden of juist als combinatietherapie (een biological gecombineerd met een immunomodulator). Tevens is het van belang in kaart te brengen wat de plaats en effectiviteit is van Therapeutic Drug Monitoring (TDM). Een laatste vraag betreft de stopcriteria van de biologicals. Hier ontbreken studies bij kinderen, waardoor dit onderwerp niet verder in deze richtlijn wordt besproken.

Conclusies

Deelvraag 1 Wat is de effectiviteit van behandeling met biologicals bij kinderen <18 jaar met de ziekte van Crohn vergeleken met conventionele behandelstrategieën?

Zeer laag GRADE	Het aantal kinderen in remissie één jaar na de start van inductietherapie met anti-TNFα is hoger bij kinderen die behandeld worden met top-down-therapie in vergelijking met kinderen die behandeld worden met step-up-therapie. *Bronnen (Lee, 2010; Lee, 2012; Lee YL, 2015)*

Zeer laag GRADE	De frequentie van het optreden van een opvlamming één jaar na de start van inductietherapie met anti-TNFα is lager bij kinderen die behandeld worden met top-down-therapie in vergelijking met kinderen die behandeld worden met step-up-therapie. *Bronnen (Lee, 2010; Lee, 2012; Lee YL, 2015)*

Zeer laag GRADE	Het aantal kinderen met mucosaal herstel één jaar na de start van inductietherapie met anti-TNFα is hoger bij kinderen die behandeld worden met top-down (anti-TNFα)-therapie in vergelijking met step-up-therapie. *Bronnen (Kang, 2016)*

Zeer laag GRADE	Toediening van anti-TNFα-therapie als inductietherapie binnen 90 dagen na diagnose van de ziekte van Crohn op kinderleeftijd leidt mogelijk tot een verminderd risico op het ontwikkelen van fistelende ziekte (B3) vergeleken met behandeling met de conventionele step-up therapie. *Bronnen (Kugathasan, 2017)*

Zeer laag GRADE	Het aantal kinderen met de ziekte van Crohn met een fecaal calprotectine ≤ 50 µg/g na 8 weken is hoger in de groep met kinderen die anti-TNFα-inductietherapie ontvangt in vergelijking met exclusieve enterale voedingstherapie. *Bronnen (Lee D, 2015)*

Zeer laag GRADE	Het behandelen met step-up- of top-down (anti-TNFα)-therapie maakt geen verschil voor het effect op gewichtstoename. Geen van de studies vindt significante resultaten. *Bronnen (Diamanti, 2009; Kang, 2016; Walters, 2014)*

Zeer laag GRADE	Het effect van behandelen met top-down (anti-TNFα)-therapie op de lengtegroei is onduidelijk op basis van de beschikbare vergelijkende studies met step-up-therapie. *Bronnen (Diamanti, 2009; Kang, 2016; Walters, 2014)*

Zeer laag GRADE	Het behandelen met step-up- of top-down (anti-TNFα)-therapie maakt geen verschil voor het effect op BMI. Geen van de studies vindt significante resultaten. *Bronnen (Diamanti, 2009; Kang, 2016; Walters, 2014)*

Zeer laag GRADE	Het verschil in optreden van ernstige adverse events is onduidelijk op basis van beschikbare vergelijkende studies met tussen step-up- of top-down (anti-TNFα)-therapie bij kinderen met de ziekte van Crohn. *Bronnen (Hyams, 2017; Lee, 2010; Lee, 2012; YM Lee, 2015; Kim, 2011)*

Deelvraag 2: Wat is het beleid ten opzichte van monotherapie versus combinatietherapie bij kinderen met de ziekte van Crohn?

Laag GRADE	Er lijkt geen verschil in SES-CD-score na één jaar follow up wanneer het kind met de ziekte van Crohn behandeld met combinatietherapie in vergelijking met monotherapie. *Bronnen (Kierkus, 2015)*

Zeer laag GRADE	Het aantal kinderen met klinische remissie (gedefinieerd als een PCDAI ≤10) is niet significant verschillend wanneer monotherapie en combinatietherapie vergeleken worden in de behandeling van kinderen met de ziekte van Crohn. *Bronnen (Nuti, 2016)*

Laag GRADE	De gemiddelde PCDAI na 1 jaar is niet significant verschillend wanneer monotherapie en combinatietherapie vergeleken worden in de behandeling van kinderen met de ziekte van Crohn. *Bronnen (Kierkus, 2015)*

Zeer laag GRADE	Het aantal kinderen met compleet en gedeeltelijk mucosaal herstel (gedefinieerd als respectievelijk een SES-CD van 0 tot 1 en 50% vermindering van de SES-CD bij diagnose) één jaar na het starten van therapie is niet significant verschillend bij kinderen die behandeld worden met combinatietherapie in vergelijking met monotherapie. *Bronnen (Nuti, 2016)*

Zeer laag GRADE	De kans op het kunnen blijven gebruiken van infliximab 5 jaar na het starten van dit medicijn wordt verhoogd door het >6 maanden gelijktijdig gebruiken van een immuunmodulator. *Bronnen (Grossi, 2015)*

Zeer laag GRADE	De kans op het ontwikkelen van antilichamen tegen infliximab verlaagd is bij gebruik van combinatietherapie in vergelijking met infliximab monotherapie. *Bronnen (Kansen, 2017)*

Samenvatting literatuur

Deelvraag 1 Wat is de effectiviteit van behandeling met biologicals bij kinderen <18 jaar met de ziekte van Crohn vergeleken met conventionele behandelstrategieën?

Beschrijving studies

Er zijn in totaal 10 studies gevonden die een vergelijking maken tussen behandeling met een biological (anti-TNFα, zijnde infliximab of adalimumab) en conservatieve therapie. Het merendeel betrof observationele cohortstudies (n=8) waarvan 6 studies prospectief data verzamelden (Kang, 2016; Kugathasan, 2017; Lee D, 2015; Yoo Min Lee, 2015; Hyams, 2017; Walters, 2014) en 4 retrospectief (Diamanti, 2009; Kim, 2011; Lee, 2010; Lee, 2012). Het observationele karakter van de studies is een beperking van de validiteit van de resultaten. In alle studies wordt een vergelijking gemaakt tussen twee verschillende manieren van behandeling; enerzijds conventionele therapie met corticosteroïden of voedingstherapie als inductietherapie en een thiopurine of methotrexaat als onderhoudstherapie waarbij overgestapt wordt naar anti-TNFα bij onvoldoende effect (step-up), anderzijds het primair starten van anti-TNFα (top-down) zonder eerdere blootstelling aan andere therapieën. Het observationele karakter is hierin een beperking van deze studies, daar de patiëntengroepen veelal verschillen in uitgangswaarden. Twee studies, welke het grootste aantal patiënten omvatten (Kugathasan, 2017; Walters, 2014), maakten gebruik van ''propensity''-scores waarbij middels een statistisch proces de groepen op basis van relevante confounders worden afgestemd om zo een gebalanceerde verdeling van de confounders tussen de groepen te creëren waardoor de vergelijkbaarheid tussen de groepen vergroot wordt.

Resultaten

Effect op remissie van ziekte

In een grote cohortstudie (Walters, 2014, n= 552) werd de mate van remissie tussen drie verschillende groepen kinderen met ZvC <17 jaar onderzocht. De eerste groep (n=68) startte anti-TNFα therapie in de eerste drie maanden na de initiële diagnose, de tweede groep (n=248) ontving monotherapie met een immunomodulator, de laatste groep (n=236) ontving geen immunotherapie gedurende de eerste drie maanden na de diagnose. Met behulp van ''propensity''-scores werden drie zo vergelijkbaar mogelijke groepen op baseline karakteristieken (onder andere PCDAI, leeftijd, groei, perianale ziekte, ziekte locatie en endoscopische bevindingen) geanalyseerd (n=68 per groep). Evaluatie van corticosteroïd vrije remissie (gedefinieerd als een PCDAI <10) na één jaar toonde dat 85% van de kinderen met anti-TNFα in remissie was, vergeleken met 60% in de groep met alleen een immunomodulator en 54% in de groep zonder therapie (p = 0.0003). Het relatieve risico op het bereiken van corticosteroïd vrije remissie was 1.41 keer hoger in de groep kinderen die behandeld werd met anti-TNF therapie vergeleken met kinderen die behandeld werden met een immunomodulator (RR 1.41; 95% CI 1.14 tot 1.76; p-waarde=0.0017).

Kim (2011) vergeleek in een retrospectief onderzoek kinderen die behandeld werden volgens de step-up strategie (n=11) met kinderen die infliximab kregen zonder eerder gebruik van corticosteroïden of immunomodulatoren (top-down, n=18). Zij vonden dat het aantal kinderen in remissie (PCDAI <10) in de top-down-groep (15/18) hoger was dan in de step-up-groep (3/11, p-waarde= 0.048).

Drie verschillende studies (Lee, 2012; Lee, 2010; Lee D, 2015) publiceerden resultaten van verschillende kleine groepen kinderen met ZvC waarbij eveneens step-up met top-down anti-TNFα therapie vergeleken werd (n= 28, n=36 en n= 51 en=49 respectievelijk) na 1 jaar follow-up. In de eerstgenoemde studie werden na 1 jaar

opvlammingen (PCDAI >10) vastgesteld bij 3 van de 18 patiënten (17%) in de top-down groep en bij 5 van de 10 patiënten (50%) in de step-up-groep (p-waarde=0.091).

Een tweede studie (Lee, 2010) waarin 13 kinderen met ZvC met infliximab en azathioprine behandeld werden (top-down) en 23 met mesalamine en prednison (n=10) of azathioprine en prednison (n=13), toonde wel een significant verschil in het aantal opvlammingen in de top-down-groep (3/13, 23.1% (95%CI 0.2 tot 46.0)) na één jaar wanneer dit vergeleken werd met de groep die behandeld werd met mesalamine en Prednison (8/10, 80.0% (95%CI 55.2 tot 100.0), p=0.012) alsook wanneer vergeleken werd met de groep die behandeld werd met azathioprine en Prednison (8/13, 61.5% (95%CI 35.1 tot 88.0), p-waarde=0.047). De derde studie van Lee (2015) vond een significant verschil in het percentage patiënten zonder opvlammingen (PCDAI >10); 83.9% (95% CI 0.66 tot 0.93) in de top-down groep versus 45.0 (95% CI 0.23 tot 0.65) in de step-up-groep (p-waarde=0.0094). In totaal waren 26 van de 31 patiënten (84%) in de top-down groep en 9 van de 20 patiënten (45%) in de step-up-groep in klinische remissie (PCDAI <10). Diepe remissie op basis van endoscopie werd bereikt in, respectievelijk, 81% (25/31) en 40% (8/20, p-waarde=0.0006). Tevens was de duur van remissie langer in de top-down groep (p-waarde=0.005).

In de prospectieve studie van Kang (2016) werden twee groepen patiënten met een PCDAI ≥30 beiden behandeld met azathioprine en mesalazine, waarbij de ene groep tevens werd behandeld met infliximab (n=48) en de ander groep met corticosteroïden (n=28). In de groep behandeld met infliximab trad mucosaal herstel (mucosal healing) in week 14 op bij 24 van de 47 kinderen (51%) versus 8 van de 25 kinderen (32%) in de groep behandeld met corticosteroïden (p=0.121). Dezelfde vergelijking in week 54 liet een significant verschil in het percentage patiënten met mucosaal herstel zien (p=0.007; respectievelijk 74% (35/47) en 42% (10/24). Er werden echter geen significante verschillen gevonden in het aantal patiënten in remissie op basis van klinische ziekte activiteitscores en laboratoriumwaardes.

Eén prospectieve studie (Lee, 2015) vergeleek kinderen en jong volwassenen (tot 22 jaar) met ZvC die anti-TNFα (n= 51 infliximab, n=1 adalimumab) ontvingen met een vergelijkbare groep die partiële (n=16) of exclusieve (n=22) voedingstherapie ontving. Acht weken na de start van therapie werd in alle groepen een significante daling van de PCDAI ten opzichte van de uitgangswaarde gezien (p<0.05 in alle drie de groepen) welke niet significant verschillend was tussen de drie groepen (p=0.43). Er werd een trend gezien in het percentage patiënten waarbij klinische verbetering optrad. Klinische verbetering (gedefinieerd als PCDAI ≤10 of een vermindering van de PCDAI met ≥15 punten) trad op bij 9 patiënten (64%) die gedeeltelijke voedingstherapie ontving, 15 patiënten (88%) die volledige voedingstherapie ontvingen en 41 patiënten (84%) die anti-TNFα ontvingen (p=0.08). Tevens was het percentage patiënten met een fecaal calprotectine ≤50 mcg/kg hoger in de groep die anti-TNFα therapie ontving (30% versus 5%; p=0.03), eveneens duidend op een hoger percentage patiënten met mucosaal herstel.

<u>Effecten op groei</u>
Een aantal van de hierboven beschreven studies onderzochten verschillende variabelen van groei als uitkomstmaat. De grootste cohortstudie van Walters (2014) vergeleek het verschil in lengte tussen twee groepen kinderen met ZvC met vergelijkbare lengte op baseline op basis van propensity score matching (n=68 per groep). Zij toonden aan dat de gemiddelde lengte Z-score na één jaar met 0.14 toenam in de anti-TNFα groep, terwijl deze nagenoeg gelijk bleef in de groep met een immunomodulator of zonder therapie (-0.02 en -0.06

respectievelijk, p=0.039). De gewichtstoename in de anti-TNFα groep was eveneens hoger (0.85 versus 0.60 en 0.62 respectievelijk; p=0.044). Er werd geen significant verschil gevonden in de toename van Body Mass Index (BMI).

Diamanti (2009) onderzocht een klein cohort van 28 kinderen met ZvC (gediagnosticeerd <18 jaar) waarvan 14 patiënten behandeld met mesalazine, azathioprine en infliximab vergeleken werden met 14 patiënten die eenzelfde behandeling kregen zonder infliximab. Na een mediane follow-up duur van 10 maanden waren de verschillen van lengte, gewicht en BMI ten opzichte van het gewicht bij uitgang in beide groepen niet significant verschillend. Kang (2016) toonde eveneens geen verschil in Z-scores van gewicht voor leeftijd tussen kinderen met infliximab (n=47) en zonder infliximab (n=24) na één jaar follow-up (0.82 ± 0.64 versus 0.75 ± 0.89; p=0.248). Ook de verschillen in Z-scores van lengte voor leeftijd (0.11 ± 0.23 versus 0.10 ± 0.37; p=0.653) en BMI voor leeftijd (0.96 ± 0.74 versus 0.89 ± 0.88; p=0.381) waren niet significant verschillend.

Lee YM (2015) evalueerde Z-scores van gewicht, lengte en BMI voor leeftijd na een follow-up van 3 jaar. Zij vonden geen significante verschillen tussen de groep die step-up therapie had gekregen (n=20) en de groep met top-down therapie (n=31). Het verschil in Z-scores van gewicht voor lengte drie jaar na het starten van therapie was echter wel significant (top-down 1.190 ± 0.956 versus step-up 0.424 ± 1.422; p=0.0424).

Lee D (2015) vond dat toename in Z-scores voor gewicht na 8 weken significant hoger was in zowel de partiële voedingstherapie groep (0.76 ± 0.66) als de volledige voedingstherapie groep (0.70 ± 0.57) in vergelijking met de patiënten die anti-TNFα kregen (0.38 ± 0.40; p=0.03). Samenvattend, laat de studie met het grootste patiënten aantal en correctie voor confounders een significante verbetering van de lengte Z-score en gewichtstoename zien na één jaar infliximab in vergelijking met immunomodulatoren of geen therapie (Walters, 2014). Van de overige kleinere studies toonde geen enkele studie significante verschillen wanneer gekeken werd naar Z-scores van lengte, gewicht of BMI voor leeftijd na één jaar.

<u>Complicaties</u>
Kugathasan (2017) vergeleek in een grote cohortstudie anti-TNFα monotherapie (n=191) met het gebruik van standaardtherapie (n=191), waarbij ze door middel van ''propensity''-scores zo vergelijkbaar mogelijke groepen patiënten samenstelden op basis van leeftijd, etniciteit, geslacht, ziekte locatie, perianale ziekte, lengte, gewicht en PCDAI-score bij diagnose. De groep kinderen die anti-TNFα therapie kreeg was vroeg blootgesteld aan deze therapie, wat inhield dat therapie zonder complicaties kon worden opgestart binnen 90 dagen na de diagnose en de inductiedoses en minimaal één onderhoudsdosis succesvol konden worden toegediend. Zij onderzochten of het ontstaan van stricturen (B2) of abcessen en/of fistels (B3) verschillend was in de twee groepen gedurende een mediane follow-up duur van ≥40 maanden. Totaal ontwikkelden 4/191 kinderen die anti-TNFα kregen ziekte fenotype B3 vergeleken met 11/191 in de groep kinderen die standaardtherapie ontving (p=0.07). Analyse van de resultaten in een risicomodel toonde dat vroege anti-TNFα therapie niet geassocieerd was met en vermindering van fenotype B2, maar wel met een vermindering van type B3 (HR 0.30, 95%CI 0.10 tot 0.89; p=0.0296).

Bewijskracht van de literatuur

Bij het bepalen van de bewijskracht voor de uitkomstmaat werd uitgegaan van lage bewijskracht gezien de observationele opzet van de studies. De bewijskracht van alle uitkomsten maten, met uitzondering van het ontwikkelen van strictureerende of fistelende ziekte, is met 1 niveau verlaagd gezien er in het merendeel van de artikelen sprake was van beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en een enkele keer sprake was van tegenstrijdige resultaten (inconsistentie), extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid) of een te gering aantal patiënten (imprecisie).

Deelvraag 2: Wat is het beleid ten opzichte van monotherapie versus combinatietherapie bij kinderen met de ziekte van Crohn?

Beschrijving studies

Er zijn in totaal 4 studies gevonden die een vergelijking maken tussen behandeling met monotherapie met een biological versus combinatietherapie (een biological en een immunomodulator) bij kinderen met de ziekte van Crohn (ZvC). Eén studie betreft een gerandomiseerde open-label trial (Kierkus, 2015), de twee andere studies zijn prospectieve observationele cohortstudies (Nuti, 2016; Grossi, 2015; Kansen, 2017).

Resultaten

Remissie van ziekte

Kierkus (2015) includeerde 99 kinderen van 7 tot 17 jaar met matig tot ernstige ziekte (PCDAI >30) die niet reageerden op eerder gegeven medicatie en nooit eerder een biological hadden gehad. Bij alle kinderen werd gestart met infliximab en azathioprine of methotrexaat waarna zij na 10 weken inductietherapie werden gerandomiseerd. De ene groep stopte de immunomodulator na 26 weken (n=39), de andere groep ging hier mee door tot 54 weken (n=45). Het gebruik van combinatietherapie gedurende 6 of 12 maanden maakte geen verschil in PCDAI-score of SES-CD. Beiden groepen hadden bij endoscopische en klinische evaluatie na 54 weken een gemiddelde PCDAI <10, en een lage SES-CD-score en ook was er binnen beide groepen geen significant verschil tussen deze uitkomsten bij 10 en 54 weken. Ook de noodzaak tot intensivering van therapie (gedefinieerd als dosisverhoging van medicatie en de noodzaak tot corticosteroïden of operatie) was niet verschillend tussen de groepen (29% versus 28%).

In een observationeel prospectief cohort onderzocht Nuti (2016) 37 kinderen die op 6 tot 18-jarige leeftijd gediagnostiseerd waren met ZvC en tussen 2009 en 2012 gestart waren met anti-TNFα therapie. Zij vergeleken kinderen die anti-TNFα ontvingen in combinatie met azathioprine of methotrexaat (n=23) met kinderen die anti-TNFα monotherapie ontvingen (n=14). De endoscopie na 9 tot 12 maanden toonde dat in beide groepen de SES-CD-score significant gedaald was ten opzichte van de score voor start van anti-TNFα. Een vergelijking in SES-CD-score tussen de twee groepen werd niet gerapporteerd. Het percentage patiënten met compleet herstel van de mucosa (mucosal healing), gedefinieerd als een SES-CD-score tussen 0 en 1, was vergelijkbaar in beide groepen (37.5% versus 33%; p=0.0853). Het percentage patiënten zonder herstel van de mucosa was aanzienlijk hoger in de groep die monotherapie ontving (18.75% versus 46.6%). Er was geen statistisch verschil in het percentage patiënten dat klinische remissie op basis van de PCDAI-score (74% versus 64%).

Grossi (2015) analyseerde de prospectief verzamelde gegevens van 502 kinderen gediagnosticeerd met ZvC <16 jaar. Hierbij werd onderscheid gemaakt tussen drie groepen kinderen; een groep gebruikte langer dan 6 maanden een immunomodulator (azathioprine of methotrexaat) naast infliximab (n=194), één groep gebruikte

korter dan 6 maanden een immunomodulator naast infliximab (n=144) en de laatste groep gebruikte geen immunomodulator gedurende infliximab therapie (n=135). Middels cox regressie analyse toonden zij aan dat kinderen die langer dan 6 maanden een immunomodulator gebruikten naast infliximab een significant hogere kans hadden om de infliximabtherapie te continueren (HR 0.45; 95% CI, 0.30 tot 0.69; P<0.001). Ook wanneer specifiek naar thiopurines werd gekeken werd een significant verschil gevonden in het voordeel van de patiënten die >6 maanden thiopurine gebruikten gedurende de eerste 3 jaar (p<0.01) maar dit verschil werd hierna kleiner. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de groepen wat betreft noodzaak tot verhoging van dosis of frequentie van de therapie. In de groep kinderen die een verhoging van dosis of frequentie nodig hadden was echter wel een significant verschil aanwezig tussen de groepen wanneer gekeken werd naar het aantal jaren tot de benodigde escalatie van therapie (geen immunomodulator (IM) 1.00 ± 1.17 jaar; IM ≤6 maanden 0.99 ± 0.92 jaar; en IM >6 maanden 1.41 ± 1.41 jaar (p<0.05). (Grossi, 2015).

In een in Nederland verrichte observationele retrospectieve multicenter studie door Kansen (2017) werd bij 162 kinderen met ZvC vorming van antilichamen gemeten en vergeleken in verschillende groepen; infliximab monotherapie, infliximab in combinatie met een immuunmodulator gedurende de gehele follow up periode (mediaan 32 maanden) en infliximab gecombineerd met een immuunmodulator gedurende de eerste 6.2 maanden (mediaan). In deze groepen ontwikkelden respectievelijk 42% (8/19), 10% (6/62) en 14% (11/81) antilichamen tegen infliximab. Dit verschil was significant voor zowel continue combinatietherapie (n=86; p=0.003) als voor de groep met vroege combinatietherapie (n=115; p=0.008). De noodzaak tot intensiveren van therapie was niet significant verschillende tussen de drie groepen (Kansen, 2017).

Bewijskracht van de literatuur
Bij het bepalen van de bewijskracht voor alle uitkomstmaten behoudens endoscopische verbetering (op basis van SES-CD) en klinische verbetering (op basis van PCDAI) werd uitgegaan van lage bewijskracht gezien de observationele opzet van de studies. De bewijskracht voor de uitkomstmaten klinische remissie, mucosaal herstel, duurzaamheid van infliximab en het vormen van antilichamen tegen infliximab is met vervolgens met nog 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); extrapoleerbaarheid (bias ten gunste van indirectheid); het geringe aantal patiënten (imprecisie); publicatiebias. Bij de overige twee uitkomstmaten voorkomend uit RCT's endoscopische verbetering (op basis van SES-CD) en klinische verbetering (op basis van PCDAI) werd de bewijskracht met 2 niveaus verlaagd op basis van beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvragen te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht. In verband met mogelijk grote overlap in studies betreffende kinderen met de ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU) werden beiden ziektebeelden meegenomen in één search. De systematische literatuur analyse werd verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

1) Wat is de effectiviteit van behandeling met biologicals bij kinderen <18 jaar met de ziekte van Crohn vergeleken met conventionele behandelstrategieën?

P: kinderen met de Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa <18 jaar;
I: biological;

C: huidige behandelstrategieën;
O: klinische verbetering, endoscopische verbetering, behouden van remissie, duur van remissie, aantal opvlammingen, bijwerkingen.

2) Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van combinatietherapie ten opzichte van monotherapie met biologicals bij de behandeling van kinderen <18 jaar met de ziekte van Crohn?

P: kinderen met de Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa <18 jaar;
I: combinatietherapie; een biological in combinatie met een immuunmodulator;
C: monotherapie; gebruik van alleen een biological zonder immuunmodulator;
O: klinische verbetering, endoscopische verbetering, behouden van remissie, duur van remissie, aantal opvlammingen, bijwerkingen.

3) Hoe dient monitoring van biologicals plaats te vinden bij behandeling van kinderen <18 jaar met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa?

P: kinderen met de Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa <18 jaar;
I: monitoring;
C: geen monitoring;
O: vorming van antilichamen, verlies van respons, behouden van remissie, duur van remissie, complicaties, veiligheid, bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten
Betreffende uitgangsvragen 1 en 2 achtte de werkgroep behoud van remissie van ziekte en het optreden van ernstige complicaties voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en mucosaal herstel (mucosal healing, MH), endoscopische en klinische verbetering, duur van remissie en het aantal opvlammingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

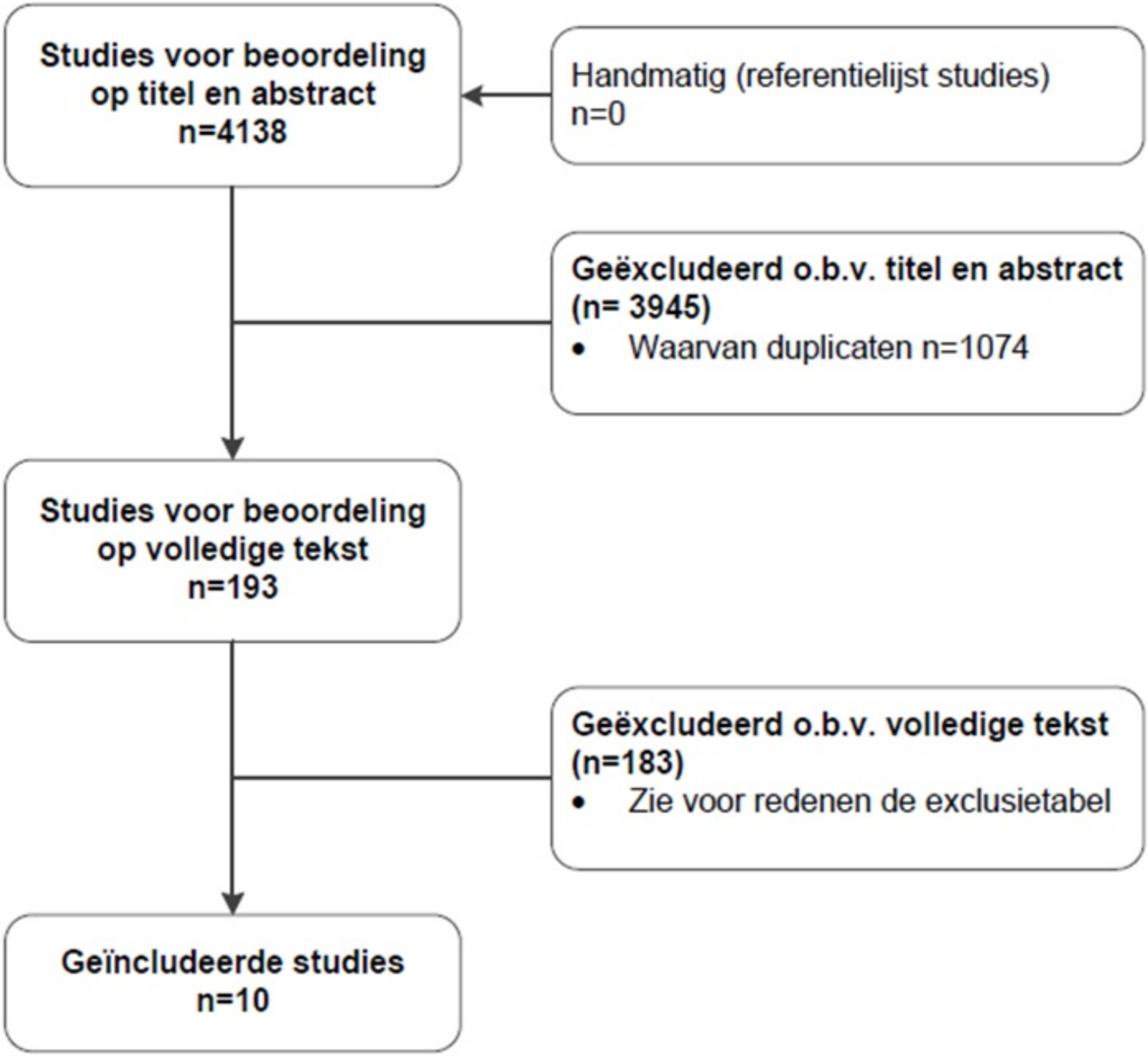
Betreffende uitgangsvraag 3 achtte de werkgroep vorming van antilichamen en verlies van respons als kritieke uitkomstmaten; en duur van remissie, complicaties, veiligheid en bijwerkingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)
Er werden twee verschillende zoekacties verricht; de eerste ter beantwoording van deelvraag 1 en 2 en de tweede ter beantwoording van deelvraag 3. Alle zoekacties werden verricht in de volgende databases; Medline (via OVID), Embase (via Embase.com), Cochrane Central, Web of Science and Google Scholar. De 1e en 2e zoekactie werden verricht op respectievelijk 29 mei 2017 en 7 juli 2017. De zoekverantwoording van beide zoekacties is weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

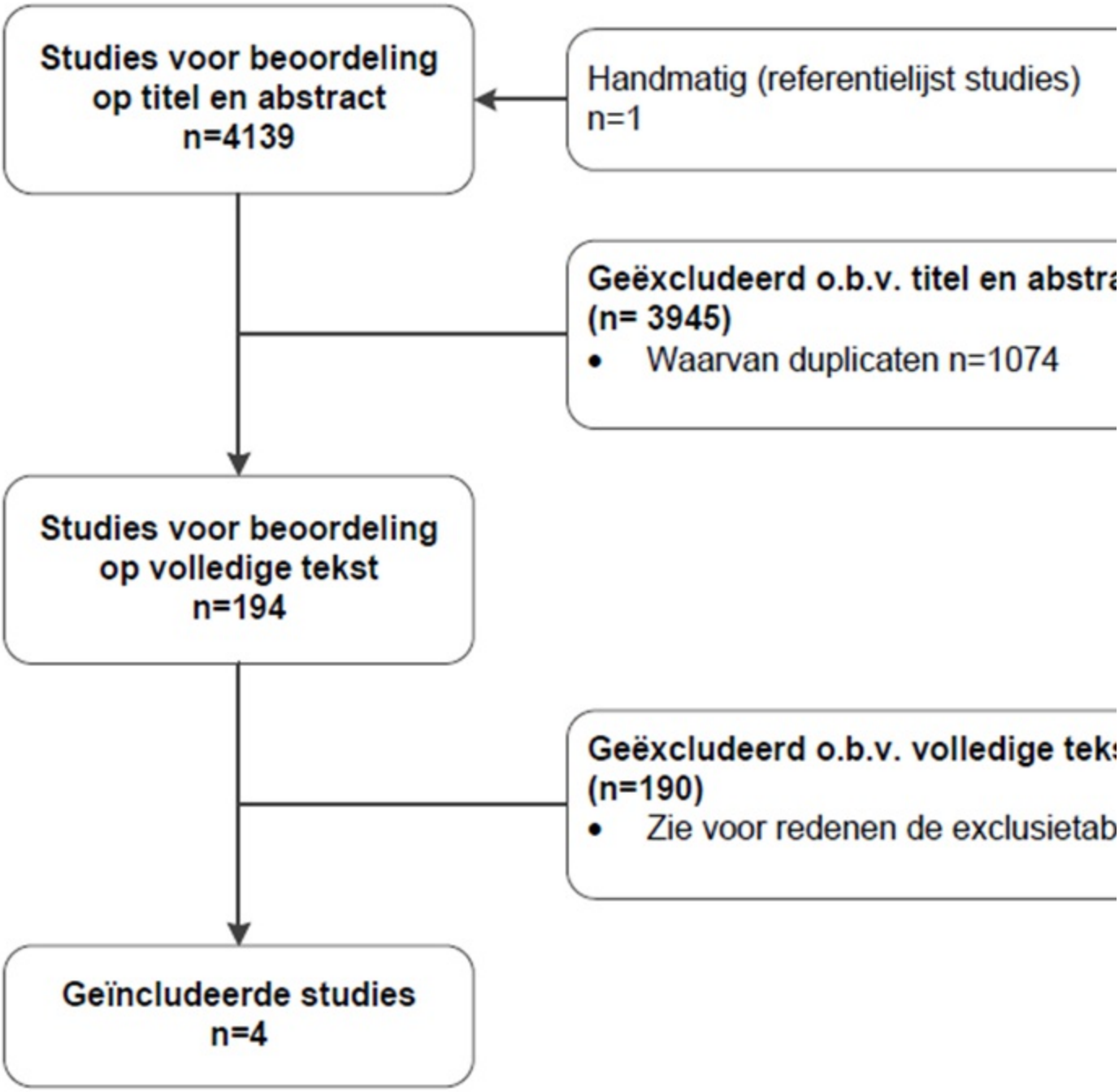
De literatuurzoekactie leverde 4138 treffers op voor wat betreft uitgangsvraag 1 en 2 en de vergelijkbare deelvragen over colitis ulcerosa. Na verwijderen van de duplicaten bedroeg het aantal resterende studies 3064. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: het volledige artikel was beschikbaar, Engelstalig en geïncludeerde patiënten in de studie waren kinderen en/of adolescenten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 193 studies voor uitgangsvraag 1 voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 183 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 10 studies definitief geselecteerd.

Flowchart uitgangsvraag 1



Betreffende uitgangsvraag 2 werden op basis van titel en abstract in eerste instantie 194 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 190 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 4 studies definitief geselecteerd.

Flowchart uitgangsvraag 2



Voor beantwoording van deelvraag 1 en 2 zijn respectievelijk 10 en 4 onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Overwegingen

Deelvraag 1 Wat is de effectiviteit van behandeling met biologicals bij kinderen <18 jaar met de ziekte van Crohn vergeleken met conventionele behandelstrategieën?

Indicatie & Effectiviteit

In 2014 werd de consensus richtlijn gepubliceerd door ECCO/ESPGHAN over de behandeling van de ziekte van Crohn (ZvC) bij kinderen (Ruemmele, 2014). Hierin wordt aangegeven dat behandeling met anti-TNFα als inductie- en onderhoudsbehandeling de voorkeur heeft bij actieve perianale fistelende ziekte na de juiste medische (antibiotica) en chirurgische behandeling van de perianale laesies volgens de daarvoor bestemde richtlijnen. Ook in geval van ernstige extra-intestinale manifestaties zoals ernstige artritis of pyoderma gangrenosum moet anti-TNFα vroeg in de behandeling worden overwogen. Indien er aanwezigheid is van één van de volgende factoren komt de patiënt in aanmerking voor een primaire behandeling met anti-TNFα op basis van de ECCO/ESPGHAN richtlijn:

1. diepe ulceraties in het colon bij endoscopie;
2. uitgebreide (pan-enterische) ziekte;
3. opvallende groeiretardatie (lengte Z-score van -2.5 of lager);
4. ernstige osteoporose;
5. ziekte volgens het B2 en/of B3 type bij diagnose.

Secundaire behandeling met anti-TNFα vindt plaats wanneer er sprake is van persisterend ernstige ziekte ondanks adequate inductietherapie. Naast de effectiviteit in verschillende studies met volwassen IBD-patiënten (Targan, 1997; Hanauer, 2006; Sandborn, 2007) is ook bij kinderen met ZvC de effectiviteit van inductietherapie met anti-TNFα aangetoond (Hyams, 2007; Ruemmele, 2009). De ECCO/ESPGHAN richtlijn vermeldt dat meerdere studies bij kinderen met de ziekte van Crohn een sterk corticosteroïd-sparend effect van infliximab hebben aangetoond. Een studie bij volwassenen vergeleek in een retrospectief cohort onderzoek een groep anti-TNFα naïeve patiënten behandeld met infliximab (n=100) met een groep behandeld met adalimumab (n=100). Zij vonden geen verschil in het percentage patiënten met klinische respons (62% in de adalimumab-groep versus 65% in de infliximab-groep na één jaar) (Kestens, 2013). In kinderen zijn geen vergelijkende studies beschikbaar. Wanneer data uit de beschikbare studies vergeleken worden (IMAGINE-I, Hyams, 2012 en de REACH trial, Hyams, 2007) is het aantal anti-TNFα naïeve patiënten dat in corticosteroïd-vrije remissie is na één jaar vergelijkbaar in beide studies (45.1% versus 55.8% respectievelijk), echter is dit niet zonder limitaties. De ECCO/ESPGHAN richtlijn (Ruemmele, 2014) stelt dat de werkzaamheid van infliximab en adalimumab voor kinderen die eerder niet zijn blootgesteld aan anti-TNFα therapie als vergelijkbaar kan worden verondersteld. (Ruemmele, 2014) De werkgroep adviseert dan ook de keuze voor het type anti-TNFα, na goede voorlichting over de voor- en nadelen van elk, af te laten hangen van de voorkeuren van de patiënt en/of ouders.

Sinds de publicatie van de Richtlijn Inflammatoire darmziekten bij kinderen in 2008 werd de effectiviteit van zowel i.v. infliximab als s.c. adalimumab in verschillende studies bij kinderen met ZvC onderzocht (Church, 2014; Cozijnsen, 2015; Nobile, 2014).

De lange termijn effectiviteit van infliximab werd onderzocht in een retrospectief cohort waarin 157 patiënten met ZvC die ≤21 jaar waren op het moment van starten met infliximab. Van de 150 patiënten die reageerden op inductietherapie had 41% (n=61) remissie bereikt met standaard onderhoudstherapie (5 mg/kg elke 7 tot 8 weken) op het laatste follow-up moment (mediaan 20 maanden (IQR 18 tot 48)) (Vahabnezhad, 2014).

Church (2014) onderzocht in een retrospectief cohort van 195 kinderen de lange termijn effecten van infliximab en toonden aan dat een verlaagde Z-score van de lengte bij diagnose binnen 0 tot 3 jaar na start van de therapie verbeterde indien de eerste dosis infliximab gegeven werd binnen 18 maanden na de diagnose (Church, 2014).

In een prospectieve studie van een groep van 29 kinderen ondervond 84% van de kinderen één jaar na starten met infliximab klinisch effect (36% complete remissie, 48% verbetering van symptomen), verbeterden de endoscopische scores in 44.4% en trad in 22.2% herstel van de mucosa op (Nobile, 2014). In deze studie werd eveneens het effect beoordeeld van adalimumab bij 12 kinderen met ZvC, waarvan het merendeel eerder was blootgesteld aan infliximab. Eén jaar na de eerste adalimumab injectie was er bij 50% sprake van endoscopische verbetering (gedefinieerd als een significante reductie in aanwezige laesies, maar niet volledig verdwijnen van laesies) en bij 25% mucosaal herstel.

Cozijnsen (2015) observeerde in 15 verschillende Nederlandse centra het klinisch beloop van in totaal 53 kinderen met ZvC die behandeld werden met adalimumab na eerdere behandeling met infliximab. Na 3,3 maanden (mediaan) was 64% van de kinderen in remissie waarvan weer 50% remissie behield tot 24 maanden. Adalimumab was minder effectief bij kinderen die primaire non-responders waren hadden op infliximab dan bij degenen die eerder effect hadden gehad van infliximab maar later niet meer reageerden, de secundaire non-responders (Cozijnsen, 2015).

Om primair falen van de behandeling vast te stellen is het van belang de behandeling met anti-TNF na 6 weken (dus na de 3e dosis) te evalueren (Ruemmele, 2014).

Naast infliximab en adalimumab wordt in enkele academische centra (off-label) ook vedolizumab (een α4β7 integrine antagonist) toegediend aan kinderen die niet reageren op anti-TNF therapie. Vergelijkende studies (tussen infliximab of adalimumab en vedolizumab) vedolizumab zijn tot nu toe niet verricht bij kinderen met IBD. Singh (2016) beschreef in een retrospectieve multicenter studie een groep van 52 kinderen met IBD (58% ZvC), waarvan 90% geen effect had ondervonden van ≥1 anti-TNFα middel. In de groep kinderen met ZvC (n=26) waren bij week 0, 6 en 14 respectievelijk 2, 9 en 10 patiënten in remissie (gedefinieerd als een wPCDAI <12.5) (Singh, 2016). Een multicenter studie verricht door de PIBD Porto Group includeerd e retrospectief 64 kinderen met IBD (mediane follow-up 24 weken (IQR 14 tot 38)), waaronder 23 met ZvC, allen eerder behandeld met anti-TNFα. Na 14 weken had 14% van de kinderen met ZvC corticosteroïdvrije remissie bereikt en bij het laatste

moment van follow-up was dit 24%. Er traden drie milde aan medicatie gerelateerde adverse events op (Ledder, 2017). De auteurs concluderen dat vedolizumab veilig en effectief was in dit cohort kinderen met refractaire IBD, hetgeen overeenkomt met aanbevelingen uit studies over vedolizumab bij volwassenen met IBD (Dulai, 2016).

Vedolizumab wordt in momenteel in Nederland in uitzonderingsgevallen gegeven aan kinderen met de ziekte van Crohn (en colitis ulcerosa), wanneer er sprake is van chronisch actieve ziekte met steroïd-afhankelijkheid ondanks anti-TNFα therapie. Gezien de geringe ervaring met vedolizumab, wordt dit middel tot op heden alleen off-label toegediend in specifieke centra die meerdere patiënten (jonger dan 18 jaar) met vedolizumab behandelen.

Dosering van anti-TNF medicatie
Twee belangrijke gerandomiseerde gecontroleerde trials onderzochten zowel de optimale dosering (REACH trial, Hyams, 2007) als het effect van een geschematiseerd onderhoudsinterval voor infliximab (Ruemmele, 2009). Deze studies, in combinatie met een aantal niet-gerandomiseerde studies hebben geleid tot het huidige doseringsbeleid van infliximab (Ruemmele, 2014). Infliximab wordt standaard intraveneus gedoseerd op 5 mg/kg en wordt gedurende de inductiefase over een periode van 6 weken toegediend bij 0, 2 en 6 weken. Hierna wordt overgegaan op de onderhoudsbehandeling en wordt infliximab elke 8 weken toegediend. Hogere doseringen tot bijvoorbeeld 10 mg/kg danwel kortere intervallen kunnen overwogen worden indien de patiënt geen effect laat zien op de therapie of wanneer de infliximab dalspiegel te laag is. In het geval van remissie of wanneer de laagst gemeten dalspiegel niet onder de 8 tot 10 microgram/ml komt kan een lagere dosering of een intervalverlenging worden overwogen. Vahabnezhad (2014) liet in een retrospectieve analyse (n=157) zien dat 82% van de kinderen met ZvC, behandeld met infliximab gedurende 5 jaar op onderhoudstherapie met infliximab bleef met intensivering van de dosis of aanpassing van de frequentie van de infusen. Kelsen (2014) toonde (met Physician Global Assessment (PGA)) in een klein retrospectief cohort aan dat infliximab bij kinderen met IBD ≤7 jaar minder effectief is dan bij kinderen van 8 jaar of ouder. Van de 20 kinderen ≤7 jaar met ZvC in dit cohort had 10% na 1 jaar nog klinisch effect van de infliximabtherapie. Over alle leeftijden kinderen met IBD in dit cohort (n=33) was er bij 58% sprake van noodzaak tot intensivering van de dosis of verkleinen van het dosisinterval (Kelsen, 2014).

Grover (2014) vond dat in een cohort van 47 kinderen die i.v.m. luminale ZvC behandeld werden met infliximab, bij 40% (n=19) loss of respons optrad na een mediane periode van 11 maanden. Hiervan kwamen 7 kinderen alsnog in remissie na succesvolle re-inductie. Verlies van respons was geassocieerd met een BMI Z-score <-2 op het moment van diagnose (p=0.04), lage lengte Z-scores voorafgaand aan het starten van inductietherapie (p =0.04), een CRP > 5mg/L na inductie (p=0.007) en gelijktijdig gebruik van immunomodulatoren na inductietherapie (p=0.02) (Grover, 2014).

De huidige internationale richtlijn adviseert adalimumab als inductie therapie te doseren op 2.4 mg/kg (maximaal 160 mg) bij het starten en 1.2 mg/kg (maximaal 80 mg) bij week 2. Hierna wordt 0.6 mg/kg (maximaal 40 mg) om de week geadviseerd als onderhoudsbehandeling. Wanneer de adalimumab dalspiegel te laag (<5 µg/mg) is kunnen wekelijkse injecties worden overwogen (Ruemmele, 2014). In de IMAgINE 1 trial (Hyams, 2012) werden kinderen met matige tot ernstige ZvC na de remissie inductie gerandomiseerd naar een hoge (40 mg of 20 mg voor een gewicht van ≥40 kg or <40 kg; n=93) of lage subcutane onderhoudsdosering adalimumab (20 mg of 10 mg voor een gewicht van ≥40 kg or <40 kg; n=95). Dit onderzoek toonde aan dat een hoger aantal kinderen

na één jaar in remissie was in de groep met de hoge dosering (31/93 (33.3%) versus 22/95 (23.2%), p=0.100). In een subcohort van de IMAgINE 1 trial werd de veiligheid en effectiviteit van wekelijkse doseringen adalimumab veilig en effectief bevonden in kinderen die niet reageerden op een dosering om de week op basis van de PCDAI-score. Geen respons op therapie op basis van spiegels of antistoffen werd hier buiten beschouwing gelaten (Dubinsky, 2016).

Zowel voor infliximab als adalimumab geldt dat bij geheel of gedeeltelijke vermindering van het effect van de therapie spiegels en antilichamen tegen het medicijn bepaald kunnen worden ter ondersteuning van besluitvorming rondom het aanpassen of stoppen van de behandeling. De huidige internationale richtlijnen bevatten geen informatie over het bepalen van dalspiegels op vaste momenten in de behandeling. Er zijn geen studies verricht die onderzoeken of het bepalen van dalspiegels in de onderhoudsfase op vaste momenten effectiever is dan op indicatie. De TAXIT-studie onderzocht deze vraagstelling in 253 volwassen IBD-patiënten (vande Casteele, 2015). Zij concludeerden dat dosering gebaseerd op serumspiegels van infliximab niet beter was dan dosering op basis van de klinische gegevens wanneer gekeken werd naar klinische en biochemische remissie na 1 jaar. Echter, tijdens de aan deze studie voorafgaande optimalisatie fase werd indien nodig bij patiënten de dosis aangepast om een dalspiegel tussen de 3 en 7 µg/ml te bereiken. Dit resulteerde in een hoger percentage patiënten met ZvC in remissie na optimalisatie dan voorafgaand aan de optimalisatie (88% vs 65%, p=0.020). In een retrospectieve studie van Dupont-Lucas (2016) werd in een cohort van 248 kinderen met ZvC middels multivariate regressie analyse aangetoond dat kinderen die niet in klinische remissie komen bij de eerste inductietherapie (dus niet met anti-TNFα) een grotere kans hebben op het later niet reageren op infliximab (HR 3.74; 95% CI 1.80 tot 7.80) (Dupont-Lucas, 2016). De rol van doseren van anti-TNF op basis van spiegels en/of antistoffen bij kinderen met IBD wordt uitgebreid besproken in deelvraag 3 van de module over biologicals bij CU.

Biosimilars

Biosimilars zijn een vrijwel identieke versie van het referentieproduct (de geregistreerde originator), gemaakt door een andere farmaceut nadat het patent van de originator verlopen is. Bij het uitkomen van de ECCO/ESPGHAN richtlijn in 2014 waren er nog geen studies verricht naar biosimilars bij kinderen met IBD. In 2015 gaf de European Medicine Agency (EMA) goedkeuring voor het gebruik van infliximab biosimilars (CT-P13) bij kinderen met IBD op basis van het extrapolatieprincipe. Momenteel beschikbare biosimilars zijn Remsima® en Inflectra®. Deze middelen worden op dezelfde wijze in de dezelfde dosering toegediend als de originator (Remicade®).

Richmond (2018) verzamelden na goedkeuring van het gebruik van Remsima® prospectief gegevens van 40 kinderen in Engeland die startten met Remsima® (29 ZvC, 11 CU). Kinderen kregen routinematig hydrocortison (4 mg/kg) voorafgaand aan de infusie en 43% van de kinderen gebruikte oraal prednison op het moment van starten met Remsima®. Twaalf weken na start van de therapie werd een significante verbetering gevonden (allen p<0.01) in zowel klinische (wPCDAI) als biochemische parameters (bezinking, CRP, albumine en fecaal calprotectine). Twee kinderen ontwikkelden antilichamen waarvan één een acute infusie reactie ontwikkelde (1 per 190 infusies; 0.5%). Deze patiënt bleek zes jaar eerder al blootgesteld te zijn geweest aan Remicade® en had toen ook al een milde overgevoeligheidsreactie gehad. Op basis van de beschikbare data in kinderen kan geconcludeerd worden dat de biosimilar even effectief is als de originator en vergelijkbaar wat betreft veiligheid. De kostenbesparing bedroeg ongeveer 38% in vergelijking met het oorspronkelijke medicijn (Richmond, 2018).

In een prospectieve studie vervolgden Sieczkowska (2016) 39 patiënten die stopten met Remicade® onderhoudstherapie en startten met Remsima®, in 3 verschillende Poolse academische centra (n=32 ZvC, n=7 CU). Tussen de laatste dosis Remicade® en de eerste dosis Remsima® waren 22 patiënten met ZvC in remissie (69%), 10 hadden milde of matige ziekteactiviteit (31%) en 3 patiënten hadden pas 4 doses Remicade® gehad. Remissie werd gedefinieerd als een PCDAI <10 of <7.5 zonder het scoren van de punten voor lengte. Evaluatie van de therapie na 2 doses Remsima® toonde een lagere gemiddelde PCDAI ($p<0.05$). Na een gemiddelde follow-up duur van 8 maanden waren de patiënten die eerder in remissie waren nog steeds in remissie en waren 7 van de 10 patiënten met milde tot matige ziekte ook in remissie (totaal 28 van de 32 patiënten met ZvC). Het aantal adverse events kwam overeen met het aantal wat gerapporteerd wordt bij studies met Remicade® (Sieczkowska 2016).

Naast de CT-P13 biosimilars is in mei 2016 ook SB2 (Flixabi®) goedgekeurd als biosimilar bij kinderen met IBD. (https://www.ema.europa.eu/en) Aangezien ook het patent van adalimumab (Humira®) in juni 2017 is verlopen in Europa komen er naar verwachting binnenkort naast meerdere infliximab biosimilars ook adalimumab biosimilars op de markt.

Hoewel het aantal studies dat de effecten van een biosimilar bij kinderen met IBD onderzocht summier is en vergelijkende studies met de oorspronkelijke biological ontbreken, is het niet noodzakelijk de effectiviteit van het medicijn aan te tonen aangezien het in feite om hetzelfde middel gaat. Extrapolatie kan plaatsvinden op basis van de richtlijnen van de WHO aangezien de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen reeds zijn aangetoond in zowel in vitro als in vivo studies (Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products. Geneva: World Health Organization; 2009). Studies waarin het gebruik van biosimilars bij kinderen met IBD wordt onderzocht bevestigen dat dit middel vergelijkbaar is met de originele biological.

Veiligheid en bijwerkingen
Een bijwerking die kan optreden bij gebruik van anti-TNFα is het vormen van antilichamen tegen het medicijn. Naast een lage serumdalspiegel of het verliezen van respons, kan dit ook leiden tot een acute infusiereactie of vertraagde overgevoeligheidsreactie. De meest voorkomende symptomen van een acute infusiereactie zijn kortademigheid, plotseling roodheid van het gezicht en de hals, misselijkheid, hoofdpijn, hypoxemie en tachycardie. In een gepoolde analyse van 18 studies trad een acute infusiereactie op bij 168 van de 1100 patiënten (16%). Vertraagde overgevoeligheidsreacties presenteren zich met gewrichtspijn en –zwelling mogelijk in combinatie met koorts en/of uitslag (Ruemmele, 2014).

Biologicals zijn evenals corticosteroïden, thiopurines, methotrexaat en calcineurine inhibitoren geassocieerd met een verhoogd risico op infecties. Het risico op opportunistische infecties is verhoogd bij het gebruik van combinatietherapie en ondervoeding. De ECCO consensus richtlijn uit 2014 (Rahier, 2014) stelt dat in verband met het risico op opportunistische infecties bij gebruik van anti-TNFα het van belang is de patiënt te testen op latente tuberculose middels een X-thorax, Mantoux-test en/of Quantiferon-test (Rahier, 2014; Ruemmele, 2014). Tevens is het van belang de patiënt bij diagnose te testen op Hepatitis B middels bepaling van HBsAg, anti-HBAbs en anti-HBcAb en op Hepatitis C middels bepaling van anti-HCV. Indien er onduidelijkheid is over het wel of niet hebben doorgemaakt van de waterpokken moet het bloed onderzocht worden op het varicella zoster virus (VZV IgG). Het screenen op EBV en CMV-infectie moet eveneens overwogen worden voor het

starten van therapie met een immunomodulator en/of anti-TNFα (Rahier, 2014). De ECCO/ESPGHAN richtlijn beschrijft op basis van gepoolde analyse dat 3% (49/1483) van de kinderen behandeld met IFX ernstige infecties ontwikkelt (onder andere sepsis, meningitis, longontsteking, infecties met herpes zoster of varicella, EBV-geassocieerde hemofagocytaire lymfohistiocytose en opportunistische schimmelinfecties) (Ruemmele, 2014). Dulai (2014) beschrijft na een systematische literatuursearch dat het risico op een ernstige infectie bij kinderen met IBD die anti-TNFα therapie gebruiken significant lager is dan in kinderen die steroïden gebruiken (SIR 0.48; 95% CI: 0.40 tot 0.58). Ernstige infecties werden zo gedefinieerd als ze door de onderzoekers als zodanig werden geclassificeerd of wanneer zij resulteerden in opname in het ziekenhuis, het onderbreken van therapie of overlijden (Dulai, 2014).

Naast het verhoogde risico op infecties is er ook een potentieel risico op maligniteiten beschreven, waarbij met name lymfomen en colonkanker in de literatuur omschreven worden. Peneau (2013) vervolgden 698 kinderen met IBD en vonden een 3 keer verhoogd risico op het optreden van maligniteiten in vergelijking met de regionale populatie (SIR 3.0; 95% CI: 1.3 tot 5.9) (Peneau, 2013). In de wereldwijde lange termijn registry-studie (DEVELOP) werd onder andere het optreden van twee zeldzame bijwerkingen onderzocht; lymfomen en hemofagocytaire lymfohistiocytose (HLH) (Hyams, 2017). Hierbij werden in totaal 5766 kinderen met IBD prospectief gevolgd gedurende een mediane follow-up duur van 4.7 jaar. In het totale cohort ontwikkelden 5 kinderen HLH en 15 een lymfoom. Van de 15 kinderen met een maligniteit waren er 10 blootgesteld aan infliximab, waarvan 9 in combinatie met thiopurine. In de groep kinderen die HLH ontwikkelde was geen van allen blootgesteld aan een biological of methotrexaat, maar ze gebruikten wel allemaal thiopurine. De incidentie van lymfomen werd vergeleken tussen de groep met kinderen die blootgesteld waren aan infliximab (al dan niet in combinatie met andere therapie) met de groep die nooit aan een biological was blootgesteld. Zij vonden geen verhoogd risico op het optreden van maligniteit in de groep met infliximab in vergelijking met de kinderen die niet blootgesteld waren aan infliximab.

In verband met de zeldzaamheid van deze complicaties zijn onderzoeksresultaten in het kader van IBD- of aan IBD-behandeling gerelateerde maligniteiten beperkt. Op basis van de beschikbare literatuur is er geen reden om aan te nemen dat behandeling met anti-TNFα een verhoogd risico op het ontwikkelen van een maligniteit geeft.

Verschillende studies vergeleken het optreden van het aantal adverse events bij top-down-therapie in vergelijking met step-up-therapie (Kim Lee, 2010; Lee, 2012; Lee, 2015; Lee, 2015). Geen van deze studies vond statistisch significante verschillen in het optreden van adverse events.

Samengevat zijn er verschillende specifieke risico's verbonden aan het behandelen met anti-TNFα. Daar er met veel verschillende aspecten rekening moet worden gehouden voorafgaand aan het starten van anti-TNFα en het monitoren van de veiligheid en effectiviteit van anti-TNFα complex is, adviseert de werkgroep anti-TNFα therapie alleen aan kinderen (<18 jaar) toe te dienen in een centrum dat expertise heeft voor IBD op de kinderleeftijd. Voorwaarde is een setting waar ervaring is met het intraveneus of subcutaan toedienen van anti-TNFα bij kinderen, het behandelen van eventuele infusiereacties bij kinderen, het monitoren van het effect en de late bijwerkingen en waar de kinderen die met anti-TNFα worden behandeld in een database worden geregistreerd zodat er lange termijn follow-up kan plaatsvinden. Het spreekt vanzelf dat dit een centrum betreft waar kinderartsen MDL werkzaam zijn die ervaring hebben met IBD op de kinderleeftijd.

Deelvraag 2: Wat is het beleid ten opzichte van monotherapie versus combinatietherapie bij kinderen met de ziekte van Crohn?

In een gerandomiseerde en placebogecontroleerde studie (SONIC-trial) werd de effectiviteit van combinatietherapie met infliximab en azathioprine bij volwassen IBD-patiënten onderzocht ten opzichte van behandeling met elk van de twee afzonderlijke middelen voor het induceren en behouden van klinische remissie bij de ZvC (Colombel, 2010). De grootste effectiviteit werd gezien bij patiënten behandeld met combinatietherapie. Er werden geen relevante verschillen gevonden in het aantal bijwerkingen, met inbegrip van ernstige infecties, tussen de verschillende behandelgroepen in het eerste jaar (Colombel, 2010; Siegel, 2012). In de in 2014 gepubliceerde consensus richtlijn door ECCO/ESPGHAN over de behandeling van de ziekte van Crohn (ZvC) bij kinderen (Ruemmele, 2014) wordt aangegeven dat er onvoldoende bewijs is in kinderen om iets te kunnen zeggen over het voordeel van mono- danwel combinatie therapie bij kinderen met ZvC, echter stellen zij wel dat combinatietherapie gedurende de eerste 6 maanden geassocieerd lijkt te zijn met een lagere kans op het ontwikkelen van antilichamen en verlies van respons en daarom afgewogen moet worden tegen het verhoogde risico op lymfomen bij het gebruik van thiopurines (Ruemmele, 2014).

Effectiviteit

Vijf retrospectieve cohortstudies (totaal n=512) tonen geen verschil wat betreft het percentage patiënten wat in remissie komt of niet meer op de therapie reageert wanneer mono- en combinatietherapie vergeleken worden (Cozijnsen, 2015). In een andere retrospectieve studie vonden Russell (2011) bij 72 kinderen met IBD (70 met ZvC) die behandeld werden met adalimumab een hoger percentage kinderen in remissie als ze tevens behandeld werden met een immunomodulator (74% versus 37%; p=0.003) (Russell, 2011).

Church (2014) onderzocht in een retrospectieve studie de lange termijn effecten van infliximab in 195 kinderen met ZvC en vond dat gelijktijdig gebruik van een immunomodulator gedurende 30 weken of langer een vermindering gaf in het verliezen van effect van de infliximab therapie (HR 0.25; 95% CI 0.08 tot 0.76; p=0.014) (Church, 2014).

Een eerder beschreven prospectieve studie van Nobile (2014) onderzocht de effectiviteit van biologicals bij 29 kinderen met infliximab en vond een neiging tot het vaker bereiken van mucosaal herstel (mucosal healing) bij kinderen die gelijktijdig azathioprine gebruikten (p=0.058) (Nobile, 2014).

In een prospectieve studie van een groep van 29 kinderen ondervond 84% van de kinderen één jaar na starten met infliximab klinisch effect (36% complete remissie, 48% verbetering van symptomen), verbeterden de endoscopische scores in 44.4% en trad in 22.2% herstel van de mucosa op (Nobile, 2014). In deze studie werd eveneens het effect beoordeeld van adalimumab bij 12 kinderen met ZvC, waarvan het merendeel eerder was blootgesteld aan infliximab. Eén jaar na de eerste adalimumab injectie was er bij 50% sprake van endoscopische verbetering (gedefinieerd als een significante reductie in aanwezige laesies, maar niet volledig verdwijnen van laesies) en bij 25% mucosaal herstel.

Bijwerkingen en complicaties

Het gebruik van meerdere immunosuppressiva lijkt het risico op ernstige infecties te verhogen, met name wanneer gelijktijdig corticosteroïden gebruikt worden (Day, 2017). Toruner (2008) toonde in een studie met volwassen IBD-patiënten aan dat het individueel gebruik van anti-TNFα, thiopurine of een corticosteroïd

verhoogd risico gaf (OR 2.9; 95% CI 1.5 tot 5.3) maar wanneer 2 of 3 van deze medicijnen in combinatie werden gebruikt werd dit risico 5 keer zo hoog (OR 14.5; 95% CI 4.9 tot 43). Studies over het infectierisico van combinatietherapie bij kinderen zijn echter schaars (Toruner, 2008).

Ook het risico op maligniteiten zou mogelijk verhoogd zijn bij het gebruik van combinatietherapie. Studies in volwassenen laten echter zien dat de incidentie van lymfomen variëren tussen 2.1 en 19.1 per 10.000 patiënten wat suggereert dat het absolute risico op het ontwikkelen van lymfomen laag is. (Day, 2017) De eerder omschreven studie van Hyams (2017) beschrijft IFX alleen niet geassocieerd is met een verhoogd risico op maligniteit, maar omschrijft wel een significant verhoogd risico voor patiënten die een biological en een thiopurine hadden gebruikt (Hyams 2017).

Deelvraag 3: Wat is de rol van monitoring bij kinderen met de ziekte van Crohn?
Zie de module Biologicals bij colitis ulcerosa.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease.Gastroenterology. 2015;148(7):1320-9.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.031. Epub 2015 Feb 24. PubMed PMID: 25724455.
Church PC, Guan J, Walters TD, et al. Infliximab maintains durable respons and facilitates catch-up growth in luminal pediatric Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(7):1177-86. doi: 10.1097/MIB.0000000000000083. PubMed PMID: 24865777.
Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010;362(15):1383-95. PMID: 20393175.
Cozijnsen M, Duif V, Kokke F, et al. Adalimumab therapy in children with Crohn disease previously treated with infliximab. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(2):205-10. doi: 10.1097/MPG.0000000000000589. PubMed PMID: 25286063.
Cozijnsen MA, Escher JC, Griffiths A, et al. Benefits and risks of combining anti-tumor necrosis factor with immunomodulator therapy in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(4):951-61. doi: 10.1097/MIB.0000000000000245. Review. PubMed PMID: 25723615.
Day AS, Gulati AS, Patel N, et al. The Role of Combination Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Report from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(2):361-368. doi: 10.1097/MPG.0000000000001850. PubMed PMID: 29210919.
Diamanti A, Basso MS, Gambarara M, et al. Positive impact of blocking tumor necrosis factor alpha on the nutritional status in pediatric Crohn's disease patients. Int J Colorectal Dis. 2009;24(1):19-25. doi: 10.1007/s00384-008-0578-x. Epub 2008 Sep 17. PubMed PMID: 18797887.
Dubinsky MC, Rosh J, Faubion WA Jr, et al. Efficacy and Safety of Escalation of Adalimumab Therapy to Weekly Dosing in Pediatric Patients with Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(4):886-93. doi: 10.1097/MIB.0000000000000715. PubMed PMID: 26950307; PubMed Central PMCID: PMC4794130.
Dulai PS, Singh S, Jiang X, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. Am J Gastroenterol. 2016;111(8):1147-55. doi: 10.1038/ajg.2016.236.

Epub 2016 Jun 14. PubMed PMID: 27296941.
Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, et al. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(9):1443-51; quiz e88-9. doi: 10.1016/j.cgh.2014.01.021. Epub 2014 Jan 22. Review. PubMed PMID: 24462626.
Dupont-Lucas C, Sternszus R, Ezri J, et al. Identifying Patients at High Risk of Loss of Respons to Infliximab Maintenance Therapy in Paediatric Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2016;10(7):795-804. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw038. Epub 2016 Jan 28. PubMed PMID: 26822611.
Grossi V, Lerer T, Griffiths A, et al. Concomitant Use of Immunomodulators Affects the Durability of Infliximab Therapy in Children With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(10):1748-56. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.010. Epub 2015 Apr 21. PubMed PMID: 25911120.
Grover Z, Biron R, Carman N, et al. Predictors of respons to Infliximab in children with luminal Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014;8(8):739-46. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.017. Epub 2014 Jan 18. PubMed PMID: 24445015.
Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. Gastroenterology. 2007;132(3):863-73; quiz 1165-6. Epub 2006 Dec 3. PubMed PMID: 17324398.
Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, et al. Infliximab Is Not Associated With Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017;152(8):1901-1914.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.004. Epub 2017 Feb 11. PubMed PMID: 28193515.
Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. Gastroenterology. 2012;143(2):365-74.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.046. Epub 2012 May 2. PubMed PMID: 22562021.
Kang B, Choi SY, Kim HS, et al. Mucosal Healing in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Luminal Crohn's Disease Under Combined Immunosuppression: Escalation versus Early Treatment. J Crohns Colitis. 2016;10(11):1279-1286. Epub 2016 Apr 19. PubMed PMID: 27095752.
Kansen HM, van Rheenen PF, Houwen RHJ, et al. Kids with Crohn's, Colitis (KiCC) Working Group for Collaborative Paediatric IBD Research in the Netherlands. Less Anti-infliximab Antibody Formation in Paediatric Crohn Patients on Concomitant Immunomodulators. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(4):425-429. doi: 10.1097/MPG.0000000000001551. PubMed PMID: 28945207.
Kelsen JR, Grossman AB, Pauly-Hubbard H, et al. Infliximab therapy in pediatric patients 7 years of age and younger. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59(6):758-62. doi: 10.1097/MPG.0000000000000533. PubMed PMID: 25419596.
Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, et al. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Adalimumab and infliximab are equally effective forvCrohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor-a agents. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(7):826-31. doi: 10.1016/j.cgh.2013.01.012. Epub 2013 Jan 29. PubMed PMID: 23376000.
Kierkus J, Iwanczak B, Wegner A, et al. Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(5):580-5. doi: 10.1097/MPG.0000000000000684. PubMed PMID: 25564804.
Kim MJ, Lee JS, Lee JH, et al. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies. Acta Paediatr. 2011;100(3):451-5. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01938.x. PubMed PMID: 20626362.
Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. Lancet. 2017;389(10080):1710-1718. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30317-3. Epub 2017 Mar 2. PubMed PMID: 28259484; PubMed Central PMCID: PMC5719489.
Ledder O, Assa A, Levine A, et al. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. J Crohns Colitis. 2017;11(10):1230-1237. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx082. PubMed PMID: 28605483.
Lee D, Baldassano RN, Otley AR, et al. Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(8):1786-93. doi: 10.1097/MIB.0000000000000426. PubMed PMID: 25970545.
Lee JS, Lee JH, Lee JH, et al. Efficacy of early treatment with infliximab in pediatric Crohn's disease. World J Gastroenterol. 2010;16(14):1776-81. PubMed PMID: 20380012; PubMed Central PMCID: PMC2852828.

Lee YM, Kang B, Lee Y, et al. Infliximab "Top-Down" Strategy is Superior to "Step-Up" in Maintaining Long-Term Remission in the Treatment of Pediatric Crohn Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(6):737-43. doi: 10.1097/MPG.0000000000000711. PubMed PMID: 25564801.
Lee YS, Baek SH, Kim MJ, et al. Efficacy of Early Infliximab Treatment for Pediatric Crohn's Disease: A Three-year Follow-up. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2012;15(4):243-9. doi: 10.5223/pghn.2012.15.4.243. Epub 2012 Dec 31. PubMed PMID: 24010094; PubMed Central PMCID: PMC3746055.
Nobile S, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Mucosal healing in pediatric Crohn's disease after anti-TNF therapy: a long-term experience at a single center. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(4):458-65. doi: 10.1097/MEG.0000000000000045. PubMed PMID: 24445727.
Nuti F, Civitelli F, Bloise S, et al. Prospective Evaluation of the Achievement of Mucosal Healing with Anti-TNF-a Therapy in a Paediatric Crohn's Disease Cohort. J Crohns Colitis. 2016;10(1):5-12. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv126. Epub 2015 Jul 17. PubMed PMID: 26188350.
Peneau A, Savoye G, Turck D, et al. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2013;108(10):1647-53. doi: 10.1038/ajg.2013.242. Epub 2013 Aug 13. PubMed PMID: 23939626.
Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2014;8(6):443-68. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013. Epub 2014 Mar 6. PubMed PMID: 24613021.
Richmond L, Curtis L, Garrick V, et al. Biosimilar infliximab use in paediatric IBD. Arch Dis Child. 2018;103(1):89-91. doi: 10.1136/archdischild-2017-313404. Epub 2017 Oct 7. PubMed PMID: 28988215; PubMed Central PMCID: PMC5754881.
Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard JP, et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(3):388-94. doi: 10.1002/ibd.20788. PubMed PMID: 19023899.
Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014;8(10):1179-207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005. Epub 2014 Jun 6. PubMed PMID: 24909831.
Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, et al. A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(8):946-53. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04603.x. Epub 2011 Feb 22. PubMed PMID: 21342211.
Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut. 2007;56(9):1232-9. Epub 2007 Feb 13. PubMed PMID: 17299059; PubMed Central PMCID: PMC2701613.
Sieczkowska J, Jarzebicka D, Banaszkiewicz A, et al. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. J Crohns Colitis. 2016;10(2):127-32. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv233. Epub 2015 Dec 30. PubMed PMID: 26721942.
Siegel CA, Finlayson SR, Sands BE, et al. Adverse events do not outweigh benefits of combination therapy for Crohn's disease in a decision analytic model. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(1):46-51. doi: 10.1016/j.cgh.2011.09.017. Epub 2011 Oct 1. PubMed PMID: 21963958; PubMed Central PMCID: PMC3495170.
Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(9):2121-6. doi: 10.1097/MIB.0000000000000865. PubMed PMID: 27542130.
Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med. 1997;337(15):1029-35. PubMed PMID: 9321530.
Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2008;134(4):929-36. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.012. Epub 2008 Jan 11. PubMed PMID: 18294633.
Vahabnezhad E, Rabizadeh S, Dubinsky MC. A 10-year, single tertiary care center experience on the durability of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(4):606-13. doi: 10.1097/MIB.0000000000000003. PubMed PMID: 24552827; PubMed Central PMCID: PMC5330671.

Walters TD, Kim MO, Denson LA, et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor-a versus an immunomodulator in children with Crohn's disease. Gastroenterology. 2014;146(2):383-91. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.027. Epub 2013 Oct 23. PubMed PMID: 24162032.

Onderhoudsbehandeling bij actieve ziekte van Crohn bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke onderhoudsbehandeling heeft de voorkeur bij kinderen met de ziekte van Crohn?

Aanbeveling

Indien remissie bij ZvC tot stand is gekomen door prednison of uitgebreide chirurgie, is er geen plaats voor onderhoudsbehandeling met aminosalicylaten.

Na een ileocecaalresectie is het te overwegen ter preventie van een exacerbatie antibiotica aminosalicylaten voor te schrijven.

Thiopurines (azathioprine of 6-mercaptopurine) dienen bij kinderen reeds tijdens remissie-inductie van de actieve ZvC te worden gestart in verband met het prednisonsparend effect en het voorkomen van exacerbaties.

Indien thiopurines geen effect hebben of bijwerkingen, kan methotrexaat als alternatieve onderhoudstherapie worden overwogen bij kinderen met de ZvC.

Inleiding

De ziekte van Crohn (ZvC) is een chronische ziekte met exacerbaties en rustige periodes. Met onderhoudsbehandeling wordt geprobeerd de kinderen met de ZvC zo goed mogelijk in remissie te houden, complicaties van de ziekte te beperken en vooral een goede groei en ontwikkeling te waarborgen. In de twee *behandeldiagrammen ZvC bij kinderen Fig 1 en Fig 2*) wordt de volgorde van de verschillende behandelmogelijkheden aangeduid. De behandeldiagrammen zijn gebaseerd op de uitgangsvragen in de 2008 richtlijn die gaan over voedingstherapie en prednison (uitgangsvraag 30-32 en uitgangsvraag 17), gecombineerd met de evidence vanuit de 2018 update (uitgangsvraag 20) en de meest recente Europese ECCO-ESPGHAN richtlijn (Ruemmele, 2014), aangevuld met expert opinion van de werkgroep. Bij de wetenschappelijke onderbouwing wordt nader ingegaan op de beschikbare literatuur over de te gebruiken medicamenten. Voor het werkingsmechanisme, de bijwerkingen en het monitoren van de therapie wordt verwezen naar *bijlage 1 van de 2008 IBD-richtlijn*. Wanneer remissie is geïnduceerd met voedingstherapie is veelal reeds gestart met azathioprine (zie *uitgangsvraag 30 van de 2008 IBD-richtlijn*). Als azathioprine tijdens de remissie-inductie is gestart zal dit gecontinueerd worden als onderhoudsbehandeling.

Bij azathioprine-intolerantie of onvoldoende werkzaamheid is methotrexaat een goed alternatief. Indien noch met azathioprine, noch met methotrexaat steroïdvrije remissie kan worden bereikt, is er een indicatie voor behandeling met infliximab. Infliximab onderhoudsbehandeling wordt dan gecombineerd met een van de immuunmodulatoren (azathioprine of methotrexaat). Als ondanks infliximab geen blijvende remissie bestaat, dient chirurgie te worden overwogen of overleg plaats te vinden met een IBD-centrum waar mogelijk een klinische studie loopt met een van de nieuwe behandelingsmogelijkheden.
Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden *"Crohns disease", "inflammatory bowel disease", "mesalazine", "mesalamine", "5-ASA", "sulphasalazine", prednison, prednisolon, methotrexate, infliximab, azathioprine, "pediatric"*, in de leeftijdsgroepen (*limit to*) *child 0-18 years*,

gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar. De gevonden literatuur werd nogmaals handmatig geselecteerd op ziektebeeld, therapie en leeftijd. Jaargangen 2004 tot en met 2006 van het tijdschrift JPGN en IBD werden doorzocht op relevante artikelen.

Conclusies

Niveau 4	Er is bij kinderen met de ZvC wegens het ontbreken van studies niet aangetoond of onderhoudsbehandeling met aminosalicylaten effectief is.

Niveau 1	Het is aangetoond dat 5-aminosalicylzuurpreparaten (5-ASA) niet effectiever zijn dan een placebo met betrekking tot het in remissie houden van volwassen patiënten met de ZvC, onaf hankelijk van lokalisatie, als remissie is geïnduceerd met steroïden (medicamenteus geïnduceerde remissie) of door middel van chirurgie. Wel lijkt onderhoudsbehandeling met 5-ASA enig effect te hebben bij patiënten met de ZvC na ileocecaalresectie. *A1 Akobeng 2005, Lochs 2000*

Niveau 2	Het lijkt aannemelijk dat thiopurines (azathioprine en 6-mercaptopurine) als onderhoudsmedicatie bij kinderen met de ZvC prednisonsparend werken en vermindering geven van het aantal exacerbaties. *A2 Markowitz 2000; C Kirschner 1998*

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat methotrexaat als onderhoudstherapie (eenmaal per week subcutaan toegediend) effectief is bij kinderen met de ZvC in het voorkomen van exacerbaties. *C Mack 1998, Uhlen 2006*

Samenvatting literatuur

Aminosalicylaten (5-ASA: mesalazine of sulfasalazine)

Barden (1989) liet zien dat ook na zes maanden er nog klinisch effect was van de ingestelde therapie met mesalazine. Helaas ontbreken cijfers over het voorkomen van exacerbaties en was deze studie opgezet om bijwerkingen te signaleren in vergelijking met eerder gebruikte sulfasalazine bij de ZvC. Deze studie liet zien dat indien er een overgevoeligheid was tijdens het gebruik van sulfasalazine, in de meeste gevallen mesalazine goed werd verdragen.
Wegens het gebrek aan goede studies naar het effect van aminosalicylaten als onderhoudstherapie bij kinderen moet de bewijslast worden gezocht bij de therapie van volwassenen: 5-aminosalicylzuurpreparaten zijn niet effectiever dan een placebo met betrekking tot het in remissie houden van volwassen patiënten met de ZvC (Akobeng 2005). Ook na een chirurgische geïnduceerde remissie was mesalazine niet effectiever dan een placebo in het voorkomen van een opvlamming. Als een patiënt een ileocecaalresectie had ondergaan, bleek na subgroepanalyse mesalazine (21,8% recidief) wel effectiever dan een placebo (39,7% recidief, p=0,002) (Lochs 2000).

Prednison
Vanwege de bijwerkingen en gebleken ineffectiviteit bij volwassenen is onderhoudsbehandeling met prednison bij kinderen met de ZvC af te raden.

Thiopurines (azathioprine en 6-mercaptopurine, 6-MP)
Het belangrijkste onderzoek dat is verricht naar het effect van thiopurines bij kinderen met de ZvC is af komstig van Markowitz (2000). Hij verrichte een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek bij 55 kinderen kinderen met de ZvC bij wie de diagnose minder dan acht weken tevoren was gesteld. De kinderen kregen een behandeling met prednison 40 mg per dag en daarnaast 6-MP 1,5 mg/kg/dag of een placebo. Het recidiefpercentage dat binnen 18 maanden was opgetreden was lager (9%) in de groep met 6-MP dan in de placebogroep (47%). Hiernaast waren alle kinderen in de 6-MP groep prednisonvrij na de studieperiode versus de helft van de placebogroep. Fuentes (2003) onderzocht in een groep van 30 kinderen met de ZvC de groei voor en na de start met azathioprine (3 mg/kg/dag).
Er was een verbetering te zien in de groei na initiatie van azathioprine (p=0,08). Voor opmerkingen over *therapeutic drug monitoring*: zie *uitgangsvraag 18 van de 2008 IBD-richtlijn*; over langetermijneffecten, gecombineerde behandeling met infliximab en het moment van staken van azathioprine: zie *uitgangsvraag 19 van de 2008 IBD-richtlijn.*

Methotrexaat
In de enige open label prospectieve studie bij kinderen (Mack 1998) werd gekeken naar het effect van langdurig gebruik van methotrexaat (MTX) 15 mg subcutaan (eenmaal per week) bij 14 jongens met de ZvC die met prednison werden behandeld. De prednisondosering verminderde in 12 maanden van gemiddeld van 23 mg/dag naar 2,5 mg/dag. De PCDAI daalde van 33 (12) naar 10 ($p < 0,05$).
In een recente retrospectieve multicenterstudie (Uhlen 2006) werd het effect van MTX bij 61 kinderen met actieve ZvC onderzocht. MTX-behandeling was 3,1 ± 2,2 jaar na diagnose gestart vanwege onvoldoende respons of opvlamming tijdens azathioprine (n=42) of vanwege azathioprine-intolerantie of toxiciteit (n=19). Bij 80% was er klinische respons of complete remissie, waarbij 29,5% een recidief kreeg na 13 ± 10 maanden behandeling. Complete remissie bestond bij 39%, 49%, en 45% na drie, zes en 12 maanden. Bijwerkingen werden gezien bij 14 patiënten (24%), waarbij het bij 10% nodig was MTX te staken (leverenzymverhoging n=2; varicellazostervirusinfectie n=1; misselijkheid n=3).

Antibiotica
Er zijn bij kinderen noch bij volwassen patiënten met IBD studies die het gebruik van antibiotica als onderhoudsbehandeling ondersteunen. Een uitzondering is het effect van metronidazol bij volwassen patiënten met de ZvC na een ileocecaalresectie (Rutgeerts 1995).

Zoeken en selecteren

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden:
“Crohns disease”, “inflammatory bowel disease”, “mesalazine”, “mesalamine”, “5-ASA”, “sulphasalazine”, prednison, prednisolon, methotrexate, infliximab, azathioprine, “pediatric”, in de leef tijdsgroepen (limit to) child 0-18 years, gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar. De gevonden literatuur werd nogmaals handmatig geselecteerd op ziektebeeld, therapie en leeftijd. Jaargangen 2004 tot en met 2006 van het tijdschrift JPGN en

IBD werden doorzocht op relevante artikelen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in CrohnsDisease. Cochrane Database Syst Rev 2005, Issue 1. Art. No.: CD003715.
Barden L, Lipson A, Pert P, Walker-Smith JA. Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 1989;6:597-603.
Cottone M, Camma C. Mesalamine and opvlamming prevention in Crohns disease. Gastroenterology 2000;119:597.
Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, et al. Prophylaxis of postoperative opvlamming in Crohns disease with mesalamine: European Cooperative Crohns Disease Study VI. Gastroenterology 2000;118:264-73.
Mack DR. Methotrexate in patients with CD after 6-MP. J Pediatr 1998;132:830-5.
Markowitz J, Rosa J, Grancher K, Aiges H, Daum F. Long term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohns disease. Gastroenterology 1990;99:1347-51.
Markowitz J. Randomized, multicenter, placebo-controlled trial in newly diagnosed CD. Gastroenterology 2000;119 895-902.
Remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD000544.
Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et a. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014 Oct;8(10):1179-207.
Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohns recurrence after ileal resection. Gastroenterology 1995;108(6):1617-21.
Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohns disease: current management. Gut 2006;55 (Suppl 1):i16-35.
Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cezard JP, et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohns disease: a French multicenter study. Inflamm Bowel Dis 2006;12(11):1053-7.

Medicamenteuze therapie voor colitis ulcerosa bij IBD bij kinderen en adolescenten

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'
In deze module worden de volgende uitgangsvragen behandeld, elk in een aparte submodule:

- Uitgangsvraag 22 Medicamenteuze therapie als remissie-inductie bij colitis ulcerosa
- Uitgangsvraag 23 Mesalazine en sulfasalazine bij acute colitis ulcerosa
- Uitgangsvraag 24 Prednison
- Uitgangsvraag 25 Ciclosporine
- Uitgangsvraag 26 Biologicals bij colitis ulcerosa

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Medicamenteuze behandeling bij colitis ulcerosa bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke medicamenteuze behandeling heeft de voorkeur als remissie-inductie bij kinderen met colitis ulcerosa?

Aanbeveling

De medicamenteuze behandeling van CU:

- De eerste behandeling van CU bestaat uit orale en rectale aminosalicylaten (zie *uitgangsvraag 23 van de 2008 IBD-richtlijn*).
- Bij onvoldoende effect van aminosalicylaten wordt gestart met prednison oraal.
- Bij onvoldoende effect van prednison oraal wordt, naast intraveneuze voeding, prednison intraveneus gestart.

Inleiding

De medicamenteuze behandeling van colitis ulcerosa (CU) bij kinderen is niet verschillend van de behandeling bij volwassenen. De lokalisatie van de ziekte verschilt echter wel tussen kinderen en volwassenen: bij kinderen is in de meeste gevallen sprake van uitgebreide ziekte in het gehele colon (pancolitis) (Heyman 2005), terwijl de meerderheid van volwassenen met CU alleen distale ziekte heeft (proctitis). Hierdoor is de wijze van medicamenteuze behandeling bij kinderen veelal systemisch (oraal of intraveneus) en bij volwassen vaker lokaal (rectaal).

Conclusies

Bij deze module zijn geen conclusies geformuleerd.

Samenvatting literatuur

De wetenschappelijke onderbouwing voor medicamenteuze behandeling staat beschreven bij de verschillende uitgangsvragen over aminosalicylaten (*uitgangsvraag 23 van de 2008 IBD-richtlijn*), prednison afhankelijkheid (*uitgangsvraag 24 van de 2008 IBD-richtlijn*), azathioprine (*uitgangsvragen 25 en 28 van de 2008 IBD-richtlijn*), infliximab en ciclosporine (*uitgangsvraag 26 van de 2008 IBD-richtlijn)*.
Bij kinderen met CU is slechts één prospectieve gerandomiseerde studie gedaan, waarbij het effect van olsalazine versus sulfasalazine werd onderzocht. (Ferry 1993) De literatuur over de behandeling van CU bij kinderen bestaat voornamelijk uit reviews gebaseerd op resultaten van studies bij volwassenen, aangevuld met retrospectieve data van kleinere aantallen kinderen. Op basis van deze ervaring en de studies bij volwassenen wordt aangenomen dat de aminosalicylaten (5-ASA en sulfasalazine) werkzaam zijn als eerste behandeling.
Het Behandeldiagram CU bij kinderen is gebaseerd op de uitgangsvragen in de 2008 richtlijn die gaan over mesalazine en prednison (uitgangsvraag 23 en 24), gecombineerd met de evidence vanuit de 2018 update (uitgangsvraag 26) en de meest recente Europese ECCO-ESPGHAN richtlijn (Turner 2018), aangevuld met expert opinion van de werkgroep.

Bij alle medicamenteuze behandelingen is het van belang te onderkennen dat de ziekte CU (in tegenstelling tot de ZvC) te genezen is door colectomie. Juist bij kinderen met een chronisch persisterende ziekteactiviteit, die weliswaar weinig klachten hebben en 'alleen'onvoldoende groei, somberheid en/of chronische anemie, dient te worden overwogen of chirurgie niet verstandiger is dan blijvend behandelen met immuunmodulerende onderhoudsmedicatie.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Barabino A, Tegaldo L, et al. Severe attack of ulcerative colitis in children: Retrospective clinical survey. Digest Liver Dis 2002;34(1):44-9.
Escher JC, Taminiau JAJM, et al. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: Best available evidence. Inflamm Bowel Dis 2003;9(1):34-58.
Gold DM, Levine JJ, et al. Prolonged medical therapy for severe pediatric ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1995;90(5):732-5.
Gremse DA, Crissinger KD. Ulcerative colitis in children: medical management. Paediatr Drugs 2002;4(12):807-15.
Heyman MB, Kirschner BS, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. J Pediatr 2005;146(1):35-40.
Hyams J, Davis P, et al. Clinical outcome of ulcerative proctitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;25(2):149-52.
Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: Clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. Gastroenterology 2004;126(6):1550-60.
Tomomasa T, Kobayashi A, et al. Working Group of the Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guidelines for treatment of ulcerative colitis in children. Pediatr Int 2004;6(4):494-6.
Turner D, Ruemmele FM, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care- an Evidence-Based Guideline from ECCO and ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 May 30. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29851766.

Behandeling met aminosalicylaten bij colitis ulcerosa bij kinderen

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de aminosalicylaten (mesalazine en sulfasalazine) in de behandeling van kinderen met acute colitis ulcerosa?

Aanbeveling

Orale aminosalicylaten (sulfasalazine en mesalazine), in combinatie met rectale aminosalicylaten zijn de primaire therapie bij milde tot matig ernstige CU bij kinderen.

Voor mesalazine oraal wordt als dosering geadviseerd 50-75 mg/kg/dag. De maximale totale dosis (oraal, gecombineerd met rectaal) mesalazine is 4 gram per dag. Voor sulfasalazine (alleen oraal beschikbaar) wordt als dosis 100 mg/kg/dag geadviseerd met een maximale dosering van 6 gram per dag.

Bij sulfasalazine dient foliumzuur te worden voorgeschreven (in een dosering van 5 mg per week).

Als sulfasalazine bijwerkingen geeft, dient te worden overgegaan op mesalazine.

Inleiding

Sulfasalazine is het langst gebruikte medicijn bij CU en is werkzaam in het colon doordat bacteriën de di-azo-verbinding tussen het sulfa- en het 5-aminosalicylzuurgedeelte verbreken. Sinds de komst van de verschillende mesalazinepreparaten, die pH- of tijdsafhankelijk de werkzame stof afgeven, is sulfasalazine (dat vaker bijwerkingen geeft) minder populair geworden. De aminosalicylaten worden over het algemeen bij kinderen (en volwassenen) met CU als eerste behandeling ingezet. Na het bereiken van klinische remissie kan met mesalazine of sulfasalazine worden doorgegaan als onderhoudsbehandeling. Afhankelijk van de lokalisatie van de ziekte (pancolitis, linkszijdige colitis of proctitis) kan tot orale en/of lokale (als klysma of zetpil) behandeling met aminosalicylaten worden besloten.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat mesalazine en sulfasalazine bij milde tot matig ernstige CU effectief zijn in het bereiken van klinische remissie. *B Ferry 1993* *C Barden 1989, Tolia 1989, Tolia 1992, Christensen 1993, Garau 1994, d'Agata 1996* *D Escher 2003*

Samenvatting literatuur

Er zijn geen gerandomiseerde placebogecontroleerde dubbelblinde studies met orale of rectale aminosalicylaten (mesalazine en sulfasalazine) bij kinderen met actieve CU. In slechts één studie (Ferry 1993) wordt de werkzaamheid van aminosalicylaten (in dit geval olsalazine versus sulfasalazine) prospectief bestudeerd.

Sulfasalazine (in een dosis van 60 mg/kg/dag) blijkt effectief: 79% van de kinderen heeft na twee maanden behandeling minder klachten, waarbij acht van de 28 kinderen symptoomvrij zijn. Het effect van olsalazine was minder groot (bij 50% klinische verbetering), maar dit zou mogelijk het gevolg zijn van een te lage dosering (30 mg/kg/dag). Studies naar rectale toediening van aminosalicylaten zijn niet gedaan.
Milde bijwerkingen, zoals hoofdpijn of gastro-intestinale bezwaren, worden gerapporteerd, vaker bij sulfasalazine dan bij mesalazine (*zie bijlage 1*).

Zoeken en selecteren

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden “ulcerative colitis”, “inflammatory bowel disease”, “mesalazine”, “mesalamine”, “5-ASA”, “sulpha-salazine”, “pediatric”, in de leeftijdsgroepen (limit to) child 0-18 years, gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar. De gevonden literatuur werd nogmaals handmatig geselecteerd op ziektebeeld, therapie en leeftijd. Jaargangen 2004 en 2005 van het tijdschrift JPGN en IBD werden doorzocht op relevante artikelen. Aanvulling vond plaats met relevante literatuur (vaak meer dan 10 jaar oud), in bezit van de werkgroepleden.

Overwegingen

Zonder wetenschappelijke onderbouwing wordt als dosering voor sulfasalazine 75-100 mg/kg/dag (in drie tot vier doses per dag) en voor mesalazine 50-75 mg/kg/dag (in twee tot drie doses per dag) geadviseerd. Bij kleine kinderen is voor een juiste dosering sulfa-salazine als suspensie te geven. Sinds kort is mesalazine als granulaat (Pentasa®, sachets en Salofalk®, granustix) beschikbaar. Voor kinderen die moeite hebben met het slikken van tabletten, kan dit een oplossing zijn.

Hoewel uit studies bij volwassen patiënten met CU blijkt dat een hoge dosis mesalazine (tot 6 gram/dag) effectiever is dan een lage dosis, zijn bij kinderen met CU hiernaar geen studies gedaan. Een farmacokinetische studie geeft aan dat een hoge dosis mesalazine van 60 mg/kg/dag (na extrapolatie van gegevens over serumspiegels na een éénmalige hoge dosis van 20 mg/kg) waarschijnlijk veilig is (Wiersma 2004).

Bij volwassen patiënten met CU is behandeling met mesalazineklysma’s effectiever dan met steroïdklysma’s (Cohen 2000); tevens is het combineren van orale en rectale toediening van mesalazine superieur ten opzichte van alleen orale therapie (Marteau 2005). Bij minder dan 6% van patiënten blijkt overgevoeligheid voor sulfasalazine (huiduitslag, maag-darmbezwaren) en wordt behandeling met mesalazine wel verdragen. Overgevoeligheid voor mesalazine komt echter ook voor. Bij behandeling met sulfasalazine wordt tegelijk foliumzuur geadviseerd om foliumzuurdeficiëntie te voorkomen (*zie bijlage 1*). Benodigde controles in verband met het monitoren van eventuele bijwerkingen worden in *bijlage 1* genoemd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Barden L, Lipson A, Pert P, Walker-Smith JA. Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 1989;3:597-603.
Christensen LA, Fallingborg J, Jacobsen BA, Alildgaard K, Rasmussen HH, Rasmussen SN, et al. Bioavailability of 5-aminosalicylic acid from slow release 5-aminosalicylic acid drug and sulfasalazine in normal children. Dig Dis Sci 1993;38(10):1831-6.
Cohen RD, Woseth DM, et al. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. Am J Gastroenterol 2000;95(5):1263-76.
DAgata ID, Vanounou T, Seidman E. Mesalamine in pediatric inflammatory bowel disease: a 10-year experience. Inflamm Bowel Dis 1996;2:229-35.
Escher JC, Taminiau JAJM, Nieuwenhuis EES, Buller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: Best available evidence. Inflamm Bowel Dis 2003;9(1):34-58.
Garau P, Orenstein SR, Neigut DA, Kocoshis SA. Pancreatitis associated with olsalazine and sulfasalazine in children with ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;18(4):481-5.
Ferry GD, Kirschner BS, Grand RJ, Issenman RM, Griffiths AM, Vanderhoof JA, et al. Olsalazine versus sulfasala¬zine in mild to moderate childhood ulcerative colitis: results of the Pediatric Gastroenterology Collaborative Research Group Clinical Trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;17(1):32-8.
Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. Gut 2005;4(7):960-5.
Tolia V. Sulfasalazine desensitization in children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1992;87(8):1029-32.
Wiersma H, Escher JC, Dilger K, Trenk D, Benninga MA, Boxtel CJ van, et al. Pharmacokinetics of mesalazine pellets in children with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2004;10(5):626-31.

Voorkomen van prednisonafhankelijkheid bij kinderen met colitis ulcerosa.

Uitgangsvraag

Hoe is prednisonafhankelijkheid bij kinderen met CU te voorkomen? Welk afbouwschema moet worden gebruikt voor prednison?

Aanbeveling

Ter voorkoming van prednisonafhankelijkheid dient in eerste instantie een adequate onderhoudsbehandeling met salicylaten (mesalazine of sulfasalazine) te worden gegeven (voor dosering zie desbetreffende module). Als de ziekte (ondanks salicylaten) opvlamt tijdens de afbouwfase van prednison, dient te worden gestart met azathioprine.

Bij blijvende prednisonafhankelijkheid -ondanks azathioprine- is de werkgroep van mening dat colectomie de beste mogelijkheid is.

Bij de afbouw van prednison geldt dat hiermee pas wordt gestart als er klinische remissie bestaat. Is dit niet het geval na vier weken, dan dient de maximale dosering gedurende zes weken te worden gecontinueerd.

Een praktisch schema voor de afbouw van prednison ziet er als volgt uit:

Lichaamsgewicht	10-20 kg	20-30 kg	> 30 kg
Week 1 t/m 4	1 dd 20 mg	1 dd 30 mg	1 dd 40 mg
Week 5	1 dd 15 mg	1 dd 25 mg	1 dd 30 mg
Week 6	1 dd 10 mg	1 dd 20 mg	1 dd 25 mg
Week 7	1 dd 7,5 mg	1 dd 15 mg	1 dd 20 mg
Week 8	1 dd 5 mg	1 dd 10 mg	1 dd 15 mg
Week 9	1 dd 2,5 mg	1 dd 5 mg	1 dd 10 mg
Week 10	Stop	Stop	1 dd 5 mg
Week 11			Stop

Inleiding

Prednison wordt gebruikt om bij ernstige vormen van CU remissie te induceren. Het is de bedoeling dat deze behandeling kort maar krachtig is, zodat de dosis na vier tot zes weken wordt afgebouwd en geleidelijk gestopt. De ziekte kan opvlammen tijdens de afbouwfase. Als de behandelaar door frequente en snelle exacerbaties telkens weer gedwongen wordt om de prednisondosering te verhogen of te herstarten is sprake van prednisonafhankelijkheid. Het is onbekend bij hoeveel kinderen of adolescenten met CU tegenwoordig nog prednisonafhankelijkheid bestaat. Wel zijn sommige gevolgen van langdurige prednisonbehandeling desastreus voor een kind of adolescent, zoals blijvende striae, botontkalking (met als gevolg pathologische fracturen, ingezakte wervels met blijvende invaliditeit) en groeivertraging.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat onderhoudsbehandeling met 6-mercaptopurine of azathioprine (bij prednison afhankelijke patiënten met CU) succesvolle af bouw en staken van prednison tot gevolg kan hebben. *C Verhave 1990, Kader 1999, Barabino 2002*

Samenvatting literatuur

Er zijn geen gerandomiseerde studies bij kinderen met CU die deze specifieke vraag kunnen beantwoorden. Wel bestaat onderzoek bij kinderen die al prednisonafhankelijk zijn, waarbij wordt bestudeerd welke behandeling tot afbouw van prednison leidt. In een prospectieve ongecontroleerde studie met negen prednisonafhankelijke of -resistente kinderen bleek, na het starten van onderhoudsbehandeling met mercaptopurine (6-MP), dat bij zes kinderen de dosis prednison voor meer dan 75% kon worden verminderd (bij blijvende remissie) (Verhave 1990). Retrospectief onderzoek bij patiënten met ernstige CU die vanwege prednisonafhankelijkheid werden behandeld met 6-MP (Kader 1999) of azathioprine (Barabino 2002) toont dat het merendeel (70-75%) prednison succesvol kan stoppen.
Kinderen met chronisch actieve ziekte bij wie prednisonafhankelijkheid bestaat ondanks behandeling met azathioprine of 6-MP. Benodigde controles in verband met het monitoren van eventuele bijwerkingen worden in *bijlage 1 van de 2008 IBD-richtlijn* genoemd.

Overwegingen

Het voorkómen van prednisonafhankelijkheid kan waarschijnlijk in de meeste gevallen worden bewerkstelligd door het tijdig starten (dat wil zeggen tegelijkertijd met de inductiebehandeling) met adequaat gedoseerde onderhoudsbehandeling. In veel gevallen zal een hoge dosering mesalazine (of sulfasalazine), tegelijk gestart met de prednisonbehandeling, volstaan. Als desondanks exacerbatie van de ziekte optreedt, moet azathioprine (of 6-MP) worden geïntroduceerd. Het percentage patiënten met CU dat azathioprine nodig heeft, is veel kleiner (waarschijnlijk ongeveer 20%) dan bij de ZvC. Het tijdstip van starten met azathioprine dient te worden bepaald door het beloop van de ziekte tijdens de afbouw van een eerste kuur prednison. In tegenstelling tot bij de ZvC is er bij kinderen met CU geen onderzoek gedaan naar het effect van primaire behandeling (dus tegelijk gestart met prednison) met azathioprine of 6-MP.
Bij veel van de prednisonafhankelijke patiënten is ook sprake van een zekere prednison- resistentie. Dit impliceert dat er klachten bestaan ondanks de behandeling, maar ook dat de behandeling niet zinvol is. Bij deze kinderen kan de dosering prednison worden verminderd en het middel zelfs gestaakt, zonder dat de ernst van de klachten toeneemt. Bij de refractaire patiënten (met chronisch actieve prednisonafhankelijke ziekte ondanks azathioprine of 6-MP) is colectomie momenteel de enige behandeling die effectief leidt tot stoppen van prednison.
Bij een *uitgangsvraag 5 van de 2008 IBD-richtlijn* wordt door de werkgroep geadviseerd na diagnosestelling van IBD voldoende calciuminname en vitamine-D-inname te garanderen. Tijdens behandeling met steroïden is suppletie van calcium en vitamine-D zeker geïndiceerd. Voor geadviseerde dosering tijdens behandeling met prednison: zie *bijlage 1 van de 2008 IBD-richtlijn*.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Barabino A, Torrente F, Ventura A, Cucchiara S, Castro M, Barbera C. Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(6):1125-30.
Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, Stouffer NO, Baldassano RN. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:54-8.
Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. J Pediatr 1990;117(5):809-14.

Behandeling met ciclosporine bij actieve colitis ulcerosa bij kinderen.

Uitgangsvraag

Op welke wijze dienen kinderen met actieve colitis ulcerosa te worden behandeld met ciclosporine?

Aanbeveling

Bij kinderen met ernstige actieve en refractaire CU kan, niet verbeterend na drie tot vijf dagen intraveneuze steroïden, behandeling met ciclosporine worden overwogen als rescue-therapie met als doel colectomie uit te stellen.

De indicatiestelling en behandeling met ciclosporine dient plaats te vinden in een centrum met zowel kinderarts-gastro-enterologische als kinderchirurgische expertise.

De startdosering van ciclosporine is 2 mg/kg/dag, als continu infuus; de dosering dient te worden aangepast op geleide van bloedspiegels (richtniveau 150-250 ng/ml). Intraveneuze behandeling gedurende zeven dagen (naast hoge dosis steroïden); bij klinische remissie dan overgaan op orale dosering 5 mg/kg/dag in twee doseringen.

Inleiding

Voor de groep patiënten met ernstige actieve CU die niet in remissie kunnen worden gebracht met intraveneuze corticosteroïden, doemt het scenario van de colectomie op. Meer dan 10 jaar geleden werd ciclosporine, een sterk cytotoxisch middel dat bij orgaantransplantatie tot succesvolle immuunsuppressie leidde, geïntroduceerd als therapie bij deze moeilijk behandelbare patiënten.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ciclosporine bij 25% van de kinderen met ernstige actieve CU effectief is: door behandeling kan het tijdstip van colectomie worden uitgesteld (en in sommige gevallen voorkomen). Als hiernaast onderhoudsbehandeling met azathioprine wordt gegeven, kan ciclosporine remissie induceren terwijl de periode wordt overbrugd totdat azathioprine effectief remissie onderhoudt. *C Benkov 1994, Treem 1995, Ramakrishna 1996, Barabino 2002*

Samenvatting literatuur

Gecontroleerde studies met ciclosporine zijn bij kinderen met CU niet verricht. De sporadische case studies die werden beoordeeld, betreffen meestal kinderen met ernstige, refractaire CU, bij wie colectomie op korte termijn de enige overgebleven mogelijkheid was (Benkov 1994, Treem 1994, Treem 1995, Ramakrishna 1996, Barabino 2002). Het resultaat van de behandeling bleek in eerste instantie gunstig bij ongeveer 25% van de kinderen, dat wil zeggen dat colectomie kon worden voorkomen door behandeling met ciclosporine (Treem 1995). Bij het afbouwen van de medicatie was in de meeste gevallen echter sprake van recidief en werd alsnog binnen een jaar colectomie uitgevoerd. De therapie kan dus het best worden omschreven als rescue-therapie. Uitstel van

colectomie wordt als positief ervaren; ouders en kinderen hebben hierdoor iets meer tijd om zich op de operatie voor te bereiden. Ook bij kinderen met chronisch actieve ziekte en steroïdafhankelijkheid, is ciclosporine geïntroduceerd, dit was echter meestal niet succesvol (Benkov 1994, Barabino 2002). Als tevens azathioprine als onderhoudsmedicatie wordt gegeven, is de kans groter dat corticosteroïden succesvol kunnen worden afgebouwd (Ramakrishna 1996).
Bijwerkingen en benodigde controles in verband met het monitoren van eventuele bijwerkingen worden in *bijlage 1* genoemd.

Zoeken en selecteren

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden “ulcerative colitis”, “inflammatory bowel disease”, “cyclosporin”, “pediatrie”, in de leeftijdgroepen (limit to) child 0-18 years, gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar. De gevonden literatuur werd nogmaals handmatig geselecteerd op ziektebeeld, therapie en leeftijd. Jaargangen 2004 en 2005 van het tijdschrift JPGN en IBD werden doorzocht op relevante artikelen. Aanvulling vond plaats met relevante literatuur (vaak meer dan 10 jaar oud) in bezit van de werkgroepleden.

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat kinderen met chronische, steroïdafhankelijke CU met azathioprine moeten worden behandeld en niet primair met ciclosporine.
Kinderen met een acute fulminante CU, bij wie na drie tot vijf dagen behandeling met intraveneuze corticosteroïden onvoldoende verbetering wordt gezien, zijn een kandidaat voor colectomie. Dit betekent dat de kinderchirurg in een vroeg stadium moet worden betrokken bij deze patiënten. Dit impliceert dat overplaatsing naar een centrum waar zowel kindergastro-enterologische als kinderchirurgische expertise bestaat is geïndiceerd. In dit centrum wordt de indicatie gesteld voor rescue-therapie met ciclosporine. Frequente spiegelbepalingen tijdens de initieel intraveneuze behandeling en het monitoren van bijwerkingen maken deze behandeling intensief.

Op basis van meta-analyse bij volwassenen wordt het volgende doseringsadvies afgeleid: remissie-inductie met ciclosporine gedurende 7-10 dagen als continue intraveneuze infusie van 2 mg/kg/dag, waarbij men streeft naar een bloedspiegel van 150-200 ng/ml. Als remissie is bereikt, wordt overgegaan op een orale dosering van 5 mg/kg/dag waarbij dezelfde dalspiegels worden nagestreefd (Garcia-Lopez 2005).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Barabino A, Torrente F, Castellano E, Gandullia P, Calvi A, Cucchiara S, et al. The use of ciclosporin in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian experience. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(8):1503-7.

Benkov KJ, Rosh JR, Schwersenz AH, Janowitz HD, LeLeiko NS. Cyclosporine as an alternative to surgery in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;19(3):290-4.
Garcia-Lopez S, Gomollon-Garcia F, Perez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. Gastroenterol Hepatol 2005;28(10):607-14.
Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, Grand RJ, Verhave M. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;22(3):296-302.
Treem WR, Cohen J, Davis PM, Justinich CJ, Hyams JS. Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in childeren. Immediate response, long-term effects, and the impact on surgery. Dis Colon Rectum 1995;38(5):474-9.
Treem WR, Hyams JS. Cyclosporine therapy for gastrointestinal disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;18:270-78.

Biologicals bij colitis ulcerosa

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'

Uitgangsvraag

Wanneer dienen biologicals te worden overwogen bij kinderen met CU?

Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:

1. Wat is de plaats van biologicals (anti-TNFα, anti-α4ß7 integrine) in de behandeling van kinderen met colitis ulcerosa?
2. Wat is het beleid ten opzichte van monotherapie versus combinatietherapie bij kinderen met colitis ulcerosa?

Deelvraag over het gebruik van biologicals in alle typen IBD:

3. Wat is de rol van het monitoren van biological plasma dalspiegels en antistoffen tegen biologicals bij kinderen met IBD?

Aanbeveling

Deelvraag 1 Wat is de effectiviteit van behandeling met biologicals bij kinderen <18 jaar met colitis ulcerosa vergeleken met conventionele behandelstrategieën?
Geef anti-TNFα therapie alleen in een centrum waar kinderartsen MDL werkzaam zijn die ervaring hebben met IBD op kinderleeftijd.

Evalueer voor het starten met anti-TNFα of de patiënt doorgemaakte of latente infecties heeft (TBC, Hepatitis B en Hepatitis C).

Intensiveer de behandeling door anti-TNFα te starten bij kinderen met actieve colitis ulcerosa wanneer onvoldoende effect wordt bereikt met immunomodulatoren onderhoudstherapie.

Start met infliximab als eerste anti-TNF middel van keuze bij zowel chronisch actieve ziekte als bij ernstige actieve ziekte.

Doseer infliximab volgens het volgende schema; 5 mg/kg per infusie in week 0, 2 en 6. Continueer onderhoudstherapie middels een infusie elke 8 weken en intensiveer frequentie en/of dosering bij onvoldoende respons, bij voorkeur op geleide van dalspiegelbepaling en (en wanneer deze sterk verlaagd is, een antistofbepaling).

Doseer subcutane adalimumab injecties volgens het volgende schema:

- Kinderen <40 kg: 80 mg bij de eerste s.c. toediening, 40 mg na 2 weken en vervolgens 20 mg elke 2 weken.
- Kinderen >40 kg: 160 mg bij de eerste s.c. toediening, 80 mg na 2 weken en vervolgens 40 mg elke 2

weken.

Overweeg wekelijkse injecties bij onvoldoende respons, bij voorkeur op geleide van spiegelbepaling en antistofbepaling.

Overweeg bij aanvang van anti-TNF therapie vanuit kostenaspect het voorschrijven van een biosimilar.

Hanteer de volgende voorwaarden bij het (vanuit kostenaspect) overstappen naar een biosimilar:

- geinformeerde toestemming van patiënt en ouders
- klinische remissie
- therapeutische (dal)spiegel zonder antistofvorming tegen anti-TNFα.

Overweeg behandeling met off-label vedolizumab indien er sprake is van falen van anti-TNFα therapie.

Overleg met en verwijs naar een academisch centrum met expertise op gebied van kinderen met IBD, indien vedolizumab behandeling wordt overwogen.

Meld de patient die gaat starten met vedolizumab aan bij de kinder-IBD werkgroep (KICC; sectie kinder-MDL, NVK), zodat er een prospectief register kan worden bijgehouden van dit off-label medicament.

Deelvraag 2 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van combinatietherapie ten opzichte van monotherapie met biologicals bij de behandeling van kinderen <18 jaar met colitis ulcerosa?
Start anti-TNFα bij voorkeur in combinatie met een immuunmodulator.

Continueer de bestaande behandeling met een immuunmodulator wanneer anti-TNFα therapie wordt gestart. Streef vanaf 6 maanden na het starten van combinatietherapie naar het staken van de immuunmodulator, wanneer er sprake is van klinische remissie.

Deelvraag 3 Wat is de rol van het monitoren van biological plasma dalspiegels en antistoffen tegen biologicals bij kinderen met IBD?
Meet anti-TNFα dalspiegels en antistoffen na remissie inductie (dat wil zeggen 14 weken na het starten van infliximab en 8 tot 10 weken na het starten van adalimumab) voor het optimaliseren van de behandeling.

Meet anti-TNFα dalspiegels en antistoffen ook bij onvoldoende respons of verlies van respons om dosisverhoging en/of intervalverkorting of de overstap naar een ander anti-TNFα middel te begeleiden.

Meet anti-TNFα dalspiegels en antistoffen ook voordat wordt besloten tot stoppen van combinatie therapie met immunomodulatoren, aangezien dalspiegels <5 µg/ml geassocieerd zijn met verlies van respons.

Inleiding

Biologicals worden in de dagelijkse praktijk gebruikt als inductie- en onderhoudstherapie bij kinderen met colitis ulcerosa (CU). Ze worden met name gestart wanneer CU therapieresistent is voor conventionele therapieën, bestaande uit corticosteroïden als inductietherapie en aminosalicylaten (mesalazine) of immunomodulatoren (azathioprine, mercaptopurine) als onderhoudstherapie. De eerste op de markt gebrachte biologicals voor IBD blokkeren het cytokine Tumor Necrosis Factor alpha (TNFa). In Nederland is infliximab (Remicade®) geregistreerd als anti-TNFα therapie voor kinderen en adolescenten met ZvC en colitis ulcerosa en is adalimumab (Humira®) alleen geregistreerd voor kinderen met ZvC (https://www.ema.europa.eu/en). Voor kinderen met colitis ulcerosa wordt adalimumab wel als off-label medicatie vergoed. Recentelijk zijn biosimilars van zowel infliximab als adalimumab goedgekeurd als therapie voor kinderen met IBD. Bij falende anti-TNF behandeling worden kinderen (< 18 jaar) momenteel off-label en in onderzoeksverband behandeld met vedolizumab (Entyvio®), een medicijn dat bindt aan het darm specifieke eiwit α4β7-integrine waardoor de passage van leukocyten van de bloedbaan naar de darm voorkomen wordt.

De huidige nationale richtlijnen voor de behandeling van kinderen met CU omvatten nog geen duidelijke handvatten over de plaats en effectiviteit van biologicals. Het is daarom van belang in kaart te brengen wanneer behandeling met biologicals geïndiceerd is en wat er in de literatuur bekend is over de effectiviteit maar ook wat de mogelijke bijwerkingen en complicaties kunnen zijn. Daarnaast is de manier van toedienen van een biological relevant; met name of dit in de vorm van monotherapie moet plaatsvinden of juist als combinatietherapie (een biological gecombineerd met een immunomodulator). Tevens is het van belang in kaart te brengen wat de plaats en effectiviteit is van Therapeutic Drug Monitoring (TDM). Een laatste vraag betreft de stopcriteria van de biologicals. Hier ontbreken studies bij kinderen, waardoor dit onderwerp niet verder in deze richtlijn wordt besproken.

Conclusies

Deelvraag 1 Wat is de effectiviteit van behandeling met biologicals bij kinderen <18 jaar met colitis ulcerosa vergeleken met conventionele behandelstrategieën?

Zeer laag GRADE	Er is een zeer laag niveau van bewijskracht dat top-down-behandeling met anti-TNF effectief is in het terugdringen van corticosteroïd gebruik vergeleken met step-up-behandeling. *Bronnen (Lee, 2016)*

Deelvraag 2 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van combinatietherapie ten opzichte van monotherapie met biologicals bij de behandeling van kinderen <18 jaar met colitis ulcerosa?

Zeer laag GRADE	Er is een zeer laag niveau van bewijskracht dat anti-TNFα combinatietherapie effectiever klinische respons of remissie induceert op korte of lange termijn dan anti-TNFα monotherapie. *Bronnen (McGinnis en Murray, 2008; Hyams, 2012)*

Zeer laag GRADE	Er is een zeer laag niveau van bewijskracht dat anti-TNFα combinatietherapie effectiever mucosal healing (MH) induceert. dan anti-TNFα monotherapie. *Bronnen (Hyams, 2012)*

Zeer laag GRADE	Er is een zeer laag niveau van bewijskracht dat anti-TNFα combinatietherapie effectiever is in het voorkomen van colectomie dan anti-TNFα monotherapie. *Bronnen (Hyams, 2010)*

Samenvatting literatuur

Deelvraag 1 Wat is de effectiviteit van behandeling met biologicals bij kinderen <18 jaar met colitis ulcerosa vergeleken met conventionele behandelstrategieën?

Beschrijving studies

Er is in totaal één studie gevonden die een vergelijking maakt tussen behandeling met een biological (anti-TNF) en conservatieve therapie in kinderen met IBD (Lee, 2016). Deze studie vergelijkt top-down-therapie (start anti-TNF binnen 30 dagen na het eerste medicatie-recept voor IBD) versus step-up (start anti-TNF tenminste 30 dagen na het eerste medicatie-recept voor IBD). Het betreft een observationele retrospectieve cohortstudie waarin kinderen, adolescenten en jong-volwassenen tot 24 jaar werden geïncludeerd. Het observationele karakter van deze studie beperkt de validiteit van de resultaten, daar de verschillen in de uitgangswaarden tussen verschillende patiëntengroepen niet is te controleren.

Resultaten

Effect op medicatiegebruik

De studie van Lee (2016) includeerde 1298 patiënten in top-down-groep en 2002 patiënten in de step-up-groep. Patiënten die top-down-behandeling ontvingen gebruikten minder vaak corticosteroïden (32.5% versus 94.2%, p-waarde=0.0001), 5-aminosalicylaten (17.3% versus 75.1%, p-waarde=0.0001), methotrexaat (7.2% versus 14.6%, p-waarde=0.0001), of thiopurines (13.5% versus 54.7%, p-waarde=0.0001) vergeleken met step-up-patiënten. Er bestond geen verschil in het switchen tussen verschillende anti-TNF's in patiënten behandeld volgens de top-down of step-up strategie (5.7% versus 7.4%, p-waarde=0.0581).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat effect op medicatiegebruik is met 2 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid).

Deelvraag 2 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van combinatietherapie ten opzichte van monotherapie met biologicals bij de behandeling van kinderen <18 jaar met colitis ulcerosa?

Beschrijving studies

Er zijn in totaal 3 studies gevonden die een vergelijking maken tussen behandeling met een monotherapie met anti-TNFα (allen infliximab) en combinatie therapie van anti-TNFα met immunomodulatoren (thiopurines, methotrexaat) bij kinderen met CU. Het betreft een retrospectieve (McGinnis en Murray, 2008) en een prospectieve cohortstudie (Hyams, 2010) en een niet-gerandomiseerd prospectief cohort van een trial (Hyams, 2012). Het observationele karakter van deze studies beperkt de validiteit van de resultaten, daar de verschillen in de uitgangswaarden tussen verschillende patiëntengroepen niet is te controleren. De definitie van combinatietherapie verschilt tussen de studies. McGinnis (2008) definieert niet wanneer tijdens de follow-up combinatietherapie moet hebben plaats gevonden. Hyams (2010) evalueert of er op moment van het nemen van de uitkomstmaat er combinatietherapie is, terwijl Hyams (2012) combinatie therapie definieert als het gebruik van een immunomodulator direct bij de start van anti-TNF. Naast verschillende definities van combinatietherapie gebruiken de studies ook verschillende uitkomstmaten, zijnde colectomie (Hyams, 2010), klinische respons/remissie (op basis van Truelove and Witts index (McGinnis en Murray, 2008) of Mayo-index (Hyams, 2012) en mucosal healing (Hyams, 2012).

Resultaten

Klinische respons en remissie

Klinische respons werd door McGinnis (2008) vastgesteld na de eerste of de tweede infilximab infusie (bij sommige patiënten met een ernstiger ziekte activiteit). Klinische respons werd gedefinieerd als een her-classificatie van de Truelove and Witts index naar de ‘mild’ categorie of hoger. In totaal werden er 39 patiënten geïncludeerd, waarvan er 20 patiënten infliximab combinatietherapie ontvingen met azathioprine of 6-mercaptopurine en 19 patiënten infliximab monotherapie. Er werd geen verschil gezien in het percentage klinische respons tussen combinatietherapie (75%) en monotherapie (63%).

Klinische respons werd door Hyams (2012) werd vastgesteld 8 weken na de start met infliximab inductie therapie. Klinische respons werd definieert als een daling van de Mayo-score met 30% en 3 punten, met een daling van de rectale bloedverlies sub-score van 1 of een rectale bloedverlies sub-score van 0 of 1. In totaal werden er 60 patiënten geïncludeerd, waarvan er 28 patiënten infliximab combinatietherapie ontvingen met azathioprine, 6-mercaptopurine of methotrexaat en 32 patiënten infliximab monotherapie. Er werd geen verschil gezien in het percentage klinische respons tussen combinatietherapie (72%) en monotherapie (75%). Naast klinische respons als primaire uitkomstmaat rapporteerde deze studie ook klinische remissie (Mayo-score ≤2 met geen van de subscore >1) na 8 weken en na 54 maanden in patiënten die respondeerden op de inductietherapie en vervolgens infliximab onderhoudsbehandeling ontvingen. Er werd geen verschil gezien in het percentage klinische remissie tussen combinatie- en monotherapie na 8 (41% versus 39%) en 54 weken (46% versus 30%).

Mucosal healing (MH)

De bovenstaande studie van Hyams (2012) evalueerde ook endoscopische respons en rapporteerde betreffende MH op 8 weken na de start met infliximab inductie therapie (Mayo-endoscopie sub-score van 0 of 1). Er werd geen verschil gezien in het percentage MH tussen combinatietherapie (66%) en monotherapie (72%).

Colectomie

Hyams (2010) includeerde 52 patiënten vanaf de start van infliximab, waarvan initieel 32 op combinatietherapie met azathioprine of 6-mercaptopurine. Elke 3 maanden gedurende de follow-up werd combinatietherapie en colectomie status geëvalueerd. Op zowel 3, 6, 12 en 24 maanden was het percentage van patiënten met een colectomie kleiner in de combinatietherapie groep (combi versus mono: 3 maanden 38 % versus 13%, 6 maanden 25% versus 36%, 12 maanden 26% versus 50%, 24 maanden 47% versus 78%).

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat klinische respons en remissie is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat musocal healing is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat colectomie is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Deelvraag 3 Wat is de rol van het monitoren van biological plasma dalspiegels en antistoffen tegen biologicals bij kinderen met IBD?
Beschrijving studies
Therapeutic drug monitoring (TDM) van biologicals bestaat uit het meten van plasma dalspiegels en antistoffen om de behandeling met biologicals te begeleiden. Er zijn geen studies in kinderen met IBD die de uitkomsten van een groep kinderen behandeld met biologicals op basis van TDM vergelijkt met behandeling niet op basis van TDM. Studies bij kinderen met IBD beperken zich tot de relatie tussen biological dalspiegels en antistoffen en klinische en mucosale uitkomsten. Deze studies worden beschreven in de overwegingen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvragen te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht. In verband met mogelijk grote overlap in studies betreffende kinderen met de ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU) werden beiden ziektebeelden meegenomen in één search. De systematische literatuur analyse werd verricht naar de volgende zoekvraag (deelvragen):

1) Wat is de effectiviteit van behandeling met biologicals bij kinderen <18 jaar met colitis ulcerosa vergeleken met conventionele behandelstrategieën?

P: kinderen met de Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa <18 jaar;
I: biological;
C: huidige behandelstrategieën;
O: klinische verbetering, endoscopische verbetering, behouden van remissie, duur van remissie, aantal opvlammingen, bijwerkingen.

2) Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van combinatietherapie ten opzichte van monotherapie met biologicals bij de behandeling van kinderen <18 jaar met colitis ulcerosa?

P: kinderen met de Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa <18 jaar;
I: combinatietherapie; een biological in combinatie met een immuunmodulator;
C: monotherapie; gebruik van alleen een biological zonder immuunmodulator;
O: klinische verbetering, endoscopische verbetering, behouden van remissie, duur van remissie, aantal opvlammingen, bijwerkingen.

3) Hoe dient monitoring van biologicals plaats te vinden bij behandeling van kinderen <18 jaar met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa?

P: kinderen met de Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa <18 jaar;
I: monitoring;
C: geen monitoring;
O: vorming van antilichamen, verlies van respons, behouden van remissie, duur van remissie, complicaties, veiligheid, bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten
Betreffende uitgangsvragen 1 en 2 achtte de werkgroep behoud van remissie van ziekte en het optreden van ernstige complicaties voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en mucosaal herstel (mucosal healing, MH), endoscopische en klinische verbetering, duur van remissie en het aantal opvlammingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

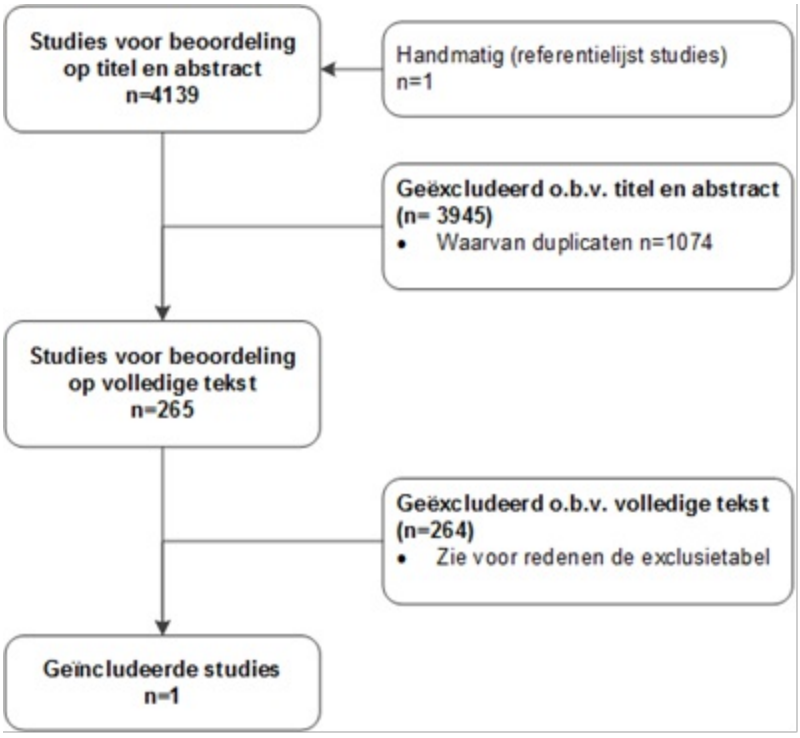
Betreffende uitgangsvraag 3 achtte de werkgroep vorming van antilichamen en verlies van respons als kritieke uitkomstmaten; en duur van remissie, complicaties, veiligheid en bijwerkingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)
Er werden twee verschillende zoekacties verricht; de eerste ter beantwoording van deelvraag 1 en 2 (PICO 1 en 2) en de tweede ter beantwoording van deelvraag 3. Alle zoekacties werden verricht in de volgende databases; Medline (via OVID), Embase (via Embase.com), Cochrane Central, Web of Science and Google Scholar. De 1e en 2e zoekactie werden verricht op respectievelijk op 29 mei 2017 en 7 juli 2017. De zoekverantwoording van beide zoekacties is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

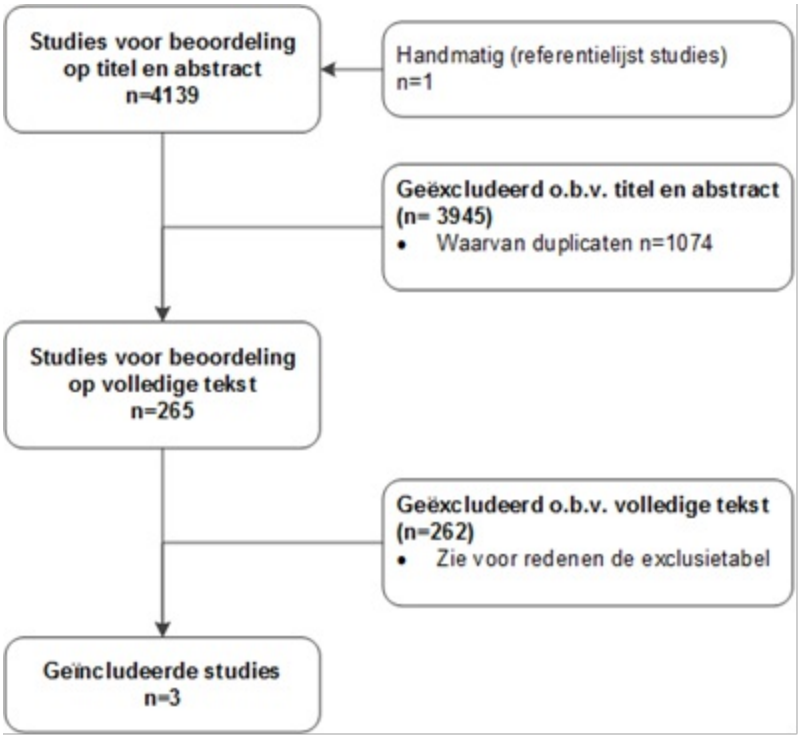
Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: het volledige artikel was beschikbaar, Engelstalig en geïncludeerde patiënten in de studie waren kinderen en/of adolescenten. De literatuurzoekactie voor deelvraag 1 en 2 leverde 4138 treffers op, waarbij er 3064 overbleven na verwijderen van de duplicaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 265 studies voor uitgangsvraag 1 voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 264 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 1 studie definitief geselecteerd.

Flowchart uitgangsvraag 1



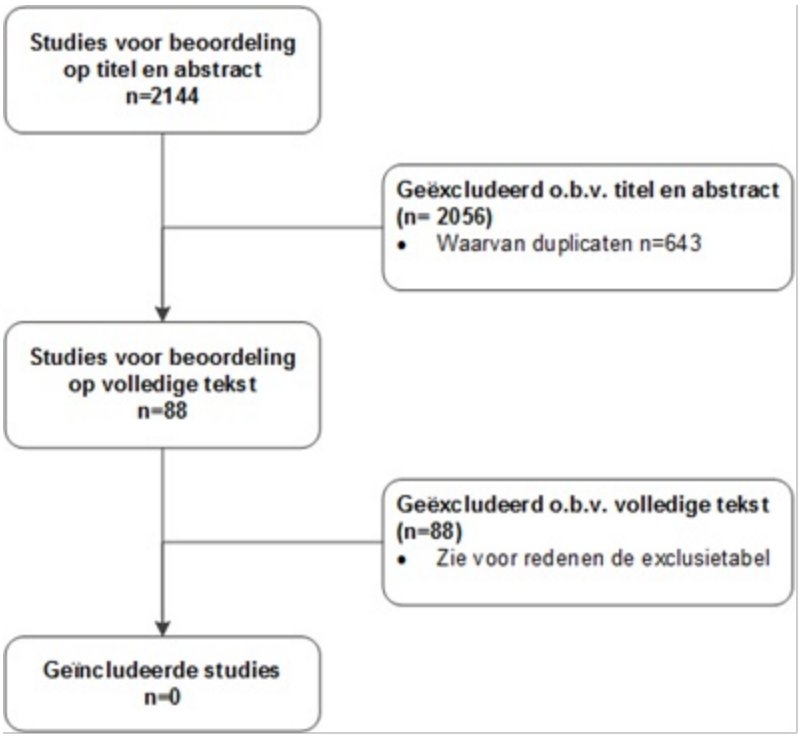
Betreffende uitgangsvraag 2 werden op basis van titel en abstract in eerste instantie 265 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 262 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 3 studies definitief geselecteerd.

Flowchart uitgangsvraag 2



De literatuurzoekactie voor deelvraag 3 leverde 2144 treffers op, waarbij er 1501 overbleven na verwijderen van de duplicaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 88 studies voor uitgangsvraag 3 voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens voor beantwoording van deelvraag 3 geen onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse.

Flowchart uitgangsvraag 3



Overwegingen

<u>Deelvraag 1 Wat is de effectiviteit van behandeling met biologicals bij kinderen <18 jaar met colitis ulcerosa vergeleken met conventionele behandelstrategieën?</u>

Indicatie, effectiviteit & dosering

In 2018 werd de consensus richtlijn gepubliceerd door ECCO en de pediatrische IBD Porto groep van ESPGHAN over de ambulante behandeling van CU bij kinderen (Turner 2018). Hierin worden de volgende aanbevelingen gedaan:

- Infliximab moet worden overwogen in chronisch actieve of steroïd-afhankelijke CU, die onvoldoende onder controle is met mesalazine en thiopurines, voor zowel inductie als behoud van remissie.
- Adalimumab of golimumab kan worden overwogen bij kinderen met CU die aanvankelijk reageerden op infliximab, maar waarbij vervolgens het effect afneemt of intolerantie optreedt, bv op basis van de TDM-resultaten.
- Adalimumab en golimumab hebben geen rol bij patiënten met primaire non-respons op infliximab.
- Vedolizumab moet worden overwogen in chronisch actieve of steroïd-afhankelijke patiënten als tweedelijns biological na falen van anti-TNF.

Met betrekking tot stopindicaties voor anti-TNF behandeling is er geen literatuur bij kinderen maar stelt de Nederlandse Handleiding voor volwassen met IBD 2015:

- Overwogen kan worden om anti-TNF therapie te stoppen indien er sprake is van klinische, biologische én endoscopische remissie gedurende tenminste één jaar waarbij voor iedere patiënt een weloverwogen individuele afweging genomen dient te worden.

De werkzaamheid van infliximab in kinderen en adolescenten (n=60) met matig-ernstige CU is onderzocht in een ongecontroleerde trial, waarbij 8 weken na een standaard remissie inductieprotocol (5mg/kg, op week 0, 2, 6) 73.3% klinisch respondeerde, 40% in klinische remissie was en 71.4% bij endoscopie mucosaal herstel (MH) liet zien (Mayo endoscopische subscore 0 of 1) (Hyams, 2012). De patiënten die klinisch respondeerden (n=44) ontvingen infliximab als onderhoudsmedicatie, elke 8 of 12 weken (5mg/kg, met mogelijkheid tot escalatie tot 10mg/kg). Na 54 weken behandeling waren er in de 8-week interval groep tweemaal zoveel patiënten in klinische remissie vergeleken met de 12-week interval groep (38% versus 18%; p=0.146). Een systematische review van cohort studies naar de effectiviteit van infliximab bij kinderen met CU toonde aan dat de gepoolde klinische effectiviteit (verschillende definities) op lange termijn 64% is (Turner and Griffiths, 2011). In een grote cohort studie van kinderen met CU (n=332) was corticosteroïd-vrije remissie onder infliximab na 12 en 24 maanden respectievelijk 38% en 21%. Daarnaast wordt er een verband gezien tussen het toegenomen gebruik van anti-TNF-middelen en een vermindering van het risico op chirurgische ingrepen (Larsen, 2016). Een Cochrane systematisch overzicht van 7 trials in volwassen met CU concludeerde dat infliximab effectief is in het induceren van klinische remissie, het bevorderen van mucosaal herstel (mucosal healing, MH), en het verminderen van de noodzaak tot colectomie vergeleken met placebo (Lawson, Thomas, en Akobeng, 2006).

De werkzaamheid van adalimumab in kinderen met CU is onderzocht in een kleine retrospectieve cohortstudie (n=11) (Volonaki, 2015). Alle patiënten waren eerder reeds behandeld met infliximab. Zes (55%) bereikten klinische remissie, met een mediane duur van de behandeling van 25 maanden. Er zijn geen gepubliceerde gegevens over adalimumab in kinderen met CU naïef voor anti-TNF. De effectiviteit van adalimumab subcutane behandeling als inductie en onderhoudstherapie is aangetoond in volwassenen met matige-ernstige CU. In de ULTRA-1 studie kregen volwassen patiënten adalimumab als remissie inductie therapie (160 mg in week 0, 80 mg in week 2, 40 mg in week 4 en 6) of (80 mg in week 0, 40 mg in week 2, 4 en 6), waarin na 8 weken respectievelijk 18.5% en 10.0% van de patiënten in klinische remissie waren versus 9.2% in de placebo groep (Reinisch, 2011; Sandborn, 2012). Dit correspondeert met ULTRA-2 trial waarin patiënten na 8 en 52 weken respectievelijk 17.3% en 17.5% in klinisch remissie waren (160 mg in week 0, 80 mg in week 2, 40 mg in week 4 en 6) (Sandborn, 2012). De conclusie uit een meta-analyse van RCT's bij volwassen met matige tot ernstige CU, is dat adalimumab effectiever is dan placebo in het induceren van musocal healing op korte (8 weken) en lange termijn (52 weken) (Cholapranee, 2017). Adalimumab is een off-label behandeling bij kinderen met CU, maar is wel als add-on geneesmiddel voor deze indicatie geregistreerd, en wordt dus vergoed. In de recente Europese richtlijn (Turner 2018) wordt adalimumab geadviseerd als tweede anti-TNF middel, bij verlies van effect van infliximab (bij lage infliximab spiegels met antistofvorming tegen infliximab). Aangezien adalimumab minder snel werkt dan infliximab, verdient infliximab ook bij ernstige ziekte activiteit (en onvoldoende response op prednison intraveneus) de voorkeur.

Naast adalimumab is golimumab een tweede subcutaan toegediende, volledig humaan anti-TNF. Golimumab

werd bestudeerd in kinderen met matig-ernstige CU in open-label farmacokinetische studie (n=35) (Hyams 2017). De gegeven dosis was 90mg/m^2 op week 0 en 2, vervolgens 45mg/m2 elke 4 weken voor kinderen <45kg en 200mg/m^2 op week 0 en 2, vervolgens 100mg/m^2 elke 4 weken voor kinderen >45kg. Klinische respons en remissie na 6 weken was respectievelijk 60% en 43%, waarbij 54% MH liet zien. De farmacokinetische data lieten zien dat kinderen <45kg lagere golimumab plasmaconcentraties hadden. De equivalente dosering van 200mg bij volwassenen en adolescenten werd berekend op 115mg/m2 op week 0 en 2, gevolgd door 60mg/m^2 voor onderhoud. Placebogecontroleerde studies in anti-TNF naïeve volwassenen met matig-ernstige actieve CU laten zien dat de percentages van klinische respons (51.0% versus 30.3%), remissie (17.8% versus 6.4%) en mucosal healing (42.3% versus 28.7%) significant groter is in de golimumab groep versus placebo (Sandborn, 2014). Na 54 weken waren de percentages van klinische respons (49.7% versus 31.2%) en MH (42.4% versus 26.6%) in de golimumab groep ook significant groter vergeleken met placebo (Sandborn, 2014).

Over het algemeen kan de respons op anti-TNF-geneesmiddelen al na 1 tot 4 weken aanwezig zijn maar kan er nog steeds respons optreden na 12 tot 16 weken behandeling (Reinisch, 2011; Sandborn, 2012; Rutgeerts, 2005).

Vedolizumab is een gehumaniseerde anti-α4β7 integrine dat intestinale inflammatie verminderd door migratie van specifiek intestinale T-lymfocyten te remmen. De ervaring met intraveneuze vedolizumab behandeling bij kinderen met CU is momenteel beperkt tot kleine retrospectieve cohorten, met patiënten die eerder faalden op anti-TNF (Ledder, 2017; Conrad, 2016; Singh, 2016). Het percentage van patiënten in remissie na 14 weken in de drie studies was 37% (n=41; Ledder, 2017), 40% (n=5; Conrad, 2016), en 76% (n=22; Singh, 2016). Na 22 weken was respectievelijk 34%, 40% en 71% van de patiënten nog steeds in remissie. In de GEMINI-1 trial werden volwassenen behandeld met vedolizumab als remissie inductie therapie (300mg in week 0 en 2), waarbij 47% versus 25.5% in de placebo groep klinisch respondeerden (Feagan, 2013). Na 6 weken werden de diegenen die respondeerden opnieuw gerandomiseerd naar vedolizumab 300 mg intraveneus elke 4 of 8 weken of placebo. De remissie percentages op week 52 waren 42% (8 weken) en 45% (4 weken) (Feagan, 2013), ongeacht de eerdere status van anti-TNF-blootstelling (Feagan, 2017).
Vedolizumab wordt in momenteel in Nederland in uitzonderingsgevallen gegeven aan kinderen met colitis ulcerosa (en de ziekte van Crohn), wanneer er sprake is van chronisch actieve ziekte met steroïd-afhankelijkheid ondanks anti-TNFα therapie. Gezien de geringe ervaring met vedolizumab, wordt dit middel tot op heden alleen off-label toegediend in specifieke centra die meerdere patiënten (jonger dan 18 jaar) met vedolizumab behandelen.

In een netwerk meta-analyse waren infliximab, adalimumab, golimumab en vedolizumab alle superieur aan placebo voor inductie en behoud van klinische remissie en MH (Danese, 2014). Wanneer deze biologicals onderling werden vergeleken lijkt infliximab na 8 weken effectiever in de inductie van remissie en MH dan adalimumab, maar na 52 weken behandeling was er geen significant verschil in effectiviteit (Danese, 2014). Dit werd bevestigd in andere meta-analyses (Cholapranee, 2017; Thorlund, 2014). Geen enkele andere indirecte vergelijking in effectiviteit tussen biologicals was statistisch significant.

Veiligheid en bijwerkingen

De veiligheidskwesties van anti-TNF omvatten ernstige en opportunistische infecties, acute infusiereacties (binnen 4 uur na infusie), vertraagde overgevoeligheidsreacties (tussen 4 uur en 14 dagen na infusie) en een potentieel risico op maligniteiten en ontwikkeling van anti-TNF gerelateerde psoriasis.

Vereiste infectieuze screening voorafgaand aan de start van anti-TNF behandeling omvat hepatitis B & C-virus, HIV, varicella zoster virus en tuberculose (Andersen en Jess, 2014). Het testen op latente tuberculose kan middels een X-thorax, Mantoux-test en/of Quantiferon-test. Het risico op reactivering van andere virussen (bijvoorbeeld cytomegalovirus en Epstein-Barr virus) is niet duidelijk. Drie procent van de kinderen behandeld met anti-IFX ontwikkelt een ernstige infectie, gebaseerd op een gepoolde analyse (onder andere sepsis, meningitis, longontsteking, infecties met herpes zoster of varicella, EBV-geassocieerde hemofagocytaire lymfohistiocytose en opportunistische schimmelinfecties) (Ruemmele, 2014). Een systematische literatuursearch naar ernstige infecties (als zodanig gecategoriseerd door originele onderzoeker/ geleid tot stopzetting therapie, ziekenhuisopname of overlijden) rapporteerde dat kinderen die anti-TNF therapie gebruiken significant minder kans hebben op ernstige infecties vergeleken met corticosteroïd gebruikers (SIR 0.48; 95% CI: 0.40 tot 0.58) (Dulai, 2014). Een meta-analyse naar infectierisico bij biologicals (anti-TNF, natalizumab en vedolizumab) gebruik onder meer dan 14.000 volwassenen concludeerde dat biologicals een mild tot matig verhoogd risico geven op infecties (OR 1.19 (95%CI 1.1 tot 1.29)) en een aanzienlijk verhoogd risico op opportunistische infecties (OR 1.90 (1.21 tot 3.01)) (Bonovas. 2016).

Een pediatrische cohortstudie rapporteerde infusiereacties in 60 van de 1652 (3.6%) anti-TNF infusies (Jacobstein, 2005). De meest voorkomende symptomen van een acute infusiereactie zijn kortademigheid, plotseling roodheid van het gezicht en de hals, misselijkheid, buikpijn hoofdpijn, koorts/rillingen en tachycardie. In slechts 2 van de 1652 gevallen was er sprake van anafylactische symptomen. Gegevens bij volwassen IBD patiënten zijn vergelijkbaar, waarbij de kans op infusie reactie per infusie 3% is, waarvan slechts 0.047% ernstig (Lichtenstein, 2012). Er is geen evident bewijs dat premedicatie de ontwikkeling van acute infusiereactie in kinderen behandeld met anti-TNF kan voorkomen (Jacobstein, 2005).

Naast het risico op infecties is er ook literatuur over een potentieel risico op maligniteiten. De DEVELOP-studie is een veiligheidsregister waarin zowel kinderen die anti-TNF ontvingen als anti-TNF naïeve kinderen werden geïncludeerd (n=5691; 23.637 patiëntenjaren aan follow-up; mediaan 4,5 jaar follow-up per patiënt). Anti-TNF (of biological gebruik in het algemeen) was niet gerelateerd aan een verhoogde incidentie van hemofagocytische lymfohistiocytose of maligniteiten in het algemeen (maligniteiten/1000 patiënten jaren (95%CI): antiTNF: 0,46 (0,15 tot 1,08) versus biologicals 0,64 (0,31 tot 1,18) versus geen-biologicals 0,56 (0,18 tot 1,31)) (Hyams, 2017).

Gegevens over de veiligheid van vedolizumab in kinderen zijn beperkt. Infecties van de bovenste luchtwegen, misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, nasofaryngitis, huidinfecties en sinusitis zijn beschreven (Conrad, 2016). Daarnaast zijn eenmalige gevallen van pruritus, infusiereactie en nasofaryngitis gerapporteerd (Ledder, 2017).

In kinderen met CU die colectomie (n=55) ondergaan wordt geen verschil gezien in postoperatieve complicaties, zowel van infectieuze aard als niet niet-infectieuze aard, tussen anti-TNF en niet-anti-TNF behandelde patiënten (Schaufler, 2012).

Biosimilars
Biosimilars zijn generieke versies van een biological, gemaakt door een andere farmaceut nadat het patent van het oorspronkelijke merk-biological verlopen is. In 2015 gaf de European Medicine Agency (EMA) goedkeuring voor het gebruik van infliximab biosimilars en in 2017 voor het gebruik van adalimumab biosimilars bij kinderen met IBD op basis van het extrapolatieprincipe. Momenteel beschikbare infliximab biosimilars zijn Remsima®, Inflectra® en Flixabi®, en de beschikbare adalimumab biosimilars zijn Cyltezo® en Imraldi®.

Een beschrijving van wetenschappelijke data betreffende biosimilars in kinderen met IBD vindt u terug onder deelvraag 1. Samenvattend ontbreken studies in kinderen en adolescenten met IBD die biosimilars direct vergelijken met het oorspronkelijke merk-biological. Echter laten de studies die de effecten van biosimilars bij kinderen met IBD onderzochten zien dat de effecten van deze middelen vergelijkbaar zijn met het oorspronkelijke merk-biological. De EMA stelt omdat Remsima®, Inflectra® en Flixabi® (infliximab) en Cyltezo® en Imraldi® (adalimumab) biosimilar geneesmiddelen zijn, onderzoeken naar de werkzaamheid en veiligheid niet dienen te worden herhaald.

<u>Deelvraag 2 Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van combinatietherapie ten opzichte van monotherapie met biologicals bij de behandeling van kinderen <18 jaar met colitis ulcerosa?</u>
Indicatie, effectiviteit & dosering
Combinatietherapie van infliximab en azathioprine bleek superieur in de SUCCESS-trial in volwassen UC vergeleken met infliximab monotherapie (Panaccione, 2014). Corticosteroïd-vrije remissie in week 16 werd bereikt bij 39.7% in de combinatietherapie groep en bij 22.1% in de monotherapie groep (p=0.017). Mucosal healing (Mayo-score 0 of 1) verschilde niet tussen beide groepen (combi 62.8% versus 54.6%, p=0.295), maar meer patiënten in de combinatietherapie groep hadden een Mayo score van 0 (combi 29.5% versus 11.7%, p=0.006). The COMMIT-trial randomiseerde patiënten naar infliximab met methotrexaat of infliximab monotherapie, waarbij er geen verschil werd gezien corticosteroïd-vrije remissie na 14 weken (Feagan, 2014). Het gebrek aan verschil in effectiviteit werd mogelijk veroorzaakt door de lage ziekte activiteit van vele patiënten bij inclusie.

Er wordt gedacht dat het mogelijk verschil in effectiviteit van mono versus combinatie therapie ten grondslag ligt aan het voorkomen van antistofvorming tegen anti-TNFα. Studies in kinderen met IBD geven echter geen eenduidige resultaten met betrekking tot antistofvorming en combinatie therapie (Miele, 2004; Merras-Salmio en Kolho, 2017; Zitomersky, 2015). In de SUCCES-trial bleken patiënten op infliximab en azathioprine combinatie therapie minder vaak antistofvorming te hebben vergeleken met infliximab monotherapie (3% versus 19) (Panaccione, 2014). Gelijksoortige resultaten werden geobserveerd in de grote cohortstudie in volwassenen met IBD (Baert, 2003; Vermeire, 2007). Daarnaast liet de COMMIT-trial zien dat patiënten behandeld met infliximab combinatietherapie met methotrexaat minder vaak antistofvorming hebben vergeleken met monotherapie (4% versus 20%, p= 0.01) (Feagan, 2014).

Alhoewel er geen RCT's zijn uitgevoerd naar adalimumab combinatie- versus monotherapie, rapporteren systematische reviews van cohortstudies dat combinatietherapie geassocieerd is met meer frequente klinische respons (Kopylov, 2014), maar niet met minder frequent voorkomen van antistoffen (Paul, 2014). Er is momenteel geen bewijs dat combinatietherapie van vedolizumab met immunomodulatoren superieur is ten opzichte van vedolizumab monotherapie (Ledder, 2017; Shelton, 2015).

Duur van combinatietherapie
Van Assche, 2008 includeerde 80 volwassenen met de ZvC op infliximab combinatie therapie met thiopurines voor tenminste 6 maanden waarna er randomisatie volgende naar combinatietherapie of IFX en placebo. Deze studie rapporteerde dat na 104 weken was er geen verschil was in de noodzaak tot infliximab intervalverkorting of infliximab discontinuatie tussen combinatie- en monotherapie, alhoewel de combinatietherapie groep significant hogere infliximab dal spiegels vertoonden.

Veiligheid en bijwerkingen
De hierboven besproken SUCCES rapporteerde geen verschil in bijwerkingen tussen infliximab combinatie- en monotherapie, noch bijwerkingen die resulteerden in therapiebeëindiging (Panaccione, 2014). Daarnaast wordt er in systematische reviews geen associatie gerapporteerd tussen anti-TNFα combinatietherapie en het voorkomen van ernstige infecties (Jones, 2015; Osterman, 2015).

Een belangrijk punt bij de overweging combinatie therapie te starten (of staken) is het risico op maligniteiten. De DEVELOP-studie toont dat een biological in combinatie met een thiopurine een hogere incidentie van zowel hemofagocytische lymfohistiocytose (HLH) als maligniteiten in het algemeen geeft vergeleken met biological monotherapie (aantal/1000 patiënten jaren (95%CI): HLH: combi 0.29 (0.09 tot 0.68) versus mono 0.00 (0.00 tot 0.41), maligniteiten: combi 0.75 (0.40 tot 1.29) versus mono 0.27 (0.03 tot 0.99)) (Hyams, 2017). Stratificatie op basis van methotrexaat blootstelling toonde geen verhoogde incidentie van HLH of maligniteiten in het methotrexaat-blootgestelde cohort versus het niet-methotrexaat-blootgestelde cohort.

Combinatie van mesalazine en biologicals
Mesalazine preparaten (oraal of topicaal) worden veelal gebruikt als onderdeel van de eerste stap in de behandelin van CU. Mesalazine preparaten kennen over het algemeen een gunstig bijwerkingenprofiel (Turner, 2018). Studies die het effect van Mesalazine preparaten in combinatie met biologicals evalueren ontbreken echter tot op heden. Hierdoor is het geven van eenaanbeveling over deze combinatie niet mogelijk.

<u>Samenvattend</u>
Het beperkte vergelijkende onderzoek tussen combinatietherapie van een biological met immunomodulator versus biological monotherapie bij kinderen met UC en de klinische trials bij volwassenen beperkt zich vooral tot infliximab gebruik in combinatie met thiopurines. Hierbij lijkt de combinatie van infliximab en thiopurines effectiever in het induceren van klinische respons, remissie en MH op korte termijn en behoud van klinische remissie en voorkomen van colectomie op lange termijn. Daarnaast verkleint combinatie therapie met een thiopurine of methotrexaat de kans op antistofvorming tegen zowel infliximab als adalimumab.

<u>Deelvraag 3 Wat is de rol van het monitoren van biological plasma dalspiegels en antistoffen tegen biologicals bij kinderen met IBD?</u>
Onlangs werden de eerste prospectieve trials die TDM van anti-TNF onderzochten afgerond. Deze studies vergeleken de effectiviteit van op dalspiegel concentratie doseren vergeleken met dosering op geleide van symptomen. De TAXIT-trial includeerde volwassenen met de ZvC of CU met een stabiele respons op infliximab, waarbij als eerste door middel van een algoritme de dosis werd aangepast om een dalspiegel tussen de 3 en 7 µg/ml te bereiken (vande Casteele, 2015). Dit resulteerde in een hoger percentage patiënten met de ZvC in

remissie dan vóór dosisescalatie (88% versus 65%; p=0.020), terwijl er niet meer opvlamming was in de patiënten waarbij de dosis werd verlaagd. Vervolgens werden patiënten gerandomiseerd naar een groep die infliximab-dosering ontving op basis van dalspiegel en symptomen of alleen op basis van symptomen. Na een jaar was er echter geen verschil in het aantal patiënten in klinische remissie of biochemische remissie (CRP <5mg/L) tussen beide groepen. In tegenstelling tot de TAXIT-trial includeerde Paul (2013) juist patiënten die een verlies van respons op infliximab lieten zien (symptomen en biochemische of endoscopische activiteit) waarbij de dosis werd verhoogd naar 10 mg/kg in plaats van 5mg/kg (Paul, 2013). Het verhogen van de infliximab dosis leidde tot hogere dalspiegels, wat geassocieerd was met MH. De TAILORIX-studie randomiseerde anti-TNF naïeve volwassenen met de ZvC na inductie therapie met infliximab, naar dosis escalatie op basis van symptomen, ontstekingswaarden en dalspiegels of dosering op slechts symptomen (D'Haens, 2016). Er was geen verschil was in het percentage endoscopische remissie tussen de groepen.

Relatie tussen dalspiegels en antistoffen
Er bestaat een sterke relatie tussen lage anti-TNF dalspiegels en de aanwezigheid van antistoffen bij kinderen en volwassenen met de ZvC en CU (Sharma, 2015; Adedokun, 2013; Mazor, 2014)

Relatie tussen dalspiegels of antistoffen en effectiviteit
Klinische respons
Studies bij kinderen met IBD tonen aan dat er sterke relatie bestaat tussen lage dalspiegels en/of hoge antistoffen en matige klinische effectiviteit en hoge ontstekingswaarden (CRP en fecaal calprotectine) (Merras-Salmio en Kolho, 2017; Sharma, 2015; Adedokun, 2013; Hämäläinen; Sipponen; en Kolho, 2013). Studies naar TDM van anti-TNFα in volwassenen met de ZvC en CU beschrijven over het algemeen grotere cohorten en berekenden hiermee afkapwaarden voor dal spiegels voorspellend voor respons. Infliximab dalspiegels van >3.5-3.7 µg/ml na remissie inductie (tijdens onderhoudsbehandeling) zijn het beste voorspellend voor een aanhoudende klinische respons (gebaseerd op klinische activiteit indexen: CDAI (ZvC), Mayo-score (CU) (Adedokun, 2014; Cornillie, 2014). Voor TDM van adalimumab geldt dat in volwassenen met ZvC en CU een dalspiegel van >4.85-5.85 µg/ml ten tijde van onderhoudsbehandeling geassocieerd is met klinische remissie (Roblin, 2014; Mazor, 2014). De reden dat de afkapwaarden van adalimumab dalspiegels hoger zijn dan die van infliximab kan gerelateerd zijn aan het gebruikt van de striktere uitkomstmaat klinische remissie, in plaats van klinische respons (Adedokun, 2014; Cornillie, 2014; Roblin, 2014; Mazor, 2014).

Een retrospectieve studie onderzocht de associatie tussen anti-TNFα dalspiegels en het effect van medicatie aanpassingen in kinderen en volwassen met een verlies aan respons (klinisch in combinatie met een daadwerkelijk toename van inflammatie) (Yanai, 2015). Uit deze studie bleek dat intensiveren van de anti-TNF behandeling of switchen naar een ander anti-TNF middel niet zinvol is bij patientendie ondanks een therapeutische dalspiegel de respons op anti-TNFα verloren. Ook is dosisintensivering niet eefectief wanneer er een hoge (anti-anti-TNF) antistoftiter is gevonden.

Endoscopie
Een infliximab dalspiegel van >4 µg/ml was de best voorspellende afkapwaarde voor MH healing in 45 patiënten met de ZvC (Imaeda, 2014). Een infliximab dal spiegel van ≥2.1 µg/mL op week 14 was een onafhankelijke voorspeller voor MH (Papamichael, 2016). De afkapwaarden van adalimumab dalspiegels zijn naar verluid

hoger. Studies in volwassenen met zowel de ZvC als CU tonen aan dat adalimumab dalspiegels ≥7.5 tot 8.14 µg/ml voorspellend zijn voor MH (Zittan, 2016; Papamichael, 2017).

Factoren geassocieerd met lagere anti-TNFα dalspiegels
Factoren die lagere anti-TNFα dalspiegels voorspellen (en dus mogelijk hogere doseringen dicteren) zijn onder meer een hogere lichaamsmassa-index (Sharma, 2015; Klaasen, 2011) of een laag lichaamsgewicht <30 kg (Dotan, 2014). Lagere infliximab dalspiegels zijn geassocieerd met het mannelijk geslacht in het kader van de aanmaak van antistoffen (Ternant, 2008; Fasanmade, 2009). Daarnaast is een hoge ontstekingsbelasting, uitgedrukt als hoge ontstekingswaarden of meer aangedane darm gerelateerd aan lagere anti-TNFα dal spiegels (Hämäläinen; Sipponen; Kolho, 2013; Sharma, 2015; Ordás, 2012). Lage infliximab dalspiegels zijn ook geassocieerd met hypoalbuminemie (Sharma, 2015; Fasanmade, 2010) en de afwezigheid van een gelijktijdige immunomodulator (Ungar, 2016; Gecse; Végh; Lakatos, 2016; Panaccione, 2014). Een infliximab dalspiegel <5 µg/ml is voorspellend voor het verlies van respons na stoppen van combinatietherapie met een immunomodulator, in volwassenen met de ZvC (Mazor, 2014).

Naast bovenstaande factoren is ook het type IBD, ZvC versus CU, van invloed op dalspiegels en antistofvorming. Het percentage CU patiënten met niet-meetbare infliximab dalspiegels blijkt hoger (Ternant, 2008) dan in een voorgaande studie uitgevoerd door dezelfde onderzoekers bij patiënten met de ZvC (Maser, 2006). Een mogelijke verklaring van deze bevindingen is dat patiënten met CU een snellere klaring van infliximab hebben dan patiënten met CD, door hoger verbruik vanwege een groter ontstoken darmoppervlak en/of verlies via het darmoppervlak. Brandse (2015) rapporteerde een hoog verlies van infliximab in de ontlasting van volwassenen met matig-ernstige UC tijdens remissie inductietherapie, wat geassocieerd was met primaire non-respons (Brandse, 2015).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Adedokun OJ, Omoniyi J, William J, et al. Association Between Serum Concentration of Infliximab and Efficacy in Adult Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2014;147(6):12961307.e5. doi:10.1053/j.gastro.2014.08.035.
Adedokun OJ, Omoniyi J, Xu Z, et al. Pharmacokinetics of Infliximab in Children with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Inflammatory Bowel Diseases. 2013;19(13):275362. doi:10.1097/01.MIB.0000435438.84365.f7.
Andersen V, Nyboe N, Jess T. Risk of Infections Associated with Biological Treatment in Inflammatory Bowel Disease. World Journal of Gastroenterology. 2014;20(43):16014. doi:10.3748/wjg.v20.i43.16014.
Assche, van G., MagdelaineBeuzelin C., D'Haens, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. Gastroenterology, 2008;134(7), 1861-1868.
Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohns Disease. New England Journal of Medicine. 2003;348(7):6018. doi:10.1056/NEJMoa020888.
Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology.

2016;14(10):13851397.e10. doi:10.1016/j.cgh.2016.04.039.
Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, et al. 2015. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Respons to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2015;149(2):350355.e2. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.016.
vande Casteele, N, Ferrante M, van Assche G, et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2015;148(7):13201329.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.031.
Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics for Induction and Maintenance of Mucosal Healing in Crohns Disease and Ulcerative Colitis Controlled Trials. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2017;45(10):12911302. doi:10.1111/apt.14030.
Conrad MA, Stein RE, Maxwell EC, et al 2016. Vedolizumab Therapy in Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2016;22(10):242531. doi:10.1097/MIB.0000000000000918.
Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al. Postinduction Serum Infliximab Trough Level and Decrease of C-Reactive Protein Level Are Associated with Durable Sustained Respons to Infliximab: A Retrospective Analysis of the ACCENT I Trial. Gut. 2014;63(11):172127. doi:10.1136/gutjnl-2012-304094.
DHaens GR, Vermeire S, Lambrecht G, et al. 692 Drug-Level Based Dosing Versus Symptom-Based Dose Adaptation in Patients With Crohns Disease: A Prospective, Randomized Multicenter Study (TAILORIX). Gastroenterology. 2016;150(4). Elsevier: S143. doi:10.1016/S0016-5085(16)30583-2.
Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Biological Agents for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Annals of Internal Medicine. 2014;160(10):704. doi:10.7326/M13-2403.
Dotan I, Ron Y, Yanai H, et al. 2014. Patient Factors That Increase Infliximab Clearance and Shorten Half-Life in Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2014;20(12):224759. doi:10.1097/MIB.0000000000000212.
Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, et al. 2014. Risks of Serious Infection or Lymphoma with Anti-Tumor Necrosisfactor Therapy for Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014;12(9):144351. doi:10.1016/j.cgh.2014.01.021.
Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, et al. Serum Albumin Concentration: A Predictive Factor of Infliximab Pharmacokinetics and Clinical Respons in Patients with Ulcerative Colitis. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2010;48 (5):297308.
Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Infliximab in Patients with Ulcerative Colitis. European Journal of Clinical Pharmacology. 2009;65(12):121128. doi:10.1007/s00228-009-0718-4.
Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R, et al. Methotrexate in Combination With Infliximab Is No More Effective Than Infliximab Alone in Patients With Crohns Disease. Gastroenterology. 2014;146(3):681688.e1. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.024.
Feagan BG., Rubin DT, Danese S, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017;15(2):229239.e5. doi:10.1016/j.cgh.2016.08.044.
Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. 2013. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. New England Journal of Medicine. 2013;369(8):699710. doi:10.1056/NEJMoa1215734.
Gecse KB, Végh Z, László Lakatos P. Optimizing Biological Therapy in Crohns Disease. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2016;10(1):3745. doi:10.1586/17474124.2016.1096198.
Hämäläinen A, Sipponen T, Kolho KL. Serum Infliximab Concentrations in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2013;48(1):3541. doi:10.3109/00365521.2012.741619.
Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and Maintenance Therapy With Infliximab for Children With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2012;10(4):391399.e1. doi:10.1016/j.cgh.2011.11.026.
Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, et al. Infliximab Is Not Associated With Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017;152(8). W.B. Saunders: 19011914.e3. doi:10.1053/j.gastro.2017.02.004.
Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. 2010. Outcome Following Infliximab Therapy in Children With Ulcerative Colitis. The American Journal of Gastroenterology. 2010;105(6):143036. doi:10.1038/ajg.2009.759.
Hyams JS, Chan D, Adedokun OJ, et al. Subcutaneous Golimumab in Pediatric Ulcerative Colitis: Pharmacokinetics and

Clinical Benefit. Inflamm Bowel Dis. 2017 Dec;23(12):2227-2237.
Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, et al. Relationship between Serum Infliximab Trough Levels and Endoscopic Activities in Patients with Crohns Disease under Scheduled Maintenance Treatment. Journal of Gastroenterology. 2014;49(4):67482. doi:10.1007/s00535-013-0829-7.
Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, et al. Premedication and Infusion Reactions with Infliximab: Results from a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Consortium. Inflammatory Bowel Diseases. 2005;11(5):44246.
Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, et al. Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of AntiTumor Necrosis Factor Therapy for Crohns Disease: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(13):22332240.e2. doi:10.1016/j.cgh.2015.06.034.
Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, et al. Body Mass Index and Clinical Respons to Infliximab in Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2011;63(2):35964. doi:10.1002/art.30136.
Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, et al. Adalimumab Monotherapy versus Combination Therapy with Immunomodulators in Patients with Crohns Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Crohns and Colitis. 2014;8(12):163241. doi:10.1016/j.crohns.2014.07.003.
Larsen MD, Qvist N, Nielsen N, et al. Use of Anti-TNFa Agents and Time to First-Time Surgery in Paediatric Patients with Ulcerative Colitis and Crohns Disease. Journal of Crohns & Colitis. 2016;10(6):65056. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw017.
Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour Necrosis Factor Alpha Blocking Agents for Induction of Remission in Ulcerative Colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;no. 3(July): CD005112. doi:10.1002/14651858.CD005112.pub2.
Ledder O, Assa A, Levine A, et al. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. Journal of Crohns and Colitis. 2017;11(10):123037. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx082.
Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohns Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREATTM Registry. The American Journal of Gastroenterology. 2012;107(9):140922. doi:10.1038/ajg.2012.218.
Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of Trough Serum Infliximab to Clinical Outcome After Scheduled Maintenance Treatment for Crohns Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2006;4(10):124854. doi:10.1016/j.cgh.2006.06.025.
Mazor Y, Almog R, Kopylov U, et al. Adalimumab Drug and Antibody Levels as Predictors of Clinical and Laboratory Respons in Patients with Crohns Disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2014;40(6):62028. doi:10.1111/apt.12869.
McGinnis JK, Murray KF. Infliximab for Ulcerative Colitis in Children and Adolescents. Journal of Clinical Gastroenterology. 2008;42(8):87579. doi:10.1097/MCG.0b013e3181354417.
Merras-Salmio L, Kolho KL. Clinical Use of Infliximab Trough Levels and Antibodies to Infliximab in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017;64(2):27278. doi:10.1097/MPG.0000000000001258.
Miele E, Markowitz JE, Mamula P, et al. Human Antichimeric Antibody in Children and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease Receiving Infliximab. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2004;38 (5):5028.
Ordás I, Mould DR, Feagan BG, et al. Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacokinetics-Based Dosing Paradigms. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2012;91(4):63546. doi:10.1038/clpt.2011.328.
Osterman MT, Haynes K, Delzell E, et al. Effectiveness and Safety of Immunomodulators With AntiTumor Necrosis Factor Therapy in Crohns Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(7):12931301.e5. doi:10.1016/j.cgh.2015.02.017.
Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2014;146(2):392400.e3. doi:10.1053/j.gastro.2013.10.052.
Papamichael K, Baert F, Tops S, et al. Post-Induction Adalimumab Concentration Is Associated with Short-Term Mucosal Healing in Patients with Ulcerative Colitis. Journal of Crohns and Colitis. 2017;11(1):5359. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw122.
Papamichael K, van Stappen T, vande Casteele T, et al. Infliximab Concentration Thresholds During Induction Therapy Are Associated With Short-Term Mucosal Healing in Patients With Ulcerative Colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology.

2016;14(4).W.B. Saunders: 54349. doi:10.1016/J.CGH.2015.11.014.
Paul S, Moreau AC, Del Tedesco E, et al. Pharmacokinetics of Adalimumab in Inflammatory Bowel Diseases. Inflammatory Bowel Diseases. 2014;20(7):128895. doi:10.1097/MIB.0000000000000037.
Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab and Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2013;19(12):256876. doi:10.1097/MIB.0b013e3182a77b41.
Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for Induction of Clinical Remission in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results of a Randomised Controlled Trial. Gut. 2011;60(6):78087. doi:10.1136/gut.2010.221127.
Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, et al. Association Between Pharmacokinetics of Adalimumab and Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014;12 (1):8084.e2. doi:10.1016/j.cgh.2013.07.010.
Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. 2014. Consensus Guidelines of ECCO/ESPGHAN on the Medical Management of Pediatric Crohns Disease. Journal of Crohns and Colitis. 2014;8(10). The Oxford University Press: 11791207. doi:10.1016/j.crohns.2014.04.005.
Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. New England Journal of Medicine. 2005;353(23): 246276. doi:10.1056/NEJMoa050516.
Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2012;142(2):257265.e3. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.032.
Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Respons and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2014;146(1):8595. doi:10.1053/j.gastro.2013.05.048.
Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Respons in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2014;146(1):96109.e1. doi:10.1053/j.gastro.2013.06.010.
Schaufler C, Lerer T, Campbell B, et al. Preoperative Immunosuppression Is Not Associated With Increased Postoperative Complications Following Colectomy in Children With Colitis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012;55(4):42124. doi:10.1097/MPG.0b013e318252c831.
Sharma S, Eckert D, Hyams JS, et al. Pharmacokinetics and ExposureEfficacy Relationship of Adalimumab in Pediatric Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2015;21(4):78392. doi:10.1097/MIB.0000000000000327.
Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, et al. Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients. Inflammatory Bowel Diseases. 2015;21(12):287985. doi:10.1097/MIB.0000000000000561.
Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2016;22(9):212126. doi:10.1097/MIB.0000000000000865.
Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, et al. Infliximab Pharmacokinetics in Inflammatory Bowel Disease Patients. Therapeutic Drug Monitoring 2008;(4):52329. doi:10.1097/FTD.0b013e318180e300.
Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, et al. Adalimumab versus Infliximab for the Treatment of Moderate to Severe Ulcerative Colitis in Adult Patients Naïve to Anti-TNF Therapy: An Indirect Treatment Comparison Meta-Analysis. Journal of Crohns and Colitis. 2014;8 (7):57181. doi:10.1016/j.crohns.2014.01.010.
Turner D, Griffiths AM. Acute Severe Ulcerative Colitis in Children: A Systematic Review. Inflammatory Bowel Diseases. 2011;17 (1):44049. doi:10.1002/ibd.21383.
Turner D, Veereman G, Hyams J, et al. P522 A Multicentre Open-Label Study Assessing Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Subcutaneous Golimumab in Paediatric Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2016;10:(suppl 1):S364-S65.
Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257-291.
Ungar B, Mazor Y, Weisshof R, et al. Induction Infliximab Levels among Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis Compared with Patients with Moderately Severe Ulcerative Colitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2016;43(12):129399. doi:10.1111/apt.13631.
Vermeire S, Noman M, van Assche G, et al. Effectiveness of Concomitant Immunosuppressive Therapy in Suppressing the Formation of Antibodies to Infliximab in Crohns Disease. Gut. 2007;56(9):122631. doi:10.1136/gut.2006.099978.
Volonaki E, Mutalib M, Kiparissi F, et al. Adalimumab as a Second-Line Biological Therapy in Children with Refractory

Ulcerative Colitis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2015;27(12):142528. doi:10.1097/MEG.0000000000000470.
Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of Drug and Antidrug Antibodies Are Associated With Outcome of Interventions After Loss of Respons to Infliximab or Adalimumab. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(3):522530.e2. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.029.
Zitomersky NL, Atkinson BJ, Fournier K, et al. Antibodies to Infliximab Are Associated with Lower Infliximab Levels and Increased Likelihood of Surgery in Pediatric IBD. Inflammatory Bowel Diseases. 2015;21(2):30714. doi:10.1097/MIB.0000000000000284.
Zittan E, Kabakchiev B, Milgrom R, Higher Adalimumab Drug Levels Are Associated with Mucosal Healing in Patients with Crohns Disease. Journal of Crohns and Colitis. 2016;10(5):51015. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw014.

Onderhoudstherapie bij colitis ulcerosa bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke onderhoudstherapie heeft de voorkeur bij kinderen met colitis ulcerosa?

Aanbeveling

Indien een kind met actieve CU in remissie is geraakt met aminosalicylaten, kunnen aminosalicylaten als onderhoudstherapie worden voortgezet.

Als onderhoudstherapie wordt wegens minder frequente bijwerkingen aanbevolen mesalazine voor te schrijven.

Onderhoudsbehandeling met mesalazine wordt in een orale dosering van 50-75 mg/kg/dag (maximale dosis oraal en rectaal gecombineerd 4 gram per dag) geadviseerd.

Het verdient aanbeveling bij kinderen met matig tot ernstige CU (in remissie gebracht met behulp van prednison) te starten met azathioprine zodra sprake is van exacerbatie van de ziekte tijdens vermindering van de prednisondosering. De dosering van azathioprine is 2-3 mg/kg/dag, eenmaal daags.

Inleiding

Colitis ulcerosa (CU) is een chronische ziekte die langdurige behandeling behoeft ter voorkoming van exacerbaties en complicaties van de ziekte. Voor de behandeling van een langer bestaande CU kan (in volgorde van ernst van de ziekte) worden gebruikgemaakt van de volgende medicamenten: aminosalicylaten, azathioprine en eventueel infliximab. Het doel van elke onderhoudsbehandeling is exacerbatie te voorkomen of zo lang mogelijk uit te stellen, terwijl herhaalde behandeling met prednison wordt vermeden. Het is echter de vraag op welk tijdstip en bij welke patiënten moet worden besloten met deze immuunmodulerende onderhoudstherapie te starten.

Het Behandeldiagram CU bij kinderen is gebaseerd op de uitgangsvragen in de 2008 richtlijn die gaan over mesalazine en prednison (uitgangsvraag 23 en 24), gecombineerd met de evidence vanuit de 2018 update (uitgangsvraag 26) en de meest recente Europese ECCO-ESPGHAN richtlijn (Turner 2018), aangevuld met expert opinion van de werkgroep.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat bij volwassenen met CU het gebruik van een 5-ASA-preparaat als onderhoudtherapie leidt tot minder frequente exacerbaties. *A1 Sutherland 2002*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van een 5-ASA-preparaat vergeleken met sulfasalazine leidt tot minder frequente bijwerkingen bij patiënten met CU. *C D'Agata 1996, Barden 1989*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat azathioprine in een orale dosering van 2-3 mg/kg/dag een steroïdsparend effect heeft bij CU, met name als deze behandeling binnen twee jaar na de diagnose wordt gestart. *C Verhave 1990, Kader 1999, Barabino 2002, Fuentes 2003, Ramakrishna 1996; D Escher 2003*

Samenvatting literatuur

Aminosalicylaten

In de literatuur ontbreken studies naar het effect van langdurige therapie met aminosalicylaten (sulfasalazine en mesalazine (5-ASA)) op het voorkomen van exacerbaties bij CU. Hiernaast zijn geen gegevens beschikbaar over hoelang de therapie moet worden voortgezet en is het eveneens onduidelijk in welke dosering. Bij volwassen patiënten wordt levenslange onder- houdsbehandeling met aminosalicylaten aangeraden als chemopreventie voor maligniteit. Barden et al. (1989) hebben 13 kinderen met CU die eerder sulfasalazine gebruikten en vier nieuwe patiënten met CU behandeld met een mesalazine preparaat. De studieduur was slechts zes maanden en de uitkomstmaat was bijwerkingen. Bijwerkingen leken meer voor te komen bij het gebruik van sulfasalazine. Wel bleken de kinderen met CU aan het einde van de studie nog in remissie, helaas ontbreekt in deze studie de definitie hiervan. Door het ontbreken van studies uitgevoerd bij kinderen zal genoegen moeten worden genomen met bewijslast komende van de behandeling van volwassenen: uit een systematisch literatuuroverzicht van vergelijkende onderzoeken, dat is opgenomen in de Cochrane-bibliotheek (Sutherland 2002), komt naar voren dat alle 5-aminosalicylzuurpreparaten effectief zijn in het behouden van remissie van CU (odds ratio 0,47 [0,36-0,62]). Voorts bleek dat sulfasalazine iets beter werkte dan andere 5-aminosalicylzuurpreparaten (odds ratio 1,29 [1,05-1,57]).

Ciclosporine

Ciclosporine heeft geen plaats in de onderhoudsbehandeling van kinderen met CU.

Azathioprine

Er zijn geen gecontroleerde studies gedaan met azathioprine bij kinderen met CU. In vroege niet-gecontroleerde of retrospectieve studies wordt orale azathioprine ingezet bij slecht behandelbare, dat wil zeggen prednisonaf hankelijke of prednisonresistente patiënten (met de ZvC of CU) en wordt een redelijk effect gemeten (Verhave 1990, Kader 1999). Dit effect wordt in de meeste studies uitgedrukt als blijvende klinische remissie met een belangrijke dosisreductie van de prednison. In de studie van Kader (1999) werden kinderen onderzocht die prednisonaf hankelijk waren: 75% kon in de eerste zes maanden de prednison geheel af bouwen. Bij behandeling met een relatief hoge orale dosering (3 mg/kg/dag) is het bij 80-90% van de patiënten met IBD mogelijk gebleken prednison te stoppen binnen zes maanden (Barabino 2003, Fuentes 2003). Een duidelijker steroïdsparend effect werd gezien bij het starten van azathioprine binnen twee jaar na diagnose (Fuentes 2003).

Bij patiënten met CU wordt hiernaast gescoord hoeveel patiënten voor operatie (colectomie) in aanmerking komen; dit aantal is mogelijk in vergelijking met eerdere studies (waarbij niet met azathioprine werd behandeld) (Ramakrishna 1996, Fuentes 2003). Het therapeutisch effect van azathioprine en zijn actieve metaboliet 6-mercaptopurine in de acute fase van een inflammatoire darmziekte wordt beperkt doordat de werking van deze medicijnen pas intreedt na 6-12 weken (Verhave 1990). Intraveneuze behandeling (in plaats van oraal) bij fulminante colitis bij drie patiënten (waarvan een met de ZvC) is veilig gebleken en gaat mogelijk gepaard met een snellere werking, zodat colectomie wordt voorkomen (Casson 1999). Het vervroegd intreden van de werking is later overigens in een grotere studie bij volwassenen met de ZvC niet bevestigd (Sandborn 1999).

Door het ontbreken van prospectieve gecontroleerde studies bij kinderen is de precieze plaatsbepaling van azathioprine bij CU onduidelijk. Vergeleken met kinderen met de ZvC zal waarschijnlijk een kleiner aantal kinderen met CU in aanmerking komen voor behandeling met azathioprine. Therapietrouw is over het algemeen goed door de eenmaaldaagse dosering (bij voorkeur in de ochtend) en de kleine tabletvorm. Bij maagdarmbezwaren tijdens de eerste behandelweken is een tweemaaldaagse dosering aan te bevelen. Bijwerkingen en benodigde controles in verband met het monitoren van eventuele bijwerkingen worden in *bijlage 1 van de 2008 IBD-richtlijn* genoemd.

Methotrexaat

Er zijn geen studies naar het effect van methotrexaat bij kinderen met CU.

Zoeken en selecteren

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden “ulcerative colitis”, “inflammatory bowel disease”, “mesalazine”, “mesalamine”, “5-ASA”, “sulphasalazine”, prednison, prednisolon, methotrexate, cyclosporin, infliximab, azathioprine, “pediatric”, in de leeftijdgroepen (limit to) child 0-18 years, gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar. De gevonden literatuur werd nogmaals handmatig geselecteerd op ziektebeeld, therapie en leeftijd. Jaargangen 2004 en 2005 van het tijdschrift JPGN en IBD werden doorzocht op relevante artikelen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Barabino A, Torrente F, Ventura A, Cucchiara S, Castro M, Barbera C. Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(6):1125-30. PMID: 12030954.
Barden L, Lipson A, Pert P, Walker-Smith JA. Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. AlimentPharmacol Ther 1989;6:597-603.
Casson DH, Davies SE, Thomson MA, Lewis A, Walker-Smith JA, Murch Sh. Low-dose intravenous azathioprine may be effective in the management of acute fulminant colitis complicating inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:891-5.

Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. Gut 1993;34:1081-5.
DAgata ID, Vanounou T, Seidman E. Mesalamine in pediatric inflammatory bowel disease: a 10-year experience. Inflamm Bowel Dis 1996;2:229-35.
Escher JC, Taminiau JAJM, Nieuwenhuis EES, Büller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: Best available evidence. Inflamm Bowel Dis 2003;9(1):34-58.
Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39(3):265-9.
Fuentes D, Torrente F, Keady S, Thirrupathy K, Thomson MA, Walker-Smith JA, et al. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:913-21.
Genestier L, Paillot R, Quemeneur L, Izeradjene K, Revillard JP. Mechanisms of action of methotrexate. Immunopharmacology 2000;47(2-3):247-57.
Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular dosing may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1997;36:86-90.
Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine-withdrawal in ulcerative colitis. BMJ 1992;305:20-2.
Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on a controlled therapeutic trial. BMJ 1974;ii:627-30.
Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, Stouffer NO, Baldassano RN. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:54-8.
Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998;115:813-21.
Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E, Almog S, Halkin H, Bar-Meir S, Chowers Y. Bioavailability of oral versus Subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohns disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:57-63.
Loftus EV, et al. Systemic review on short term adverse effects of 5- aminosalicylic acids agents in the treatment. of ulcerative colitis.. Aliment Ther 2004;19:179-89.
Mamula P, Markowitz JE, Cohen LJ, Allmen AJ von, Baldassano RN. Infliximab in pediatric ulcerative colitis: two-year follow up. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38(3):298-301.
Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, Grand RJ, Verhave M. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;22(3):296-302.
Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohns disease. North American Azathioprine Study Group. Gastroenterology 1999;117(3):527-35.
Sutherland LR, Roth D, Beck P, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 202;(4):CD000544.
Te HS, Schiano TD, Kuan SF, et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000;95:3150-6.
Turner D, Ruemmele FM, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care- an Evidence-Based Guideline from ECCO and ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 May 30. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29851766.
Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohns disease. Gastroenterology 2003;124:1774-85.
Van Staa TP, et al. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease. Gastroenterology 2004;126:1733-9.
Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. J Pediatr 1990;117(5):809-14.

Stoppen met azathioprine bij colitis ulcerosa bij kinderen

Uitgangsvraag

Hoe lang dienen kinderen met colitis ulcerosa te worden behandeld met azathioprine om veilig te kunnen stoppen?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat, gezien het gebrek aan bewijs, geen uitspraak kan worden gedaan over het moment van staken van azathioprineonderhoudstherapie bij kinderen met CU.

Inleiding

Nadat azathioprine of 6-MP het beoogde effect heeft gehad (namelijk het bereiken van blijvende remissie zonder de noodzaak met prednison te behandelen), is het gebruikelijk dat deze medicatie gedurende enkele jaren als onderhoudsbehandeling wordt gecontinueerd. Azathioprine en zijn metaboliet 6-MP kunnen echter belangrijke bijwerkingen veroorzaken, waarbij het risico op maligniteiten nog onvoldoende is bepaald. Om deze reden lijkt het verstandig op een gegeven moment de behandeling te staken. Wanneer dit veilig kan worden gestopt, in de zin van het risico op exacerbatie van de ontsteking, is niet duidelijk. Bij kinderen met IBD zijn hiervan geen studies bekend. Indien deze middelen ondanks voldoende dosering en goede therapietrouw geen effect hebben binnen zes maanden na het starten, is verdere behandeling niet zinvol.

Conclusies

Niveau 4	Er zijn geen studies bij kinderen die aangeven wanneer veilig kan worden gestopt met immuunmodulatoren (azathioprine en 6-MP).

Overwegingen

Voor meer onderbouwing voor het langdurige gebruik van azathioprine kan worden gebruikgemaakt van studies verricht bij volwassenen. Een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek is verricht bij 79 patiënten die al op azathioprine in remissie waren en werden gerandomiseerd naar placebo of azathioprine. Na een jaar bedroegen de exacerbatie- percentages respectievelijk 61% en 31%, hetgeen significant verschilde (*number needed to treat 3*) (Hawthorne 1992).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Voeding en inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'
In deze module worden de volgende uitgangsvragen behandeld, elk in een aparte submodule:

- Uitgangsvraag 29 Voedingstherapie als inductietherapie
- Uitgangsvraag 30 Onderhoudsbehandeling op het gebied van voedingstherapie
- Uitgangsvraag 31 Specifieke eisen aan de voeding
- Uitgangsvraag 32 Aanvullend dieetbeleid of voedingstherapie
- Uitgangsvraag 33 Begeleiding van een diëtist

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Indicaties voor voedingstherapie bij ziekte van Crohn bij kinderen

Uitgangsvraag

Wat zijn de indicaties voor voedingstherapie (per sonde of oraal) als inductietherapie bij de ziekte van Crohn?

Aanbeveling

Als inductietherapie bij kinderen met de ZvC is het geven van uitsluitend voedingstherapie (per sonde of oraal) gedurende zes weken de eerste keuze, met name bij de eerste presentatie. Bij minimaal drie weken uitsluitend voedingstherapie kan een klinische remissie worden verwacht. Na zes weken wordt in twee tot vier weken normale voeding gereïntroduceerd.

Een polymere voeding verdient qua smaak de voorkeur.

Verder onderzoek is gewenst naar het effect van voedingstherapie, de meest optimale samenstelling van de voedingstherapie en de duur van de remissie die door het gebruik van voedingstherapie is bereikt.

Goede begeleiding van kind en ouders door een diëtist en kinderverpleegkundige met ruime ervaring in de zorg voor een chronisch ziek kind met voedingstherapie is van belang bij het laten slagen van de voedingstherapie.

Inleiding

Al jaren is er discussie over de vraag of het geven van uitsluitend voedingstherapie gedurende een aantal weken een goede primaire therapie is voor het bereiken van remissie bij nieuwgediagnosticeerde kinderen of bij kinderen met een exacerbatie van de ziekte van Crohn (ZvC).
Onder voedingstherapie wordt een kunstmatige vloeibare voeding verstaan die of via een sonde of per os aan het maag-darmkanaal wordt aangeboden. Deze voeding kan polymeer, oligomeer of momomeer van samenstelling zijn. De term 'uitsluitend' geeft aan dat naast deze voeding alleen water mag worden gedronken. De discussie is ongeveer 30 jaar geleden begonnen, op het moment dat een groep chirurgen volwassen therapieresistente patiënten als voorbereiding op een operatie behandelde met elementaire voedingstherapie ter verbetering van de voedingstoestand, en hiermee remissie werd bereikt. Het huidige onderzoek spitst zich toe op het mechanisme waarmee met behulp van voedingstherapie remissie wordt bereikt en op de meest optimale samenstelling van de voeding.

Er zijn geen studies verricht naar het effect van voedingstherapie bij CU. Beperkte ervaring heeft tot het inzicht geleid dat voedingstherapie bij deze aandoening niet effectief is, waarschijnlijk vanwege de lokalisatie alleen in de dikke darm.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat het geven van uitsluitend voedingstherapie even effectief is als het gebruik van corticosteroïden voor het bereiken van remissie bij kinderen met de ZvC. *A1 Heuschkel*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij lokalisatie van de ZvC alleen in het colon voedingstherapie minder effectief is. *B Afzal 2005*

Niveau 3	Het is aannemelijk dat er geen verschil is in effectiviteit tussen monomere, oligomere en polymere voeding wat betreft het bereiken van remissie. *B Ludvigsson 2004, Fell 2000, Afzal 2005*

Samenvatting literatuur

Uit een meta-analyse gepubliceerd in 2000, waarin alle voorafgaande studies bij kinderen naar het bereiken van remissie door het geven van voedingstherapie gedurende minimaal drie weken zijn geanalyseerd, blijkt dat bij een groep van 147 patiënten uit vijf goed uitgevoerde gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) bij 85% van de patiënten met behulp van voedingstherapie remissie kan worden bereikt. De effectiviteit van voedingstherapie en het geven van corticosteroïden is even groot (RR 0,95 (95% BI)). Als twee niet-gerandomiseerde studies aan de analyse worden toegevoegd (totaal 197 patiënten) verandert de conclusie niet (Heuschkel 2000). Een Cochrane-review uitgevoerd in 2001 concludeert een grotere effectiviteit van corticosteroïden, maar in deze review zijn zowel studies bij volwassenen als kinderen meegenomen (Zachos 2001).
Dat het om een effect van uitsluitend voedingstherapie gaat blijkt uit een recente, gerandomiseerde studie van Johnson, waarin 50 kinderen met actieve ZvC gedurende zes weken uitsluitend monomere voedingstherapie kregen (100% van de behoefte) of deels monomere voedingstherapie (50% van de behoefte), waarbij de laatste groep alles mocht eten en drinken. Het aantal kinderen dat remissie bereikte, was in de groep die uitsluitend voedingstherapie kreeg significant groter (Johnson 2006).

Mogelijk is voedingstherapie minder effectief in het bereiken van remissie indien lokalisatie van de ZvC beperkt is tot het colon. Een prospectieve studie bij 65 kinderen laat remissie (PCDAI < 20) na acht weken zien bij 50% van de kinderen met uitsluitend colonlokalisatie, bij 91,7% van de kinderen met uitsluitend ileumlokalisatie en bij 82,1% van de kinderen met lokalisatie in het ileum en het colon (Afzal 2005).

In de meta-analyse van Heuschkel is geen subanalyse uitgevoerd naar het effect van verschillende soorten voedingen. De Cochrane-review heeft dit wel gedaan en vindt geen significante verschillen in de effectiviteit van monomere en niet-monomere voedingen (Zachos 2001). Een recente, gerandomiseerde, gecontroleerde studie bij 33 kinderen laat zien dat er geen verschil is tussen monomere en polymere voeding wat betreft het bereiken van remissie na zes weken. De gewichtstoename bij de kinderen die polymere voeding kregen was wel

significant groter (Ludvigsson 2004). Het toevoegen van glutamine aan een polymere voeding lijkt geen positief effect te hebben op het bereiken van remissie (Akobeng 2000). Het geven van een voeding op basis van peptiden met een laag vetgehalte in vergelijking met eenzelfde voeding met een normaal vetgehalte laat geen verschil zien in het bereiken van remissie na drie weken (Khoshoo 1996).
Inmiddels zijn er ook polymere voedingen, speciaal ontwikkeld voor IBD door toevoeging van de groeifactor TGF-bèta, waarmee remissie kan worden bereikt (Fell 2000, Afzal 2004, 2005). Er is geen onderzoek beschikbaar naar het verschil tussen deze specifieke voedingen en de gangbare voedingen. Evenmin is bekend wat het effect is van toevoeging van extra vezels (multifibre-voedingen) aan de (sonde)voeding en of bolusvoeding verschilt van continue toediening. Of energierijke drinkvoeding even effectief is als sondevoeding, is nooit bestudeerd. Alle hierboven genoemde studies werden verricht met sondevoeding, die per sonde of oraal werd ingenomen.

Over de duur van de remissie bereikt door het geven van voedingstherapie zijn twee retrospectieve studies gevonden. Hieruit lijkt ook een positief effect van voedingstherapie op de duur van de remissie naar voren te komen (Knight 2005, Berni Canani 2005).

Overwegingen

De werkgroep concludeert dat, gezien de positieve effecten van voedingstherapie op groei en ontwikkeling, zonder de negatieve effecten van corticosteroïden, voedingstherapie een uitstekende primaire therapie is.

- Het volgende behandelschema wordt door de werkgroep voorgesteld:
- Week 1 tot en met 6: uitsluitend voedingstherapie:
- polymere voeding, ernaast alleen water (ad libitum);
- per sonde of drinken;
- opklimmen in twee tot drie dagen;
- 110-120% van de aanbevolen hoeveelheid energie en eiwit.
- Hierna reïntroductie van de normale voeding in twee tot vier weken.

Het is duidelijk dat deze therapie een grote psychosociale impact heeft. Uit een retrospectieve studie van Gailhoustet bij 30 kinderen met actieve ZvC (15 met voedingstherapie, 15 met corticosteroïden) blijkt dat voedingstherapie het dagelijkse leven meer verstoort. Niet kunnen eten en het dragen van een sonde worden in dit verband vooral genoemd. Het cosmetisch effect wordt als belangrijkste negatief aspect bij het gebruik van corticosteroïden genoemd. Uit een studie van Wilschanski blijkt dat 45% van de kinderen (n=44) die beide therapieën hebben ondervonden, kiest voor voedingstherapie, terwijl 27% kiest voor medicatie en 27% geen voorkeur heeft.
Het laten slagen van de voedingstherapie zal mede afhankelijk zijn van een goede begeleiding van kind en ouders door een diëtist en kinderverpleegkundige met ruime ervaring in de zorg voor een chronisch ziek kind met voedingstherapie.
Alhoewel behandeling met corticosteroïden voor zowel patiënt, ouders als behandelend arts makkelijker is dan behandeling met voedingstherapie en dit ook goedkoper is, heeft voedingstherapie toch duidelijk de voorkeur, omdat corticosteroïdgebruik in tegenstelling tot voedingstherapie veel ernstige bijwerkingen heeft.

Mogelijk is voedingstherapie het effectiefst bij recent gediagnosticeerde ZvC en minder effectief in het geval van langdurig bestaande ZvC. Dit is echter niet goed uitgezocht (Heuschkel 2000).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Afzal NA, Zaag-Loonen HJ van der, Arnaud BF, Davies S, Murch S, Derkx B. Improvement in quality of life of children with acute Crohns disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:167-72.
Afzal NA, Davies S, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Murch S, et al. Colonic Crohns disease in children does not respond well to treatment wit enteral nutrition if the ileum is not involved. Dig Dis Sci 2005;30:471-5.
Akobeng AK, Miller V, Stanton J, Elbadri AM, Thomas AG. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohns disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:78-84.
Berni Canani R, Terrin G, Borrelli O, Romano MT, Manguso F, Coruzzo A, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohns disease. Dig Liver Dis 2006;38:381-7.
Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohns disease. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:281-9.
Gailhoustet L, Goulet O, Cachin N, Schmitz J. Étude des répercussions psychologiques de deux modalités de trai- tement chez des adolescents atteints de maladie de Crohn. Arch Pédiatr 2002;9:110-6.
Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohns disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31(1):8-15.
Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohns disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. Gut 2006;55:356-61.
Khoshoo V, Reifen R, Neuman MG. Effect of low- and high-fat, peptide-based diets on body composition and disease activity in adolescents with active Crohns disease. J Parenter Enteral Nutr 1996;20:401-5.
Knight C, El-Matary W, Spray C, Sandhu BK. Long-term outcome of nutritional therapy in paediatric Crohns disease Clin Nutr 2005;24:775-9.
Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammer L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohns disease: a multicentre randomized controlled trial. Acta Paediatr 2004;93:327-35.
Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohns disease. Gut 1996;38:543-8.
Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutriton therapy for inducing remission of Crohns disease. Cochrane Database Syst Rev 2001:CD000542.

Onderhoudsbehandeling bij voedingstherapie bij ziekte van Crohn bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke onderhoudsbehandeling op het gebied van voedingstherapie heeft de voorkeur bij kinderen met de ziekte van Crohn?

Aanbeveling

Continueren van aanvullende voedingstherapie voor behoud van remissie kan worden overwogen. Dit kan in de vorm van nachtelijke sondevoeding of in de vorm van drinkvoeding overdag.

Er zijn onvoldoende data om een uitspraak te doen over frequentie, hoeveelheid en duur van voedingstherapie. Verder onderzoek naar de rol van voedingstherapie op het behoud van remissie is gewenst.

Probiotica en visolie worden niet aanbevolen om remissieduur te bevorderen.

Inleiding

Een aantal voedingsaspecten is mogelijk van belang in het behouden van remissie bij kinderen met de ZvC. Studies over de effecten van voedingstherapie, probiotica en visolie op de duur van de remissie zullen worden besproken.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van aanvullende voedingstherapie ook een plaats heeft bij het behouden van remissie bij kinderen met de ZvC.. *C Belli 1988, Polk 1992, Wilschanski 1996*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het toevoegen van het probioticum LGG aan de standaardtherapie geen effect heeft op de duur van de remissie. *B Bousvaros 2005*

Niveau 4	Er zijn geen gegevens over het effect van n-3-vetzuren op de duur van de remissie bij kinderen.

Samenvatting literatuur

Over de mogelijk positieve rol van voedingstherapie in het behouden van remissie bij de ZvC is een aantal studies voorhanden. Een retrospectieve studie bij 47 kinderen en adolescenten bij wie een exacerbatie met succes is behandeld met uitsluitend voedingstherapie, laat zien dat patiënten bij wie de voedingstherapie wordt gecontinueerd (50-60% van de volledige behoefte, vier tot vijf nachten per week, overdag normale voeding) langer in remissie blijven dan patiënten bij wie de voedingstherapie volledig is gestopt (Wilschanski 1996). Twee prospectieve studies (totaal 14 patiënten) waarbij in één maand van iedere vier maanden gedurende een

jaar uitsluitend voedingstherapie werd, gegeven laten een significante daling van prednisongebruik en ziekteactiviteit zien (Belli 1988, Polk 1992).
Er lijkt dus wel sprake te zijn van een effect van voedingstherapie op de duur van de remissie.
Recent is een gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij 57 kinderen met de ZvC beschreven waarbij de kinderen tijdens remissie het probioticum Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) bij de standaardtherapie gebruikten. Deze interventie had geen effect op de duur van de remissie (Bousvaros 2005).
Gegevens over het effect van suppletie van n-3-vetzuren (visolie) op het behoud van remissie bij kinderen met de ZvC zijn niet gevonden, in een systematische review bij volwassenen wordt geconcludeerd dat de beschikbare data onvoldoende zijn om het effect te beoordelen (MacLean 2005).

Overwegingen

Nadat voedingstherapie gedurende zes weken is gegeven, lijkt continueren van sondevoeding (nachtelijk) of drinkvoeding tijdens de reïntroductie van normale voeding (gedurende 9-12 weken) het behoud van remissie en optimale calorische inname te bevorderen. Het lijkt verstandig dit bij het starten van de voedingstherapie reeds met de patiënt en ouders te bespreken, omdat de patiënt anders moeilijk te motiveren is de sondevoeding ‘s nachts te continueren.
Uit een studie naar het gebruik van aanvullende/alternatieve medicatie blijkt dat 72% van de kinderen/adolescenten dit gebruikt; 78% probiotica, 56% visolie. Vijftig procent van de ouders meldt hiervan een positief effect (Day 2004).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Belli DC, Seidman E, Bouthillier L, Weber AM, Roy CC, Pletincx M, et al. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohns disease. Gastroenterology 1988;94:603-10.
Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, et al. A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohns disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:833-9.
Day AS, Whitten KE, Bohane TD. Use of complementary and alternative medicines by children and adolescents with inflammatory bowel disease. J Paediatr Child Health 2004;40:681-4.
MacLean CH, Mojica WA, Newberry SJ, Pencharz J, Hasenfeld Garland R, et al. Systematic review of the effects of n-3 fatty acids in inflammatory bowel disease. Am J Clin Nutr 2005;82:611-9.
Polk DB, Hattner JA, Kerner JA jr. Improved growth and disease activity after intermittent administration of a defined formula diet in children with Crohns disease. J Parenter Enteral Nutr 1992;16:499-504.
Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohns disease. Gut 1996;38:543-8.

Stellen van eisen aan de voeding van kinderen met inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag

Zijn er specifieke eisen te stellen aan de voeding van kinderen met IBD?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat aandacht voor adequate voeding bij kinderen met IBD steeds van belang is.

Voor adviezen ten aanzien van gezonde en volledige voeding wordt verwezen naar de richtlijnen van het Voedingscentrum (www.voedingscentrum.nl).

Inleiding

Zowel uit eigen ervaring als uit de resultaten van een focusgroep voor IBD bij kinderen (georganiseerd door het CBO in samenwerking met de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging op 20 september 2005) blijkt dat ouder(s)/verzorger(s) veel vragen hebben over de voeding van hun kind met IBD, ook als de ziekte in remissie is. Een adequate inname van alle voedingsstoffen zonder dat dit lichamelijke klachten veroorzaakt, staat bij de voedingsadvisering in deze fase van de ziekte centraal. Voor een adequate inname van alle voedingsstoffen gelden voor verschillende leeftijdscategorieën de aanbevolen hoeveelheden opgesteld door de Gezondheidsraad, te vinden op de website van het Voedingscentrum: www.voedingscentrum.nl. Met behulp van de aanbevolen hoeveelheden van diverse voedingsmiddelen is een adequate voeding op te stellen.

Conclusies

Niveau 3	Het is aannemelijk dat extra aandacht voor de voorziening van calcium en vitamine-D bij kinderen met de ZvC nodig is. *C Harpavat 2005, Sentongo 2002*

Samenvatting literatuur

Een adequate inname van alle voedingsstoffen is tijdens remissie van de ziekte van belang. Extra aandacht verdient de voorziening van calcium en vitamine-D. In een recente studie bij 18 nieuwgediagnosticeerde kinderen met de ZvC werd al bij diagnose een verlaagde botmassa geconstateerd. Omdat een verlaagde botmassa gecorreleerd is aan groei, werd gecorrigeerd voor de botleeftijd. Een relatie met verlate puberteitsontwikkeling, SDS voor gewicht, lengte en BMI werd gevonden (Harpavat 2005). Lage vitamine- D-gehaltes in het serum van 16% van de 112 kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met de ZvC lieten een relatie zien met het seizoen (winter), lokalisatie van de ziekte (bovenste tractus digestivus) en duur van het steroïdgebruik (Sentongo 2002).

Overwegingen

Voedselrestricties zijn vrijwel nooit noodzakelijk, tenzij sprake is van een stenose, waarbij een voedingsvezelbeperking zinvol kan zijn. Aandacht voor de voedingstoestand, optimale groei en inhaalgroei zijn in deze fase van de ziekte van belang. Juist in een periode van remissie is het geven van extra calorieën en

eiwitten om inhaalgroei te bewerkstelligen zinvol. De negatieve invloeden van het ontstekingsproces op eetlust, absorptie en energiebehoefte staan nu minder op de voorgrond. Een individueel advies van een diëtist is voor deze extra calorie-inname een geschikte methode.
Bij geconstateerde deficiënties kan individuele voedingsadvisering zinvol zijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Harpavat M, Greenspan SL, OBrien C, Chang CC, Bowen AD, Keljo DJ. Altered bone mass in children at diagnosis of Crohn Disease: a pilot study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:295-300.
Mathus-Vliegen EMH. De plaats van dieetmaatregelen bij de behandeling van inflammatoire darmziekten. Ned Tijdschr Diëtisten 2001;56:32-40.
Sentongo TA, Semaeo EJ, Stettler N, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. Am J Clin Nutr 2002;76:1077-81.

Aanvullend dieetbeleid bij inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag

Welk aanvullend dieetbeleid of voedingstherapie is gewenst bij kinderen met IBD om de groei te stimuleren?

Aanbeveling

Indien sprake is van groeivertraging dient allereerst de therapie te worden geïntensiveerd, omdat de ziekteactiviteit waarschijnlijk onvoldoende onder controle is.

Bij kinderen met de ZvC en een groeivertraging is tevens voedingstherapie te overwegen, omdat dit groeiherstel kan induceren.

Verhoging van de energie-inname tot 110-120% van de aanbevolen hoeveelheid lijkt voldoende om zowel tijdens remissie als tijdens een exacerbatie adequate groei te bereiken bij kinderen met de ZvC.

Inleiding

Groeivertraging is een belangrijke complicatie van de ZvC bij kinderen. Bij kinderen met CU staat de groeivertraging minder op de voorgrond. Waarschijnlijk is de chronische ontsteking, met negatieve effecten op eetlust, absorptie en energiebehoefte, de oorzaak van de groeivertraging. Daarom kan worden gesteld dat groei bij kinderen met de ZvC afhankelijk is van de mate van controle van de ziekte. Daarnaast heeft de behandeling met corticosteroïden bij beide ziektebeelden een negatieve uitwerking op de groei.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat het geven van uitsluitend polymere voedingstherapie als primaire therapie bij kinderen met de ZvC een gunstig effect heeft op de groei. *A1 Heuschkel 2000* *B Ludvigsson 2004*

Niveau 1	Het is aangetoond dat het geven van aanvullende voedingstherapie bij kinderen met de ZvC en groeivertraging herstel van groei kan induceren als intensivering van de medicamenteuze therapie geen mogelijkheden biedt. *A1 Newby 2005* *C Belli 1988, Polk 1992, Wilschanski 1996*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat verhoging van de energie-inname tot 110-120% van de aanbevolen hoeveelheid zowel tijdens remissie als bij een exacerbatie bij kinderen met de ZvC toereikend is om adequate groei (geen inhaalgroei) te bereiken. *B Zoli 1996, Azcue 1997* *C Gavin 2005*

Samenvatting literatuur

Zoals al besproken bij uitgangsvraag 29 blijkt uit een meta-analyse van Heuschkel dat het geven van voedingstherapie als primaire therapie bij kinderen met de ZvC even effectief is als het gebruik van corticosteroïden en dat voedingstherapie de voorkeur verdient, zeker als het groeiaspect wordt meegenomen (Heuschkel 2000). Een polymere voeding is wat smaak maar waarschijnlijk ook wat gewichtstoename betreft te prefereren (Ludvigsson 2004).
Een recente Cochrane-review naar verschillende therapieën voor groeivertraging bij kinderen met de ZvC laat zien dat het geven van aanvullende voedingstherapie een mogelijkheid kan zijn om groeiherstel te bewerkstelligen (Newby 2005).
Studies van Belli, Polk en Wilschanski naar aanvullende voedingstherapie (zoals beschreven in module *'voedingseisen'*) laten een positief effect zien van voedingstherapie op de duur van de remissie, maar zeker ook op de groei van kinderen met de ZvC. In de studies van Belli en Polk wordt gedurende een jaar in één maand van elke vier maanden uitsluitend voedingstherapie gegeven, waarbij de energie-inname gedurende de periode van voedingstherapie bij Belli met 25% wordt verhoogd; bij Polk wordt deze niet verhoogd. In de studie van Wilschanski is na het bereiken van remissie door toediening van uitsluitend voedingstherapie de lengtegroei significant groter bij kinderen die aanvullend voedingstherapie blijven gebruiken (50-60% van de volledige behoefte, vier tot vijf nachten per week, overdag normale voeding). Waarschijnlijk gebruikt deze groep kinderen meer calorieën dan de controlegroep (Belli 1988, Polk 1992, Wilschanski 1996). Of het werkingsmechanisme van voedingstherapie voor een deel te maken heeft met het geven van extra calorieën, is hiermee nog niet opgehelderd. Uit een studie van Azcue is wel gebleken dat de resting energy expenditure (REE) niet lager wordt bij ondervoede kinderen met actieve ZvC, terwijl dit wel gebeurt bij meisjes met anorexia nervosa (Azcue 1997). Uit een studie van Zoli blijkt dat adolescenten met de ZvC in remissie in vergelijking met gezonde controlepersonen een verhoogde REE hebben, maar geen verhoogde energie- inname. De REE wordt niet hoger bij een exacerbatie van de ziekte (Zoli 1996). Retrospectief onderzoek van Gavin bij 40 nieuwgediagnosticeerde kinderen met de ZvC behandeld met uitsluitend voedingstherapie, laat zien dat de benodigde energie-inname bij 82% van de kinderen hoger lag dan de geschatte gemiddelde behoefte, met een mediaan van 117,5%.

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat het zorgvuldig volgen van de groei van kinderen met IBD van groot belang is om zo nodig de therapie te intensiveren en de kinderen een zo optimaal mogelijke eindlengte te laten bereiken.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Azcue M, Rashid M, Griffiths A, Pencharz PB. Energy expenditure and body composition in children with Crohns disease effect of enteral nutrition and treatment with prednisolone. Gut 1997;41:203-8.
Belli DC, Seidman E, Bouthillier L, Weber AM, Roy CC, Pletincx M, et al. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohns disease. Gastoenterology 1988;94:603-10.
Gavin J, Anderson CE., Bremner AR, Beattie RM. Energy intakes of children with Crohns disease treated with enteral nutrition as primary therapy. J Human Nutr & Diet 2005;18:337-42.
Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohns disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31(1):8-15.
Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammer L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohns disease. Clin Nutr 2005;24:775-9.
Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohns disease. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD 003873.
Polk DB, Hattner JA, Kerner JA jr. Improved growth and disease activity after intermittent administration of a defined formula diet in children with Crohns disease. J Parenter Enteral Nutr 1992;16:499-504.
Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohns disease. Gut 1996;38:543-8.
Zoli G, Katelaris PH, Garrow J, Gasbarrini G, Farthing MJG. Increased energy expenditure in growing adolescents with Crohns disease. Dig Dis Sci 1996;41:1754-9.

Begeleiding door diëtist bij inflammatoire darmziekten bij kinderen

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient de begeleiding door een diëtist ten aanzien van voeding bij kinderen met IBD gestalte te krijgen?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat begeleiding door een diëtist bij kinderen met een inflammatoire darmziekte noodzakelijk is.

Een diëtist met ruime ervaring en kennis op het gebied van voeding en voedingstherapie bij chronisch zieke kinderen is belangrijk voor de begeleiding van kinderen met de ZvC.

Conclusies

Bij deze module zijn geen conclusies geformuleerd.

Samenvatting literatuur

De werkgroep heeft geen relevante literatuur over dit onderwerp gevonden.

Overwegingen

Gezien de belangrijke plaats van voedingstherapie bij de behandeling van kinderen met de ZvC, zowel als inductietherapie als therapie bij groeivertraging, is de werkgroep van mening dat begeleiding door een diëtist met ruime ervaring en kennis op het gebied van chronisch zieke kinderen en voedingstherapie van groot belang is.

Door de Nederlandse Vereniging van Diëtisten is een Artsenwijzer Diëtetiek samengesteld, waarin de meest voorkomende indicaties voor diëtistische interventie worden beschreven. Als voorkeursmoment voor verwijzing naar de diëtist geldt na diagnosestelling van CU of de ZvC gecombineerd met ten minste één van de volgende gegevens:

- exacerbatie;
- verdenking van ondervoeding;
- complicaties, zoals deficiënties.

Als doelstelling voor de behandeling van de diëtist gelden:

- verminderen van de symptomen;
- bevorderen van remissie (bij de ZvC);
- handhaven/bereiken van een goede groei en voedingstoestand;
- handhaven/verbeteren van de water-, mineraal- en elektrolytenbalans.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Nederlandse Vereniging Diëtisten. Artsenwijzer Diëtetiek.

Chirurgie bij inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'
In deze module worden de volgende uitgangsvragen behandeld, elk in een aparte submodule:

- Uitgangsvraag 34 Chirurgie bij de ziekte van Crohn
- Uitgangsvraag 35 Chirurgische interventie bij de ziekte van Crohn
- Uitgangsvraag 36 Behandeling van fistels bij de ziekte van Crohn
- Uitgangsvraag 37 Postoperatief medicamenteus beleid na resecties
- Uitgangsvraag 38 Chirurgie bij colitis ulcerosa
- Uitgangsvraag 39 Chirurgische interventie bij colitis ulcerosa

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Chirurgische behandeling bij ziekte van Crohn bij kinderen

Uitgangsvraag

Wanneer dient men een kind met de ziekte van Crohn chirurgisch te behandelen?

Aanbeveling

Bij beperkte lokalisatie van de ZvC in het ileum, met of zonder betrokkenheid van het coecum en/of rechtercolon, is chirurgische behandeling in een vroeg stadium (< 1 jaar) geïndiceerd indien tevens sprake is van onvoldoende effect van de medicamenteuze therapie, groeivertraging en/of steroïdafhankelijkheid.

Terughoudendheid is geboden bij de chirurgische behandeling van de ZvC indien sprake is van een diffuse lokalisatie in zowel de dunne als de dikke darm.

Bij complicaties van de ZvC, zoals stenose, obstructie en abces, is chirurgische behandeling op korte termijn geïndiceerd.

Inleiding

Er spelen enkele belangrijke aspecten een rol bij de beslissing om de ziekte van Crohn (ZvC) chirurgisch te behandelen: complicaties van de ziekte, resultaten en/of complicaties van de operatieve of medicamenteuze behandeling, het risico op een kortedarm-syndroom bij uitgebreide ziekte, en de ontwikkeling van nieuwe medicamenteuze behandelingen. Uitgangsvraag 34 betreft de (semi-)electieve chirurgische behandeling van de ZvC.

Conclusies

Niveau 3	Het is aannemelijk dat operatieve behandeling van de ZvC bij kinderen in de meeste gevallen resulteert in herstel van de groei, stoppen van de steroïden en voedingstherapie. *C Griffiths 1991, Besnard 1998, Baldassona 2001, Newby 2005*

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat mogelijke risicofactoren voor een recidief zijn: diffuse lokalisatie in zowel de dunne als dikke darm, langer dan een jaar bestaande symptomen voor operatie, hoge PCDAI, falen van medicamenteuze therapie als enige operatie-indicatie. *C Griffiths 1991, Besnard 1998, Baldassona 2001*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de kans op een recidief kleiner (30% na acht jaar) is als het interval tussen het begin van de symptomen en de operatie korter is dan een jaar en als de ZvC alleen in de dunne darm (terminale ileum) was gelokaliseerd. *C Griffiths 1991*

Samenvatting literatuur

De indicaties die in de verschillende studies worden gehanteerd, zijn de van oudsher bekende indicaties: falen van medicamenteuze therapie, steroïdafhankelijkheid, ernstige toxiciteit van de medicatie, groeiretardatie en complicaties van de ziekte, zoals stenose, abces of fistels. In een prospectieve studie bij kinderen en adolescenten in Zweden blijkt het percentage kinderen met de ZvC dat chirurgische behandeling ondergaat, te zijn gedaald in de afgelopen 20 jaar: 37,7% in de periode 1984-1989 en 17,6% in de periode 1990-1995 (Lindberg 2000). De auteurs geven de betere medicamenteuze behandeling als mogelijke verklaring.
Griffiths et al. hebben een nauwkeurige analyse verricht naar de chirurgische behandeling van 89 kinderen met de ZvC (Griffiths 1991). De anatomische lokalisatie van de ziekte, indicatie voor chirurgie en preoperatieve duur van de symptomen bleken significant gecorreleerd met het ziektevrije interval na de operatie. Kinderen met diffuse lokalisatie in zowel het ileum als het colon, hadden eerder een recidief dan kinderen die alleen ontsteking van de dunne darm hadden (50% na een jaar versus 50% na vijf jaar). Als falen van de medicamenteuze therapie de enige indicatie was voor chirurgie, bleek exacerbatie van de ziekte eerder op te treden dan wanneer werd geopereerd voor een specifieke complicatie, zoals een abces of obstructie. Kinderen die een resectie ondergingen binnen een jaar na het begin van de symptomen, hadden een langere ziektevrije periode (30% na acht jaar) dan kinderen bij wie de preoperatieve symptomen langer aanwezig waren (50% na vier jaar). De kinderen (Tanner-puberteitsstadium 1-2) lieten een goed herstel van groei zien na operatieve behandeling (2,4 cm/jaar vóór operatie en 8,1 cm/jaar na operatie). De auteurs pleiten voor vroeg chirurgisch ingrijpen als de ZvC alleen is gelokaliseerd in het terminale ileum met of zonder het coecum of rechtercolon, in het bijzonder als ook sprake is van groeivertraging. Terughoudendheid is geboden bij diffuse lokalisatie in zowel de dunne als de dikke darm. Besnard et al. beschrijven 30 kinderen die chirurgische behandeling voor de ZvC hebben ondergaan. De indicaties waren complicaties van de ziekte en chronische intestinale symptomen. Bij 11 van de 12 kinderen konden de steroïden worden gestopt en bij 22 van de 23 kinderen kon de voedingstherapie worden gestopt binnen zes maanden na chirurgie. Ook deze studie laat een herstelde groeisnelheid zien na chirurgische behandeling. Na twee jaar had 50% een recidief. Baldassano (2001) onderzocht de risicofactoren voor een recidief bij een groep van 79 kinderen die chirurgische behandeling ondergingen. Het recidiefpercentage was 17% na een jaar, 38% na drie jaar en 60% na vijf jaar, met als risicofactoren Crohnse colitis, diffuse lokalisatie van de ziekte, hoge PCDAI en preoperatieve behandeling met 6-MP. Ook in deze studie werd verbeterde groei gezien na operatieve behandeling, ongeacht het puberteitsstadium.

Zoeken en selecteren

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden: “crohn’s disease”, "inflammatory bowel disease”, "surgery”, "pediatrie”, in de leeftijdsgroepen 0-18 jaar, gepubliceerd in de afgelopen 15 jaar.

Overwegingen

Er zijn geen studies die de indicatie en timing van de chirurgische behandeling van de ZvC bij kinderen hebben geanalyseerd. Met andere woorden, er zijn geen gerandomiseerde studies die de conservatieve behandeling vergelijken met de chirurgische behandeling voor de verschillende indicaties. Chirurgische behandeling is in ieder geval geïndiceerd als conservatieve therapie van de ZvC faalt of als er complicaties bestaan die niet medicamenteus kunnen worden behandeld.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Baldassano RN, Han PD, Jeshion WC, et al. Pediatric Crohns disease: risk factors for postoperative recurrence. Am J Gastroenterol 2001;96:2169-76.
Besnard M, Jaby O, Mougenot JF, et al. Postoperative outcome of Crohns disease in 30 children. Gut 1998;43:634-8.
Griffiths AM, Wesson DE, Shandling B, Corey M, Sherman PM. Factors influencing postoperative recurrence of Crohns disease in childhood. Gut 1991;32:491-5.
Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995. J Ped Gastroenterol Nutr 2000;30:259-64.
Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohns disease (review). Cochrane Database Syst Rev 2005;20:CD003873.

Chirurgische interventie bij ziekte van Crohn bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke chirurgische interventie heeft bij een kind met de ziekte van Crohn de voorkeur?

Aanbeveling

Vernauwingen van de dunne darm bij de ZvC worden in principe behandeld met een verwijdingplastiek.

Bij lokalisatie in het terminale ileum (met of zonder betrokkenheid van het colon ascendens) of bij vernauwingen van de dunne darm, waarbij een verwijdingsplastiek niet mogelijk is, wordt een beperkte resectie aanbevolen.

Bij Crohnse colitis die onvoldoende reageert op medicamenteuze behandeling, bestaat de chirurgische behandeling - afhankelijk van de uitbreiding van de ziekte - uit segmentele resectie, subtotale colectomie met ileorectale anastomose, of een proctocolectomie.

Inleiding

Deze vraag betreft de (semi-)electieve chirurgische ingrepen. Aan de basis van de keuze van de chirurgische ingreep ligt een solide grondgedachte, namelijk dat de ZvC zich kan manifesteren door de gehele tractus digestivus en dat chirurgische behandeling daarom palliatief is. Daarnaast bestaat er een risico op een kortedarmsyndroom indien vaker (meer) resecties noodzakelijk zijn. Er bestaat vooral een risico op het kortedarmsyndroom als de ZvC zich uitstrekt over diverse lokalisaties in de dunne en dikke darm. Daarnaast zijn er chirurgisch-technische redenen om voor een bepaalde ingreep te kiezen.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat stricturen van de dunne darm succesvol darm- sparend kunnen worden behandeld door middel van verwijdingplastieken. *C Olivia 1994, Abriola 2003*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat laparoscopische resecties van het terminale ileum en/of de dunne darm bij kinderen met de ZvC voordelen hebben boven open resecties, zoals kortere opnameduur en minder pijnmedicatie. *B Diamond 2001, Von Allmen 2003 C Dutta 2003*

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat ileocoecale resectie bij de ZvC in het terminale ileum (met of zonder betrokkenheid van het colon ascendens) een lage postoperatieve morbiditeit heeft, met hoog succespercentage en een recidiefkans van 33-40% in vier jaar. *C Baldassano 2001, Besnard 1998*

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat bij kinderen met een ernstige therapieresistente Crohnse colitis of perianale ziekte een defunctionerend stoma een alternatief kan zijn. *C Edwards 2000*

Samenvatting literatuur

Verwijdingsplastiek

Een vernauwd dunnedarmsegment kan veelal door een verwijdingplastiek worden behandeld, waarbij resectie van de darm wordt vermeden. Dit is vooral van belang bij diverse verspreide lokalisaties van de ZvC in de dunne darm. Twee studies beschrijven de resultaten van verwijdingplastieken bij kinderen met de ZvC (Olivia 1994, Di Abriola 2003). Olivia (1994) beschrijft acht kinderen die in totaal 36 verwijdingplastieken ondergaan voor multifocale lokalisatie van de ZvC. De resultaten zijn uitstekend: slechts één complicatie, significante gewichtstoename (7/8), afbouwen van de steroïden (5/6) en verdwijnen van de intestinale symptomen (7/8). Als in alle gevallen resecties waren verricht, hadden enkele patiënten wellicht een kortedarmsyndroom ontwikkeld. Di Abriola (2003) beschrijft vijf kinderen met de ZvC die verwijdingplastieken ondergaan. Postoperatief zijn er geen complicaties, de steroïden kunnen worden afgebouwd, de kinderen zijn vrij van symptomen met een goede voedingstoestand bij een gemiddelde follow-up van 20,5 maanden.

Ileocoecaalresectie

In geval van lokalisatie in het terminale ileum, met of zonder betrokkenheid van het colon ascendens, wordt een ileocoecaalresectie verricht, omdat de kans op complicaties van een anastomose net voor de ileocoecaalklep hoog is en omdat die ingreep technisch vaak niet mogelijk is. De recidiefkans na een ileocoecaalresectie is 33-40% in vier jaar (Baldassano 2001, Besnard 1998). Het risico op complicaties is laag.
De meeste publicaties over laparoscopische chirurgie betreffen de ileocoecaalresectie. In een prospectieve serie van 15 patiënten laat Dutta (2003) zien dat laparoscopische ileocoecaalresectie mogelijk en veilig is, met weinig complicaties en een goed functioneel resultaat bij alle patiënten. Diamond (2001) vergeleek de laparoscopiegeassisteerde ileocoecaalresectie met de open ileocoecaalresectie. Er waren geen verschillen met betrekking tot complicaties. De kinderen in de laparoscopiegroep hadden minder pijnmedicatie nodig (niet significant), konden eerder enteraal worden gevoed (niet significant) en hadden een significant kortere opnameduur. Von Allmen (2003) vergelijkt ook de laparoscopiegeassisteerde resecties met de open resecties. Het betreft zowel ileocoecaalresecties als dunnedarmresecties. Significante verschillen in het voordeel van de laparoscopische behandeling werden gerapporteerd: kortere opnameduur (5,5 dagen versus 11,5 dagen), minder dagen parenterale pijnmedicatie (drie dagen versus vijf dagen) en sneller hervatten van het normale dieet.

Defunctionerend stoma

Een defunctionerend stoma kan worden gebruikt bij kinderen met een ernstige therapieresistente colitis of ernstige perianale ziekte. Het principe is gebaseerd op het feit dat de fecale stroom een significante rol speelt bij de pathogenese van de ZvC. Een recente studie van Edwards et al. (2000) beschrijft een populatie van 73 patiënten die een defunctionerend stoma kregen voor Crohnse colitis (n=55) of ernstige perianale ziekte (n=r8). Het betreft een retrospectieve studie van voornamelijk volwassen patiënten. Acute remissie trad op bij 48

patiënten met colitis en 15 patiënten met perianale ziekte. Het stoma werd opgeheven bij 25 van 48 patiënten met colitis en vier van 15 patiënten met perianale ziekte. Uiteindelijk hadden 11 patiënten met colitis en twee patiënten met perianale ziekte nog een goede functie zonder recidief na een mediane follow-up van 36 maanden. In totaal ondergingen 52 patiënten een proctocolectomie of hielden een defunctionerend stoma. De auteurs concluderen dat een defunctionerend stoma een positief alternatief kan zijn voor een kleine groep geselecteerde patiënten. Bij kinderen met de ZvC bestaat hierover geen onderzoek, maar we verwachten dat de resultaten vergelijkbaar zullen zijn. Het behouden van de darm bij de jongere populatie kan zinvol zijn, met name gezien de ontwikkelingen op het gebied van de medicamenteuze therapie.

Zoeken en selecteren

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden: “crohn's disease”, “inflammatory bowel disease”, “surgery”, “pediatrie”, in de leeftijdgroepen 0-18 jaar, gepubliceerd in de afgelopen 15 jaar.

Overwegingen

Over de chirurgische behandeling van therapieresistente Crohnse colitis is er wel literatuur over studies bij volwassenen, maar niet bij kinderen. Segmentele resectie heeft hier de voorkeur. Bij uitgebreide colitis kan worden besloten tot een subtotale colectomie met ileorectale anastomose, zelfs in geval van matige proctitis. Bij de volwassenen laat deze ingreep bij Crohnse colitis bevredigende resultaten zien (50% heeft na 10 jaar nog een goed functionerende anastomose). Indien een subtotale colectomie geen mogelijkheid is, blijft de totale proctocolectomie met aanleggen van een definitief ileostoma over. Er lijkt een smal indicatiegebied te bestaan voor het aanleggen van een ileo-pouch-anale anastomose.
Wat betreft de invloed van abdominale chirurgie op de fertiliteit bij kinderen met IBD zijn er geen gegevens. Over de volwassen IBD-populatie zijn wel enige studies beschik¬baar (zie richtlijn Diagnostiek en behandeling van IBD bij volwassenen). Abdominale chirurgie bij vrouwen met IBD heeft een negatieve invloed op de fertiliteit, waarschijnlijk als gevolg van postoperatieve adhesies en tubaire pathologie. Er zijn geen aanwijzingen dat de ziekte alleen invloed heeft op de fertiliteit.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Allmen D von, Markowitz JE, York A, Mamula P, Shepanski M. Laparoscopic-assisted bowel resection offers advantages over open surgery for treatment of segmental Crohns disease in children. J Pediatr Surg 2003;38:963-5.
Baldassano RN, Han PD, Jeshion WC, et al. Pediatric Crohns disease: risk factors for postoperative recurrence. Am J Gastroenterol 2001;96:2169-76.
Besnard M, Jaby O, Mougenot JF, et al. Postoperative outcome of Crohns disease in 30 children. Gut 1998;43:634-8.
Di Abriola GF, De Angelis P, DallOglio L, Di Lorenzo M. Stricturoplasty: an alternative approach in long segment bowel stenosis Crohns disease. J Pediatr Surg 2003;38:814-8.

Diamond IR, Langer JC. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for adolescent Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;33:543-7.
Dutta S, Rothenberg SS, Chang J, Bealer J. Total intracorporeal laparoscopic resection of Crohns disease. J Pediatr Surg 2003;38:717-9.
Olivia L, Wyllie R, Alexander F, et al. The results of stricturoplasty in pediatric patients with multifocal Crohns disease. J Ped Gastroenterol Nutr 1994;18:306-10.
Palder SB, Shandling B, Bilik R, Griffiths AM, Sherman P. Perianal complications of pediatric Crohns disease. J Pediatr Surg 1991;5:513-5.
Tolia V. Perianal Crohns disease in children and adolescents. Am J Gastroenterol 1996;5:922-6.

Behandeling van fistels bij ziekte van Crohn bij kinderen

Uitgangsvraag

Wat is de beste behandeling van fistels bij de ziekte van Crohn bij kinderen?

Aanbeveling

Fistelbehandeling bij de ZvC dient gepaard te gaan met beeldvorming door middel van MRI van de bekkenregio.

Antibiotica (bij voorkeur ciprofloxacine) tegelijk met plaatsing van setonse drains of fistulectomie is de eerste behandeling bij kinderen met symptomatische simpele perianale fistels bij de ZvC.

Bij onvoldoende respons wordt azathioprine toegevoegd.

Bij refractaire fistels wordt infliximab aan de behandeling toegevoegd.

Inleiding

Fistels komen regelmatig voor bij de ZvC; bij kinderen worden in 15-20% van de gevallen perianale fistels gezien (Sawczenko 2003). Fistels gaan zelden spontaan dicht en kunnen tot ernstige invalidatie leiden. De behandeling is vaak moeizaam en gecompliceerd.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat perianale fistels (bij volwassenen met de ZvC) het best in beeld kunnen worden gebracht met MRI-onderzoek van de bekkenregio. *C Koelbel 1989, Skalej 1993, Haggett 1995*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat perianale fistels succesvol kunnen worden behandeld met azathioprine. *C MacDonald 2003, Jeshion 2000*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij refractaire fistels plaatsing van setonse drains aan te bevelen is, eventueel in combinatie met behandeling met infliximab. *C Ridder de 2004, Cezard 2003, Lionetti 2003*

Samenvatting literatuur

In de literatuur is de behandeling van perianale fistels bij kinderen met de ZvC sterk onderbelicht. Het algemene advies is om zo conservatief mogelijk te blijven. Waarschijnlijk zijn deze adviezen geënt op de vrees voor sfincterletsel. Geen enkele studie beschrijft echter de chirurgische behandeling van de problematische, complexe

perianale fistels bij kinderen met de ZvC. Studies bij volwassenen tonen aan dat (peri)-anale fistels goed door middel van MRI-onderzoek kunnen worden geëvalueerd.
De eerste behandeling bestaat meestal uit antibiotica (ciprofloxacine of metronidazol); één studie beschrijft enig succes van metronidazol als fistelbehandeling bij kinderen (Hildebrand 1980). Een gering aantal perianale fistels kan succesvol worden behandeld (geen drainage meer of zelfs sluiting van de fistel) met azathioprine (MacDonald 2003, Jeshion 2000). Toevoeging van infliximab aan de therapie geeft een klachtenvermindering van 50% en een sluitingspercentage van 10% (Ridder de 2004, Cezard 2003, Lionetti 2003). Er zijn geen gerandomiseerde studies betreffende de chirurgische behandeling van perianale fistels bij kinderen met de ZvC. Tolia (1996) en Palder (1991) rapporteren over kinderen met perianale ziekte bij de ZvC. In deze studie wordt de behandeling van recidiverende en/of complexe fistels echter niet beschreven. Door combinatie van medicamenteuze behandeling met het chirurgisch plaatsen van setonse drains, waarbij de fistels aanvankelijk open blijven en kunnen draineren en daarna langzaam dichtgranuleren, is betere sluiting van fistels gezien over een periode van een tot twee jaar.

Overwegingen

Behandeling van complexe perianale fistels, ook bij de ZvC, heeft bij volwassenen een genezingspercentage van ongeveer 70%. De oppervlakkige fistels kunnen effectief door middel van een fistulectomie worden behandeld. De eerste resultaten van gecombineerde medicamenteuze (infliximab) en chirurgische behandeling zijn veelbelovend, maar nog niet gepubliceerd. Na intensieve therapie met immuunmodulatie en chirurgische setonse drainage kan bij onbehandelbare perianale fistels (die de kwaliteit van leven ernstig beïnvloeden) een deviërend ileostoma worden aangelegd. Aangezien is gebleken dat de perianale ziekte meestal recidiveert na continuïteitsherstel, dient de patiënt erop te zijn voorbereid dat het stoma waarschijnlijk blijvend is (Harper 1983).
Bij volwassenen wordt een scala aan mogelijkheden beschreven, zoals drainage met losse setons en mucosa-advancement-plastieken. Omdat dit allemaal sfinctersparende operaties zijn, komt ernstige incontinentie nauwelijks voor.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Cezard JP, Nouaili N, Talbotec C, et al. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factor (remicade) in severe pediatrie Crohns disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:632-6.
Haggett PJ, Moore NR, Shearman JD, Travis SP, Jewell DP, Mortensen NJ. Pelvic and perineal complications of Crohns disease: assessment using magnetic resonance imaging. Gut 1995;36(3):407-10.
Harper PH, Truelove SC, Lee EC, Kettlewell MG, Jewell DP. Split ileostomy and ileocolostomy for Crohns disease of the colon and ulcerative colitis: a 20 year survey. Gut 1983;24(2):106-13.
Hildebrand H, Berg NO, Hoevels J, Ursing B. Treatment of Crohns disease with metronidazole in childhood and adolescence. Evaluation of a six months trial. Gastroenterol Clin Biol 1980;4(1):19-25.

Jeshion WC, Larsen KL, Jawad AF, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the treatment of perianal Crohns disease in children. J Clin Gastroenterol 2000;30(3):294-8.
Koelbel G, Schmiedl U, Majer MC, Weber P, Jenss H, Kueper K, et al. Diagnosis of fistulae and sinus tracts in patients with Crohn disease: value of MR imaging. Am J Roentgenol 1989;152(5):999-1003.
Lionetti P, Bronzin F, Salvestrini C, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohns disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;18(4):425-31.
MacDonald A, Wilson-Storey D, Munro F. Treatment of perianal abcess and fistula-in-ano in children. Br J Surg 2003;90(2):220-1.
Ridder L de, Escher JC, Bouquet J, Schweizer JJ, Rings EH, Tolboom JJ, et al. Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric Crohns disease with and without fistulas in The Netherlands. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:46-52.
Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. Arch Dis Child 2003;88(11):995-1000.
Skalej M, Makowiec F, Weinlich M, Jenss H, Laniado M, Starlinger M. Magnetic resonance imaging in perianal Crohns disease Dtsch Med Wochenschr 1993;118(49):1791-6.

Postoperatief medicamenteus beleid bij ziekte van Crohn bij kinderen

Uitgangsvraag

Wat is het postoperatieve medicamenteuze beleid na resecties voor de ziekte van Crohn?

Aanbeveling

De werkgroep adviseert voortzetting van de onderhoudsbehandeling met azathioprine tot minstens twee jaar na de chirurgische resectie bij kinderen met de ZvC.

De werkgroep kan geen uitspraak doen over het nut van postoperatieve medicamenteuze onderhoudsbehandeling met azathioprine als deze medicatie voor de operatie nog niet werd gebruikt.

Inleiding

Het gaat vooral om de vraag wat het beste postoperatieve medicamenteuze beleid is (onderhoudsbehandeling) waarmee recidieven worden voorkomen of uitgesteld. Het optreden van een symptomatisch recidief van de ZvC waarvoor reoperatie nodig is, varieert nogal: 30% na een jaar, 15%-45% na drie jaar, 26%-65% na 10 jaar.

Conclusies

Niveau 3	Het is aannemelijk dat onderhoudsbehandeling met azathioprine of 6-MP tot twee jaar na de operatie resulteert in minder recidieven en een langer recidiefvrij interval. Dit geldt vooral voor kinderen die preoperatief al met 6-MP worden behandeld. *C Kader 1997 C Baldassano 2001*

Samenvatting literatuur

Enkele studies laten zien dat de behandeling met corticosteroïden in de meeste gevallen succesvol kan worden afgebouwd na chirurgische behandeling (Olivia 1994, Besnard 1998, Di Abriola 2003).
Kader (1997) beschrijft 10 kinderen met de ZvC die chirurgische resectie ondergingen. Alle kinderen hadden een PCDAI > 10. Alle kinderen hadden verschillende combinaties van prednison en salicylaten, vijf kinderen begonnen echter preoperatief met 6-MP en continueerden de 6-MP tot twee jaar na de operatie. Na een gemiddelde follow-up van 32 maanden waren er geen recidieven in de 6-MP groep, terwijl er drie recidieven waren in de groep zonder 6-MP. Besnard et al. beschrijven in een retrospectieve studie van 30 kinderen die voor de ZvC worden geopereerd (vooral ileocoecaalresecties), een subgroep van 14 kinderen die postoperatieve medicamenteuze onderhoudsbehandeling krijgen. De onderhoudsbehandeling bestaat uit mesalazine (14) of azathioprine (1). In vergelijking met de groep zonder profylaxe wordt geen verschil gezien in het optreden van postoperatief recidief. (Besnard 1998) Baldassano (2001) onderzocht retrospectief de risicofactoren voor postoperatief recidief bij 79 kinderen met de ZvC. De kinderen die preoperatief 6-MP gebruikten (n=i2) hadden een significant grotere kans op een recidief (58% versus 46% in vier jaar). Waarschijnlijk wordt dit verklaard door

het feit dat deze groep kinderen een ernstigere ziekteactiviteit hadden. Verder hadden de kinderen die postoperatief stopten met de 6-MP (n=6) eerder een recidief (< 1 jaar) vergeleken met de kinderen die de 6-MP continueerden (> 2,5 jaar).

Zoeken en selecteren

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden: “crohn’s disease”, “inflammatory bowel disease”, “surgery”, “pediatrie”, “prophylactic postope- rative recurrence”, in de leeftijdsgroepen 0-18 jaar, gepubliceerd in de afgelopen 15 jaar.

Overwegingen

In de volwassen populatie zijn er verschillende goede studies ten aanzien van postoperatieve medicamenteuze behandeling ter preventie van recidieven. Voor enkele postoperatieve medicamenteuze behandelingen, bijvoorbeeld 6-MP en azathioprine, is aangetoond dat kans op een recidief wordt verkleind (zie richtlijn Diagnostiek en behandeling van IBD bij volwassenen).
Er is voldoende bewijs dat roken een negatieve invloed heeft op het beloop van de ZvC. Het is aanbevelingswaardig niet te roken om een postoperatief recidief te voorkomen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Baldassano RN, Han PD, Jeshion WC, et al. Pediatric Crohns disease: risk factors for postoperative recurrence. Am J Gastroenterol 2001;96:2169-76.
Besnard M, Jaby O, Mougenot JF, et al. Postoperative outcome of Crohns disease in 30 children. Gut 1998;43:634-8.
Di Abriola GF, De Angelis P, DallOglio L, Di Lorenzo M. Stricturoplasty: an alternative approach in long segment bowel stenosis Crohns disease. J Pediatr Surg 2003;38:814-8.
Kader HA, Raynor SC, Young R, Kaufman S, Vanderhoof J, Ruby E, Mack D. Introduction of 6-mercaptopurine in Crohns disease patients during the perioperative period: a preliminary evaluation of recurrence of disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;25:93-7.
Olivia L, Wyllie R, Alexander F, et al. The results of stricturoplasty in pediatric patients with multifocal Crohns disease. J Ped Gastroenterol Nutr 1994;18:306-10.

Chirurgische behandeling bij actieve colitis ulcerosa bij kinderen

Uitgangsvraag

Wanneer dient men een kind met colitis ulcerosa chirurgisch te behandelen?

Aanbeveling

De indicatie voor chirurgische behandeling van CU zijn: falen van medicamenteuze therapie, ernstige toxiciteit van de medicatie, steroïdafhankelijkheid en complicaties van de ziekte, zoals toxische colitis en toxisch megacolon.

Een specifieke indicatie voor chirurgische behandeling op de kinderleeftijd is groeiretardatie en/of vertraagde puberteitsontwikkeling, vooral als tevens een of meer van bovenstaande indicaties aanwezig zijn.

Groeiachterstand bij CU komt door onvoldoende effect van de therapie. Proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose is dan aangewezen.

Groeiachterstand bij CU in remissie, maar met steroïdafhankelijkheid, is een indicatie voor proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose.

Groeiachterstand bij CU bij kinderen met onacceptabele steroïdtoxiciteit (cataract, wervelfracturen) is een indicatie voor proctocolectomie met ileo-pouch- anale anastomose.

Terughoudendheid met chirurgische behandeling van CU is geboden bij zeer jonge kinderen (< 8 jaar) en de verdenking van de ZvC (bijvoorbeeld perianale symptomen).

Inleiding

Omdat er geen studies zijn die de conservatieve behandeling vergelijken met chirurgische behandeling voor specifieke indicaties, is deze vraag niet direct te beantwoorden. Aangezien CU zich beperkt tot het colon, kan de ziekte in principe worden genezen door chirurgische resectie van het colon. Dit in tegenstelling tot de ZvC. Colectomie is een grote chirurgische ingreep met een aanzienlijke morbiditeit, maar ook langdurige medicamenteuze behandeling heeft nadelige bijwerkingen. Deze aspecten moeten worden afgewogen om tot een goede indicatiestelling voor chirurgische behandeling te komen. Hieronder wordt de electieve chirurgische behandeling van CU behandeld.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de indicaties voor operatieve behandeling van CU op de kinderleeftijd die worden gehanteerd, de volgende zijn: falen van medicamenteuze therapie, steroïdafhankelijkheid, ernstige toxiciteit van de medicatie, groeiretardatie, acute complicaties van de ziekte, zoals toxische colitis en toxisch megacolon. *B Chew 2003, Rintala 1996* *C Stavlo 2003, Rintala 2002, Fonkalsrud 2001, Heuschen 2004, Alexander 2003*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat vertraagde groei of puberteitsontwikkeling een relatief veelvoorkomende indicatie is (12-83%) voor operatieve behandeling van CU op de kinderleeftijd; vaak (80%) treedt herstel op na operatieve behandeling. Vertraagde groei is bijna nooit de enige indicatie voor chirurgische behandeling. *C Stavlo 2003, Heuschen 2004*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat groeivertraging voorkomt bij CU, als gevolg van onvoldoende effect van de medicamenteuze behandeling. Als ondanks intensivering van de therapie geen verbetering optreedt, dient proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose te worden uitgevoerd. *C Rintala 1996, Minako Sako 2006, Uchida Keiichi 2005*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat chronische pouchitis en pouchfalen zijn geassocieerd met miskenning van de ZvC, perianale ziekte, late complicaties en pouchfistels en niet met terminale ileïtis, vroege complicaties of indeterminate colitis. *C Alexander 2003*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat pouchitis vaak optreedt (75%) na proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose als deze operatie bij patiënten met CU op heel jonge leeftijd (< 8 jaar) plaatsvindt. *C Robb 2003*

Samenvatting literatuur

De indicaties die in de verschillende studies worden gehanteerd, zijn de van oudsher bekende indicaties: falen van medicamenteuze therapie, steroïdafhankelijkheid, ernstige toxiciteit van de medicatie, kankerprofylaxe, groeiretardatie en acute complicaties van de ziekte, zoals toxische colitis en toxisch megacolon (Chew 2003, Stavlo 2003, Rintala 1996, Rintala 2002, Fonkalsrud 2001, Heuschen 2004, Alexander 2003). De chirurgische behandeling die in de meeste studies wordt bestudeerd, is de proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose. De functionele resultaten van deze ingreep bij kinderen met CU is zeker zo goed als bij volwassenen.

Ernstige bijwerkingen lijken bij kinderen (tot 83%) vergeleken met volwassenen vaker een indicatie voor chirurgische behandeling te zijn (Stavlo 2003, Heuschen 2004).
Een specifieke indicatie voor chirurgische behandeling op de kinderleeftijd is de combinatie van groeiretardatie en vertraagde puberteitsontwikkeling. De incidentie van deze indicatie varieert in de diverse studies van 12 tot 83% (Stavlo 2003, Heuschen 2004). Groeiretardatie is meestal niet de enige reden om tot operatie over te gaan. Heuschen et al. (2004) demonstreren een inhaalgroei bij 28 van de 35 kinderen met CU bij wie preoperatief sprake was van groeiretardatie en bij wie, naast de proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose, de corticosteroïden konden worden gestopt.
In een grote studie van 151 kinderen die een proctocolectomie met ileo-pouch-anale anasto¬mose voor CU hebben gehad, blijkt chronische pouchitis en pouch dysfunctie geassocieerd te zijn met de ZvC, perianale ziekte, late complicaties en pouch fistels. De peroperatieve bevinding van terminale ileïtis, vroege complicaties of indeterminate colitis waren echter niet geassocieerd met chronische pouchitis en pouchfalen (Alexander 2003).
Robb et al. beschrijven een serie met zeer jonge kinderen die een proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose voor CU hebben gehad. De gemiddelde leeftijd is 4,0 jaar. Alle kinderen hadden een pancolitis. Hoewel het functionele resultaat goed is, met een grote tevredenheid van de ouders en patiënt, is sprake van een hoge incidentie van pouchitis van 75% (Robb 2003).
Groeiachterstand bij CU is een teken van onvoldoende behandeling en kan een indicatie zijn voor colectomie. Groeivertraging en osteopenie wordt gezien bij 23% van de kinderen met CU, soms al bij de eerste presentatie. Groeivertraging is bij 45% van de kinderen de indicatie voor proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose (Rintala 1996, Minako Sako 2006, Uchida Keiichi 2005).

Zoeken en selecteren

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden: "ulcerative colitis", "inflammatory bowel disease", "surgery", "pediatrie", in de leeftijdsgroepen 0-18 jaar, gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar.

Overwegingen

Te veel terughoudendheid wat betreft de chirurgische therapie bij kinderen lijkt niet op zijn plaats, gezien het goede functionele resultaat, het gunstige effect op de kwaliteit van leven op de kinderleeftijd en met name de huidige voortschrijdende technische ontwikkelingen op het gebied van de laparoscopische operatietechnieken. Laparoscopisch uitgevoerde colectomie en ileoanale anastomose en pouch geven weinig toxiciteit en fertiliteitsbijwerkingen, mits uitgevoerd door een ervaren chirurg. Op dit gebied zijn er nog geen publicaties met betrekking tot de kinderen met CU.
Indien operatieve behandeling is geïndiceerd, wordt deze bij voorkeur uitgevoerd voordat de puberteit is afgelopen, gezien het goede functionele resultaat en het positieve effect op groei en puberteitsontwikkeling. Bij onbehandelbare CU, zowel wat betreft klachten, groeiproblemen als bij onacceptabele toxiciteit, moet niet worden geaarzeld een colectomie uit te voeren.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Ahemd SF, Horrocks IA, Patterson T, et al. Bone mineral assessment by dual X-ray absorptiometry in children with inflammatory bowel disease: evaluation by age or bone area. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38:276-80.
Alexander F, Sarigol S, Difiore J, et al. Fate of the pouch in 151 patients after ileal pouch anal anastomosis. J Pediatr Surg 2003;38:78-82.
Chew SSB, Kerdic RI, Yang JL, Shi ECP, Newstead GL, Douglas PR. Functional outcome and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis in children and adults. ANZ J Surg 2003;3:983.
Fonkalsrud EW, Thakur A, Beanes S. Ileoanal pouch procedures in children. J Pediatr Surg 2001;36:1689.
Heuschen G, Heuschen UA. Chirurgische therapie der colitis ulcerosa im kinderalter. Ileoanaler pouch: indikationen, technik und ergebnisse. Monatschr Kinderheilkunde 2004;52:3.
Minako Sako, Hideaki Kimura, Katsuhiko Arai, et al. Restorative proctocolectomy for pediatric patients with ulcera- tive colitis. Surg Today 2006;36:162-5.
Rintala RJ, Lindahl H. Restorative proctocolectomy for ulcerative colitis in children - Is the J-pouch better than straight pull-through? J Pediatr Surg 1996;31:530.
Rintala RJ, Lindahl HG. Proctocolectomy and J-pouch ileo-anal anastomosis in children. J Pediatr Surg 2002;37:66.
Robb BR, Gang GI, Hershko DD, Stoops MM, Seeskin CS, Warner BW. Restorative proctocolectomy with ileal pouch-anale anastomosis in very young patients with refractory ulcerative colitis. J Pediatr Surg 2003;38:863-7.
Stavlo PL, Libsch KD, Rodeberg DA, Moir CR. Pediatric ileal pouch-anal anastomosis: functional outcomes and quality of life. J Pediatr Surg 2003;38:935.
Uchida Keiichi, Toshimitsu Araki, et al. Preoperative steroid-related complications in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 2005;49:74-9.

Chirurgische interventie bij actieve colitis ulcerosa bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke chirurgische interventie heeft bij een kind met colitis ulcerosa de voorkeur?

Aanbeveling

De totale proctocolectomie met IPAA (J-pouch) is de chirurgische voorkeursbehandeling bij kinderen met CU.

In een acute situatie, zoals bij toxische colitis, kan de ingreep het best in twee of drie fasen worden uitgevoerd, met het aanleggen van een tijdelijk ileostoma.

Indien voldoende ervaring aanwezig is heeft een laparoscopische benadering juist op de tienerleeftijd de voorkeur.

Inleiding

Na introductie van de ileo-pouch-anale anastomose is er eigenlijk geen plaats meer voor het aanleggen van een definitief ileostoma. De kinderchirurgen hebben nog een periode de directe Soave-pull-through-procedure gebruikt, een techniek die bijvoorbeeld ook bij de ziekte van Hirschsprung wordt gebruikt. Hieronder worden de electieve en semi- electieve chirurgische behandeling van CU bij kinderen besproken.

Conclusies

Niveau 3	Het is aannemelijk dat de chirurgische behandeling van CU, bestaande uit proctocolectomie met IPAA veel complicaties (19-45%) heeft, maar tot een goed functioneel resultaat leidt bij 85-100% van de patiënten. Deze operatie resulteert in een verbetering van de kwaliteit van leven en een grote patiënttevredenheid. *B Chew 2003, Rintala 1996* *C Stavlo 2003, Rintala 2002, Fonkalsrud 2001, Heuschen 2004, Martin 1993*

Niveau 3	Het is aannemelijk dat de proctocolectomie met IPAA voor de behandeling van CU op de kinderleeftijd een beter functioneel resultaat heeft vergeleken met de directe ileo-anale anastomose (*pull-through*). *B Rintala 1996* *C Fonkalsrud 2001*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de J-pouch superieur lijkt aan andere pouch- configuraties. *B Rintala 1996* *C Fonkalsrud 2001*

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat vooral in de acute situatie het uitvoeren van de ingreep in twee of drie fasen de voorkeur heeft, omdat dit tot minder (ernstige) complicaties leidt. *C Heuschen 2004*

Samenvatting literatuur

Ileo-pouch-anale anastomose (IPAA)

Verreweg de meeste vergelijkende studies laten een voorkeur zien voor de proctoco¬lectomie met een ileo-pouch-anale anastomose (IPAA) met J-pouch (Rintala 1996, Fonkalsrud 2001, Heuschen 2004). Bij deze ingreep wordt een totale proctocolectomie verricht, waarna de continuïteit wordt hersteld door middel van een ileumpouch, die de reservoirfunctie van het rectum moet overnemen. De ingreep kan in één, twee of drie fasen worden uitgevoerd, al of niet met een tijdelijk ileostoma. Vooral in de acute situatie heeft het uitvoeren van de ingreep in twee of drie fasen de voorkeur, omdat dit tot minder (ernstige) complicaties leidt (Heuschen 2004). Hierbij wordt dus een tijdelijk ileostoma aangelegd.
Het merendeel van de studies laat een goed functioneel resultaat zien, met een grote patiënttevredenheid en verbetering van de kwaliteit van leven (Chew 2003, Stavlo 2003, Rintala 1996, Rintala 2002, Fonkalsrud 2001, Heuschen 2004, Martin 1993). De studies laten zien dat de kwaliteit van leven normaliseert na de operatie en dat de patiënten in staat zijn tot een normaal en actief leven. De defecatiefrequentie ligt in de verschillende studies tussen de 3,3 en 6,1 per dag. De continentie is in alle studies 100%.
In een retrospectieve studie van Rintala (1996) werd bij kinderen met CU de directe ileo-anale anastomose vergeleken met IPAA. Alle kinderen werden onderworpen aan een nauwkeurige follow-up, inclusief endoscopie. Zij concluderen dat IPAA functioneel superieur is aan de directe ileo-anale anastomose en dat er geen verschil is wat betreft de incidentie van chirurgische complicaties en pouchitis. Daarnaast vinden zij dat de J-pouch superieur is aan de S-pouch. Fonkalsrud (2001) vergelijkt de J-pouch met de laterale pouch en de directe ileo-anale anastomose. De indicaties voor de colectomie zijn verschillend. De auteurs concluderen dat IPAA de voorkeur heeft bij kinderen met CU. De J-pouch is de reconstructie van voorkeur, omdat het technisch gemakkelijker is en gepaard gaat met minder complicaties.

Complicaties na IPAA

Het optreden van kortetermijncomplicaties (naadlekkage, abces, ileus, enzovoort) varieert van 19 tot 45% en het optreden van langetermijncomplicaties (pouchitis, fecale soiling, stenose, enzovoort) varieert van 27 tot 38% (Chew 2003, Stavlo 2003, Rintala 1996, Rintala 2002, Fonkalsrud 2001, Heuschen 2004). De incidentie van pouchitis varieert van 16 tot 33% en nachtelijke fecale lekkage varieert van 0 tot 9%. Echte fecale (urge-)incontinentie wordt niet gerapporteerd. Twee studies maken een vergelijking tussen de volwassen en de kinderpopulatie (Chew 2003, Heuschen 2004). Chew et al. (2003) vinden een vergelijkbare operatie-indicatie en morbiditeit, terwijl de postoperatieve continentie bij de kinderen iets beter lijkt.

Zoeken en selecteren

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden: “ulcerative colitis”, “inflammatory bowel disease”, “surgery”, “pediatric”, in de leeftijdsgroepen 0-18 jaar, gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar.

Overwegingen

Tegenwoordig kan de proctocolectomie met ileo-anale pouch laparoscopisch worden uitgevoerd. Juist bij de tienerpopulatie lijkt de laparoscopische benadering voordelen te bieden, zoals afname van de morbiditeit en een beter cosmetisch resultaat. Het verbeterde cosmetische resultaat kan voornamelijk op jonge leeftijd een belangrijke factor van de kwaliteit van leven zijn. In tegenstelling tot de kinderpopulatie zijn er bij volwassenen wel studies voorhanden (zie richtlijn Diagnostiek en behandeling van IBD bij volwassenen).
Het aanleggen van een tijdelijk ileostoma bij een proctocolectomie met ileo-anale pouch in de electieve situatie is feitelijk een keuze van de chirurg en afhankelijk van diverse factoren, zoals het peroperatief beloop en de ervaring van de chirurg.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Alexander F, Sarigol S, Difiore J, et al. Fate of the pouch in 151 patients after ileal pouch anal anastomosis. J Pediatr Surg 2003;38:78-82.
Chew SSB, Kerdic RI, Yang JL, Shi ECP, Newstead GL, Douglas PR. Functional outcome and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis in children and adults. ANZ J Surg 2003;3:983.
Fonkalsrud EW, Thakur A, Beanes S. Ileoanal pouch procedures in children. J Pediatr Surg 2001;36:1689.
Heuschen G, Heuschen UA. Chirurgische therapie der colitis ulcerosa im kinderalter. Ileoanaler pouch: indikationen, technik und ergebnisse. Monatschr Kinderheilkunde 2004;52:153.
Martin LW, Warner BW, Brockmeier M. Long-term evaluation of the endorectal Soave operation performed for ulcerative colitis or polyposis in the pediatric patient. Surgery 1993;114:893-6.
Rintala RJ, Lindahl H. Restorative proctocolectomy for ulcerative colitis in children - Is the J-pouch better than straight pull-through? J Pediatr Surg 1996;31:530.
Rintala RJ, Lindahl HG. Proctocolectomy and J-pouch ileo-anal anastomosis in children. J Pediatr Surg 2002;37:66.
Robb BR, Gang GI, Hershko DD, Stoops MM, Seeskin CS, Warner BW. Restorative proctocolectomy with ileal pouch-anale anastomosis in very young patients with refractory ulcerative colitis. J Pediatr Surg 2003;38:863-7.
Stavlo PL, Libsch KD, Rodeberg DA, Moir CR. Pediatric ileal pouch-anal anastomosis: functional outcomes and quality of life. J Pediatr Surg 2003;38:935.

Risico op kanker bij inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'
In deze module worden de volgende uitgangsvragen behandeld, elk in een aparte submodule:

- Uitgangsvraag 40a Risico colonmaligniteit bij ziekte van Crohn
- Uitgangsvraag 40b Risico colonmaligniteit bij colitis ulcerosa
- Uitgangsvraag 41 Chemopreventie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Risico op het krijgen van een colonmaligniteit bij ziekte van Crohn bij kinderen

Uitgangsvraag

Wat is het risico op het krijgen van een colonmaligniteit bij een kind met ziekte van Crohn (op latere leeftijd) en is het van belang om hiervoor endoscopisch onderzoek uit te voeren?

Aanbeveling

Omdat de kans op het ontwikkelen van een colorectaalcarcinoom bij kinderen met de ZvC gelokaliseerd in het colon verhoogd is, is de werkgroep van mening dat endoscopisch onderzoek van het gehele colon te overwegen valt als de ZvC acht tot 10 jaar aanwezig is en gelokaliseerd is in het colon.

Inleiding

In het algemeen wordt gesteld dat bij patiënten met de ziekte van Crohn (ZvC) het risico op het krijgen van een coloncarcinoom niet is verhoogd. Studies waarbij alleen kinderen met de ZvC zijn geïncludeerd en gevolgd, ontbreken.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de kans op het ontwikkelen van een coloncarcinoom bij patiënten met de ZvC nauwelijks verhoogd is. *B Bernstein 2001, Gillen 1994* *C Binder 1985, Choi 1994, Ekbom 1990, Fireman 1989, Gollop 1988, Jess 2004, Persson 1994*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de enige groep patiënten met de ZvC bij wie de kans op het krijgen van een coloncarcinoom iets is verhoogd, de groep patiënten is bij wie de diagnose is gesteld op jonge leeftijd, met ziekte- activiteit in het colon. *B Greenstein 1981, Gillen 1994* *C Ekbom 1990*

Samenvatting literatuur

Uit diverse cohortstudies is gebleken dat het risico op het ontwikkelen van een coloncarcinoom bij patiënten met de ZvC niet is verhoogd (Binder 1985, Fireman 1989, Gollop 1988, Jess 2004, Persson 1994). Bij enkele cohortstudies met grote patiëntengroepen bleek het risico op het ontwikkelen van een coloncarcinoom echter iets verhoogd en werd een relatief risico vastgesteld van 2,5 tot 3,4. (Bernstein 2001, Choi 1994, Ekbom 1990, Gillen 1994). De kans op het ontwikkelen van een coloncarcinoom leek vooral verhoogd als sprake was van ziekteactiviteit in het colon zelf. In het geval van een Crohnse colitis steeg het relatieve risico naar ongeveer 5 (Ekbom 1990, Gillen 1994, Greenstein 1981). In dezelfde studies werd aangegeven dat in het geval van Crohnse colitis, bij patiënten gediagnosticeerd voor de leeftijd van 30 jaar, het risico op het ontwikkelen van een coloncarcinoom het hoogst was (Ekbom 1990, Gillen 1994). Vergeleken met het optreden van een geïsoleerd

coloncarcinoom en een coloncarcinoom bij CU, ontstaan coloncarcinomen bij de ZvC met name in het proximale colon. In de studie van Choi (1994) werd aangetoond dat 42% van de aan de ZvC gerelateerde coloncarcinomen waren gelokaliseerd in het coecum en het colon ascendens, vergeleken met 16% van de aan CU gerelateerde tumoren.

Overwegingen

Opgemerkt dient te worden dat bij diverse cohortstudies met patiënten met de ZvC een duidelijk verhoogd risico is gebleken op het ontwikkelen van een carcinoom van de dunne darm (Bernstein 2001, Greenstein 1981, Jess 2004, Persson 1994). Het risico op het ontwikkelen van een carcinoom van de dunne darm was in sommige studies tot wel 60-maal verhoogd, het patiëntenaantal was echter relatief laag. In andere studies bedroeg het relatief risico op het ontwikkelen van een carcinoom van de dunne darm circa 16 (Bernstein 2001, Persson 1994). Ook het risico op het ontwikkelen van tumoren van de lever en galwegen is bij patiënten met de ZvC relatief verhoogd (Bernstein 2001). Het relatief risico voor deze groep patiënten bedroeg circa 5.
Het absolute risico op het ontwikkelen van een colorectaalcarcinoom, carcinoom van de dunne darm of tumor van lever of galwegen bij kinderen met de ZvC, is zeer laag, ook 10 jaar na de diagnose.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer Risk in Patients with Inflammatory Bowel Disease A Population-Based Study. Cancer 2001;91:854-62.
Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohns disease-based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. Gut 1985;26:146-50.
Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohns disease and ulcerative colitis: Implications for carcinogenesis and prevention. Gut 1994;35:950-4.
Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large bowel cancer in Crohns disease with colonic involvement. Lancet 1990;336:357-9.
Fireman Z, Grossman A, Lilos P, Hacohen D, Bar Meir S, Rozen P, et al. Intestinal cancer in patients with Crohns disease. A population study in central Israel. Scand J Gastroenterol 1989;24:346-50.
Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohns disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. Gut 1994;35:1590-2.
Gillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. Crohns disease and colorectal cancer. Gut 1994;35:651-5.
Gollop JH, Phillips SF, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR. Epidemiological aspects of Crohns disease: A population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. Gut 1988;29:49-56.
Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH jr. A comparison of cancer risk in Crohns disease and ulcerative colitis. Cancer 1981;48:2742-5.
Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohns disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. Aliment Pharmacol Ther 2004;19(3):287-93.
Persson PG, Karlen P, Bernell O, Leijonmarck CE, Brostrom O, Ahlbom A, et al. Crohns disease and cancer: A population-based cohort study. Gastroenterology 1994;107:1675-9.

Risico op het krijgen van een colonmaligniteit bij colitis ulcerosa bij kinderen

Uitgangsvraag

Wat is bij een kind met colitis ulcerosa het risico op het krijgen van een colonmaligniteit (op latere leeftijd) en is het van belang om hiervoor endoscopisch onderzoek uit te voeren?

Aanbeveling

Omdat de kans op het ontwikkelen van een CRC bij kinderen met CU en een pancolitis is verhoogd, dient endoscopisch onderzoek (surveillance) van het gehele colon te worden herhaald na acht tot 10 jaar ziekte.

Inleiding

Veel epidemiologische studies hebben het risico bestudeerd op het krijgen van een coloncarcinoom bij patiënten met CU. Bij het includeren van de patiënten heeft geen van de studies zich beperkt tot kinderen. In het algemeen wordt een verhoogd risico aangegeven voor wat betreft het ontwikkelen van een colonmaligniteit bij patiënten met CU. Onderstaand zijn hiervan de resultaten weergegeven.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met CU in het geval van een ulceratieve proctitis of een linkszijdige colitis de kans op het ontwikkelen van een CRC slechts licht verhoogd is. *C Ekbom 1990, Gyde 1988*

Niveau 1	Het is aangetoond dat bij patiënten met CU in het geval van een pancolitis de kans op het ontwikkelen van een CRC duidelijk verhoogd is. Deze kans neemt toe naarmate de patiënten jonger zijn bij het stellen van de diagnose, de duur van de ziekte toeneemt en als de patiënt rookt of gaat roken. *A1 Eaden 2001* *C Ekbom 1990, Gillen 1994, Gilat 1988, Greenstein 1981, Gyde 1988*

Niveau 1	Het is aangetoond dat de kans op het ontwikkelen van een colonmaligniteit bij kinderen met CU circa 5% bedraagt na 10 jaar ziekte, 10% na 20 jaar ziekte, en 16% na 30 jaar ziekte. *A1 Eaden 2001*

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat een actieve chirurgische aanpak bij falen van de medicamenteuze behandeling en langdurig gebruik van 5-aminosa-licylzuur het risico op het ontwikkelen van een colonmaligniteit bij CU verlagen. *C Winther 2004*

Niveau 1	Er is slechts indirect bewijs dat het regelmatig verrichten van endoscopisch onderzoek van het gehele colon (surveillance) het risico op overlijden als gevolg van een met CU geassocieerd CRC vermindert. *A1 Mpofu 2005* *C Itzkowitz 2005*

Samenvatting literatuur

De studie van Ransohoff (1988) toonde aan dat bij patiënten met CU het cumulatieve risico op het ontwikkelen van een colorectaalcarcinoom (CRC) significant wordt na een ziekteperiode van acht jaar. In de tweede tot vierde decade van de ziekte neemt het cumulatieve risico toe met 0,5 tot 1% per jaar.
Ekbom (1990) verrichte een longitudinale studie bij een cohort van 3.117 patiënten met CU. De patiënten werden gevolgd van 1922 tot 1983. De observatietijd varieerde van één tot 60 jaar. Vergeleken met de algemene populatie bedroeg het standaard incidentierisico voor het ontwikkelen van een CRC 1,7 voor ulceratieve proctitis, 2,8 voor linkszijdige colitis en 14,8 voor pancolitis. Het absolute risico voor het krijgen van een CRC 35 jaar na diagnose bedroeg 30% voor patiënten met een pancolitis en 40% voor diegenen bij wie de diagnose was gesteld voor de leeftijd van 15 jaar. De belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van een CRC waren de leeftijd waarop de diagnose werd gesteld en de uitgebreidheid van de ziekte. Andere bekende risicofactoren voor het ontwikkelen van een colonmaligniteit zijn de duur van de ziekte, de ernst en de duur van inflammatie, een positieve familieanamnese voor coloncarcinoom, en roken. Studies bij volwassenen (Shetty 1999, Karlen 1999) tonen aan dat het optreden van primair scleroserende cholangitis bij patiënten met CU leidt tot verdere verhoging van het risico op het ontwikkelen van een colorectaalcarcinoom. De verdere verhoging van dit risico was echter beperkt. Dit laatste is (nog) niet onderzocht bij kinderen.
Een recente meta-analyse (Eaden 2001), die met name data gebruikte van studies met volwassen patiënten en in mindere mate van kinderen, toont een risico op het ontwikkelen van een CRC voor een patiënt met CU van 1,6% na 10 jaar, 8,3% na 20 jaar en 18% na 30 jaar. Het relatieve risico voor het ontwikkelen van een CRC is vijf- tot 10-maal hoger bij patiënten met CU dan bij controlepersonen van overeenkomstige leeftijd. De meta-analyse toonde aan dat bij kinderen het risico na 10 en 20 jaar hoger is dan bij volwassenen, namelijk 5,5% na 10 jaar, 10,8% na 20 jaar, en 15,7% na 30 jaar.
Een recente Deense studie (Winther 2004) toont dat bij CU het risico op het ontwikkelen van een CRC 0,4% was na 10 jaar ziekte, 1,1% na 20 jaar ziekte, en 2,1% na 30 jaar ziekte. In de studie werden 1160 patiënten met CU gevolgd gedurende een mediaan van 19 jaren ziekte (met een maximum van 36 jaren ziekte). De patiënten waren gediagnosticeerd tussen 1962 en 1987. De auteurs stelden dat een actieve chirurgische aanpak bij falen van medicamenteuze behandeling en langdurig gebruik van 5-amino-salicylzuur deze aanzienlijk lagere getallen kon verklaren. In de studie is het niet geheel duidelijk in hoeverre het verrichten van endoscopische controles (surveillance colonoscopy) invloed had in het medisch beleid, in het vóórkomen van colorectaalcarcinoom. Een meta-analyse (Mpofu 2005) toonde aan dat er slechts indirect bewijs is dat het regelmatig verrichten van endoscopisch onderzoek van het gehele colon (surveillance) het risico op overlijden als gevolg van een met CU geassocieerd CRC vermindert.

Overwegingen

Het ontwikkelen van een scleroserende cholangitis lijkt bij volwassenen met CU gepaard te gaan met een toename van het risico op het ontwikkelen van een coloncarcinoom (Shetty 1999, Karlen 1999). Mogelijk is dit ook het geval bij kinderen met CU die een scleroserende cholangitis ontwikkelen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Eaden JA, Abrams KR,Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2001;48:526-35.
Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adam HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer: A population-based study. N Engl J Med 1990;323:1228-33.
Gilat T, Fireman Z, Grossman A, Hacohen D, Kadish U, Ron E, et al. Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. A population study in central Israel. Gastroenterology 1988;94:870-7.
Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohns disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. Gut 1994;35:1590-2.
Gyde SN, Prior P, Allan RN, Stevens A, Jewell DP, Truelove SC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. Gut 1988;29:206-17.
Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH jr. A comparison of cancer risk in Crohns disease and ulcerative colitis. Cancer 1981;48:2742-5.
Itzkowitz SH, Present DH. Consensus Conference: Colorectal Cancer Screening and Surveillance in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:314-21.
Karlen P, Lofberg R, Brostrom O, Leijonmarck CE, Hellers G, Persson PG. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol 1999;94:1047-52.
Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease [Review]. Cochrane Database Syst Rev 2004;2:CD000279.
Ransohoff DF. Colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 1988;94:1089-91.
Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, Carey WD, Lashner BA. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 1999;94:1643-9.
Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:1088-95.

Chemopreventie bij inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag

Welke plek dient chemopreventie voor maligniteiten in te nemen bij kinderen met IBD?

Aanbeveling

Uit het oogpunt van preventie lijkt het verstandig patiënten met CU en een relatief hoog risico op het ontwikkelen van een CRC te behandelen met 5-aminosa-licylaten (dosis bij kinderen 50-75 mg/kg/dg; volwassenen 3-4 gram per dag). Patiënten met een relatief hoog risico op het ontwikkelen van een CRC zijn onder meer patiënten met CU met een pancolitis die op relatief jonge leeftijd is gediagnosticeerd, patiënten met een pancolitis en een scleroserende cholangitis, en patiënten met CU en een positieve familieanamnese voor een sporadisch CRC.

Patiënten met CU en scleroserende cholangitis dienen te worden behandeld met ursodeoxycholzuur (dosis bij kinderen 20 mg/kg/dg; volwassenen 3 dd 300 mg of 2 dd 450 mg) niet alleen ter behandeling van de scleroserende cholangitis, maar ook omdat dit - op de langere termijn - de prevalentie van dysplasie en kanker van de dikke darm vermindert.

Omdat onvoldoende gegevens bekend zijn over de effectiviteit van chemopreventie bij de ZvC ten aanzien van het ontwikkelen van maligniteiten, dient hiernaar onderzoek te worden verricht.

Inleiding

Onder chemopreventie wordt verstaan het gebruik van natuurlijke of chemische middelen met als doel het proces van carcinogenese te vertragen, te onderdrukken of tot staan te brengen. Kandidaten voor chemopreventie zijn onder meer acetylsalicylzuur (aspirine) en andere NSAID's, 5-aminosalicylzuur (sulfasalazine en mesalasine), ursodeoxycholzuur en foliumzuur.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij patiënten met CU bij regelmatig gebruik van 5-ASA het risico op het ontwikkelen van een colorectaalcarcinoom verlaagd is. *B Eaden 2000, Moody 1996, Van Staa 2005, Velayos 2005*

Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij patiënten met CU en scleroserende cholangitis gebruik van ursodeoxycholzuur is geassocieerd met een lagere prevalentie van dysplasie en kanker van de dikke darm. *B Pardi 2003 Tung 2001*

Samenvatting literatuur

Uit verschillende epidemiologische studies is gebleken dat regelmatige inname van acetylsalicylzuur en andere NSAID's effectief kan zijn in de chemopreventie van een colorectaalcarcinoom (CRC) in de algemene populatie. De kans op het ontwikkelen van een CRC neemt af met circa 50%. NSAID's zijn voor behandeling op lange termijn echter gecontra-indiceerd bij patiënten met IBD. Bij IBD kan bij langdurig gebruik van NSAID's een belangrijke gastro-intestinale bloeding, perforatie of reactivatie van darmontsteking optreden.
Een geschiktere kandidaat voor chemopreventie is 5-aminosalicylzuur (5-ASA). Mesalasine veroorzaakt een stop in de mitose van cellen en induceert caspaseafhankelijke apoptose in cellen van een coloncarcinoom (Reinacher-Schick 2003). Bij patiënten met CU resulteert langdurig gebruik van 5-ASA in afname van het risico op het ontwikkelen van een CRC. Dit was het meest uitgesproken in de studie van Eaden (2000). Regelmatig gebruik van 5-ASA reduceerde het risico op het ontwikkelen van een CRC met 75% (RR 0,25). Als sulfasalazine werd gebruikt (Pinczowski 1994) nam dit percentage minder sterk af (RR 0,38). Andere studies met 5-ASA als chemoprofylaxe toonden een relatief risico variërend van 0,32 tot 0,72 (Bernstein 2003, Rutter 2004, Terdiman 2005, Van Staa 2005). Het betreft studies met cohorten uit Engeland, Wales, Zweden, Canada en de Verenigde Staten. De studie van Moody (1996) toonde dat vijf van de 152 patiënten (3%) met CU en langdurig gebruik van 5-ASA een CRC ontwikkelden, terwijl vijf van de 16 patiënten (31%) zonder gebruik van 5-ASA of met onvoldoende therapietrouw een CRC ontwikkelden. Zij concludeerden dat patiënten die niet regelmatig 5-ASA innamen een verhoogde kans hadden op het ontwikkelen van een CRC. Een onlangs gepubliceerd overzichtsartikel (Velayos 2005) bevestigt het beschermende effect van 5-ASA op het ontwikkelen van CRC bij patiënten met CU (RR 0,51; 95% BI 0,37-0,69). Ursodeoxycholzuur is geïndiceerd als chemotherapeuticum bij patiënten met CU en scleroserende cholangitis. Bij deze patiënten is het gebruik van ursodeoxycholzuur sterk geassocieerd met een verminderde prevalentie van dikkedarmdysplasie en/of dikkedarmkanker (Pardi 2003, Tung 2001). Of ursodeoxycholzuur ook effectief is als chemotherapeuticum bij overige patiëntencategorieën is onvoldoende onderzocht.
Het aantal studies dat het gebruik van foliumzuur bij patiënten met CU heeft onderzocht is zeer beperkt. De studie van Lashner (1997) toonde dat het gebruik van foliumzuur bij CU de prevalentie van het ontwikkelen van een neoplasma van de dikke darm enigszins vermindert, en dat deze vermindering afhankelijk was van de duur en de mate van foliumzuursuppletie. Deze verschillen waren echter niet statistisch significant.

Overwegingen

In de genoemde studies werden soms ook kinderen geïncludeerd. Separate data over kinderen ontbreken echter geheel. Chemopreventie bij de ZvC, met name ten aanzien van het ontwikkelen van tumoren van de dunne darm, is in onvoldoende mate onderzocht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bernstein CN, Balnchard JF, Metge C, Yogendran M. Does the use of 5-amino-salicylates in inflammatory bowel disease

prevent the development of colorectal cancer? Am J Gastroenterol 2003;98:2784-8.
Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case- control study. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:145-53.
Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesebeck A, Brzezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 1997;112:29-32.
Moody GA, Jayanthi V, Probert CSJ, Mac Kay H, Mayberry JF. Long-term therapy with sulfasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicerstershire. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:1179-83.
Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2003;124:889-93.
Pinczowski D, Ekbom A, Baron J, Yuen J, Adami HO. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. Gastroenterology 1994;107:117-20.
Reinacher-Schick A, Schoeneck A, Graeven U, Schwarte-Waldhoff I, Schmiegel W. Mesalazine causes a mitotic arrest and induces caspase-dependent apoptosis in colon carcinoma cells. Carcinogenesis 2003;24:443-51.
Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2004;126:451-9.
Terdiman JP, Ullman TA, Blumenthals WA, et al. A case-control study of 5-aminosalicylic acid therapy in the prevention of colitis-related colorectal cancer. Gastroenterology 2005;128(Suppl. 2):A299.
Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, et al. Ursodiol is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Ann Intern Med 2001;134:89-95.
Van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. Gut 2005;54:1573-8.
Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observationale studies. Am J Gastroenterol 2005;100:1345-53.

Psychosociale begeleiding bij inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'
In deze module worden de volgende uitgangsvragen behandeld, elk in een aparte submodule:

- Uitgangsvraag 42 Psychosociale zorg
- Uitgangsvraag 43 Patiëntenvoorlichting
- Uitgangsvraag 44 Patiëntenvereniging CCUVN

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Psychosociale zorg bij inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'

Uitgangsvraag

Welke psychosociale interventies worden er ingezet om psychosociale problemen bij kinderen en adolescenten met IBD te verminderen? En wat is de effectiviteit?

Aanbeveling

Wees als behandelaar voor jongeren met IBD alert op signalen voor psychologische problemen (zoals somberheid, angst en schoolproblemen) en bevraag jongeren hier actief op.

Screen elke jongere op de IBD-polikliniek minstens één keer per jaar op angst en depressieklachten met een valide meetinstrument dat ten minste angst en depressie meet, zoals bijvoorbeeld de Strengths & Difficulties Questionnaire (SDQ, zie bijlage 5). Verwijs bij een verhoogde score voor aanvullende psychologische diagnostiek en behandeling. Screen de eerste keer minstens een half jaar na diagnose.

Zorg dat (vanuit het IBD-behandelteam) psychologische diagnostiek en behandeling laagdrempelig beschikbaar is. Verwijs in overleg met de jongere wanneer dat nodig blijkt naar psychologen die ervaringen hebben met het begeleiden van somatisch zieke jongeren voor cognitieve gedragstherapie of ondersteunende non-directive therapie.

Inleiding

Psychosociale problemen komen frequent voor bij kinderen en adolescenten met IBD. Patiënten kunnen een lager gevoel van eigenwaarde en sociaal functioneren hebben, en er kunnen problemen ontstaan in het gezinsfunctioneren (Mackner, 2013). Daarnaast ervaren jongeren moeite op school doordat ze veel afwezig zijn ten gevolge van bijvoorbeeld een actieve darmontsteking, moeheidsklachten en frequent ziekenhuisbezoek (Assa, 2015). In de gespecialiseerde kinder-IBD centra wordt dan ook vaak de onderwijsconsulent voor kinderen met een chronische ziekte ingeschakeld om school te adviseren en tussen de patiënt en school te bemiddelen. De problemen die het meest voorkomen en het meest onderzocht zijn, zijn angst en depressieklachten, met een gemiddelde prevalentie van 20 tot 30%. Voor een uitgebreid overzicht over de soorten psychosociale problemen, hun voorkomen, bekende risicofactoren en de onderzochte psychologisch behandelingen, verwijzen we u naar bijlage 4. Al deze problemen kunnen (in)direct ook invloed hebben op de ernst van de darmontsteking: patiënten zijn vaak minder therapietrouw, maar er zijn ook aanwijzingen dat er een direct effect is van psychologische problemen op het beloop van de darmontsteking (en vice versa) (via de brain gut axis, zie bijlage 4).

In de huidige klinische praktijk is er weinig bekend over welk soort problemen er kunnen spelen en worden deze problemen vanwege de complexiteit en de beperkte tijd per patiënt vaak niet herkend. De beschikbare literatuur rapporteert uiteenlopende prevalenties over het voorkomen van psychosociale problemen. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat de prevalentie van angst en/of depressie onder adolescenten met IBD hoger is dan bij

gezonde adolescenten of adolescenten met andere chronische ziekten. In de internationale richtlijnen voor jongeren met IBD wordt geen antwoord gegeven op de vraag of alle jongeren met IBD gescreend zouden moeten worden op psychosociale problemen. Ook zijn er nauwelijks studies die onderzoeken of standaard screenen van IBD-patiënten op angst en depressie nodig, helpend of effectief is. Een eenduidig antwoord op deze vraag is ook lastig gezien het feit dat onderzoek naar psychosociale problemen bij jongeren met IBD nog jong is en er relatief weinig kwalitatief goed onderzoek beschikbaar is. Ook is de setting en methode van de verschillende onderzoeken in ieder land en centrum verschillend, dit zorgt ervoor dat studies lastig met elkaar te vergelijken zijn en compliceert het formuleren van eenduidige conclusies. Daarnaast is de beschikbaarheid, organisatie en vergoeding van psychologische zorg in ieder land en ieder ziekenhuis anders en is niet in elk ziekenhuis of IBD-centrum een psycholoog laagdrempelig beschikbaar in het IBD-behandelteam. Sommige centra laten elke nieuwe jongere met IBD kennismaken met de psycholoog, anderen doen dit alleen als er een indicatie is. Als psychologische begeleiding nodig is worden patiënten soms verwezen naar een kinderpsycholoog vanuit de medische psychologie in het eigen ziekenhuis, maar ook naar de Geestelijke Gezondheidzorg (GGZ), of naar de huisarts met het verzoek de verwijzing te regelen.

Als er daadwerkelijke psychologische problemen geconstateerd worden, is onbekend welke psychologische behandeling het beste is voor deze patiëntengroep en door wie die gegeven zou moeten worden (eerstelijns psycholoog of een medisch psycholoog?). Het type behandeling is onderwerp van de huidige uitgangsvraag. De literatuur toont dat voor depressieklachten enkel kwalitatief goed onderzoek is verricht naar cognitieve gedragstherapie (CGT) en ondersteunende non-directieve therapie bij jongeren met IBD. Studies over CGT zullen in de literatuurbespreking aan bod komen.

Conclusies

Laag GRADE	Cognitieve gedragstherapie kan op korte en lange termijn depressieve symptomen verminderen bij adolescenten met IBD vergeleken met een controlegroep zonder psychologische behandeling. *Bronnen (Szigethy, 2007; Thompson 2012)*

Redelijk GRADE	Cognitieve gedragstherapie en ondersteunende non-directieve therapie zijn op korte termijn even effectief in het verminderen van de ernst van depressieklachten, IBD-ziekteactiviteit en het verbeteren van ziekte specifieke kwaliteit van leven. *Bronnen (Szigethy, 2014)*

Redelijk GRADE	Cognitieve gedragstherapie en ondersteunende non-directieve therapie kunnen op korte en middellange termijn het globaal (psychosociaal) functioneren verbeteren. *Bronnen (Szigethy, 2007; Thompson, 2012; Szigethy, 2014)*

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies
Er werden drie gerandomiseerde studies geïncludeerd (Szigethy, 2007; Szigethy, 2014; Thompson, 2012), waarbij Szigethy (2007) en Thompson (2012) respectievelijk de korte (3 maanden) en lange (15 maanden) termijn resultaten zijn van dezelfde studie. Szigethy (2007) en Thompson (2012) vergelijken het effect van een IBD-specifieke cognitieve gedragstherapie met een controlegroep zonder psychologische interventie (treatment as usual) bij 41 voorgescreende adolescenten met IBD en een subklinische depressieve stoornis (gediagnosticeerd met een psychiatrisch interview). De primaire uitkomstmaat was 'depressieve symptomen', gemeten als de somscore van de ouder en kind gerapporteerde depressieve symptomen op de Child Depression Inventory (CDI)-vragenlijst. Secundaire uitkomstmaten betroffen een zelfrapportage vragenlijst over cognitieve verwerking (waargenomen controle) en een score over globaal functioneren door de clinicus ingevuld.

Szigethy (2014) vergelijkt dezelfde IBD-specifieke cognitieve gedragstherapie met een ondersteunende non-directieve therapie (supportive non-directive therapy (SNDT)) bij 217 adolescenten met IBD en een depressieve stoornis (klinisch (major) en subklinisch (minor), gediagnosticeerd met een psychiatrisch interview). Het artikel beschrijft de korte termijn resultaten op 3 maanden. Primaire uitkomstmaat betrof de ernst van de depressie gemeten met de Children's Depression Rating Scale – Revised (CDRS-R) score, een veelgebruikte score waarmee de ernst van een depressie gescoord kan worden. Secundaire uitkomstmaten betroffen psychosociaal functioneren, ziekte specifieke kwaliteit van leven en ziekteactiviteit.

Resultaten
De belangrijkste kenmerken en resultaten van de geïncludeerde studies worden beschreven in de Evidencetabellen.

<u>Depressieve symptomen (ouder en kind vragenlijst en aantal symptomen op het psychiatrisch interview)</u>
Szigethy (2007) toont dat na 3 maanden de gecombineerde ouder en kind CDI-score in de CGT-groep significant lager is dan in de controlegroep, met een grote effect grootte (1.01, t=3.18, p=0.003). Daarnaast is gekeken naar het aantal depressieve symptomen, gescoord tijdens het psychiatrisch interview door een geblindeerde beoordelaar. In de twee artikelen wordt deze uitkomst verschillend gerapporteerd. In Szigethy (2007) worden deze gerapporteerd als niet significant verschillend tussen de CGT en de controlegroep (effect grootte 0.63, t=1.98, p=0.55). In de studie van Thompson (2012) zijn deze alleen na 3 maanden significant lager in de CGT-groep dan in de controlegroep (effect size 0.99 (0.02 tot 1.76), p=0.013). Op 9 en 15 maanden is er geen significant verschil. Wel had de CGT-groep een grotere afname in depressieve symptomen op de vragenlijst van baseline naar 15 maanden dan de controlegroep (p=0.002).

<u>Cognitive processing (ervaren controle over levensgebeurtenissen)</u>
Szigethy (2007) toont dat er op 3 maanden meer waargenomen controle is over levensgebeurtenissen in de CGT-groep dan in de controlegroep (effect grootte 0.71, t=2.13, p=0.042). Deze uitkomstmaat wordt niet meer beschreven op de andere tijdsmomenten.

<u>Ernst depressie</u>
In de trial van Szigethy (2014) wordt beschreven dat er verbetering is van de ernst van depressie in zowel de CGT als de SNDT-groep (β=2.55 (0.96-6.06), z=1.42, p=0.16) met een grote voor-na effect grootte voor beide therapieën (voor CGT=1.31; voor SNDT: 1.30). De behandelrespons (gedefinieerd als het verlagen van de

CDRS-score naar ≤28) is niet significant verschillend tussen de 2 groepen (CGT: 53.5 versus 47.1 % SNDT (OR 1.29 (0.71 tot 2.36), p>0.05). Eveneens was er geen significant verschil in het aantal patiënten dat complete remissie had van de depressie (CGT: 67.7 versus 63.2 % SNDT (OR 1.29 (0.66 tot 2.28), p>0.05))

Globaal/psychosociaal functioneren (Children's Global Assessment Scale (CGAS))
Szigethy (2007) en Thomson (2012) tonen dat er na 3 maanden (Szigethy, 2007; effect grootte 0.86, t=2.72, p=0.01/ Thomson, 2012; p=0.012 of effect grootte -1.37 (-2.43 tot -0.32), p=0.012) en na 9 maanden (effect grootte, -1.12 (-2.06- -0.17), p=0.022) een verbetering is in het globaal functioneren in de CGT-groep vergeleken met de controlegroep.

Szigethy (2014) toont verbetering van het globaal functioneren in zowel de CGT als de SNDT-groep (β -1.46 (-2.96 tot 0.04), z=1.90, p=0.06). Deze verbetering was niet significant verschillend tussen de twee behandelingen.

Health related quality of Life
Szigethy (2014) toont verbetering in ziekte specifieke kwaliteit van leven in zowel de CGT als de SNDT-groep (β -6.42 (-13.28 tot 0.45), z=1.83, p=0.07).

Ziekteactiviteit
Szigethy (2014) toont verbetering van de ziekteactiviteit score in zowel de CGT als de SNDT-groep, met een grotere verbetering in de CGT-groep (β 0.31 (0.008 tot 0.62), z=2.01, p=0.04). Als gekeken wordt naar de verbetering in ruwe ziekteactiviteit score dan daalt de PCDAI-score voor Crohn patiënten in de CGT-groep van 21 (SD 16.2) naar 9.49 (SD 2.48) en van 25.9 (SD 3.8) naar 15.3 (SD 12.11) in de SDNT-groep. Voor colitis ulcerosa patiënten daalt de PUCAI-score in de CGT-groep van 23.3 (SD 24.9) naar 11.39 (SD 12.7) en in de SDNT-groep 22.4 (SD 16.9) naar 11.47 (SD 16.5).

Bewijskracht van de literatuur
Depressieve symptomen
De bewijskracht voor de uitkomstmaat depressieve symptomen is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; -1) en het geringe aantal patiënten (imprecisie; -1).

Ernst depressie, Health related quality of Life, ziekteactiviteit
De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernst depressie, Health related quality of Life, en ziekteactiviteit is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: -1).

Globaal/psychosociaal functioneren
De bewijskracht voor de uitkomstmaat globaal functioneren is met 1 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; -1).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht:
Welke psychosociale interventies worden er ingezet om psychosociale problemen bij kinderen en adolescenten met IBD te verminderen? En wat is de effectiviteit?

P: kind/adolescent met IBD met een psychosociaal probleem;
I: (Cognitieve) gedragstherapie, psychotherapie, counseling, gezinstherapie, psychoeducatie;
C: geen psychologische behandeling of een andere psychologische behandeling;
O: verbetering psychologische klachten, kwaliteit van leven, schoolprestaties, gezinsfunctioneren.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte verbetering van psychologische klachten (een) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; Kwaliteit van leven, schoolprestaties, gezinsfunctioneren werden beschouwd als voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com), web of science, psychinfo ovid, Cochrane Library en google scholar is op 1 juni 2017 met relevante zoektermen gezocht. Alle studietypen werden vanwege de achtergrondvraag meegenomen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 3041 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: onderzoek van na 2007 (gezien de huidige richtlijnupdate een vervolg is op de richtlijn van 2007) bij kinderen en adolescenten met IBD waarin psychosociale problemen beschreven of onderzocht waren. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 127 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 89 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad verantwoording), en 38 studies opgenomen in de literatuuranalyse. Hiervan konden 35 studies gebruikt worden voor het overzicht van de psychosociale problemen bij jongeren met IBD (bijlage 4), en werden 3 studies, betreffende 2 unieke gerandomiseerde studies geselecteerd voor uitgangsvraag 1. Zie de aanverwante producten voor een flowchart met overzicht van het selectieproces. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen

Overwegingen

De literatuur besproken in bijlage 4 toont evident dat IBD impact kan hebben op zowel de psychologische gezondheid van de adolescent, de psychosociale ontwikkeling, en het school- en gezinsfunctioneren. Naar angst en depressieklachten is veruit het meeste onderzoek gedaan, waarbij de meerderheid van de studies toont dat dit voorkomt bij ongeveer 25% van de adolescenten met IBD. Een systematische review met meta-analyse over de prevalentie van angst en depressie bij adolescenten met IBD is helaas (nog) niet beschikbaar. De studies naar angst bij jongeren met IBD zijn van de laatste jaren (Reigada,2015; Reigada,2016) en er zijn nog geen kwalitatief goede studies beschikbaar die interventies bij angstklachten bij adolescenten met IBD onderzoeken. Daarnaast zijn er weinig studies beschikbaar over de andere psychosociale problemen, de studies die zijn gepubliceerd, zijn klein en van lage kwaliteit.

In de internationale richtlijnen voor jongeren met IBD wordt geen antwoord gegeven op de vraag of alle jongeren met IBD gescreend zouden moeten worden op psychosociale problemen, of specifiek angst en depressie, en op welke manier dit het beste kan gebeuren. Ook is onduidelijk hoe screening het best geïmplementeerd kan worden in de Nederlandse situatie, welke kosten aan screening verbonden zijn, en waar patiënten die positief uit de screening komen het best naar verwezen kunnen worden voor psychologische

diagnostiek en behandeling.

Er zijn grofweg twee manieren van screening denkbaar. De één is screenen door middel van (digitale) vragenlijsten op de polikliniek (in de wachtkamer of thuis), de ander is screening door de arts in de spreekkamer.

Een recente studie van Iturralde (2017) is één van de eerste studies die de eerste vorm heeft onderzocht. Op 3 subspecialistische kinderpoliklinieken in Amerika (IBD, Cystic Fibrosis, en diabetes) werden patiënten in de wachtkamer op de polikliniek gescreend op depressie en globale gezondheid met twee digitale vragenlijsten. De studie toont dat standaard screening haalbaar en effectief is, geaccepteerd wordt door zowel patiënt als behandelteam, de doorstroom op de polikliniek niet verstoort en ervoor zorgt dat patiënten die het nodig hebben psychologische hulp krijgen (Iturralde, 2017). De keuze voor een screeningsinstrument hangt af van het doel: wil men breed screenen op de sociaal emotionele gezondheid of specifieker, bijvoorbeeld alleen gericht op bijvoorbeeld angst/depressieve klachten. Een geschikt instrument om breed te screenen is bijvoorbeeld de SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire, welke in 25 vragen de sociaal emotionele gezondheid van kinderen en jongeren het afgelopen half jaar in kaart brengt (Muris, 2003). De vragen zijn gericht op vijf subschalen: emotionele problemen (angst/depressie), gedragsproblemen, hyperactiviteit/aandachtstekort, problemen met leeftijdsgenoten, prosociaal gedrag. Bij een verhoogde score op een van de subschalen wordt geadviseerd te verwijzen naar een psycholoog voor verdere diagnostiek en/of behandeling. Voordeel van de SDQ is dat het breder kijkt dan alleen emotionele problemen en dat het een relatief korte vragenlijst is die weinig tijd vergt.

Er zijn verschillende gevalideerde vragenlijsten in het Nederlands beschikbaar voor specifieke screening op angst en depressie bij adolescenten, zoals bijvoorbeeld de CDI, SCARED, MASC, RCMAS (http://www.nederlandsjeugdinstituut.nl/). Nadeel van deze vragenlijsten is dat ze allemaal lang zijn en veel tijd vergen. De kortere vragenlijsten zoals de Patient Health Questionnaire (PHQ-9 voor depressie) en de Generalized Anxiety Disorder (GAD-7) zijn vooral gevalideerd in volwassen patiënten in de eerste lijn en nog onvoldoende in adolescenten in de tweede of derde lijn.

Optie twee, screenen door de arts in de spreekkamer, is een goed alternatief, en biedt gelegenheid om in de spreekkamer het gesprek over emotionele problemen te starten. Het moet uiteraard gebeuren met een aantal zeer korte vragen zodat het niet te veel tijd in beslag neemt. Als gekeken wordt welke instrumenten beschikbaar zouden zijn, zijn er helaas maar een beperkt aantal korte screeningsinstrumenten in het Nederlands beschikbaar. Voor depressie bestaat er een verkorte versie van de Patient Health Questionnaire (PHQ-9), de PHQ-2 (Kroenke, 2003), waar de 2 belangrijkste depressieve symptomen worden uitgevraagd. Voor angst is er een verkorte versie van de SCARED (de SCARED-5) en de Generalized Anxiety Disorder (GAD-7), de GAD-2. Voor deze verkorte instrumenten is weinig onderzoek beschikbaar die de betrouwbaarheid in adolescenten in de tweede of derdelijns zorg beschrijft (Holly, 2012; Richardson, 2010; Sudhanthar, 2015).

Wanneer gekeken wordt naar internationale richtlijnen over psychologische screening bij adolescenten met andere chronische ziekten zoals diabetes en cystische fibrosis, wordt geadviseerd jaarlijks te screenen op ten minste angst en depressieve klachten (Monaghan, 2010; Silverstein, 2005; Quittner, 2016). Vanwege het feit dat iedere adolescent een periode nodig heeft om zich aan te passen aan het hebben van een chronische ziekte, wordt geadviseerd na diagnose 6 maanden te wachten alvorens te screenen.

De werkgroep is van mening dat er voldoende studies zijn die tonen dat er een hoge prevalentie bestaat van angst en depressieklachten bij adolescenten met IBD, en dat dit ertoe zou moeten leiden dat er meer aandacht komt voor psychologische gezondheid in de zorg voor deze patiëntengroep. Dit wordt onderschreven door de patiëntengroep zelf.

De werkgroep is van mening dat, ondanks het feit dat er weinig studies zijn waarmee dit wetenschappelijk onderbouwd kan worden, het belangrijk is om jongeren met IBD jaarlijks te screenen op ten minste angst en depressieve klachten en indien daar aanwijzingen voor zijn te verwijzen voor aanvullende diagnostiek en psychologische behandeling. Daarnaast constateert de werkgroep dat het wenselijk zou zijn als er een betrouwbaar en kort screeninginstrument beschikbaar zou zijn waarmee de arts in de spreekkamer kan screenen. Op basis van de beschikbare literatuur is het echter niet mogelijk daarvoor een specifiek instrument aan te bevelen. Er zijn wel betrouwbare vragenlijsten beschikbaar om breed dan wel gericht te screenen met langere (digitale) vragenlijsten op de polikliniek.

Voor het beantwoorden de uitgangsvraag bleven alleen studies over die een interventie bestudeerden bij adolescenten met IBD en depressieklachten. Twee van de drie geïncludeerde studies betrof een kleine RCT (n=41), waarbij de korte termijn (3 maanden; Szigethy, 2007) en lange termijn (tot 15 maanden; Thompson, 2012) resultaten werden gerapporteerd. De grotere derde RCT (Szigethy, 2014), eveneens van dezelfde onderzoeksgroep, beschreef dat twee onderzochte psychotherapieën (CGT versus SNDT) beide verbetering gaven van de ernst van de depressie, kwaliteit van leven en ziekteactiviteit op korte termijn. Of deze verbeteringen ook allemaal klinisch relevant waren was niet uit de gerapporteerde resultaten op te maken, en kon niet achteraf berekend worden met de beschikbare data (Wise, 2004). Over de verbetering in ziekteactiviteitscore valt te vermelden dat dit lager is dan de criteria geadviseerd voor farmacologische interventiestudies (Turner, 2007; Hyams, 2005). Uitkomstmaten met betrekking tot het gezin- of schoolfunctioneren waren in deze studies niet meegenomen.

Bij volwassen patiënten met IBD is meer onderzoek gedaan, en zijn er meerdere systematische reviews gepubliceerd over het effect van psychologische interventies.

Een Cochrane review in 2011 includeerde 21 studies ((quasi) gerandomiseerd, en niet gerandomiseerd) waarbij verschillende psychotherapieën werden onderzocht in zowel gescreende als ongescreende patiënten. Samenvattend werd geen effect van psychotherapie gevonden op kwaliteit van leven en depressieklachten bij volwassenen. Eveneens was het deel van patiënten waarvan de ziekte niet in remissie was niet verschillend na psychotherapie. De 2 studies bij adolescenten die waren geïncludeerd (waaronder Szigethy, 2007) toonden een effect op depressieve symptomen, ziekte specifieke kwaliteit van leven en coping (Timmer, 2011).

McCombie (2013) publiceerde in 2013 een review en een update van het Cochrane review, waarbij 18 studies met een psychologische interventie en een controlegroep werden geïncludeerd, er werd geen meta-analyse verricht. Vier studies waren verricht bij kinderen en drie studies hadden patiënten geïncludeerd met psychologische klachten bij baseline. Dit review ondersteunt de conclusie van het Cochrane review dat er onvoldoende bewijs is dat psychotherapie angst, depressie, kwaliteit van leven en het ziektebeloop verbetert. Maar ziet wel aanwijzingen voor een mogelijk effect op pijn, moeheid en therapietrouw (McCombie, 2013).

Dit jaar verscheen een systematic review met meta-analyse in The Lancet Gastroenterology Hepatology. Hierin waren 14 RCT's geïncludeerd die verschillende psychologische interventies onderzochten in een ongeselecteerde (ongescreende) populatie. De meta-analyse toont dat psychologische therapie bij volwassen patiënten mogelijk verbetering geeft op korte termijn van depressieve symptomen en kwaliteit van leven in IBD-patiënten in remissie. Er waren helaas maar 2 studies beschikbaar bij patiënten met actieve ziekte. Daarnaast werd er geen effect gevonden op angstsymptomen, ziekteactiviteit en waargenomen stress. Een subanalyse van 5 RCT's (511 patiënten) met cognitieve gedragstherapie als interventie, toonde een significante verbetering in kwaliteit van leven aan het einde van de psychologische interventie (8 tot 12 weken) (Gracie, 2017). De verschillende soorten therapieën onderzocht in de reviews, met een verschillend aantal sessies, en verschillende therapie vormen (telefonisch, face to face, digitaal) compliceren het doen van specifieke aanbevelingen.

Vanuit de CCUVN is in 2017 een enquête verstuurd naar alle jongeren met IBD tussen 16 tot 23 jaar waarin onder andere naar hun behoefte aan en ervaringen met psychologische hulp werd gevraagd. 71 jongeren hadden de vragenlijst ingevuld, de helft had ooit psychologische hulp vanwege IBD gehad, de meeste waren tussen de 14 tot 18 jaar toen ze hulp kregen. De hulp was in de meeste gevallen geadviseerd door de kinderarts of op verzoek van ouders. Hoewel niet alle ervaringen positief waren, vinden alle jongeren dat psychologische zorg aangeboden moet worden.

De jongeren geven aan dat het starten van de hulp op verzoek van de jongere moet gebeuren, en in samenspraak met de arts (en ouders). Ook komt uit de enquête dat psychologische hulp vooral niet opgedrongen moet worden (https://www.crohn-colitis.nl/onderzoek/cc-panel/resultaten-onderzoek-cc-panel/).

De werkgroep is van mening dat het onderzoek naar de behandeling van psychosociale problemen bij jongeren beperkt en eenzijdig is: er zijn maar 2 kwalitatief goede studies beschikbaar die 2 soorten psychotherapieën onderzoeken als behandeling voor depressieve klachten bij jongeren met IBD. Bij voorkeur worden aanbevelingen uiteraard niet enkel gebaseerd op maar 2 studies, welke ook nog eens van dezelfde onderzoeksgroep zijn. Totaal zijn twee soorten psychotherapieën onderzocht (CGT en SNDT), er is geen overtuigend bewijs dat één het meest effectief is (Szigethy, 2014). Daarnaast is nog onvoldoende onderzocht welke intensiteit (duur en frequentie) de psychotherapie zou moeten hebben om effectief te zijn. Een studie door de onderzoeksgroep van Levy, 2016 toont dat 3 sessies cognitieve gedragstherapie bij jongeren met IBD (zonder psychologische problemen bij baseline) genoeg is om kwaliteit van leven te verbeteren en schoolverzuim te verminderen. Uitkomstmaten in de beschreven studies waren verbetering van depressieklachten, globaal functioneren, ziekte specifieke kwaliteit van leven en ziekteactiviteit, maar is niet gekeken naar andere mogelijk relevante uitkomstmaten zoals moeheid, schoolverzuim en zorgconsumptie. Wanneer onderzoeken verbetering van psychologische symptomen vermelden is het ook belangrijk en wenselijk dat gerapporteerd wordt of deze verbetering naast statistisch significant ook klinisch relevant is. Er zijn diverse methodes om dit te beschrijven, maar deze zijn helaas niet gebruikt in de beschreven studies.

Tot slot is het belangrijk om het beloop van (milde) psychische klachten zonder interventie te onderzoeken, om te beoordelen of ingrijpen überhaupt nodig is, of dat het natuurlijk beloop van de klachten gunstig is.

Concluderend bestaat er nog een groot aantal vragen over psychologische interventies bij jongeren met IBD en psychische klachten, waar op basis van de huidige literatuur geen antwoord op te formuleren is.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Assa A, Ish-Tov A, Rinawi F, et al. School Attendance in Children With Functional Abdominal Pain and Inflammatory Bowel Diseases. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61(5):553-7. PMID: 25950089.
Birmaher B, Brent DA, Chiappetta Let al. Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a replication study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1999;38(10):1230-6. PubMed PMID: 10517055.
Gracie DJ, Irvine AJ, Sood R, et al. Effect of psychological therapy on disease activity, psychological comorbidity, and quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(3):189-199. doi:10.1016/S2468-1253(16)30206-0. Epub 2017 Jan 18. PubMed PMID: 28404134.
Hyams J, Markowitz J, Otley A, et al. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41(4):416-21. PubMed PMID: 16205508.
Iturralde E, Adams RN, Barley RC, et al. Implementation of Depression Screening and Global Health Assessment in Pediatric Subspecialty Clinics. J Adolesc Health. 2017;61(5):591-598. doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.05.030. Epub 2017 Aug 19. PubMed PMID: 28830798.
Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. Med Care. 2003;41(11):1284-92. PubMed PMID: 14583691.
Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, et al. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. Ann Intern Med.2007;146(5):317-25. PubMed PMID: 17339617.
Levy RL, Van Tilburg MA, Langer SL, et al. Effects of a cognitive behavioral therapy intervention trial to improve disease outcomes in children with inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases. 2016;22(9), 2134-2148.
Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, et al. Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(4):449-58. PubMed PMID: 23287808.
Monaghan M, Singh C, Streisand R, et al. Screening and identification of children and adolescents at risk for depression during a diabetes clinic visit. Diabetes spectrum 2010;23(1):25-31.
McCombie AM, Mulder RT, Gearry RB. How IBD patients cope with IBD: a systematic review. J Crohns Colitis. 2013;7(2):89-106. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.021. Epub 2012 Jun 18. Review. PubMed PMID: 22718016.
Mossman SA, Luft MJ, Schroeder HK, et al. The Generalized Anxiety Disorder 7-item scale in adolescents with generalized anxiety disorder: Signal detection and validation. Ann Clin Psychiatry. 2017;29(4):227-234A. PubMed PMID: 29069107.
Muris P, Meesters C, van den Berg F. The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)--further evidence for its reliability and validity in a community sample of Dutch children and adolescents. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2003;12(1):1-8. PubMed PMID: 12601558.
Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, et al. Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. Thorax. 2016;71(1):26-34. PubMedPMID: 26452630;
Ramsawh HJ, Chavira DA, Kanegaye JT, et al. Screening for adolescent anxiety disorders in a pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care. 2012;28(10):1041-7. PubMed PMID: 23023473.
Reigada LC, Hoogendoorn CJ, Walsh LC, et al. Anxiety symptoms and disease severity in children and adolescents with

Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(1):30-5. doi: 10.1097/MPG.0000000000000552. PubMed PMID: 25187105.
Reigada LC, Satpute A, Hoogendoorn CJ, et al. Patient-reported Anxiety: A Possible Predictor of Pediatric Inflammatory Bowel Disease Health Care Use. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(9):2127-33. doi: 10.1097/MIB.0000000000000864. PubMed PMID: 27482980.
Richardson LP, Rockhill C, Russo JE, et al. Evaluation of the PHQ-2 as a brief screen for detecting major depression among adolescents. Pediatrics. 2010;125(5):e1097-103. PubMed PMID: 20368315.
Silverstein J, Klingensmith G, Copeland Ket al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(1):186-212. PubMed PMID: 15616254.
Sudhanthar S, Thakur K, Sigal Y, et al. Improving validated depression screen among adolescent population in primary care practice using electronic health records (EHR). BMJ Qual Improv Rep. 2015;4(1). pii: u209517.w3913. PubMed PMID: 26734415.
Szigethy E, Kenney E, Carpenter J, et al. Cognitive-behavioral therapy for adolescents with inflammatory bowel disease and subsyndromal depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(10):1290-8. PMID: 17885570.
Timmer A, Preiss JC, Motschall E, et al. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(2):CD006913. doi: 10.1002/14651858.CD006913.pub2. Review. PubMed PMID: 21328288.
Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. Gastroenterology. 2007;133(2):423-32. PMID: 17681163.
Wise EA. Methods for analyzing psychotherapy outcomes: a review of clinical significance, reliable change, and recommendations for future directions. J Pers Assess. 2004;82(1):50-9. PMID: 14979834.

Patiëntenvoorlichting bij inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag

Welke patiëntenvoorlichting is gewenst bij kinderen met IBD en hun familie en welke informatie is momenteel beschikbaar?

Aanbeveling

Het volgen van een lotgenotencursus, waarin wordt besproken hoe met de ziekte om te gaan, wordt door de werkgroepleden aanbevolen voor jongeren (vanaf 12 jaar) met IBD. Het wordt aangeraden bijeenkomsten met jongeren over bepaalde aspecten van IBD te organiseren.

Het is belangrijk dat de behandelend arts een goede interactie onderhoudt met de patiënt en zijn ouders en hen steeds goed informeert. De (IBD-)verpleegkundige kan hierbij ook een belangrijke rol spelen. Er kan een checklist worden gevolgd, waarop staat aangegeven welke informatie aan patiënt en ouders/verzorgers dient te worden gegeven. Dit kan een belangrijke bijdrage leveren aan de behandeling van IBD.

Checklist

- Informatie over het stellen van de diagnose.
- Informatie over onderzoek, met aandacht voor darmvoorbereiding en scopieën.
- Informatie over het ziektebeeld en de behandeling in het algemeen.
- Informatie toegesneden op de patiënt, hierbij valt te denken aan medicatie en bijwerkingen.
- Informatie over therapietrouw, roken, drankgebruik en voeding.
- Informatie over operatie en herhaling van darmonderzoek.
- Informatie over de kwaliteit van leven.
- Informatie over de impact op het gezin.
- Aanbieden van psychologische hulp.
- Verwijzing naar de patiëntenvereniging en haar diensten.
- Geven van folders, brochures en boeken.
- Meer specifieke informatie naarmate de patiënt langer de ziekte heeft.
- Inspelen op specifieke vragen met betrekking tot de leeftijd en de daarbij voorkomende vragen. Hierbij valt te denken aan seksualiteit, anticonceptie, zwangerschap, maar ook vervolgopleiding en beroepskeuze.
- Bespreken van transitie en vertrouwen in MDL-arts.
- Rol van de ouders in de toekomst.

Inleiding

Uit onderzoeken, enquêtes en gesprekken met patiënten blijkt dat het hebben van een chronische darmziekte van grote invloed is op de kwaliteit van leven (KvL). Het signaleren van de eerste verschijnselen, het bezoek aan de huisarts, het vervolgonderzoek in het ziekenhuis, de behandeling en de toekomstverwachtingen zorgen bij patiënten voor veel onrust en onzekerheid. Ouders van kinderen met IBD maken zich het meest zorgen over de effecten van medicijnen op lange termijn en de toekomstverwachting van hun kinderen (Day 2004).
Het resultaat van een vragenlijst waarin kinderartsen werd gevraagd aan te geven wat voor kinderen met IBD

belangrijk is voor de kwaliteit van leven, verschilt behoorlijk met de antwoorden van de kinderen. Artsen overschatten het belang van lichamelijke symptomen, zoals diarree, schaamte voor een vieze lucht, en het per ongeluk verliezen van ontlasting en windjes (van der Zaag, 2002). Adolescenten met IBD hebben een verminderde KvL vergeleken bij hun leeftijdsgenoten. Dit kan een bedreiging zijn voor het losmakingproces van de ouders.
De kwaliteit van leven staat sterk in verband met de kennis die de patiënt heeft over het ziektebeeld en de sociale ondersteuning die de patiënt krijgt (Quan, 2003).

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het erop uittrekken met lotgenoten van invloed is op de kwaliteit van leven van jonge patiënten. Hiernaar zou echter meer onderzoek moeten worden gedaan. *C Shepanski 2004*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ouders van kinderen met IBD zich het meest zorgen maken over de effecten van medicijnen op lange termijn en de toekomstverwachting van hun kinderen. *C Day 2004*

Samenvatting literatuur

Uit een vragenlijst onder kinderen en adolescenten (Shepanski, 2004), afgenomen vóór en na deelname aan een kamp voor IBD-patiënten, blijkt de KvL na het kamp sterk verbeterd te zijn. Er valt een verbetering te signaleren op het gebied van sociaal functioneren, betere acceptatie van de ziekte en betere therapietrouw.
Uit een studie onder 734 patiënten in de Verenigde Staten blijkt dat patiënten weinig kennis hebben over IBD (Quan, 2003). Een voorlichtingsprogramma blijkt de kennis van patiënten over het verloop van de ziekte significant te verbeteren. Deze kennis beklijft minimaal drie maanden. Uit een gerandomiseerde klinische studie (Waters, 2005) blijkt eveneens dat een voorlichtingsprogramma leidt tot meer kennis en meer tevredenheid bij de patiënt. Tevens lijkt er minder behoefte aan zorg. Er is echter meer onderzoek nodig om de langetermijneffecten te kunnen vaststellen. In de laatste studie werd informatie gegeven over het ziektebeeld, de behandeling, risico op kanker en nieuwe ontwikkelingen op het gebied van medicatie.
Tegenwoordig wordt de informatie over IBD veelal gegeven door behandelaars. Uit een Europese studie in acht landen blijkt dat de kwaliteit en kwantiteit van informatie die artsen geven, door de patiënten anders wordt ervaren dan de artsen zelf inschatten. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat patiënten met een chronische ziekte een toenemende behoefte hebben aan gedetailleerde informatie omtrent de aard van hun ziekte, de klinische behandeling, sociale consequenties en prognose (Eijk, 2002).
Naast informatie blijken patiënten met een ernstig ziektebeeld behoefte te hebben aan een gesprek met een arts en aan een gesprek met een psycholoog (Duijvendijk, 2004).
De vraag hoe, wanneer en door wie de informatieverstrekking mogelijk wordt gemaakt, wordt niet eenduidig beantwoord in de literatuur.

Overwegingen

Niet alleen uit wetenschappelijk onderzoek, maar ook uit een enquête onder leden en niet-leden van de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCVUN) komt de behoefte aan informatie naar voren. Voorlichting dient in eerste instantie te worden gegeven door de behandelend arts, maar daarnaast kunnen de (IBD-)verpleegkundige en de patiëntenvereniging hierin een belangrijke rol vervullen.
Tijdens de gesprekken met deelnemers van de focusgroep werd een aantal knelpunten benoemd met betrekking tot de behandeling van IBD. Eén van de genoemde knelpunten is het gebrek aan informatie over het ziektebeeld, de medicatie en de gevolgen op lange termijn. De behandelend arts kan een checklist volgen, waarop staat aangegeven welke informatie op welk tijdstip aan patiënt en ouders/verzorgers dient te worden gegeven. De (IBD-)verpleegkundige kan, in aansluiting op het bezoek aan de behandelend arts aanvullende informatie geven, waarvoor bij een reguliere controle weinig tijd is. Dit kan een belangrijke bijdrage leveren aan de behandeling van IBD.
Ouders van jongeren geven aan behoefte te hebben ervaringen te delen met andere ouders. In *bijlage 2* is een overzicht opgenomen van de informatie, te weten brochures, boeken en internetadressen, die momenteel beschikbaar is voor kinderen en hun ouders.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Duijvendijk J, Leven met IBD. Wetenschapswinkel. 2004 GV: 884.
Eijk I van der, Vlachonikolis IG, Dphil MA, et al. The role of quality of care in health-related quality of life in patients with IBD. Inflamm Bowel Dis 2004;10(4):392-8.
Jones SC, Gallacher B, Lobo AJ, et al. A patient knowledge questionnaire in IBD. J Clin Gastroenterol 1993;17(a):21-4.
Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, et al. Coping strategies and quality of life of adolescents with inflammatory bowel disease. Qual Life Res 2004;13:1011-19.
Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, et al. Quality of life in paediatric inflammatory bowel disease measured by a generic and a disease-specific questionnaire. Acta Paediatr 2002;91:348-54.
Mayberrey JF. The diagnosis of inflammatory bowel disease - What should we tell the patient? Ital J Gastroenterol Hepatol 1997;29:483-6.
Nipo-enquete CCUVN. Knelpunten bij de behandeling van de ZvC. 2003.
Quan H, Present JW, Sutherland LR. Evaluation of educational programs in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2003;9(6):356-62.
Shepanski MA, Hurd LBm Culton K, et al. Health-related QOL improves in children and adolescents with IBD after attending a camp sponsored by the CCFA. Z Gastroenterol 2005;43(4):367-71.
Waters BM, Jensen L, Fedorak RN. Effects of formal education for patients with inflammatory bowel disease: A randomised controlled trial. Can J Gastroenterol 2005;19(4):235-44.
Zaag-Loonen HJ van der, Grootenhuis MA, Last BF, Derkx HHF. Coping strategies and quality of life of adolescents with inflammatory bowel disease. Qual Research 2004;13(5):1011-19.

Rol van patiëntenvereniging bij inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag

Welke rol kan de patiëntenvereniging spelen in de informatieverstrekking aan kinderen met IBD en hun familie?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging een belangrijke rol vervult in het verstrekken van informatie aan patiënten en hun familie. Door het geven van informatie via het kwartaalblad, de website en folders worden patiënten op de hoogte gehouden van ontwikkelingen, operaties, medicatie en algemene informatie over IBD.

Conclusies

Bij deze module zijn geen conclusies geformuleerd.

Samenvatting literatuur

De CCUVN heeft een informatielijn, waar leden en niet-leden diverse vragen kunnen stellen. Deze gegevens worden bijgehouden en geëvalueerd. De evaluatie van 2005 laat zien dat 48% van alle vragen gaan over algemene informatie over de ZvC en CU. De vragen worden gesteld door patiënten met de ZvC (36%), CU (30%) en ouders van kinderen met de ZvC of CU (11%). De overige vragenstellers zijn instanties en partners. Naast verzoeken om informatie over het algemene ziektebeeld, worden het frequentst vragen gesteld over voeding, WAO, verzekeringen en second opinion. Dat de telefoon wordt beantwoord door ervaringsdeskundigen, ervaren patiënten als plezierig, dit geeft hen een stuk erkenning en herkenning.
Naast persoonlijk contact heeft de vereniging de beschikking over foldermateriaal, een kwartaalblad, een digitale nieuwsbrief en een website. De jongerenwebsite heeft een forum waarop men met elkaar in contact kan komen. Daarnaast is er een videofilm voor jongeren.
Naast deze informatie ontwikkelt de vereniging steeds nieuwe methodes om jongeren met elkaar in contact te brengen. In 2006 stond de ‘cyberpoli’ op de agenda. Het ontwikkelen van een plaats waar jongeren hun vragen aan deskundigen kunnen stellen is een goede mogelijkheid om met de ziekte te leren omgaan. Een methode die past in de tegenwoordige tijd. Een vakantiereis of het organiseren van activiteiten aangepast aan jongeren blijven actiepunten van de vereniging.
Uit gepubliceerde artikelen is gebleken dat patiënten die lid zijn van een patiëntenorganisatie meer kennis hebben over hun ziekte. Patiënten hebben behoefte aan informatie, zowel van de behandelaar als van ervaringsdeskundigen. Uit een enquête van het NIPO komt naar voren dat de toegevoegde waarde van de patiëntenvereniging onder meer ligt in het uitwisselen van informatie en ervaringen, lotgenotencontact, belangenbehartiging en ondersteuning (CCUVN 2003).
Het geven van informatie over het ziektebeeld, nieuwe ontwikkelingen en behandelmethodes en de belangenbehartiging worden vooral gewaardeerd door patiënten. Deze informatie wordt verstrekt via het kwartaalblad, de digitale nieuwsbrief, de website en folders. Tevens wordt een jaarlijks terugkerende informatiedag voor niet-leden en leden van de CCUVN georganiseerd, die bijdraagt aan informatievoorziening aan patiënten. De informatie over het ziektebeeld, behandeling en ontwikkelingen op het gebied van onderzoek

zijn door de bezoekers als informatief ontvangen. Uit het aantal reacties en uit de vragen die naar aanleiding van de lezingen werden gesteld, blijkt dat er behoefte is aan informatie. Het samenwerken met de universitaire centra voldoet aan de informatiebehoefte van de patiënt.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. An instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. J Epidemiol Communitay Health 1999:53-105-11.
Duijvendijk J. Leven met IBD. Wetenschapswinkel. 2004 GV: 884.
Eijk I van der, Vlachonikolis IG, Dphil MA, et al. The role of quality of care in health-related quality of life in patients with IBD. Inflamm Bowel Dis 2004;10[4]:392-8.
Jones SC, Gallacher B, Lobo AJ, et al. A patient knowlegde questionnaire in IBD. J Clin Gastroenterol 1993;17(a):21-4.
Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, et al. Coping strategies and quality of life of adolescents with inflammatory bowel disease. Qual Life Res 2004;13:1011-9.
Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, et al. Quality of life in paediatric inflammatory bowel disease measured by a generic and a disease-specific questionnaire. Acta Paediatr 2002;91:348-54.
Mayberrey JF. The diagnosis of inflammatory bowel disease - What should we tell the patient? Ital J Gastroenterol Hepatol 1997;29:483-6.
Nipo enquête CCUVN. Knelpunten bij de behandeling van de ZvC. 2003.
Quan H, Present JW, Sutherland LR. Evaluation of educational programs in inflammatory bowel disease. Crohns & Colitis Foundation of America: Inflamm Bowel Dis 2003;(6):356-62.
Read AM, Mayberry JF. Doctor of nurse? The patients choice. Posstgrad Med J 2000;76:212-4.
Shepanski MA, Hurd LBm Culton K, et al. Health-related QOL improves in children and adolescents with IBD after attending a camp sponsored by the CCFA. Z Gastroenterol 2005;43(4):367-71.
Zaag-Loonen HJ van der, Grootenhuis MA, Last BF, Derkx HHF. Coping strategies and quality of life of adolescents with inflammatory bowel disease. Qual Research 2004;13(5):1011-9.
Waters BM, Jensen, L, Fedorak RN. Effects of formal education for patients with inflammatory bowel disease: A randomised controlled trial. Can J Gastroenterol 2005;19(4):235-44.

Zorgorganisaties bij inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'
In deze module worden de volgende uitgangsvragen behandeld, elk in een aparte submodule:

- Uitgangsvraag 45 Multidisciplinaire samenwerking en coördinatie
- Uitgangsvraag 46 Academie versus periferie
- Uitgangsvraag 47 Registratie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Multidisciplinaire samenwerking bij inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient de multidisciplinaire samenwerking en coördinatie bij de zorgverlening aan kinderen met IBD te worden vormgegeven?

Aanbeveling

De werkgroep adviseert de behandeling van alle kinderen met IBD zowel door de arts als door de IBD-verpleegkundige te laten plaatsvinden.

Tevens adviseert de werkgroep om kinderen met IBD multidisciplinair te behandelen als:

- er (in samenhang met IBD) problemen zijn op het psychologische en/of sociale gebied;
- er ernstige problemen zijn op het vlak van voeding en groei;
- het kind ondanks medicamenteuze therapie onvoldoende respons vertoont;
- het kind complicaties heeft van ziekte en/of behandeling.

De ernst van de ziekte hoeft niet altijd een reden te zijn voor multidisciplinaire zorg. De inzet van multidisciplinaire zorg is steeds het verbeteren van de kwaliteit van leven bij de patiënt.

De werkgroep tekent hierbij aan het van groot belang te vinden het perspectief van kind en ouders te betrekken bij het organiseren van de hulp rond de patiënt.

Het behoort tot de taak van de behandelend arts de zorg voor de patiënt met IBD te coördineren.

De behandelend arts zorgt ervoor dat een goede overdracht van de zorg plaatsvindt bij overgang van de kinderleeftijd naar de volwassen leeftijd.

Inleiding

Chronische ziekten als de ZvC en CU hebben vooral op kinder- en adolescentenleeftijd effect op de biologische, psychologische en sociale ontwikkeling.
Niet alleen de ziekte zelf is hieraan debet, ook de soms ingrijpende behandeling (medicatie/chirurgie) heeft zeker invloed op het welzijn van de patiënt. Daarbij speelt de begeleiding van kind en ouders door medische specialisten en overige teamleden een belangrijke rol.

Conclusies

Niveau 2	Het lijkt aannemelijk dat multidisciplinaire samenwerking een gunstige invloed heeft op belangrijke ziektespecifieke parameters. Dit is onderzocht bij de chronische ziektebeelden cystische fibrose en diabetes mellitus, maar niet bij IBD. *B Mahadeva 1998, Likitmaskul 2002, Laffel 2003* *C Lowes 1997 D McEvilly 2005*

Samenvatting literatuur

Bij cystische fibrose is in een studie aangetoond dat multidisciplinaire aanpak in een gespecialiseerd centrum een klinisch aantoonbare verbetering teweegbrengt bij kinderen wat betreft de longfunctie, de BMI en het uitstellen van kolonisatie met *Pseudomonas aeruginosa*. Op het gebied van diabetes bij kinderen worden voornamelijk studies gezien bij de multidisciplinaire thuiszorg. Daarbij kon een reductie van het aantal ziekenhuisopnames, het aantal heropnames, kortere duur van de opnames en verbetering van de bloedglucosespiegel worden aangetoond. De rol van de gespecialiseerde pediatrische diabetesverpleegkundige is daarbij van groot belang. Vooral de intensieve training voor zelfbehandeling bij diabetes mellitus type I door een multidisciplinair team van endocrinologen, diëtisten, psychologen, gespecialiseerde verpleegkundigen en familieleden heeft een gunstige invloed.

Zoeken en selecteren

Er is geen specifieke literatuur gevonden over bovenstaande vraagstelling op het gebied van IBD. Er is wel enige literatuur op het gebied van multidisciplinaire samenwerking bij cystische fibrose en diabetes mellitus.

Overwegingen

Inflammatoire darmziekten kunnen bij kinderen en adolescenten zo ernstig verlopen dat normaal functioneren gedurende langere tijd niet mogelijk is. Dit heeft implicaties op verschillende gebieden, die soms ver buiten het kennisgebied van de behandelend arts liggen. Het is daarom gewenst dat deze kinderen multidisciplinair worden behandeld door een team van medisch specialisten, verpleegkundigen (IBD-verpleegkundige, stomaverpleegkundige), diëtisten, maatschappelijk werkers en psychologen. Er is niet alleen sprake van een verandering van de lichamelijke gesteldheid, maar er vindt ook een biologische, psychologische en sociale verandering plaats. Als de diagnose is gesteld en het chronische karakter van de ziekte manifest geworden, zullen kind en ouders moeten leren omgaan met deze nieuwe situatie.
Vanwege de ingrijpende aard van de aandoening is een vroegtijdige identificatie van medische en psychologische complicaties (zoals ondervoeding, vertraagde groei/puberteitsontwikkeling, osteoporose, chirurgie, stomaplaatsing, problematiek op het vlak van stemming en angst en coping) nodig, om tijdig ingrijpen bij mogelijke ontsporing te kunnen waarborgen. Het is daarom van belang dat de behandelend arts zicht heeft op de uiteenlopende factoren die het ziekteproces kunnen beïnvloeden. De hoofdbehandelaar ziet toe op het inschakelen van de overige discipline's in het multidisciplinaire team. Tevens draagt de hoofdbehandelaar zorg voor een dusdanige wijze van coördineren, dat de hulpverlening aan de patiënt optimaal blijft.
Gezien de complexiteit van de behandeling is het zeer gewenst dat kinderen, vooral diegenen die chirurgische ingrepen moeten ondergaan, ondervoed zijn, groeivertraging hebben of psychologische, sociale en/of gezinsproblemen hebben, binnen een specifieke multidisciplinaire polikliniek (IBD-poli) worden gezien. Daarbij

kunnen enkele leden van het bovengenoemde team aanwezig zijn, afhankelijk van het probleem. Bij geplande chirurgie is dat een (kinder)chirurg. Bij stomaproblemen een stomaverpleegkundige. Bij ondervoeding/groeivertraging een diëtiste, bij psychologische problemen een kinderpsycholoog en/of kinder- of jeugdpsychiater en bij sociale problemen een maatschappelijk werker. Daarbij kan een IBD-verpleegkundige een belangrijke bijdrage leveren aan het signaleren en in juiste banen leiden van bovenstaande problemen. Continuïteit binnen het multidisciplinaire team is aan te bevelen, zodat specifieke expertise op gebied van IBD op de kinderleeftijd steeds aanwezig is. Als het kind de volwassen leeftijd heeft bereikt, is het aan te bevelen dat een goed opgezet transitietraject wordt gevolgd (zie module *'transitie'*).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Laffel LM, Vangsness L, Connell A, Goebel-Fabbri A, Butler D, Anderson BJ. Impact of ambulatory, family-focused teamwork intervention on glycemic control in youth with type 1 diabetes. J Pediatr 2003;142(4):409-16.
Likitmaskul S, Wekawanich J, Wongarn R, Chaichanwatanakul K, Kiattisakthavee P, Nimkarn S, et al. Intensive diabetes education program and multidisciplinary team approach in management of newly diagnosed type 1 diabetes mellitus: a greater patient benefit, experience at Siriraj Hospital. J Med Assoc Thai 2002;85(Suppl 2):488-95.
Lowes L. Evaluation of a paediatric diabetes specialist nurse post. Br J Nurs 1997;6(11):625-6, 628-33.
Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. BMJ 1998;316(7147):1771-5.
McEvilly A, Kirk J. Twenty years of a multidisciplinary paediatric diabetes home care unit. Arch Dis Child 2005;90:342-5.

Afspraken met academie en periferie (arts) bij inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag

Welke afspraken tussen de perifeer werkende arts en de academisch werkende arts zijn noodzakelijk voor een goede behandeling van kinderen met IBD (wie doet wat wanneer)? Hoe kan de samenwerking tussen de centra (zowel academisch als perifeer) worden geoptimaliseerd en hoe kan uitwisseling van gegevens plaatsvinden?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de volgende afspraken tussen de perifeer werkende arts en de academische werkende arts noodzakelijk zijn voor een goede behandeling van kinderen met IBD, met optimale samenwerking tussen de centra:

- Diagnosestelling IBD door kinderarts-gastro-enteroloog.
- Instellen van behandeling door kinderarts-gastro-enteroloog totdat klinische remissie is bereikt.
- Een kind met IBD wordt minimaal éénmaal per jaar gezien door kinderarts- gastro-enteroloog.
- Regelmatig regionaal overleg tussen academische en algemene centra.
- Opzetten van een landelijk pediatrisch IBD-registratiesysteem ter bevordering van wetenschappelijk en klinisch onderzoek.

Inleiding

IBD bij kinderen en adolescenten zijn complexe ziektebeelden waarbij verschillende disciplines betrokken kunnen zijn. Voor een goed georganiseerde zorg zijn duidelijke afspraken tussen verschillende centra en behandelaars geïndiceerd.

Conclusies

Bij deze module zijn geen conclusies geformuleerd.

Samenvatting literatuur

Er is geen literatuur gevonden over deze vraagstelling.

Overwegingen

Kinderen met verdenking van IBD dienen voor diagnostiek te worden verwezen naar een kinderarts-gastro-enteroloog met ruime endoscopische ervaring (in staat het macroscopisch beeld goed te beoordelen en in > 90% van de coloscopiën het einddoel te halen [coecum of ileum, afhankelijk van indicatie]). (Fox, 1998) Na diagnosestelling wordt de behandeling ingesteld door de kinderarts-gastro-enteroloog. Als klinische remissie is bereikt, kan een kind afwisselend door de algemeen kinderarts en de kinderarts-gastro-enteroloog worden gevolgd, mits de algemeen kinderarts op de hoogte is en blijft van de diagnostiek en behandeling van IBD, en er goed overleg plaatsvindt met de kinder-arts-gastro-enteroloog. Indien hiervan geen sprake is dient het kind te worden gevolgd door de kinderarts-gastro-enteroloog. Geadviseerd wordt dat ieder kind nadat klinische remissie is bereikt, minimaal éénmaal per jaar door de kinderarts-gastro-enteroloog ter controle wordt gezien om te evalueren of de behandeling optimaal verloopt.

Samenwerking tussen centra kan worden bevorderd door landelijke registratie in een pediatrisch IBD-netwerk, in navolging van het IBD-netwerk bij volwassenen, dat momenteel wordt opgezet. Dit kan de basis vormen voor standaard integratie van patiëntinformatie, de ontwikkeling van richtlijnen en het opzetten van een kwaliteitsmanagementsysteem, hetgeen vervolgens wetenschappelijk en klinisch onderzoek kan bevorderen (Folsch, 2004).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Minimaal te registreren gegevens bij inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag

Welke gegevens dienen minimaal te worden geregistreerd als een incidentiestudie van IBD bij kinderen wordt gestart? Aan welke voorwaarden dient een nationaal registratiesysteem te voldoen om incidentie van IBD te kunnen volgen?

Aanbeveling

De werkgroep vindt het wenselijk dat een landelijke registratiesysteem wordt opgezet voor IBD bij kinderen. Het doel hiervan is betrouwbare incidentiegegevens te verkrijgen, maar ook beter te worden geïnformeerd over het beloop van de ziekte bij kinderen. Ook is een IBD-database onontbeerlijk bij de planning van multicenterstudies bij kinderen.

Het is belangrijk hierbij ook MDL-artsen te betrekken, aangezien zij (en niet de kinderarts) een aantal adolescenten verwezen krijgen.

Minimaal dienen de volgende gegevens te worden geregistreerd: demografische data, familiegeschiedenis, klachten bij presentatie en ziektekarakteristieken, medicamenteuze behandeling, chirurgische interventies en ziekenhuisopnames.

Inleiding

Alhoewel IBD een relatief weinig voorkomende aandoening is op de kinderleeftijd, is sprake van een stijgende incidentie van IBD. De etiologie van IBD is nog steeds grotendeels onbekend, evenals de oorzaak van deze stijgende incidentie. IBD op de kinderleeftijd is een chronische aandoening die gepaard gaat met een aanzienlijke morbiditeit, met grote invloed op het dagelijks functioneren van de patiënten. Zowel lichamelijk, sociaal als emotioneel kunnen er beperkingen zijn, terwijl groei, psychomotore en intellectuele ontwikkeling vertraging kunnen oplopen. Om antwoord te kunnen geven op alle vragen die nog open staan ten aanzien van IBD op de kinderleeftijd, is het van belang alle nieuwe patiënten met IBD te registreren.

Conclusies

Bij deze module zijn geen conclusies geformuleerd.

Samenvatting literatuur

Een landelijke pediatrische IBD-registratiebank is wenselijk. Deze kan worden gebruikt om epidemiologische data, zoals incidentie en het ziektebeloop van IBD, prospectief te volgen. Daarnaast kan de databank behulpzaam zijn bij verrichten van wetenschappelijk onderzoek. Idealiter dient de bank gegevens aangaande familiegeschiedenis, klachten bij presentatie, ziektekarakteristieken, groei en puberteitsontwikkeling, extra-intestinale manifestaties, beloop van de behandeling en chirurgische interventies te bevatten (Verhave, 2002). Voor het verkrijgen van betrouwbare gegevens is het wenselijk alle nieuwe patiënten met IBD te registreren. Registratie zou kunnen plaatsvinden door algemeen kinderartsen, kinderarts-gastro-enterologen, internisten en MDL-artsen. Recent is aangetoond dat er bij klinische registratie door kinderartsen een aanzienlijke

onderrapportage bestaat. Met name is gebleken dat veel van de adolescenten (kinderen ouder dan 14 jaar) niet werden gemeld door de kinderarts. De reden hiervoor is dat deze patiënten waarschijnlijk door de MDL-arts zijn gediagnosticeerd. Bij controle van gegevens uit de PALGA (landelijke pathologiedatabank), blijkt een groter patiëntenaantal met (vermoedelijke) IBD te worden gediagnosticeerd (Loonen, 2004). Registratie moet een simpel prospectief proces zijn, dat om minimale tijdsinvestering vraagt. Om een volledige nationale registratie te waarborgen is een coördinator en secretariële ondersteuning noodzakelijk. Goedkeuring van landelijke ethische commissie voor landelijke registraties wordt aangeraden (Taylor, 2003).

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 01-01-2008

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohns disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the national registry of patients, 1981-1992. Int J Epidemiol 1997;26:1003-8.
Fox VL. Clinical competency in pediatrie endoscopy. J Ped Gastroenterol Nutr 1998;26(2):200-4.
Lewis JD, Brensinger C, Bilker WB, Strom BL. Validity and completeness of General Practice research database for studies of inflammatory bowel disease. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002;11:211-8.
Taylor L, Casson D, Platt MJ. Issues and experience around the paediatric register of inflammatory bowel disease. Arch Dis Child 2003;88:891-3.
Verhave M, Baldassano RN, Bousvaros A, Grand RJ, Kirschner BS. Research agenda for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition: chronic inflammatory bowel disease. Report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition for the Childrens Digestive Health and Nutrition Foundation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:5286-90.
Zaag-Loonen van der, Casparie M, Taminiau JA, Escher JC, Pereira RR, Derkx HH. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38(3):302-7.

Transitie van zorg bij kinderen en adolescenten met darmziekten (IBD)

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'

Uitgangsvraag

Welke zaken zijn er (minimaal) nodig om een goede transitie naar de zorg voor volwassenen te bewerkstellingen?

Aanbeveling

Zorg voor een goede samenwerking, beiderzijdse betrokkenheid en open communicatie, tussen de kindergeneeskunde en het team van de volwassenenzorg (MDL) om een transitieprogramma te bereiken.

Richt een transitieproces in volgens een protocol of zorgpad dat passend is bij de lokale situatie, waarin minimaal de volgende zaken geregeld zijn:

- wijs een transitie-coördinator aan;
- werk samen met de patiënt aan het vergroten van ziekte-specifieke kennis (denk hierbij ook aan seksualiteit en alcohol/ roken en drugs, maar ook aan kankerrisico en surveillance);
- werk samen met de patiënt aan het vergroten van ziekte-specifieke zelfmanagement/ verantwoordelijkheid;
- begin tijdig met het voorbereiden op de transfer, minimaal 1 jaar van tevoren;
- houd rekening met een individuele, flexibele timing van transfer;
- zorg voor een goede overdracht met een brief (met kopie aan de patiënt) waarin (tenminste) de samenvatting van de ziektegeschiedenis en behandeling, (denk hierbij ook aan TPMT, screening opportunistische infecties en eventuele bijwerkingen), niveau van kennis van ziekte en zelfstandigheid (zie de aanverwante producten voor een voorbeeldbrief). In bepaalde situaties (bijvoorbeeld bij psychosociale problematiek) is het wenselijk om naast de brief ook een “warme overdracht” te organiseren door telefonisch/via e-mail/ mondeling de patiënt over te dragen aan de MDL-arts voor volwassenen.

Inleiding

In Nederland worden jongeren met IBD rond de leeftijd van 18 jaar overgedragen aan de MDL-arts voor volwassenen. Een IBD-transitieprogramma kan helpen om de verschillen in zorg te overbruggen en tegelijkertijd de jongeren voor te bereiden op een volwassen en zelfstandig leven met een chronische ziekte. In de in 2017 verschenen Topical Review van de European Crohn’s and Colitis Organisation (ECCO) staat beschreven dat patiënten die niet deelnemen aan een transitieprogramma een minder gunstig ziektebeloop hebben (van Rheenen, 2017). Deze stelling is gebaseerd op 2 retrospectieve studies (Bollegala, 2013; Cole, 2015). In de Canadese studie werd gekeken naar 95 patiënten met IBD die werden overgedragen naar de volwassenenzorg zonder een transitieprogramma (Bollegala, 2013). Hier werd het jaar voor de transfer vergeleken met het jaar na de transfer. Het bleek dat de jongeren na transfer veel minder afspraken hadden op de polikliniek en veel minder therapietrouw waren. De Engelse onderzoeksgroep vergeleek een groep die een transitieprogramma had

doorlopen met een groep uit het verleden (voordat het transitieprogramma bestond). In de groep zonder transitieprogramma kwamen therapie-ontrouw, ziekenhuisopnames, groeivertraging, gebruik van opiaten en chirurgische ingrepen meer voor (Cole, 2015).

Behalve het streven naar continuïteit van zorg heeft een transitieprogramma als doel om zelfmanagement van de jongere te bevorderen middels aanleren van ziekte-specifieke vaardigheden en kennis in de periode die voorafgaat aan de transfer. Met de transfer is het leerproces nog niet ten einde. Na de transfer kan het transitieproces voortgezet worden door het team betrokken bij de volwassen IBD-zorg. Bij andere chronische ziektes is al beschreven dat succesvolle transitie tot betere therapietrouw, betere controle van de ziekte en een lager zorggebruik leidt. Binnen de Indicatorenset Inflammatory Bowel Disease is het hebben van een IBD transitie-poli een indicator waar ziekenhuizen jaarlijks over bevraagd worden (Zorginstituut Nederland, 2017). Hoewel behandelaars, patiënten en ouders het eens zijn over het belang van transitiezorg, is minder goed bekend wat de beste manier is om transitie te organiseren.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing. Er is geen systematische literatuursearch verricht.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische search verricht voor deze module, omdat recent een zeer bruikbare richtlijn is gepubliceerd, waarin (voor het Verenigd Koninkrijk, VK) aanbevelingen zijn geformuleerd op basis van alle beschikbare publicaties over transitie bij chronische ziektes van het maagdarmkanaal (Brooks, 2017). Daarnaast is er zeer recent een Topical Review vanuit de ECCO betreffende dit onderwerp verschenen (van Rheenen, 2017). Waar evidence ontbreekt wordt in deze module ook gebruik gemaakt van publicaties betreffende andere chronische ziektebeelden, zoals onder andere diabetes en juveniele idiopathische artritis (JIA).

Overwegingen

Aangezien een transitieprogramma zeer waarschijnlijk bijdraagt aan het succesvol verlopen van de transfer is het ethisch niet verantwoord om een studie te doen waarbij gerandomiseerd wordt voor wel of niet meedoen aan een transitieprogramma. Deze studies zijn er dan ook niet. Wel bestaan enkele studies waarbij patiënten die transitie hebben doorlopen worden vergeleken met een historisch cohort zonder transitie. De meeste publicaties betreffen beschrijvingen van transitieprogramma's en/of meningen van experts.

Het bereiken van de eindlengte en het volledig doorlopen van de puberteitsontwikkeling zijn duidelijke bewijzen dat lichamelijke volwassenheid is bereikt. Psychosociale volwassenheid is echter moeilijker te definiëren. Hoewel patiënten met IBD rond de leeftijd van 18 jaar worden overgedragen aan de volwassenenzorg, ervaren veel van deze jongeren nog innerlijke conflicten met betrekking tot autonomie en eigenwaarde die kunnen leiden tot vertoon van "onvolwassen" gedrag (van Rheenen, 2017; Cole, 2015, da Silva, 2014). Transitie stopt daarom niet op het moment van transfer, maar loopt nog door bij de zorg voor volwassenen. De MDL-arts en IBD verpleegkundige van de volwassenenzorg dienen daarom aandacht te hebben voor de ziektekennis en zelfredzaamheid van de jongvolwassen patiënt die wordt overgedragen vanuit de kindergeneeskunde, maar ook voor de ouders die soms uit bezorgdheid moeite hebben om hun kind los te laten.

Er zijn verschillende transitieprotocollen gepubliceerd en geëvalueerd (While, 2004). Geen van deze modellen is geassocieerd met het beste resultaat. Daarom worden in deze richtlijn aanbevelingen gedaan vanuit verschillende modellen. Veel is afhankelijk van de lokale situatie. Blijft de jongere in hetzelfde ziekenhuis, en krijgt hij alleen een MDL-arts in plaats van een kinderarts-MDL? Of gaat de jongere naar een ander ziekenhuis in de buurt of ergens anders in het land? Het heeft allemaal consequenties voor hoe de transitie geregeld moet worden. Blijft een jongere in hetzelfde ziekenhuis, dan is het aan te bevelen om een gezamenlijk IBD-transitiespreekuur te hebben waarin de jongere alvast een of meerdere malen met de "nieuwe" MDL-arts kan spreken. Gaat een jongere naar een ander regionaal ziekenhuis, dan blijft kennismaking vooraf wenselijk, maar vaak niet mogelijk. Het is dan belangrijk om te zorgen voor een complete schriftelijke overdracht met daarin zowel de ziektegeschiedenis als een overzicht van de vaardigheden op gebied van kennis, zelfstandigheid en zelfmanagement (van Rheenen, 2017). Het ledenpanel van de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN) beveelt aan om de eigen regie van de jongere te bevorderen door samen met de kinderarts-MDL een overdracht te schrijven. Hierin kan aandacht besteed worden aan zaken die de jongere zelf belangrijk vindt, waaronder zorgen over de transfer of de nieuwe persoonlijke situatie waarin de jongere terechtkomt (CCUVN, 2017).
Bij het ontwikkelen van een transitieprogramma dat past bij de lokale situatie moet rekening worden gehouden met de volgende aandachtsgebieden:

1. Samenwerking; in vrijwel alle transitieprogramma's is samenwerking tussen kindergeneeskunde en volwassenenzorg een essentieel onderdeel. Hoe aan deze samenwerking vorm wordt gegeven is per lokale situatie anders. Er kan gekozen worden voor een (combinatie van) gezamenlijke poliklinische spreekuren, multidisciplinair overleg of zelfs virtuele poliklinische afspraken. Uit een Franse studie blijkt dat de meerderheid van de jongeren de gezamenlijke consulten ziet als voordeel met betrekking tot de overdracht van medische informatie en het opbouwen van vertrouwen in de nieuwe arts (Dabadie, 2008). Een single-center studie uit het VK laat zien dat een transitieprogramma met poliklinische afspraken bij zowel de kindergeneeskunde als volwassenenzorg, waarbij gebruik gemaakt wordt van een vragenlijst die transfergereedheid meet, de therapietrouw, groei en ontwikkeling verbetert, terwijl het aantal chirurgische ingrepen vermindert (Dellon, 2013).
2. Personeel; een cruciale rol is weggelegd voor een transitie coördinator. Dit is vaak een gespecialiseerde verpleegkundige (vaak vanuit de kinderzorg) die het transitieproces coördineert en organiseert (Pywell, 2010; Rapley, 2010; Annunziato, 2010).
3. Organisatie van zorg; goede telefonische beschikbaarheid van de behandelaars en duidelijke afspraken over het vervolgen van de ziekte tijdens en na transfer zijn belangrijk (Crowley, 2011).
4. Patiënten; vragenlijstonderzoek laat zien dat 65% van de MDL-artsen en 59% van de kinderartsen-MDL suboptimale kennis over de ziekte (bij de jongere met IBD) beschouwt als een belemmering voor succesvolle transitie (Sebastian, 2012). Wat de jongeren hier zelf van vinden is overigens niet onderzocht. Een instrument om de ziekte-kennis van de jongeren te vergroten, is het IBD-paspoort (Benchimol, 2011). Door te zoeken naar de kennishiaten (bv over pathogenese, locatie van de ziekte, vroege herkenning van een opvlamming en medicatie) kan de kennis waar nodig worden vergroot. Het is hierin belangrijk om aan te sluiten bij de vraag en behoefte van de jongeren zelf. Uit onderzoek bij jongeren na orgaantransplantatie blijkt dat deze graag behandeld willen worden als volwassenen en dat ze informatie missen betreffende seksualiteit en drugs, maar dat ze zelf hier niet naar durven te vragen (Tuchman, 2008; McCurdy, 2006; Stabile, 2005). Bij diabetes wordt een verbetering gezien van de HbA1c-waarde,

acute complicaties, zelfmanagement vaardigheden en ziekte-specifieke kennis na het volgen van een ziekte-specifieke en vaardigheidstraining bij patiënten in transitie (Brooks, 2017). Na de transitie werd bij diabetes geen, maar bij JIA-patiënten wel een verbetering gezien in ziekte-gerelateerde kwaliteit van leven en kennis van jongeren en zijn ouders (McDonagh, 2007).

Begin minimaal een jaar voor transfer met het transitieproces. Het is nuttig om in dit jaar voorafgaand aan de overgang naar de volwassenzorg te meten of de jongere klaar is voor de transfer. Wanneer er hiaten worden bemerkt in de transfergereedheid, kan het nodig zijn de bezoeken aan de IBD-poli frequenter te laten plaatsvinden of de transfer uit te stellen. Het is belangrijk hier extra aandacht voor te hebben bij patiënten die gediagnosticeerd zijn op de leeftijd van 17 jaar. Er zijn verschillende meetinstrumenten die de transfergereedheid kunnen meten. De Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ) is een instrument dat voor alle chronische ziektes gebruikt kan worden, met een hoge interne consistentie en validatie (Wood, 2014; Sawicki, 2011). Een ander instrument, de TR(x)ANSITION Scale, kijkt naar de effectiviteit van het transitieproces (Ferris, 2012). Beide instrumenten focussen zich op de ziekte-kennis en vaardigheden van de patiënt. Psychometrische gegevens worden niet verzameld. Tevens is niet onderzocht of de transfergereedheid een succesvolle transitie kan voorspellen (Schwartz, 2014).

Bij het bepalen van het moment van transfer is het belangrijk om flexibel te zijn en niet vast te houden aan een bepaalde leeftijd. Heeft de jongere net voor de leeftijd van 18 jaar de diagnose gekregen, is de ziekte onrustig of heeft de jongere moeite met leren dan is het belangrijk om het transitieplan individueel aan te passen en mogelijk de transfer uit te stellen (van Rheenen, 2017). Uit een onderzoek onder 71 jongeren door de CCUVN blijkt dat degene die voorbereiding op de transfer gemist hebben vooral emotioneel nog niet toe waren aan de overstap naar volwassenenzorg. Ze moeten wennen aan de verandering na de transfer, en geven aan dat dit voornamelijk ligt in het moeten aannemen van grotere eigen verantwoordelijkheid. De jongeren geven als aanbeveling mee dat het behandelteam voor volwassen IBD-zorg zich moet realiseren dat jongeren een andere doelgroep zijn dan volwassen patiënten en dat ze meer of extra aandacht nodig hebben (CCUVN, 2017). Uit een andere studie onder 28 jongeren met een chronische ziekte blijkt dat jongeren het gevoel “toe te zijn aan de transfer” belangrijker vinden dan het goed zijn in zelfmanagement (Beresford, 2014). Jongeren met IBD kunnen zich eenzaam en onzeker voelen tijdens het transitieproces (de Silva, 2014), terwijl ouders zich angstig kunnen voelen over het nieuwe behandelteam dat mogelijk niet goed genoeg geïnformeerd is (Schwartz, 2014, Brumfield, 2004; McCurdy, 2006). Ouders of verzorgers doorlopen, net als de jongeren, ook een transitieproces waarin ze moeten leren omgaan met hun kleiner wordende rol in het zorgproces (Tierney, 2013; Schultz, 2013). Bezorgdheid van de ouders en zelfredzaamheid van de jongere kunnen met elkaar samenhangen. Het is een uitdaging voor zorgverleners om deze bezorgdheid op een respectvolle manier bespreekbaar te maken, zeker wanneer dit het transitieproces van de jongere beïnvloedt (Shaw, 2004; While, 2004).

De belangrijkste verschillen tussen kindzorg en volwassenenzorg zijn weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1 verschillen tussen kindzorg en volwassenenzorg bij IBD

	Kindzorg	Volwassenenzorg

Diagnostiek:	Endoscopie standaard onder diepe sedatie of narcose	Endoscopie zonder sedatie of met midazolam
	Standaard gastroscopie bij eerste diagnostische work-up	Gastroscopie bij klachten van bovenste tractus
	MRE bij eerste diagnostische work-up, behalve bij een zekere diagnose colitis ulcerosa	MRE bij verdenking stenose bij de ziekte van Crohn
	Gebruik van lengtegroei en puberteitsontwikkeling als indicator voor adequate therapie (meten van lengte en gewicht en interpretatie van groeicurve bij elk polikliniek bezoek; beoordelen van Tanner puberteitsstadium)	Eindlengte bereikt
Behandeling:	Exclusieve voedingstherapie als inductiebehandeling bij de ziekte van Crohn	Voedingstherapie wordt vrijwel niet gebruikt
	Aandacht voor voedingssupplementen (drinkvoeding) bij onvoldoende lengtegroei	
Begeleiding	Aandacht voor het gehele kind (dus niet alleen MDL-zorg) door de kinderarts	De MDL arts is alleen voor MDL zorg, maar werkt meestal samen met multidisciplinaire team
	Tot 16 jaar telefonische contacten met ouders, daarna zoveel mogelijk met patiënt zelf	Ouders worden in principe niet meer in de communicatie betrokken
	Laagdrempeli g telefoon of mailcontact mogelijk met kinderarts, verpleegkundig specialist of poli	Behandelaars vaak moeilijker te bereiken
	Betrokkenheid van ouders en rest van het gezin; bij adolescenten aandacht voor afstand nemen van de ouders en steeds zelfstandiger worden van de patiënt	Patiënt is zelf verantwoordelijk
	Focus op school en schoolverzuim	Focus op werkverzuim of arbeidsongeschiktheid
	Aandacht voor hobbies, sport, school	Aandacht voor fertiliteit, zwangerschap

		Aandacht voor kanker risico en surveillance
	Beperkte medicatie keuzes	Toegang tot nieuwere medicatie, grotere keuze

Samenvattend
Transitie in zorg bestaat uit het bevorderen van zelfmanagement middels vergroten van kennis en vaardigheden tot de daadwerkelijke overstap (transfer), en gaat nog door in de eerste jaren van de volwassenenzorg. Hoe de transitie er voor IBD-patiënten uit ziet is afhankelijk van de lokale situatie in het ziekenhuis, en het aantal jongeren met IBD dat onder behandeling is. Het beginpunt is altijd een goede samenwerking tussen de kindergeneeskunde en volwassenenzorg. In welke vorm deze essentiële samenwerking plaatsvindt kan per instelling zelf bekeken worden. De minimale eisen die gesteld worden aan een gestructureerd transitieproces is dat iemand de coördinatie heeft over het transitie-programma. Vaak is dit een verpleegkundige vanuit de kindergeneeskunde, maar bij een kleine populatie kan deze taak ook door een arts worden uitgevoerd. Kennis en zelfstandigheid zijn belangrijke items tijdens het transitieproces. Zorg voor een duidelijk plan, eventueel gestuurd door een transfergereedheids meetinstrument, om kennis en zelfstandigheid te vergroten tijdens het transitieproces. Wees flexibel betreffende de timing van de transfer. Houd hierbij rekening met life-events zoals eindexamen, kijk of de darmziekte in remissie is, op welke leeftijd de diagnose gesteld is en bepaal of de jongere er zelf klaar voor is.
Voor het ontvangende MDL-team geldt dat men er rekening mee moet houden dat een 18-jarige met IBD in mentaal opzicht vaak nog niet “volwassen” is, en daarom mogelijk meer begeleiding nodig heeft dan de meeste patiënten die IBD op volwassen leeftijd hebben gekregen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Annunziato RA, Hogan B, Barton C, et al. A translational and systemic approach to transferring liver transplant recipients from pediatric to adult-oriented care settings. Pediatr Transplant. 2010;14(7):823-9. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01348.x. PubMed PMID: 20609174.
Benchimol EI, Walters TD, Kaufman M, et al. Assessment of knowledge in adolescents with inflammatory bowel disease using a novel transition tool. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(5):1131-7. doi: 10.1002/ibd.21464. Epub 2010 Nov 5. PubMed PMID: 21484961
Beresford B, Stuttard L. Young adults as users of adult healthcare: experiences of young adults with complex or life-limiting conditions. Clin Med (Lond). 2014;14(4):404-8. doi: 10.7861/clinmedicine.14-4-404. PubMed PMID:25099843.
Bollegala N, Brill H, Marshall JK. Resource utilization during pediatric to adult transfer of care in IBD. J Crohns Colitis. 2013;7(2):e55-60. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.010. Epub 2012 Jun 5. PubMed PMID: 22677118.
Brooks AJ, Smith PJ, Cohen R, et al. UK guideline on transition of adolescent and young persons with chronic digestive diseases from paediatric to adult care. Gut. 2017;66(6):988-1000. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313000. Epub 2017 Feb 21.

Review. PubMed PMID: 28228488; PubMed Central PMCID: PMC5532456.
Brumfield K, Lansbury G. Experiences of adolescents with cystic fibrosis during their transition from paediatric to adult health care: a qualitative study of young Australian adults. Disabil Rehabil. 2004;26(4):223-34. PubMed PMID: 15164956.
Cole R, Ashok D, Razack A, et al. Evaluation of Outcomes in Adolescent Inflammatory Bowel Disease Patients Following Transfer From Pediatric to Adult Health Care Services: Case for Transition. J Adolesc Health. 2015;57(2):212-7. doi: 10.1016/j.jadohealth.2015.04.012. PubMed PMID: 26206442.
Crohn en colitis ulcerosa verenging Nederland. Aanbevelingen onderzoek naar knelpunten transitie IBD- patiënten van kinder- naar volwassenzorg. Geraadpleegd op 23 maart 2018 via https://www.crohn-colitis.nl/wp-content/uploads/2016/09/2017-04-10-poster-transitie-def.pdf . 2017.
Crowley R, Wolfe I, Lock K, et al. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. Arch Dis Child. 2011;96(6):548-53. doi: 10.1136/adc.2010.202473. Epub 2011 Mar 8. Review. PubMed PMID: 21388969.
Dabadie A, Troadec F, Heresbach D, et al. Transition of patients with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care. Gastroenterol Clin Biol. 2008;32(5 Pt 1):451-9. doi: 10.1016/j.gcb.2008.01.044. Epub 2008 May 8. PubMed PMID: 18472377.
Dellon ES, Jones PD, Martin NB, et al. Health-care transition from pediatric to adult-focused gastroenterology in patients with eosinophilic esophagitis. Dis Esophagus. 2013;26(1):7-13. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01315.x. Epub 2012 Feb 6. PubMed PMID: 22309247; PubMed Central PMCID: PMC3349775.
Ferris ME, Harward DH, Bickford K, et al. A clinical tool to measure the components of health-care transition from pediatric care to adult care: the UNC TR(x)ANSITION scale. Ren Fail. 2012;34(6):744-53. doi: 10.3109/0886022X.2012.678171. Epub 2012 May 14. PubMed PMID: 22583152.
McCurdy C, DiCenso A, Boblin S, et al. There to here: young adult patients' perceptions of the process of transition from pediatric to adult transplant care. Prog Transplant. 2006;16(4):309-16. PubMed PMID: 17183937.
McDonagh JE, Southwood TR, Shaw KL, et al. The impact of a coordinated transitional care programme on adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2007;46(1):161-8. Epub 2006 Jun 20. PubMed PMID: 16790451.
Pywell A. 'Transition: moving on well'--from paediatric to adult health care. Br J Nurs. 2010;19(10):652-6. PubMed PMID: 20622762.
Rapley P, Davidson PM. Enough of the problem: a review of time for health care transition solutions for young adults with a chronic illness. J Clin Nurs. 2010;19(3-4):313-23. doi: 10.1111/j.1365-2702.2009.03027.x. Review. PubMed PMID: 20500270.
van Rheenen PF, Aloi M, Biron IA, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2017;11(9):1032-1038. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx010. PubMed PMID: 28158494.
Sawicki GS, Lukens-Bull K, Yin X, et al. Measuring the transition readiness of youth with special healthcare needs: validation of the TRAQ--Transition Readiness Assessment Questionnaire. J Pediatr Psychol. 2011;36(2):160-71. doi: 10.1093/jpepsy/jsp128. Epub 2009 Dec 29. PubMed PMID: 20040605; PubMed Central PMCID: PMC3415980.
Schultz RJ. Parental experiences transitioning their adolescent with epilepsy and cognitive impairments to adult health care. J Pediatr Health Care. 2013;27(5):359-66. doi: 10.1016/j.pedhc.2012.03.004. Epub 2012 May 4. PubMed PMID: 22560804.
Schwartz LA, Daniel LC, Brumley LD, et al. Measures of readiness to transition to adult health care for youth with chronic physical health conditions: a systematic review and recommendations for measurement testing and development. J Pediatr Psychol. 2014;39(6):588-601. doi: 10.1093/jpepsy/jsu028. Epub 2014 Jun 1. Review. PubMed PMID: 24891440; PubMed Central PMCID: PMC4061604.
Sebastian S, Jenkins H, McCartney S, et al. The requirements and barriers to successful transition of adolescents with inflammatory bowel disease: differing perceptions from a survey of adult and paediatric gastroenterologists. J Crohns Colitis. 2012;6(8):830-44. doi: 10.1016/j.crohns.2012.01.010. Epub 2012 Feb 24. PubMed PMID: 22398082.
Shaw KL, Southwood TR, McDonagh JEet al. User perspectives of transitional care for adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2004;43(6):770-8. Epub 2004 Mar 23. PubMed PMID: 15039498.
de Silva PS, Fishman LN. Transition of the patient with IBD from pediatric to adult care-an assessment of current evidence. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(8):1458-64. doi: 10.1097/MIB.0000000000000045. Review. PubMed PMID:24846721.
Stabile L, Rosser L, Porterfield KM, et al. Transfer versus transition: success in pediatric transplantation brings the welcome challenge of transition. Prog Transplant. 2005;15(4):363-70. PubMed PMID: 16477819.

Tierney S, Deaton C, Jones A, et al. Liminality and transfer to adult services: a qualitative investigation involving young people with cystic fibrosis. Int J Nurs Stud. 2013;50(6):738-46. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2012.04.014. Epub 2012 May 22. PubMed PMID: 22624956.
Tuchman LK, Slap GB, Britto MT. Transition to adult care: experiences and expectations of adolescents with a chronic illness. Child Care Health Dev. 2008;34(5):557-63. doi: 10.1111/j.1365-2214.2008.00844.x. PubMed PMID: 18796047.
While A, Forbes A, Ullman Ret al. Good practices that address continuity during transition from child to adult care: synthesis of the evidence. Child Care Health Dev. 2004;30(5):439-52. PubMed PMID: 15320921.
Wood DL, Sawicki GS, Miller MD, et al. The Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ): its factor structure, reliability, and validity. Acad Pediatr. 2014;14(4):415-22. doi: 10.1016/j.acap.2014.03.008. PubMed PMID: 24976354.
Zorginstituut Nederland. Transparantiekalender indicatorset inflammatory bowel disease (IBD). Geraadpleegd op 23 maart 2018, via https://www.zorginzicht.nl/bibliotheek/Paginas/Transparantiekalender.aspx . 2017.

Organisatie van zorg bij darmziekten (IBD) bij kinderen en adolescenten

Let op! Deze module bevindt zich momenteel in 'Commentaar fase'
Kinderen met een sterke verdenking op IBD dienen voor endoscopisch onderzoek verwezen te worden naar een kinderarts maag-, darm- en leverziekten (MDL) met ruime endoscopische ervaring. De endoscopist moet in staat zijn het macroscopisch beeld te beoordelen en in >90% van de culdoscopieën het einddoel te halen (intubatie van het terminale ileum). (1) Na de diagnose wordt de behandeling ingesteld door de kinderarts MDL. Als klinische remissie is bereikt met conventionele therapie, dan kan een kind afwisselend door de algemeen kinderarts en de kinderarts MDL worden gevolgd ("shared care"), mits de algemeen kinderarts op de hoogte is van de diagnostiek en behandeling van IBD, en er goed overleg plaatsvindt met de kinderarts MDL. Geadviseerd wordt dat ieder kind met IBD na het bereiken van klinische remissie tenminste éénmaal per jaar door de kinderarts MDL wordt gezien om te evalueren of de behandeling optimaal verloopt. Een alternatief voor shared care is telemonitoring, waarbij het kind aan de hand van online in te vullen symptoomscores en fecaal calprotectine metingen in de gaten gehouden wordt. (2) Op deze manier kunnen patient en ouders thuisblijven wanneer het kan, en naar het ziekenhuis komen wanneer het moet (zoals bijvoorbeeld bij een ernstige opvlamming).

Op dit moment is er nog geen genezing mogelijk voor patiënten met IBD, en kan de ziekte ook niet voorkómen worden. Het doel van de behandeling is daarom gericht op het bereiken van een zo lang mogelijk durende remissie en het verbeteren van de kwaliteit van leven. Regelmatige metingen van de ziekteactiviteit, tijdige medicamenteuze interventies, het monitoren van het effect van de behandeling en aandacht voor de psychosociale aspecten van IBD zijn noodzakelijk om de behandeldoelen te kunnen halen. Een holistische aanpak door een multidisciplinair team (bestaande uit medisch specialisten, verpleegkundigen (IBD-verpleegkundige, stomaverpleegkundige), diëtisten, maatschappelijk werkers en psychologen) wordt gezien als de optimale zorgvorm voor kinderen met IBD.

In 2017 verscheen een consensusrichtlijn van kinderartsen verenigd in European Crohn's and Colitis Organisation (P-ECCO), waarin 60 kwaliteitskenmerken worden genoemd voor gespecialiseerde kinder-IBD centra, onderverdeeld in zes domeinen (Turner, 2017).

Tabel 1 geeft een opsomming van deze kwaliteitskenmerken, die kunnen worden gebruikt om standaardisatie van de zorg te stimuleren. Ieder kinder-IBD centrum kan aan de hand van deze lijst beoordelen waar nog verbeteringen mogelijk zijn, en een plan maken om de zorg voor kinderen met IBD te optimaliseren.

Tabel 1 Kwaliteitskenmerken voor een kinder-IBD centrum (zoals genoemd in de p-ECCO consensusrichtlijn (Turner 2017)

Domein 1: Diagnostiek en behandelopties	
1	Jaarlijks worden tenminste 10 nieuwe kinderen met IBD gediagnosticeerd, of op een willekeurig moment worden tenminste 50 kinderen met IBD behandeld
2	Er wordt regelmatig gebruik gemaakt van een fecale biomarker voor het monitoren van ziekteactiviteit
3	Er is een wekelijkse polikliniek voor kinderen met IBD
4	Bij elk polikliniekbezoek wordt een symptoomscore (PUCAI of PCDAI) bepaald

5	Er is een database om op elk willekeurig moment de patiënten met actieve ziekte te kunnen identificeren
6	Er wordt regelmatig gebruik gemaakt van infliximab-dalspiegel metingen
7	Er wordt regelmatig gebruik gemaakt van thiopurine metabolieten bepalingen
8	Er is een database met een overzicht van alle kinderen die biologische therapie krijgen
9	Er wordt regelmatig gebruik gemaakt van TPMT bepalingen (genotype en fenotype)
10	Er wordt regelmatig gebruik gemaakt van adalimumab-metingen
Domein 2: Personele ondersteuning	
11	Er is tenminste één kinderarts die zich heeft gespecialiseerd in de IBD-zorg
12	Er zijn kinderchirurgen (of chirurgen voor volwassenzorg met ervaring in het opereren van kinderen)
13	Er is een (kinder)-MDL arts die geavanceerde endoscopische ingrepen kan uitvoeren, zoals ballondilataties, enteroscopie en ERCP
14	Er is een patholoog met ervaring op het gebied van IBD
15	Er is een diëtist met ervaring op het gebied van IBD, waaronder voedingstherapie
16	Er is een IBD kinderverpleegkundige
17	Er is een kinderradioloog, er zijn voor kindzorg bekwame röntgen laboranten en er zijn uptodate protocollen voor echografie en MR-enterografie
18	Er is een kinderhepatoloog
19	Er is een psycholoog voor individuele psychologische begeleiding
20	Er is een kinderimmunoloog om “very early onset-IBD” te kunnen onderzoeken
21	Er is een kinderendocrinoloog, kinderinfectioloog, kindergynaecoloog, dermatoloog en kinderreumatoloog
22	Er is een kinderpsychiater
23	Er is een maatschappelijk werk(st)er
24	Er is een kinderhematoloog
Domein 3: Zorgstandaarden	
25	Diagnostiek en behandeling worden uitgevoerd volgens de geldende richtlijnen
26	Er is een protocol voor het toedienen van voedingstherapie
27	Er is een protocol voor het starten van biologische therapie (waaronder TB screening en standaard instructies voor verpleegkundigen met betrekking tot de infusies)
28	Gewicht, lengte, Tanner stadium en voedingstoestand worden bij ieder poliklinisch consult geregistreerd
29	Er is een protocol voor het monitoren van kinderen die een immuunmodulator gebruiken
30	Er is een protocol om steroid-afhankelijkheid te voorkomen
31	Er is een protocol voor het toedienen van intraveneus ijzer
32	Er is een protocol voor het toedienen van vaccinaties
33	Rondom de diagnostische endoscopie wordt een varicella titer bepaald
34	Er is een gekalibreerde stadiometer

35	Rondom de diagnostische endoscopie wordt een hepatitis B titer bepaald
Domein 4: Ondersteunende diensten	
36	Er kunnen kinderen worden opgenomen met dagelijkse visite door een kinderarts MDL gespecialiseerd in IBD
37	Er worden voldoende endoscopische procedures bij kinderen uitgevoerd
38	Endoscopieën worden ondersteund door een anesthesist
39	Er is een dagbehandelingsafdeling voor parenterale toediening van medicatie
40	Er kan een MR enterografie gemaakt worden, die beoordeeld wordt door een radioloog met ervaring in IBD bij kinderen
41	Er kan echo-onderzoek gedaan worden door een radioloog met ervaring in IBD bij kinderen
42	Er kan videocapsule onderzoek verricht worden
43	Er kan een MRCP gemaakt worden, die beoordeeld wordt door een radioloog met ervaring in kinderleverziekten
44	De botleeftijd kan gemeten worden bij kinderen met een groeiachterstand
45	Er kan een leverbiopsie gedaan worden
46	De botdichtheid kan gemeten worden met DEXA of QCT
47	Er kunnen dalspiegels van tacrolimus en cyclosporine bepaald worden
Domein 5: Toegankelijkheid voor patiënten	
48	In geval van een acute opvlamming kunnen patiënten binnen 24 tot 72 uur gezien worden
49	Er is een arts of IBD-verpleegkundige 24 uur per dag bereikbaar via een spoedlijn
50	Het gezin heeft de contactgegevens van het kinder-IBD team gekregen, waaronder een kinderarts, psycholoog, diëtist en verpleegkundige
51	Er zijn regelmatige bijeenkomsten van steungroepen
52	Er is foldermateriaal over kinder-IBD onderwerpen
53	Er zijn voorlichtingsbijeenkomsten
54	Er wordt patienttevredenheidsonderzoek verricht
Domein 6: Onderzoek en communicatie	
55	Er zijn regelmatig multidisciplinaire bijeenkomsten om complexe ziektegevallen en literatuur te bespreken
56	Er is een gestructureerd transitieprogramma
57	Alle leden van het kinder-IBD team volgens tenminste één IBD bijscholing per jaar
58	Er wordt wetenschappelijk onderzoek op het gebied van kinder-IBD verricht
59	Er worden nieuwe behandelingen gegeven in trial verband
60	De huisarts en verwijzend kinderarts worden middels regelmatige correspondentie op de hoogte gehouden van het ziektebeloop

Vanwege de ingrijpende aard van de aandoening is tijdige herkenning van medische en psychologische complicaties (zoals ondervoeding, groeiachterstand, vertraagde puberteitsontwikkeling, osteoporose, stemmings- en angststoornissen) nodig, om op gepaste wijze in te grijpen. Het is van belang dat de behandelend arts niet alleen zicht heeft op het beloop van de ziekteactiviteit, maar ook op de complicaties die de kwaliteit van leven nadelig kunnen beïnvloeden.

Samenwerking tussen centra kan worden bevorderd door landelijke registratie in een pediatrisch IBD-netwerk, in navolging van het Improve Care Now-netwerk in Noord-Amerika (4). Dit kan de basis vormen voor standaard integratie van patiëntinformatie, de ontwikkeling van richtlijnen en het opzetten van een kwaliteitsmanagementsysteem, hetgeen vervolgens wetenschappelijk en klinisch onderzoek kan bevorderen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 17-12-2018
Laatst geautoriseerd : 17-12-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Fox VL. Clinical competency in pediatric endoscopy. J Ped Gastroenterol Nutr 1998;26(2):200-4. (1)
Heida A, Dijkstra A, Muller Kobold A, et al. Efficacy of home telemonitoring versus conventional follow-up: a randomized controlled trial among teenagers with Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2018;28;12(4): 432-441. (2)
Turner D, Carle A, Steiner SJ, et al. Quality items required for running a paediatric Inflammatory Bowel Disease centre: an ECCO paper. Journal of Crohn's and Colitis. 2017;981987. (3)
Siegel CA, Allen JI, Melmed GY. Translating improved quality of care into an improved quality of life for patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(8):908-12. (4)