RICHTLIJN
DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN BIJ VOLWASSENEN

INITIATIEF:

- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, voorheen Nederlands Genootschap voor Maag-, Darm- en Leverartsen

ORGANISATIE:

- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

MANDATERENDE VERENIGINGEN/INSTANTIES

- Nederlands Instituut van Psychologen
- Nederlandsche Internisten Vereeniging
- Nederlandse Vereniging van Diëtisten
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids en Bedrijfsgeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie

IN SAMENWERKING MET

- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

FINANCIERING:

Deze richtlijn is totstandgekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma ‘Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)’

Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen

© Copyright 2008
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
Postbus 657
2003 RR HAARLEM
www.mdl.nl

Uitgever
De uitgave van deze richtlijn is mede tot stand gekomen via sponsoring door de Stichting ***Initiative on Crohn and Colitis***
www.initiativeoncrohnandcolitis.nl

De richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen' is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'.

Alle rechten voorbehouden.
De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.
Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

De Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen *is de beroepsvereniging van maag-, darm- en leverartsen. De Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen wil onder meer de kennis over ziekten van de spijsverteringsorganen bevorderen. Hieronder vallen slokdarm, maag, dunne darm, dikke darm, pancreas, lever en galwegen, en het peri-anale gebied.*

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO*, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.*

INHOUDSOPGAVE

SAMENSTELLING WERKGROEP 1

1. INLEIDING 3

2. DIAGNOSTIEK 13
- 2.1. Inleiding 13
- 2.2. Diagnostiek 1e lijn 13
- 2.3. Verwijsbeleid van 1e lijn naar 2e lijn 16
- 2.4. Diagnostiek in de 2e lijn 16
- 2.5. Criteria verslaglegging 40
- 2.6. Aanvullend onderzoek 43

3. MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN COLITIS ULCEROSA 47
- 3.1. Algemene introductie 47
- 3.2. Medicamenteuze behandeling van milde- tot matig ernstige distale colitis ulcerosa (Montreal classificatie E1-2, S1-2) 48
- 3.3. Medicamenteuze behandeling van ernstige distale colitis ulcerosa (Montreal classificatie E1-2, S3) 52
- 3.4. Medicamenteuze behandeling van mild tot matig ernstige pancolitis ulcerosa (Montreal classificatie E3, S1-2) 54
- 3.5. Medicamenteuze behandeling van ernstige pancolitis ulcerosa (Montreal classificatie E3, S3) 59
- 3.6. Onderhoudsbehandeling van colitis ulcerosa 64
- 3.7. Medicamenteuze behandeling van pouchitis 68

4. MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN CROHN 73
- 4.1. Algemene introductie 73
- 4.2. Medicamenteuze inductiebehandeling van milde tot matige Crohnse ziekteactiviteit van de distale dunne - en de dikke darm 75
- 4.3. Medicamenteuze inductiebehandeling van ernstige Crohnse ziekteactiviteit van de distale dunne - en de dikke darm 86
- 4.4. Medicamenteuze behandeling van Crohnse ziekteactiviteit in slokdarm, maag of duodenum 89
- 4.5. Medicamenteuze behandeling van Crohnse fistelziekte 91
- 4.6. Onderhoudsbehandeling van de ziekte van Crohn (inclusief post-operatieve behandeling) 96

5. CHIRURGISCHE BEHANDELING VAN INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN 111
- 5.1. Indicaties voor chirurgie 111
- 5.2. Type chirurgische ingreep per indicatie 112
- 5.3. Timing van chirurgische ingreep 120
- 5.4. Type chirurgische ingreep bij manifestaties van fistel bij de ZvC 122
- 5.5. Aantal verrichtingen per jaar per chirurg met betrekking tot bijzondere vormen van chirurgie (pouch) 125

6. VOEDING EN INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN 127
- 6.1. Enterale voeding bij de behandeling van de CU en ZvC 127

6.2. Rol van voedingstoestand op macro- en microniveau bij de behandeling van volwassenen met CU en de ZvC 130
6.3. Therapeutische werking van omega-3 vetzuren bij de behandeling van CU en de ZvC 135
6.4. Therapeutische werking van probiotica bij de behandeling van de ZvC en CU ... 137
6.5. Verwijsindicaties voor diëtetiek en mogelijkheden voor poliklinische begeleiding 140

7. ALTERNATIEVE GENEESWIJZEN VOOR INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN 143

8. EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIES EN COMPLICATIES 145
8.1. Inleiding 145
8.2. Reactieve aandoeningen 146
8.3. Geassocieerde aandoeningen 151
8.4. Aandoeningen (metabool en endocrien) die ontstaan ten gevolge van een langer bestaande darmziekte 157

9. VERLOSKUNDE EN GYNAECOLOGIE 163
9.1. Gynaecologie 163
9.2. Beleid bij kinderwens van IBD-patiënten 165
9.3. Beleid tijdens zwangerschap 166
9.4. Vaginale bevalling 171
9.5. Kraambed en borstvoeding 172
9.6. Mannelijke vruchtbaarheid en IBD-medicatie 174

10. RISICO OP MALIGNITEIT EN PREVENTIEVE STRATEGIEËN 177
10.1. Risico op darmkanker 177
10.2. Indicaties voor het starten van surveillance onderzoek 178
10.3. Surveillancebeleid 179

11. PSYCHOLOGIE 183
11.1. Inleiding 183
11.2. Psychosociale hulpvragen 183
11.3. Voorkeursbehandeling bij ziektespecifieke psychosociale hulpvragen 185
11.4. Bevordering therapietrouw 186
11.5. Vermoeidheid 188
11.6. Stoppen met roken 188

12. ARBEID EN MAATSCHAPPIJ 191
12.1. Beperkingen en verlies van arbeidsvermogen 191
12.2. Verzuim en arbeidsongeschiktheid als maatschappelijk probleem 192
12.3. Werken als probleem 194
12.4. Specifieke factoren in het werk of werkomstandigheden die tot het opvlammen van IBD kunnen leiden 197
12.5 Specifieke voorzieningen die een werknemer nodig heeft 198

13. ZORGORGANISATIE 201
13.1. Functie van IBD-verpleegkundige 201

14. TRANSITIE KINDEREN NAAR VOLWASSENEN 203
14.1. Transitie van IBD-patiënten van kinderarts naar MDL-arts 203

15. VOORLICHTING 207
15.1. Patiëntenvoorlichting en wijze van informatieverstrekking 207
15.2. Rol van patiëntenvereniging in informatieverstrekking 208
15.3. Rol van patiëntenbeweging bij onderwijs 210
LITERATUURLIJST 211
BIJLAGE 1. BEGRIPPENLIJST 273
BIJLAGE 2. AFKORTINGEN 279
BIJLAGE 3. HISTOPATHOLOGISCHE CRITERIA PER DIAGNOSE 283
BIJLAGE 4. BESPREKINGEN AFZONDERLIJKE MEDICIJNEN BIJ IBD 289
BIJLAGE 5. BROCHURE VOOR PATIËNTEN MET IBD, GEBASEERD OP DE RICHTLIJN IBD BIJ VOLWASSENEN 293
BIJLAGE 6. VOORSTELLEN VOOR WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK 297
BIJLAGE 7 OVERZICHT ACTIVITEITEN WERKGROEPLEDEN 299

SAMENSTELLING WERKGROEP

- Dr. F.A. Albersnagel, klinisch psycholoog / psychotherapeut, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Prof. dr. W.A. Bemelman, chirurg, Academisch Medisch Centrum Amsterdam
- Dr. A.A. van Bodegraven, voorzitter, MDL-arts, VU Medisch Centrum Amsterdam
- Dr. L.J.J. Derijks, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog, Máxima Medisch Centrum Veldhoven / Eindhoven
- Dr. G. Dijkstra, MDL-arts, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. J.J.E. van Everdingen (secretaris), dermatoloog, secretaris Medisch Wetenschappelijke Raad CBO.
- Prof. dr. D.W. Hommes, voorzitter, MDL-arts, eerst Academisch Medisch Centrum Amsterdam, later Leids Universitair Medisch Centrum
- Drs. G.J. Houwert, bedrijfsarts, Medisch Consult Arbodienst Amsterdam
- Dr. D.J. de Jong, MDL-arts, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud Nijmegen
- Mevr. I. Kappé, IBD-verpleegkundige, Jeroen Bosch Ziekenhuislocatie: Groot Ziekengasthuis ’s-Hertogenbosch
- Mw. M.L. Markus-de Kwaadsteniet, directeur, Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland, Breukelen
- Dr. J.W.M. Muris, huisarts, Vakgroep Huisartsgeneeskunde Universiteit Maastricht
- Dr. B. Oldenburg, MDL-arts, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Mecr. dr. M. Schipper, patholoog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Prof. dr. J. Stoker, radioloog, Academisch Medisch Centrum Amsterdam
- Mevr. ir. N.J. Wierdsma, diëtist, VU Medisch Centrum Amsterdam
- Dr. W.N.P. Willemsen, gynaecoloog, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud Nijmegen
- Dr. H. Wolf, gynaecoloog, Academisch Medisch Centrum Amsterdam

1. INLEIDING

Aanleiding

De ziekte van Crohn (ZvC), colitis ulcerosa (CU) en niet-classificeerbare, chronische colitis (voorheen indeterminate colitis genoemd) zijn chronische inflammatoire darmziektes (IBD, inflammatory bowel diseases). De incidentie van IBD stijgt de laatste decades, waardoor in de nabije toekomst IBD één van de belangrijkste aandoeningen gaat vormen binnen de gastro-enterologie. Sinds 20 jaar is erg veel onderzoek verricht op het gebied van diagnostiek en behandeling, waarvan de studieresultaten hebben geleid tot wezenlijke veranderingen in het beleid van IBD.

De medicamenteuze behandeling van idiopathische, chronisch inflammatoire darmziekten is de laatste jaren complex geworden. De belangrijkste redenen hiervoor zijn de beperkte effectiviteit van het medicamenteuze arsenaal, de veranderde symptomatologie van IBD en de introductie van de zgn. “biologicals”, een nieuwe groep medicijnen gericht op manipulatie van biologische signaalsystemen waar o.a. toediening van specifieke antistoffen toe behoort. Als gevolg van deze complexiciteit verschuift de zorg van patiënten naar een MDL-arts en in geval van een gecompliceerd beloop van inflammatoire darmziekten naar referentiecentra met speciale expertise op dit gebied.

Er is belangrijke voortgang geboekt op het gebied van kennis over effectiviteit en veiligheid van de groep traditionele medicijnen, zoals mesalazine, azathioprine, ciclosporine en methotrexaat. Wel moet opgemerkt worden dat het niveau van bewijs in de literatuur over het gebruik van de traditionele medicijnen hier en daar beperkt is, in tegenstelling tot bewijzen voortvloeiend uit grote registratiestudies met biologicals zoals infliximab. Belangrijk is het gebrek aan direct vergelijkende studies tussen de verschillende medicijnen en medicijngroepen. Hierdoor is veel van de richtlijn gebaseerd op expert opinie.

In Nederland bestaan momenteel geen IBD richtlijnen waarin de meest recente literatuur is verwerkt, met uitzondering van een aanbeveling over infliximabgebruik. Er zijn tal van regionale- en lokale protocollen in omloop die vaak aanzienlijk van elkaar verschillen. Ook lopen de diagnostische- en therapeutische procedures die gehanteerd worden bij volwassenen en kinderen met IBD onnodig uit elkaar. IBD diagnostiek en behandeling varieren in grote mate tussen dokters waardoor onduidelijkheid bestaat bij patiënten. Doelmatigheid van toegepaste diagnostiek en therapie is evenmin onomstreden. Voor een tijdige en correcte verwijzing en een eventuele medebehandeling (na de initiële fase) die voldoet aan de huidige criteria, is het van belang dat huisartsen, internisten, kinderartsen en chirurgen op de hoogte zijn van de vernieuwde inzichten.

Daarom hebben het Nederlands Genootschap voor Maag, Darm en Leverziekte en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde het initiatief genomen een multidisciplinaire, ‘evidence-based’ richtlijn te ontwikkelen voor diagnostiek en behandeling van IBD bij volwassenen en kinderen. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO verleende hierbij methodologische expertise en logistieke steun. De onderstaande tekst heeft alleen betrekking op volwassenen. De richtlijn IBD bij kinderen is apart uitgegeven.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en

aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn geeft aanbevelingen over diagnostiek en behandeling van IBD bij volwassenen en schenkt aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.
Er is gekozen om bij deze richtlijn de ZvC en CU apart te behandelen, waarbij eveneens kort wordt ingegaan op niet-classificeerbare, idiopathische, chronische colitis. Voorts wordt er een onderverdeling gemaakt in ziektelokalisatie per darmregio (hoog versus laag, distaal versus pancolitis) waarna elke medicijn kort apart besproken wordt.

Doelgroep
De richtlijn is bestemd voor leden van de medische en paramedische beroepsgroep, waartoe in willekeurige volgorde behoren: MDL-artsen, huisartsen, chirurgen, internisten, radiologen, pathologen, bedrijfsartsen, (ziekenhuis)apothekers, diëtisten, IBD-verpleegkundigen en psychologen. Voor kinderartsen met speciale belangstelling voor en betrokkenheid bij IBD kan deze richtlijn over de volwassenenzorg een aanvulling zijn op de tevens opgestelde richtlijn IBD bij kinderen.

Uitgangsvragen
Groep 1
Diagnostiek leden: Dirk de Jong, Jean Muris, Marguerite Schipper, Jaap Stoker.

1. Welk diagnostisch onderzoek dient in de 1e lijn uitgevoerd te worden bij volwassenen verdacht van een inflammatoire darmziekte? (anamnese en lichamelijk onderzoek, lab, faeceskweken, etc)
2. Welke symptomen/afwijkingen/uitslagen zijn voor de huisarts een reden om een volwassene door te verwijzen voor diagnostisch onderzoek naar een inflammatoire darmziekte?
3. Welke uitslagen van welke onderzoeken zijn achtereenvolgens noodzakelijk voor het vaststellen van de diagnose IBD?
4. Wanneer stelt men de diagnose: “indeterminate Colitis”? Hoe dient het diagnostisch traject bij deze patiëntengroep vervolgd te worden?
5. Bij het in kaart brengen van een IBD-patiënt, welke karakteristieken horen vermeld te worden in de status (familie-anamnese, roken, etc)?
6. Welke aanvullende onderzoeken zijn wel of niet noodzakelijk na het stellen van de diagnose IBD?
7. Wat zijn de indicaties voor een herhaling van endoscopisch of radiologisch onderzoek als de diagnose al bekend is?
8. Wanneer is er een indicatie tot het aanvragen (bij specialistische centra) van een onderzoek met de videocapsule (VCE) voor ZvC?
9. Wat zijn veel voorkomende valkuilen om de diagnose IBD te missen?

Groep 2
Therapie leden: Ad van Bodegraven, Daan Hommes, Willem Bemelman, Wim Willemsen, Hans Wolf, Nicolette Wierdsma, Luc Derijks.

10. Wat is de juiste medicamenteuze behandeling bij volwassen ZvC patiënten?

11. Wat is de juiste medicamenteuze behandeling bij volwassen CU-patiënten?
12. Wat is de juiste medicamenteuze behandeling bij volwassen IBD-patiënten met de diagnose niet-geclassificeerde of “indeterminate” colitis?
13. Wat is de rol van alternatieve geneeswijzen, en complementaire medicamenteuze strategieën bij IBD?
14. Wat zijn de indicaties voor chirurgie (ZvC-luminaal, ZvC-fistel, CU)?
15. Welk type chirurgische ingreep dient er plaats te vinden voor de verschillende indicaties genoemd in de voorgaande vraag?
16. Wat is de juiste timing voor een chirurgische ingreep?
17. Welke chirurgische ingrepen zijn noodzakelijk bij de verschillende manifestaties van fistelziekte bij de ZvC?
18. Dient een chirurg een minimale hoeveelheid verrichtingen per jaar uit te voeren voor specialistische vormen van chirurgie (bv pouch-reconstructie)?
19. Dient er altijd een MDL-arts/internist bij chirurgische nacontrole aanwezig te zijn voor het medicamenteus beleid?
20. Aan welke factoren op het gebied van de seksuologie moet de huisarts/specialist speciale aandacht schenken bij IBD-patiënten?
21. Wat is het juiste medische beleid indien er een kinderwens bestaat van IBD-patiënten? Welke risico’s spelen een rol? (situaties waarin een zwangerschap beter uitgesteld of ontraden kan worden, IVF)
22. Wat is het juiste medische beleid tijdens een zwangerschap van IBD-patiënten? Welke risico’s spelen een rol?
23. Wanneer dient een vaginale bevalling vermeden te worden?
24. Wat is het juiste medische beleid tijdens het geven van borstvoeding van IBD-patiënten? Welke risico’s spelen een rol?
25. Dient een IBD-patiënt altijd onder specialistische controle te staan tijdens de zwangerschap/bevalling/kraamzorg? Wanneer wel en wanneer niet?
26. Is het gebruik van de pil een betrouwbare methode van anticonceptie bij patiënten met IBD? (welke risico’s brengt het pilgebruik met zich mee?)
27. Welke invloed heeft het pilgebruik op de ziekte(activiteit)? Wat is bij het gebruik van de pil als anticonceptie methode het juiste beleid?
28. Welke therapeutische of ondersteunende rol speelt voeding/ een dieet bij de behandeling van volwassenen met de ZvC of CU?
29. Welke dieetadviezen zijn noodzakelijk bij volwassenen met de ZvC?
30. Welke dieetadviezen zijn noodzakelijk bij volwassenen met CU?
31. Welke verwijsindicaties voor dietetiek zijn er bij volwassenen met de ZvC of CU?

Groep 3

Complicatie/ EIM/ Surveillance leden: Gerard Dijkstra, Bas Oldenburg.

32. Welke complicaties en welke extra-intestinale manifestaties komen voor bij IBD (incl NSAIDs en IBS)?
33. Wat is de juiste diagnostiek en behandeling van bovengenoemde complicaties en extra-intestinale manifestaties?
34. Wat is het risico bij volwassenen met IBD op het krijgen van kanker? (onderscheid tussen kanker als gevolg van IBD en kanker als gevolg van de behandeling)
35. Wat zijn de juiste indicaties voor het starten van surveillance onderzoek bij IBD?

36. Wat is het juiste surveillance beleid?

Groep 4

Maatschappij en organisatie leden: Govert Houwert, Frans Albersnagel, Dirk de Jong, Ineke Kappé, Tineke Markus.

37. Welke psychosociale hulpvragen zijn er bij volwassenen met IBD (en hun familie)?
38. Wat is de voorkeursbehandeling bij ziekte specifiek psychosociale hulpvragen van volwassenen met IBD?
39. Op welke manier kan therapietrouw bij patiënten met IBD worden bevorderd?
40. Wat is de beste benadering van vermoeidheid bij IBD?
41. Wat is de beste benadering voor het stoppen met roken bij IBD?
42. In welke mate veroorzaakt IBD beperkingen en treedt er verlies van arbeidsvermogen op?
43. In hoeverre vormen verzuim en arbeidsongeschiktheid ten gevolge van IBD ook een belangrijk maatschappelijk probleem?
44. In welke mate ervaren patiënten het hebben van IBD als probleem bij werken?
45. Volgens welke criteria beoordeelt de bedrijfsarts de arbeid (on) geschiktheid van een werknemer met IBD?
46. Zijn dat andere criteria dan bij een werknemer met een andere diagnose? Zo ja, waarin schuilt het verschil?
47. Kan lichamelijke arbeid een luxerende factor zijn voor het opvlammen van IBD bij een werknemer? Dient het in dat geval als een (mogelijke) beroepsziekte gemeld te worden?
48. Welke specifieke voorzorgen dienen er genomen te worden bij een werknemer met IBD?
49. Zijn er specifieke stoffen of is er een vastgelegde mate van (werk)- stress, welke luxerend kunnen/ kan werken voor het opvlammen van een IBD?
50. Kan een IBD-patiënt met een stoma bepaalde werkzaamheden (beter) niet verrichten en zo ja: welke zijn dat dan?
51. Welke specifieke arbeidsomstandigheden heeft een werknemer met IBD nodig?
52. Welke werkgerelateerde interventies zijn er mogelijk?
53. Op welke wijze dient de samenwerking en coördinatie bij de zorgverlening aan volwassenen met IBD te worden vormgegeven?
54. Is centralisatie van zorg wenselijk of noodzakelijk en hoe dient dit georganiseerd te worden?
55. Welke patiëntenvoorlichting is gewenst bij volwassen met IBD? Hoe, wanneer en door wie vindt de informatieverstrekking plaats?
56. Welke rol kan de patiëntenvereniging spelen in de informatieverstrekking aan patiënten?
57. Welke rol kan de patiëntenvereniging spelen bij het onderwijs aan specialisten?
58. Op welke wijze dient de transitie van IBD-patiënten van de kinderarts naar de MDL-arts vorm gegeven te worden wil de continuïteit van zorg worden gewaarborgd?

Conceptverheldering

De ZvC en CU zijn chronische inflammatoire darmziektes (IBD, inflammatory bowel diseases). Bij 25%-30% van de patiënten presenteert de ziekte zich al op de kinderleeftijd of in adolescentie, dus voor het 18e levensjaar. Het beloop van beide ziektes wordt gekenmerkt door fases van rust (remissie) afgewisseld met perioden waarin de ziekteactiviteit opvlamt. De oorzaak van IBD is multifactorieel: bij mensen met erfelijke vatbaarheid ontwikkelt het immuunsysteem van de darm een overdreven respons op (vermoedelijk niet-obligaat pathogene) darmflora. Hiernaast spelen deels bekende (zoals roken, infecties) en deels onbekende omgevingsfactoren een rol bij het ontstaan van deze ziektes.

De ZvC kan zich overal in de tractus digestivus manifesteren, van mond tot anus. De voorkeurslokalisaties van de ZvC zijn het terminale ileum en het colon. Het rectum is vaak niet aangedaan. Perianale afwijkingen daarentegen, zoals fistels, fissuren, skintags en abcessen worden regelmatig geconstateerd (tot 30%) en bepalen veelal de ernst van het klachtenpatroon van de ziekte. Overal in de darm kan littekenvorming optreden, met als gevolg vernauwing (stenose of strictuur). Bij volwassen patiënten wordt het ziektebeloop ingedeeld in de categorie inflammatoir, fibrostenotisch of fistelend op geleide van de Montreal-classificatie (Satsangi, 2006), een recent bijgewerkte versie van de voorheen gebruikelijke Vienna-classificatie (Gasche, 2000).

CU is gelokaliseerd in de dikke darm (colon). De uitbreiding in de darm varieert van alleen proctitis tot de gehele dikke darm, met soms in ernstige gevallen enige ontsteking in het terminale ileum: backwash ileitis. Fistels en stenosering komen zelden voor. Proctitis komt het meest voor. Het beloop is meestal medicamenteus goed te beinvloeden, waarbij zo'n 20-25% van de patiënten met een ziekte die zich uitbreidt tot boven het rectum, uiteindelijk een chirurgische ingreep zal moeten ondergaan (proctocolectomie, eventueel met ileum-tot-pouch reconstructie (=IPAA)).

Vooruitlopend op hoofdstuk 2 wordt hier kort aangegeven hoe de ZvC en CU van elkaar kunnen worden onderscheiden.

Bij de *ZvC* ziet men bij endoscopie van het colon vaak een discontinu patroon met afwisselend normale en aangedane darmmucosa. Typische macroscopische afwijkingen zijn grillige of lineaire ulcera en een grofhobbelig aspect van het slijmvlies (cobblestones).

De histologie van de slijmvliesbiopten laat bij de ZvC dezelfde discontinuïteit zien (tussen de verschillende biopten) met tevens focale kenmerken (waarbij binnen het biopt wisselende intensiteit van ontstekingsactiviteit bestaat). Granulomen zijn kenmerkend voor de ZvC. Er bestaat bij de ZvC een transmurale ontsteking, die echter niet beoordeeld kan worden in slijmvliesbiopten.

Bij *CU* bestaat een continu, oppervlakkiger ontstekingsbeeld dat zich uitbreidt vanaf de anus naar proximaal en meestal abrupt eindigt (wanneer er geen sprake is van pancolitis). Bij CU ziet men continuïteit van ontsteking in biopten waarbij het rectum vaak het ernstigst is aangedaan.

Bij 10-20% van de patiënten met chronische ontsteking in het colon (colitis) kan er op grond van endoscopie of histologie geen onderscheid gemaakt worden tussen de ZvC of CU. Bij deze patiënten wordt de ziekte geclassificeerd als niet-classificeerbare chronische colitis. In de jaren die volgen wordt bij het merendeel van deze patiënten door middel van herhaald onderzoek en beloop van kliniek alsnog vastgesteld of er sprake is van de ZvC (ongeveer

10%) of CU (ongeveer 90%). Als zelfs na een darmresectie histologisch geen onderscheid gemaakt kan worden is er sprake van “indeterminate” colitis.
Definities over inductietherapie en onderhoudstherapie staan beschreven bij de hoofdstukken over therapie.

Samenstelling van de werkgroep
Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordiging van MDL-artsen, huisartsen, chirurgen, internisten, radiologen, gynaecologen, pathologen, (ziekenhuis)apothekers, bedrijfsartsen, diëtisten, verpleegkundigen en psychologen. De patiëntenvereniging Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland heeft geparticipeerd in de werkgroep. Via deze zijn focusgroep-bijeenkomsten georganiseerd waarin patiënten met IBD zitting hebben gehad.
Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de diverse betrokken verenigingen en instanties. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen ontving gunsten met het doel de richtlijnen te beïnvloeden. Waar van toepassing waren de leden gemandateerd door hun vereniging.
Het voorzitterschap van de werkgroep is in het lange en arbeidsintensieve traject gedeeld, waarbij professor Daan Hommes het eerste gedeelte van het proces en dr. Ad van Bodegraven het laatste gedeelte heeft gecoördineerd.

Werkwijze van de werkgroep
De werkgroep werkte gedurende drie jaar (16 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. In de voorbereidingsfase werd een knelpuntanalyse uitgevoerd. Aan maag- darm- en leverartsen werd een enquête voorgelegd, waarbij respondenten uitgebreid in de gelegenheid werden gesteld zelf onderwerpen aan te dragen.
Daarnaast zijn patiënten met IBD ook in de knelpuntanalyse betrokken om vanuit het patiëntenperspectief ook de ervaren problematiek mee te nemen in de afbakening van de richtlijn. De werkgroep destilleerde uit de resultaten van de enquête de in de richtlijn vermelde uitgangsvragen. Er werd besloten de werkgroep in vier subgroepen te verdelen, te weten 1. diagnostiek, 2. therapie, 3. complicatie/ extraintestinale manifestaties / surveillance en 4. maatschappij en organisatie. Via systematische zoekopdrachten en reference checking is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt, die tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd.
Waar onvermijdelijk, door inzichten uit de literatuur of door onnodige herhaling van tekst, werden uitgangsvragen gewijzigd of gecombineerd.
De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in april 2008 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via website van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

Wetenschappelijke bewijsvoering
De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het

verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline, Embase, PsychInfo. De geraadpleegde periode beslaat voor de meeste hoofdstukken de afgelopen 15 jaar; in sommige gevallen werd verder in de tijd teruggegaan. Daarbij zijn voor de afgelopen twee jaren geen nieuwe searches meer verricht waardoor de data uit deze jaren incompleet zijn. Wel zijn er uit die periode diverse overzichtsartikelen meegenomen. En uitkomsten van trials die door de werkgroepleden belangrijk werden geacht.
De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) overwegend Engelstalige, Duitstalige, of Nederlandstalige publicaties en (b) gepubliceerd als 'full paper'. (c) studietype.
Met behulp van PICO systematiek is de zoekactie opgebouwd. Dit houdt in dat voor elke uitgangsvraag een zoekvraag is geformuleerd waarbij zoveel mogelijk deze structuur is gehanteerd, te weten Patiënt – Interventie – Controle – Outcome. De zoekvragen hebben de P als gemeenschappelijke onderdeel, de overige onderdelen van de PICO werd geformuleerd op basis van de uitgangsvraag.
Voor de P is de volgende afbakening gebruikt:
1 107 "enteropathy"/ all subheadings
2 382 "enteritis"/ all subheadings
3 935 explode "colitis"/ all subheadings
4 801 (colitis near ulcerative) or proctocolitis or crohn* or ileitis or (inflammatory near bowel near disease*) or (intestinal near fistula)
5 1250 #1 or #2 or #3 or #4
6 6959 explode "adolescent"/ all subheadings bij volwassenen ook?
Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de indeling is gebruikt zoals te zien is in tabel 1.

Tabel 1: Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)
A1 systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
C niet-vergelijkend onderzoek;
D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende: diagnostiek
A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge

afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipele, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analy-se hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C niet-vergelijkend onderzoek;
D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies
1 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2 tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

De beschrijving en beoordeling van de artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje “samenvatting van de literatuur”. De literatuur is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het relevante bewijs is weergegeven.

Totstandkoming van de aanbevelingen
Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de conclusie(s). Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit ‘format’ heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Implementatie en evaluatie
In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn.

Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zijn aanbevelingen geformuleerd ten aanzien van de implementatie en zijn indicatoren ontwikkeld aan de hand waarvan de implementatie kan worden gemeten. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer bewust van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

Autorisatie

De richtlijn is voor 6 juni 2009 geautoriseerd door de volgende verenigingen:

- Nederlands Vereniging van Maag- Darm-Leverartsen
- Nederlands Instituut van Psychologen
- Nederlandsche Internisten Vereeniging
- Nederlandse Vereniging van Diëtisten
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids en Bedrijfsgeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Daarnaast heeft Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland ook instemming verleend aan de richtlijn zodat de patiëntenvereniging ook de inhoud van de richtlijn onderschrijft en haar leden hierover kan informeren.

Herziening

Een levende richtlijn is een richtlijn waarvan het onderhoud op continue basis plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Voor deze richtlijn is de volgende procedure voor het actueel houden opgesteld. Het is de bedoeling de richtlijn IBD bij volwassenen (en kinderen) vijfjaarlijks te toetsen aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door een samen te stellen multidisciplinaire commissie of daartoe reeds opgericht orgaan, bijvoorbeeld een aan de wetenschappelijke verenigingen verbonden Commissie Richtlijnen. De multidisciplinaire commissie bestaat uit een kerngroep en een werkgroep. De kerngroep draagt de verantwoordelijkheid om tussentijdse peilingen bij de beroepsgroepen te verrichten naar behoefte voor herziening(en) van de huidige richtlijn. Aangezien de richtlijn een evidence-based richtlijn is, waarvan de searches zijn gedocumenteerd is, afgesproken één keer per jaar de searches te 'updaten' om nieuwe ontwikkelingen te volgen. Bij essentiële ontwikkelingen kan besloten worden om de gehele richtlijnwerkgroep bij elkaar te roepen en tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. Uiterlijk in 2011 zal het Nederlands Genootschap voor Maag, Darm en Leverartsen (inmiddels Vereniging voor

Maag-, Darm- en Leverartsen) na raadpleging van of op advies van andere aan de richtlijn participerende verenigingen, bepalen of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen als nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

2. DIAGNOSTIEK

2.1. Inleiding

Onder de verzamelnaam “inflammatoire darmziekten” (inflammatory bowel disease, IBD) vallen de ZvC en CU. Binnen deze beide ziektebeelden komen verschillende fenotypen voor, gebaseerd op ziektelokalisaties en beloop van het ontstekingsproces. Lymfocytaire colitis en collagene colitis vallen ook onder deze verzamelnaam maar worden in deze richtlijn verder niet besproken. De symptomen bij eerste presentatie zijn vooral afhankelijk van de ziektelokalisatie en ernst van de ziekte en niet zo zeer van de diagnose ZvC of CU. Bovendien is bij een deel (5-10%) van de patiënten met colitis definitieve toekenning van de diagnose ZvC of CU niet mogelijk, zodat wordt gesproken over niet-classificeerbare IBD (IBD-U). Tot op heden bestaat er geen test op basis waarvan op zichzelf de diagnose ZvC of CU definitief gesteld kan worden. Daarom wordt de diagnose gesteld door middel van een combinatie van klinische bevindingen en uitkomsten van biochemisch, radiologisch, endoscopisch en histologisch onderzoek.

2.1.1. Verantwoording van de literatuur algemeen

Voor de uitgangsvragen betreffende diagnostiek werd eerst een algemene zoekstrategie gevolgd en bij een deel van de vragen is aanvullend literatuur onderzoek verricht, zoals per uitgangsvraag is beschreven. Bij de algemene zoekstrategie werd in april 2005 gezocht in PubMed vanaf 1993 naar literatuur in de talen Nederlands, Engels en Duits.
Voor vraag 1 leverde dit 10 mogelijk bruikbare referenties op, 9 referenties voor vraag 2, 54 voor vraag 3 met betrekking tot ileo-coloscopie, 119 betreffende radiodiagnostiek en scintigrafie, 16 betreffende pathologie, 45 betreffende biomarkers, 10 referenties voor vraag 4, 9 voor vraag 5, 15 betreffende vraag 6 over gastroscopie, 56 betreffende vraag 6 over genetica en farmacogenetica en 5 referenties over vraag 8. Voor beantwoording van vraag 7 werd gebruik gemaakt van de literatuur die bij vraag 3 werd verkregen.

2.2. Diagnostiek 1^{e} lijn

2.2.1. Anamnese

De klinische verschijningsvormen waarmee IBD zich kan presenteren zijn diarree met of zonder bloedverlies, chronische pijn in de onderbuik, subacute pijn in de rechteronderbuik (beeld lijkend op appendicitis) meestal met defecatie veranderingen (toegenomen frequentie, brijiger consistentie, bloed of pusbijmenging), gewichtsverlies en malaise klachten of onverklaarde anemie. Wanneer de klachten langer dan 2 weken aanhouden is er sprake van *chronische diarree* (Sands, 2004). Bij chronische diarree wordt naar schatting bij een derde van de patiënten een oorzaak gevonden. Bij een deel van deze patiënten is er sprake van een inflammatoire darmziekte (de Wit, 2002). De incidentie van chronische diarree in de huisartspraktijk in Nederland ligt rond de 5 per 1000 patiënten per jaar (de Wit, 2002). *Gewichtsverlies of algehele malaise* kunnen het gevolg zijn van chronische diarree, maar kunnen ook veroorzaakt worden door IBD (de Wit, 2002).
In de praktijk is de differentiatie tussen het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) en IBD van belang. Indien gedurende langere tijd intermitterende of continue buikpijn aanwezig is in relatie met defecatie en tevens klachten of bevindingen als opgeblazen gevoel, wisselend defecatie patroon, slijm bij de ontlasting en drukpijn bij palpatie van het colon, moet sterk aan de diagnose PDS worden gedacht (van der Horst, 2003; CVZ, 2005). Het onderscheid

tussen PDS en IBD kan soms lastig zijn. Ook als de diagnose IBD eenmaal gesteld is, kan een klachtenpatroon dat lijkt op PDS voorkomen. Bij CU worden frequent buikkrampen gerapporteerd die verminderen na defecatie. Deze klachten zijn in de regel in de linker onderbuik gelokaliseerd, gelijkend op het patroon bij PDS. Patiënten kunnen vaak het onderscheid niet maken tussen pus (purulent exsudaat) bij IBD en slijm/mucus dat bij het PDS voorkomt (Sands, 2004). Bij distale colitis is er frequent ook sprake van helderrode bloedbijmenging. Bij ZvC met een localisatie in het ileum treedt vaak pijn in de rechter onderbuik op, vaak verergerd door voedsel (Sands, 2004). Bij afwisselend diarree en obstipatie moet worden gedacht aan PDS. Indien relevante afwijkingen ('alarmsymptomen' zoals onbedoeld gewichtsverlies, onbegrepen ijzergebreksanemie, nachtelijke klachten, bloed bij de ontlasting) ontbreken, is de voorspellende waarde van symptoomcriteria voor de diagnose PDS hoog (98-100%) (van der Horst, 2003 CVZ, 2005). Tenesmi zijn een aanwijzing voor proctitis en versterken de verdenking op CU of de ZvC (Sands, 2004).

2.2.2. Risicofactoren

Het rookgedrag is de duidelijkst aangetoonde extrinsieke *risicofactor* bij IBD. Enerzijds is roken een risicofactor voor het manifesteren van de ZvC en het optreden van opvlammingen hiervan. Anderzijds is het stoppen met roken een risicofactor voor het manifesteren van CU (CVZ, 2005; zie ook hoofdstuk 11.6.). De familie anamnese kan richtinggevend zijn omdat bij patiënten met IBD zowel de ZvC als CU in verhoogde frequentie bij familieleden voorkomen. De voorspellende waarde van een positieve familie anamnese is echter niet groot (Sands, 2004). Doordat PDS veel frequenter voorkomt dan IBD heeft de meerderheid van de mensen met een positieve familie anamnese voor IBD en buikklachten toch een PDS. Een appendectomie in de voorgeschiedenis vermindert mogelijk de kans op CU, maar verhoogt de kans op de ZvC, blijkend uit epidemiologisch onderzoek. Dit gegeven heeft waarschijnlijk weinig discriminerend vermogen op het niveau van de individuele patiënt (Sands, 2004; Stange, 2006). Extra-intestinale verschijnselen zoals artralgie, artritis, erythema nodosum, orale aften en inflammatoire oogafwijkingen kunnen de verdenking op IBD versterken (zie paragraaf 8.2.2 t/m 8.2.4).

2.2.3. Lichamelijk onderzoek

Het lichamelijk onderzoek zal in het algemeen weinig bijdragen aan het vaststellen van de oorzaak, maar is essentieel om de ernst van de ziekteactiviteit in te schatten (de Wit, 2002). Bij lichamelijk onderzoek van ZvC-patiënten kan een voelbare weerstand (meestal) in de rechter onderbuik aanwezig zijn (CVZ, 2005). Bij inspectie van de anus en rectaal toucher zijn afwijkingen zoals anale verdikkingen (tags), fistels, fissura ani of een peri-anaal abces aanwijzingen voor de ZvC. Aanwezigheid van met IBD geassocieerde extra-intestinale manifestaties (artritis, erythema nodosum, orale aften en oogafwijkingen) kunnen de verdenking op IBD versterken.

2.2.4. Aanvullend onderzoek

Bij chronische diarree wordt in eerste instantie een direct preparaat van de feces onderzocht om een eventuele parasitaire oorzaak aan te tonen. Als een laboratorium fecespotjes met fixatievloeistof ter beschikking heeft, wordt geadviseerd daarvan gebruik te maken. Snel transport naar het laboratorium is dan niet vereist en het materiaal kan per post verstuurd worden. Een negatieve uitslag sluit Giardia lamblia of Entamoeba histolytica niet volledig uit.

Het routinematig afnemen van virus- en bacteriekweken is bij chronische diarree niet zinvol. Bij kortbestaande ernstige klachten is een triple faecestest zinvol in verband met de mogelijkheid van een bacteriele gastroenteritis of enterocolitis. Na recent antibiotica gebruik is uitsluiten van een *Clostridium difficile* infectie door middel van een toxine bepaling van belang. Bij een patiënt met verdenking op een inflammatoir darmlijden kan de ernst van de ontstekingsreactie worden vastgelegd door middel van bloedonderzoek (zie paragraaf 2.4.3.12). Een verhoogde bezinking of C-reactief proteine (CRP), verlaagd hemoglobine, verhoogde thrombocyten, leukocyten of verlaagd albumine in serum kunnen wijzen op actieve IBD (CVZ, 2005). De korte halfwaarde tijd van CRP maakt deze bepaling tot een waardevolle test om ziekteactiviteit bij de ZvC te ontdekken. In tegenstelling hiermee heeft CRP bij CU een bescheiden tot afwezige respons ondanks actieve inflammatie (Vermeire, 2004). Een normale CRP sluit IBD dus niet uit en bij anamnestisch sterk vermoeden van inflammatoir darmlijden dient altijd nader onderzoek te volgen (van der Horst, 2003). De laatste jaren wordt onderzoek gedaan naar in de ontlasting voorkomende eiwitten in relatie tot inflammatoire darmziekten. Ten aanzien van het calprotectine gehalte in de faeces komt uit de eerste analyses een goed onderscheidend vermogen naar voren (Silberer, 2005; van den Bergh, 2003; Tibble, 2002) ten aanzien van de differentiatie IBD versus PDS bij zowel kinderen als volwassenen. Onderscheid met andere inflammatoire colitis beelden (bijvoorbeeld bacterieel) is niet goed mogelijk. De bepaling van fecaal calprotectine is in Nederland (nog) niet opgenomen in het pakket van de diagnostische centra of huisartsenlaboratoria.

Conclusies

Niveau 4	Symptomen van PDS en IBD vertonen overlap. Verdenking op IBD wordt versterkt door aanwezigheid van bloedverlies, perianale afwijkingen, familieanamnese en tekenen van inflammatie. *D Van der Horst, 2001; De Wit, 2002*

Niveau 3	Rookgedrag vormt zowel een risicofactor voor de ZvC als mogelijk een beschermende faktor voor opvlammingen bij CU. *C Cosnes, 2004; McGrath, 2004*

Overige overwegingen

Bij patiënten met milde tot matig actieve IBD zijn de CRP en BSE vaak niet of slechts licht verhoogd. Bovendien sluiten normale laboratorium uitslagen (zoals Hb, BSE en CRP) IBD niet uit. Bij patiënten die op basis van anamnese en onderzoek verdacht worden van een inflammatoire darmziekte is doorverwijzing naar een specialist voor aanvullend onderzoek aangewezen.

Aanbevelingen

In de eerste lijn is een aantal aanvullende onderzoeken mogelijk; Laboratoriumonderzoek helpt bij de differentiatie tussen PDS en IBD. Bij een sterke verdenking op IBD en aanwezigheid van tenminste 1 alarmsymptoom dient altijd nader onderzoek (minimaal colonoscopie) te volgen.

Bij patiënten die voldoen aan de criteria voor PDS zonder aanwijzingen voor andere pathologie is aanvullend onderzoek niet zinvol.

2.3. Verwijsbeleid van 1e lijn naar 2e lijn

Indien er sprake is van chronische diarree met bloedverlies is het noodzakelijk een endoscopie aan te vragen om onder meer een maligniteit of IBD aan te tonen of uit te sluiten (de Wit, 2002). Ook zeldzame oorzaken van diarree zoals een lymfocytaire of collagene colitis kunnen worden aangetoond met histologisch onderzoek van biopten die bij endoscopie zijn genomen (de Wit, 2002). Bij jongere personen zonder afwijkingen of alarmsymptomen en bij oudere patiënten met al vele jaren bestaande klachten zonder alarmsymptomen is aanvullend onderzoek meestal niet zinvol. Patiënten ouder dan 50 jaar die voor het eerst klachten krijgen of patiënten met alarmsymptomen en bevindingen bij lichamelijk onderzoek (gewichtsverlies, bloedverlies met de defecatie, een weerstand in de buik, een weerstand bij rectaal toucher, langer dan twee weken bestaande diarree in combinatie met ernstig ziek zijn of een positieve familieanamnese) worden doorverwezen voor aanvullend onderzoek (van der Horst, 2001; CVZ, 2005). Bij een palpabele weerstand in de buik zou echografisch onderzoek aangevraagd kunnen worden, bijvoorbeeld wanneer er aan een infiltraat wordt gedacht. In de meeste gevallen is er dan ook een indicatie voor verwijzing (van der Horst, 2003; CVZ, 2005).

Conclusie

Niveau 4	Jongere leeftijd en alarmsymptomen vormen een duidelijke indicatie voor verwijzing voor verder specialistisch onderzoek naar IBD. *D Mening van de werkgroep*

Overige overwegingen

In het proces van diagnostiek en begeleiding van de patiënt met darmklachten kunnen naast de eerder genoemde anamnestische en fysisch diagnostische bevindingen ook andere zaken een rol spelen bij de beslissing tot verwijzing naar de specialist. Hardnekkige klachten bij een niet gerust te stellen patiënt behoren hiertoe.

Aanbevelingen

Als er een duidelijke verdenking is op IBD dan is doorverwijzing aangewezen. Dit is bijvoorbeeld het geval bij langer dan twee weken bestaande diarree, in combinatie met ernstig ziek zijn of rectaal bloedverlies.

Bij patiënten met aanhoudend ernstige klachten of ongerustheid ondanks therapie overweegt de huisarts herhaling van labatoriumonderzoek, beeldvormend onderzoek en verwijzing.

2.4. Diagnostiek in de 2e lijn

De diagnose IBD wordt gesteld door middel van een combinatie van klinische bevindingen en uitkomsten van biochemisch, radiologisch, endoscopisch en histologisch onderzoek.

Deze onderzoeken zijn niet alleen noodzakelijk om de diagnose te stellen, maar ook om de uitgebreidheid van het ziekteproces vast te stellen.
In deze paragraaf wordt achtereenvolgens de waarde beschreven van endoscopisch, radiologisch, histologisch en serologisch onderzoek bij patiënten met aanwijzingen voor IBD.
De diagnostische waarde van een aantal alternatieve onderzoeksmethoden is onderzocht: echografie al dan niet met gebruik van Doppler, Magnetische Resonantie Imaging (MRI), nucleair-geneeskundige onderzoeken (scintigrafie, Single Photon Emission Computer Tomografie (SPECT), Positron Emission Tomografie (PET) en Computer Tomografie (CT). Een algemene beperking in studies naar verschillende onderzoeksmodaliteiten is dat de kwaliteit van de diagnostische testen afhankelijkheid is van de ervaring van de onderzoekers en de (sensitiviteit van) gebruikte techniek (is het bijvoorbeeld de laatste update/generatie). Bovendien worden veel van deze studies uitgevoerd in centra met grote expertise in deze technieken. Daardoor zijn de resultaten niet altijd generaliseerbaar naar de algemene praktijk. Bij het beoordelen van de literatuur is van belang dat de onderzoeksmodaliteiten voor verschillende doelen ingezet kunnen worden. Aanvankelijk moeten de resultaten van onderzoeksmodaliteiten bijdragen aan het stellen van een classificerende diagnose. Vervolgens kunnen de verschillende methoden gebruikt worden om ziekteactiviteit vast te stellen en te lokaliseren.

2.4.1. Sigmoïdoscopie / coloscopie

Bij de ZvC kan ieder segment van het maagdarm kanaal aangedaan zijn. Wanneer de ziekte zich in het colon of terminale ileum lijkt te bevinden is een ileocoloscopie het meest aangewezen onderzoek om de diagnose te stellen (Leighton 2006). Naast beoordeling van de ernst en uitbreiding van ontsteking van het darmslijmvlies is het mogelijk om slijmvlies-biopten af te nemen voor histologisch onderzoek. De meest gebruikte endoscopische diagnostische criteria voor ZvC zijn de aanwezigheid van anale laesies zoals anale tags, discontinue mucosale ontsteking (skip lesions), afteuze ulcera omgeven door normaal uitziende mucosa of diepe langgerekte en dwarse ulcera (met daardoor cobblestones) en de aanwezigheid van ulcera of andere tekenen van ontsteking in dunne darm segmenten (met als voorkeurslocalisatie het terminale ileum). Bovendien worden soms al bij de initiële diagnose stenosen of fistelopeningen waargenomen. Geen van deze bevindingen is op zichzelf pathognomonisch. In vergelijkende studies is endoscopisch onderzoek de gouden standaard in de diagnostiek van IBD. Endoscopie als primaire diagnostische test heeft ook een aantal bezwaren. Het is een belastend onderzoek en ook de darmvoorbereiding wordt als belastend ervaren. Een ander nadeel is dat het intuberen van het terminale ileum bij circa 15% van de onderzoeken niet lukt, zodat de beoordeling incompleet is (Cherian 2004). Ernstige complicaties van het onderzoek doen zich bij minder dan 0,4% van onderzoeken voor, waarbij het grootste risico perforaties betreft. In een grote retrospectieve analyse van 10.846 coloscopieën trad bij 0.2% een perforatie op (Anderson, 2000).
Bij CU is er sprake van een ontstekingsreactie die direct in het rectum begint en diffuus kan doorlopen naar proximaal. Bepaling van de bovengrens van de ontstekingsverschijnselen is van belang voor het kiezen van de juiste behandeling en de follow-up. In het algemeen wordt onderscheid gemaakt tussen een proctitis, linkszijdige colitis en pancolitis, die zich tot proximaal van de flexura lienalis uitbreidt. Hierop zijn variaties aanwezig, zoals ontsteking tot de flexura hepatica of linkszijdige colitis met geisoleerde coecitis (zie ook Montreal-classificatie). In het aangedane segment kunnen verschillende veranderingen aan het

slijmvlies worden waargenomen. Dit kan variëren van diffuse roodheid en opgeheven vaattekening tot uitgebreide ulceraties. Hoe ernstiger de colitis, hoe moeilijker het wordt om op het endoscopische beeld CU van een colitis bij ZvC te onderscheiden. Dit wordt ook lastiger nadat behandeling is gestart. Bij patiënten met ernstig actieve colitis tijdens het onderzoek is de kans op darmperforatie mogelijk verhoogd en bij deze patiënten zijn afwijkingen al direct bij introductie zichtbaar. Hoewel een verhoogd complicatierisico van een complete coloscopie niet is bewezen wordt in deze gevallen het onderzoek veelal beperkt tot een proctoscopie of sigmoïdoscopie. Een complete coloscopie kan indien nodig ter beoordeling van uitbreiding van de ziekte plaatsvinden in een rustigere ziektefase (Leighton 2006).

Conclusie

Niveau 2	Ileocoloscopie met biopten is de gouden standaard om de diagnose ZvC of CU te stellen. *B Leighton, 2006*

Aanbevelingen

Bij patiënten met de ZvC bij wie de diagnose met behulp van ileocoloscopie is vastgesteld, is aanvullend dunne darm onderzoek aangewezen om de uitbreiding van ziekte vast te stellen.

In verband met een mogelijk verhoogd risico op complicaties bij zeer ernstige actieve colitis kan voor het stellen van de initiële diagnose vaak volstaan worden met een sigmoïdoscopie en kan een coloscopie ter beoordeling van de uitbreiding in een later stadium plaats vinden.

Een ileocoloscopie is noodzakelijk in het diagnostische traject bij patiënten die verdacht worden van de ZvC of CU.

2.4.2. Pathologie

2.4.2.1. Rol van de patholoog

De patholoog is verantwoordelijk voor de optimale histopathologische beoordeling van weefsel. Dit kunnen endoscopisch verkregen biopten zijn van het gehele maag-darmkanaal, maar ook resectiepreparaten die bij operatie zijn verkregen. Ook externe en interne revisies ter correctie van interobserver variatie behoren tot de verantwoordelijkheid van de patholoog. De diagnose IBD en een specifieke diagnose CU of de ZvC wordt niet alleen op de histopathologische beoordeling gebaseerd, maar is het resultaat van de combinatie van klinisch bevindingen en resultaten van afbeeldend onderzoek (Silverberg, 2005; Travis, 2006; Caprilli, 2006; Yantis, 2006). Gedetailleerde verslaglegging draagt bij aan het stellen van een classificerende diagnose.

2.4.2.2. Aanleveren van weefsel

Om het weefsel goed te kunnen beoordelen is een aantal voorwaarden bij het aanleveren van materiaal noodzakelijk. Het is essentieel om over klinische gegevens te beschikken zoals duur van de klachten of afwijkingen, maar ook over de bevindingen bij afbeeldend

onderzoek en mogelijk ingestelde behandeling. De histopathologische bevindingen worden sterk beinvloed door de ingestelde behandeling, want de verdeling, de intensiteit, de activiteit en de samenstelling van het ontstekingsinfiltraat veranderen onder invloed van medicamenteuze therapie. De architectuurveranderingen van de crypten zijn veelal blijvend aanwezig en kunnen dan toch nog een diagnostische rol spelen.
Vervolgens is het voor adequate PA diagnostiek noodzakelijk om te beschikken over goed weefsel. In geval van endoscopische biopten betekent dit multipele biopten van endoscopisch normale mucosa (tenminste 2) en van afwijkende gebieden (tenminste 2). Indien mogelijk uit de rand van ulcera of aften en niet van ulcus bodem. Bij voorkeur moeten de biopten groot genoeg zijn om mucosa, muscularis mucosae en zo mogelijk submucosa te bevatten. De biopten zijn afkomstig van voor de diagnose relevante localisaties (bv rectum en terminale ileum). Direct na afname worden de biopten per localisatie in aparte, met formaline gevulde, containers aangeleverd, waarbij het essentieel is om aan te geven waar de biopten afgenomen zijn en of het endoscopisch normale of zieke mucosa betreft.
In geval van resectiemateriaal is het van belang te beschikken over goed gefixeerde operatie-preparaten, die niet te lang ongeopend op de OK of op de PA zijn blijven staan, met daarbij relevante chirurgisch-technische informatie. Van belang is, wat er is gereseceerd, wat is de proximale en distale zijde van het resectie preparaat is en wat er bij open buik gezien is (peritonitis, perforatie, fistels, opkruipend vet).

2.4.2.3. Bewerking van het weefsel

Het weefsel moet optimaal bewerkt worden om adequate PA diagnostiek te bedrijven. Dit kan op de volgende wijze plaatsvinden:

- In geval van endoscopisch verkregen biopten: deze zo mogelijk georienteerd (op de zijkant) insluiten, aansnijden tot de muscularis mucosae er in zit, daarna 3-5 linten van 10-20 coupes (3-5mu dik) op serie snijden, bovenste deel van de linten opplakken (er kunnen 3 linten op een objectglaasje) en HE kleuren, onderste deel van de linten bewaren tbv extra/immunologische kleuringen etc. Deze seriecoupes kunnen de kans op het vinden van granulomen en focale cryptitis significant verhogen. Vooralsnog zijn er geen literatuurgegevens over verbetering van de histopathologische diagnostiek met behulp van immunohistochemische kleuringen.
- In geval van resectiemateriaal: in de macroscopie beschrijven welk stuk werd gereseceerd, hoe lang het is, eventueel de diameter, wat het aspect is van de mucosa, wat de zichtbare afwijkingen zijn (aften, ulcera, pseudopoliepen, slijmvliesresten, cobble stones etc.), waar deze zijn gelocaliseerd en hoe uitgebreid de afwijkingen zijn. Serosa idem (fistels, perforatie, creeping fat, peritonitis). Uitsnijprotocol: de resectievlakken altijd documenteren en aangeven in welke cassette. Standaard om de 5 a 10 cm een transmurale weefselcoupe uitsnijden zo mogelijk met serosa, altijd overgang gezonde-zieke mucosa, randen van ulcera, aften, putjes, bloedinkjes, (pseudo)poliepen, fistels, etc en documenteren waar deze weefselcoupes vandaan komen.
- In geval van externe of interne revisies met betrekking tot de primaire diagnose wordt via het landelijke PALGA systeem alle MDL-PA van een patiënt ter revisie opgevraagd, inclusief de eerste biopten waarop de diagnose is gesteld. Dit is van belang om een compleet overzicht te krijgen van een IBD-patiënt. Beoordeling door een in MDL ziekten ervaren patholoog heeft meerwaarde.

2.4.2.4. Beoordeling door de patholoog

Macroscopie:

- Waar zijn de afwijkingen gelocaliseerd (proximaal, distaal, segmentaal, continu en in welk deel van de darm).
- Wat is het type afwijkingen (Ulcera, slijmvliesbruggen, pseudopoliepen, ontstekings-poliepen, bloeding, fistels, perforatie, dilatatie).

Microscopie :

- Wat is het patroon van de ontsteking (oppervlakkig of diep, op de toppen van de villi of basaal, diffuus (continu), wisselend dicht, focaal (discontinu) of segmentaal).
- Wat zijn de microscopische laesies (aften, skip-lesions, toppen lymffollikels, cryptepitheeldestructie, cryptitis, histiocytaire cryptitis, granulomen, reuscellen, cryptabcessen, fissuren en fistels).
- Welke architectuurveranderingen zijn er in de mucosa (aantal, vorm en rangschikking crypten/villi : normaal, te weinig (atrofie), te veel (hyperplasie), distorsie (abnormale vorm, te wijd, vertakkend, ondiep).
- Wat zijn de veranderingen in het epitheel (normaal, hyperplastisch, rijpt niet uit, destructie, regeneratie, atypie, atrofie).
- Wat is de samenstelling van het ontstekingsinfiltraat (lymfocyten, plasmacellen, neutrofiele granulocyten, eosinofielen, histiocyten, reuscellen, lymfoïde aggregaten, lymfoïde hyperplasie GALT).
- Wat is de localisatie van het ontstekingsinfiltraat (in het cryptepitheel, in luminale epitheel, in lamina propria, alleen in de basale delen of meer aan de luminale kant, overgrijpen ontsteking op muscularis mucosae of submucosa, transmuraal, in subserosa, serosa).

Conclusies

Niveau 4	Het histopathologische beoordelingsproces heeft meerwaarde als het wordt uitgevoerd door een in de MDL-ziekten ervaren patholoog, mits deze de beschikking heeft over voldoende klinische en endoscopische/chirurgisch-technische gegevens. *D Werkgroep*

Niveau 4	De term 'indeterminate colitis' wordt alleen gehanteerd indien ondanks beschikbaarheid van een colectomie preparaat differentiatie tussen de ZvC en CU niet mogelijk is. Is differentiatie niet mogelijk, maar heeft er (nog) geen resectie plaatsgevonden dan wordt gesproken van niet-classificeerde colitis (IBDU). *D Satsangi, 2006*

Aanbevelingen

Voor adequate PA diagnostiek is inzenden van weefsel van goede kwaliteit noodzakelijk. Indien mogelijk tenminste 2 biopten uit ontstoken en 2 uit niet ontstoken weefsel en bij ulcera uit de rand van een ulcus.

Bij patiënten verdacht voor IBD is bespreking van de overwegingen in een multidisciplinair overleg tussen pathologen en MDL-artsen/chirurgen van belang voor een weloverwogen consensus ten aanzien van de diagnose.

2.4.3. Radiologie

2.4.3.1. X-dunne darm passage/enteroclyse (X-DDP/Sellink)

Bij verdenking op de ZvC is onderzoek van de dunne darm geïndiceerd omdat in een groot percentage van de gevallen ook hier ziekteactiviteit aanwezig kan zijn (Podolsky, 2002). Hoewel bij CU een backwash ileïtis aanwezig kan zijn, is hierbij onderzoek van de dunne darm niet routinematig geïndiceerd, alhoewel het in de differentiaal diagnose met ZvC behulpzaam kan zijn. Voor het aantonen van afwijkingen in de dunne darm is jarenlang als referentiestandaard dubbelcontrastonderzoek met barium verricht (X-DDP), waarbij ofwel de bariumpap (gevolg door een wateroplossing) werd geïnfundeerd via een nasoduodenale sonde (enteroclyse volgens Sellink) ofwel de bariumpap moest worden gedronken (small bowel follow-through). Met de enteroclysis (Sellink) techniek is het beter mogelijk om mucosale afwijkingen op te sporen, maar door overvulling met contrast zou dit mogelijk eerder leiden tot missen van een stenose. Bij de ZvC kunnen met behulp van barium-contrastonderzoek al in een vroeg stadium mucosale afwijkingen gedetecteerd worden (verdikking van plooien, afteuze ulcera) terwijl latere complicaties zoals stenosen en fistels ook goed te visualiseren zijn. Nadelen van de bariumenteroclyse zijn de stralenbelasting, de onderzoekerafhankelijkheid en de slechte patiëntacceptatie (door de nasoduodenale intubatie, de tijdsduur en de darmvoorbereiding). Bovendien kan pathologie gemaskeerd worden door superpositie van darmlissen en niet-samendrukbare lissen diep in het kleine bekken.

2.4.3.2. MRI voor het diagnosticeren van IBD

Over de bruikbaarheid van MRI in de diagnostiek van IBD is sinds de introductie van deze techniek geleidelijk meer bekend geworden. Er zijn drie studies geïdentificeerd waarin de waarde van MRI bij het stellen van een classificerende diagnose werd onderzocht bij in totaal 103 (volwassen) patiënten die verdacht werden van IBD; deze studies waren niet uniform in de uitvoering van het MRI-onderzoek. Ten aanzien van het diagnosticeren van de ZvC van de dunne darm is één onderzoek (met oraal intraluminaal contrast) verricht bij 50 patiënten, verdacht van een inflammatoire aandoening van de dunne darm. Hierbij werden voor MRI een sensitiviteit en specificiteit van 100% gevonden waarbij de criteria voor aanwezigheid van de ZvC een verdikte darmwand op MRI (range 0.5-1.1cm) en pathologische aankleuring van de verdikte darmwand na het geven van intraveneus contrastmiddel waren (Rieber, 2000). Bij de twee andere studies werd de gehele darm beoordeeld en werd getracht te differentiëren tussen de ZvC en CU. Shoenut et al. onderzochten 20 patiënten zonder gebruik te maken van intraluminaal contrast (Shoenut, 1994). Voor de ZvC bleek een sensitiviteit van 91.7% en een specificiteit van 87.5%. Bij CU bleek een sensitiviteit van

100% en een specificiteit van 92.9%. Hansmann et al. (Hansmann, 1997) onderzocht bij 33 patiënten het colon met rectaal contrast (oraal contrast werd niet gegeven) waarbij voor de ZvC zowel de sensitiviteit als de specificiteit 100% was. Bij CU bleek de sensitiviteit slechts 40%, en de specificiteit 100%. Ook in deze studies waren een verdikte wand en pathologische aankleuring na contrast de belangrijkste MR parameters. Differentiatie tussen de ZvC en CU werd gedaan op basis van verschillen in aankleuringspatroon na intraveneus contrast, lokalisatie van de afwijkingen en wanddikte.
De MRI is van waarde gebleken voor de detectie van abdominale fistels en abcessen. Hansmann et al. (Hansmann, 1997) detecteerden met MR-colografie 8 fistels, zonder fout-positieve of fout-negatieve bevindingen. Ook in de studie van Rieber et al. (Rieber, 2000) werd de waarde van MRI voor de detectie van fistels geëvalueerd; hierover vallen echter geen gefundeerde uitspraken te doen op basis van de verstrekte gegevens in het artikel. Er werden met MR-enteroclyse 5 chirurgisch geconfirmeerde abcessen gediagnosticeerd, terwijl er met conventionele enteroclyse geen aanwijzingen werden gevonden voor abcesvorming.

MRI ter bepaling van ziekteactiviteit
Er zijn zes studies geïdentificeerd waarin de diagnostische waarde van MRI voor het detecteren van ziekteactiviteit bij patiënten met reeds bekende IBD is geëvalueerd. Vijf van de zes studies hebben MRI per darmsegment vergeleken met een referentiestandaard (i.e. ileocoloscopie en/of histologie en/of X-DDP en/of chirurgie) (Ajaj, 2005; Koh, 2001; Low, 2000; Schreyer, 2005; Schreyer, 2005). Hierbij zijn in totaal 915 darmsegmenten beoordeeld met MRI en vergeleken met de referentiestandaard waarbij de gemiddelde sensitiviteit van MRI 70.4% was en de specificiteit 93.8% voor de detectie van actieve IBD per darmsegment was. Terwijl in vier van de bovengenoemde studies het onderzochte deel van de darm is gevuld met intraluminaal contrastmiddel (Ajaj, 2005; Low, 2000; Schreyer, 2005; Schreyer, 2005), is in de vijfde studie (Koh, 2001) alleen oraal contrastmiddel (water) gegeven, terwijl wel de gehele darm beoordeeld werd. In deze laatste studie werden de meeste fout-negatieve segmenten gevonden in het –niet gedistendeerde- colon. Als de colonsegmenten uit deze studie niet worden meegeteld bij het berekenen van de gemiddelde sensitiviteit en specificiteit stijgt de sensitiviteit licht naar 72.9%, bij een ongeveer gelijkblijvende specificiteit (van 93.6%).
Bovengenoemde waarden zijn voor de detectie van IBD-activiteit; uitgesplitst naar subtype ziekte is de gemiddelde sensitiviteit van MRI voor detectie van de ZvC 65.5% en de specificiteit 93.7% (Koh, 2001; Low, 2000; Schreyer, 2005; Schreyer, 2005) terwijl voor CU een sensitiviteit van 58.8% en een specificiteit van 91.2% wordt gemeld (Schreyer, 2005).
In drie studies is het colon gevuld met intraluminaal contrastmiddel (Ajaj, 2005; Schreyer, 2005; Schreyer, 2005) en zijn de resultaten van MR-colografie op segmentbasis vergeleken met (ileo-) coloscopie. Vergeleken met deze referentiestandaard is de sensitiviteit van MRI 65.0%, de specificiteit 97.6%. De negatief voorspellende waarde van MRI is niet zo hoog (74.6%), de positief voorspellende waarde wel (96.2%). In deze drie studies is ook getracht de mate van activiteit te gradiëren; in alle drie bleek de sensitiviteit van MRI voor milde activiteit lager dan voor matige of ernstige activiteit.
In de studie van Miao et al. (2002) zijn de sensitiviteit en specificiteit van MRI voor detectie van de ZvC-activiteit per patiënt (n=30) uitgerekend. In deze studie is zowel echografie als MRI verricht met voor beide technieken een sensitiviteit van 87%, met een hogere

specificiteit van echografie van 100% versus 71% voor MRI. Voor de echografie werd geen intraluminaal contrast gegeven, voor de MRI werd patiënten gevraagd 600 ml water te drinken een half uur voor de MRI.
MR-criteria die in alle studies gehanteerd zijn voor de aanwezigheid van ziekteactiviteit, zijn een verdikte darmwand en pathologische aankleuring van de verdikte darm na het geven van intraveneus contrastmiddel.
Frequent voorkomende complicaties bij een bekende ZvC zijn abcessen, fistels en dunne darmobstructie; in twee studies is onderzocht wat de waarde van MRI voor de detectie van deze complicaties is. In de studie van Low et al. (Low, 2000) werden met de referentiestandaard 7 enterale fistels gediagnosticeerd waarvan met behulp van MRI er respectievelijk 4 en 3 werden geïdentificeerd door de twee beoordelaars. Met CT werden 1 en 2 van de 7 fistels geïdentificeerd door de twee radiologen. Abcessen (n=3) werden in alle gevallen geïdentificeerd met MRI en in 2/3 respectievelijk 3/3 gevallen met CT. (Umschaden, 2000) onderzocht bij 30 patiënten bij wie dunne darmpathologie (IBD of darmobstructie) vermoed werd de waarde van MRI-enteroclyse voor het diagnosticeren van obstructie; alle 8 low-grade and 2 high-grade obstructies die operatief of radiologisch (mbv X-DDP) werden gediagnosticeerd, werden correct geïdentificeerd met MRI.
De geraadpleegde studies variëren qua uitvoering en patiëntenpopulatie; in een deel van de studies is zowel oraal als rectaal contrastmiddel gegeven, in een deel van de studies hetzij oraal hetzij rectaal contrast. Hoewel vergelijkingen tussen MRI en de referentiestandaard mogelijk waren per darmsegment, geven de besproken resultaten niet een eenduidig beeld van de mogelijkheden en beperkingen van MRI bij het detecteren van ziekteactiviteit bij IBD.

Conclusies

Niveau 2	Voor het diagnosticeren van IBD zijn de belangrijkste MRI-criteria die gebruikt worden darmwandverdikking en pathologische aankleuring van de darmwand na het geven van intraveneus contrastmiddel. *B Shoenut, 1994; Hansmann, 1997; Rieber, 2000*

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat de diagnostische waarde van MRI toeneemt als de darm gedistendeerd is met behulp van contrastmiddel. *B Koh, 2001*

Niveau 2	Het lijkt mogelijk om op basis van goed gedefinieerde MRI-criteria te differentiëren tussen de ZvC en CU. *B Shoenut, 1994; Rieber, 2000*

Niveau 2	Het is mogelijk om met een hoge mate van nauwkeurigheid aan- of afwezigheid van complicaties van een luminale ZvC: fistels, abcessen) te bevestigen met behulp van MRI. *B Hansmann, 1997; Rieber, 2000; Low, 2000; Umschaden, 2000*

Niveau 1	Voor het vaststellen van actieve IBD zijn belangrijke MRI-criteria darmwand-verdikking en pathologische aankleuring van de darmwand na het geven van intraveneus contrastmiddel. *A2 Schreyer, 2005* *B Low, 2000; Koh, 2001; Miao, 2002; Ajaj, 2005; Schreyer, 2005*

Niveau 1	MRI lijkt minder geschikt voor het detecteren van milde activiteit bij IBD. *A2 Schreyer, 2005* *B Schreyer, 2005; Ajaj, 2005*

Overwegingen

Een aantal kanttekeningen dient geplaatst te worden bij de artikelen met betrekking tot de kwaliteit van het onderzoek: in het artikel van Ajaj (2005) werden alleen van darmsegmenten die er endoscopisch ontstoken uitzagen, biopten genomen. Aangezien histopathologische resultaten als referentiestandaard gebruikt werden, is een bias geïntroduceerd door deze onderzoeksopzet. Op basis van deze onderzoeksuitslagen is derhalve niet betrouwbaar te melden wat de diagnostische waarde van MRI zou zijn voor niet-aangedane darm-segmenten. In de artikelen van Koh (2001) en Miao (2002) is de mediane tijdsduur tussen de MRI en de referentie-onderzoeken respectievelijk 21 (range niet vermeld) en 29 dagen (range 0-102 dagen); in deze voor sommige patiënten lange periode zou de mate van ziekteactiviteit gewijzigd kunnen zijn, hetgeen de betrouwbaarheid van de onderzoeksconclusies vermindert. In de studie van Low (2000) wordt zelfs helemaal geen melding gemaakt van de verstreken tijd tussen de MRI en de referentie-onderzoeken.

2.4.3.3. MRI en Endo-Echografie (EUS) bij de beeldvorming van perianale fistels

Er zijn drie studies verricht bij ZvC-patiënten klinisch verdacht van de aanwezigheid van perianale fisteling waarin MRI en EUS zijn vergeleken met een referentiestandaard. In twee van de drie studies is de sensitiviteit voor detectie van fistels berekend met als referentie-standaard de chirurgische uitkomst, een berekening van de specificiteit is op die basis niet mogelijk. In de studie van Maier et al. (2001) (n=27 fistels) was de sensitiviteit van MRI hoger dan die van EUS (88.9% versus 70.4%) voor de detectie van fistels; in de studie van Orsoni et al. (1999) (n= 27 fistels) bleek EUS sensitiever dan MRI (88.9% versus 48.1%) voor de detectie van fistels. Wat betreft detectie van abcessen werden door Orsoni et al. met echografie 11 terecht positieve en drie fout-positieve abcessen gediagnosticeerd, zonder fout-negatieve bevindingen. Met MRI werden 6 terecht-positieve en drie fout-positieve abcessen gediagnosticeerd, terwijl vijf abcessen niet werden gezien.

De derde studie (Schwartz, 2001) voldoet eigenlijk niet aan de inclusiecriteria gezien het feit dat de referentie-standaard een consensus-diagnose is, gebaseerd op de drie technieken die onderzocht zijn in de studie. Hoewel dit methodologisch gezien niet optimaal is, weerspiegelt deze methode wel de klinische praktijk en zijn de initiële testuitslagen gebruikt voor de statistische berekeningen. Om die redenen is deze grote studie toch geïncludeerd. In deze studie is de diagnostische waarde van zowel MRI, EUS als onderzoek onder narcose vergeleken met een consensus-diagnose op patiëntbasis, waarbij de accuratesse van EUS en MRI vergelijkbaar was met de accuratesse van onderzoek onder narcose; 91% (EUS),

87% (MRI) en 91% (onderzoek onder narcose). In deze studie werd de MRI verricht met een oppervlaktespoel, terwijl de EUS werd verricht met een echo-endoscoop met een 7.5MHz "biplane probe".
In geen van de drie geselecteerde studies is waterstofperoxide gebruikt bij de EUS. In twee (niet geïncludeerde) studies is de diagnostische waarde hiervan voor de detectie van fistels met echografie onderzocht. In de studie van West et al. (2003) waren de resultaten van waterstofperoxide-endoechografie vergelijkbaar met die van endoanale MRI. In deze studie zijn de resultaten van EUS zonder en met gebruik van waterstofperoxide niet direct met elkaar vergeleken. Dit hebben Buchanan et al. (2005) wel gedaan; in hun studie, waarin EUS zonder en met waterstofperoxide werden vergeleken, bleek dat er geen significante verschillen waren tussen de twee technieken voor detectie van de inwendige opening, de primaire fistelgang of uitlopers van de fistelgang.
De waarde van MRI bij perianale fisteling is bevestigd in twee grote studies, die echter geen respectievelijk een beperkt aantal patiënten met perianale fistels bij de ZvC hadden geïncludeerd. MRI bleek significant beter dan onderzoek onder narcose in staat tot een correcte diagnose en was hier ook significant beter in dan EUS (Buchanan, 2004). In de andere studie bij recidiverende perianale fistels bleek dat indien de uitslag van pre-operatieve MRI-scans werd gebruikt om de chirurgische therapie te sturen, dit het postoperatieve recidiefpercentage met 75% verminderde (Buchanan, 2002).

Conclusies

Niveau 1	MRI of EUS zijn even geschikt voor de detectie van perianale fistels en abcessen. *A2 Maier, 2001* *B Schwartz, 2001*

Niveau 3	MRI of EUS kunnen onderzoek onder narcose vervangen voor de diagnostiek van perianale uitbreiding van de ZvC. *B Schwartz, 2001*

Niveau 3	Preoperatieve MRI voor fistelchirurgie leidt tot een significant lager recidiefpercentage na chirurgie dan voorafgaand onderzoek onder narcose. *B Buchanan, 2002*

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs dat gebruik van waterstofperoxide de diagnostische waarde van endo-echografie in vergelijk met MRI vergroot. *B Buchanan, 2005*

Overwegingen

Van oudsher wordt onderzoek onder narcose beschouwd als de gouden standaard bij (verdenking op) perianale fistels bij de ZvC. De laatste jaren wordt erkend dat dit onderzoek

zijn beperkingen heeft, vooral omdat diepe en boven de m. Levator ani gelegen fistels gemist kunnen worden. Zowel endoanale echografie (EUS) als MRI hebben hun waarde bewezen bij het diagnosticeren van perianale fistels (Lunniss, 1994; Beets-Tan, 2001; Hussain, 1996). In een studie van Orsoni werd de MRI (Orsoni, 1999) verricht met een inmiddels verlaten techniek en verouderde sequentiekeuze, terwijl in de studie van Maier (Maier, 2001) werd gescand met een oppervlaktespoel en een geadapteerd scanprotocol. Daarentegen werd in de studie van Orsoni wel intraveneus contrastmiddel gebruikt –volgens de huidige maatstaven een mogelijke pré voor goede fisteldiagnostiek- en in de studie van Maier niet. Ook echografisch verschilden de twee onderzoeken; in de studie van Orsoni is een lineaire 7 MHz-transducer gebruikt, in de studie van Maier een roterende 10 MHz- transducer.
Voor beide technieken geldt dat de diagnostische waarde sterk bepaald wordt door expertise van de onderzoeker zodat dit samen met de lokale beschikbaarheid de keuze bepaalt. Ten opzichte van MRI is het bereik van EUS beperkter, zodat boven de m. levator gelegen afwijkingen en complexe fistels alsnog gemist kunnen worden. Een voordeel van MRI boven EUS is het feit dat in plaats van een transducer in het rectum een oppervlaktespoel gebruikt kan worden. Dit wordt door patiënten als minder belastend ervaren. Daarentegen zal een onderzoek met MRI gemiddeld langer duren dan een EUS en zijn de kosten van MRI hoger dan die van EUS.

Aanbevelingen

Voor de beeldvorming van perianale fistels is de afweging tussen MRI en EUS afhankelijk van de lokale expertise en beschikbaarheid. Voordeel van een MRI (met een oppervlaktespoel) boven een EUS kan zijn dat geen intra-anale apparatuur noodzakelijk is.

In de dagelijkse praktijk is het aan te bevelen rekening te houden met de beperkte reproduceerbaarheid van EUS voor perianale fistels bij de ZvC.

2.4.3.4. Echografie voor het diagnosticeren van IBD

Er is 1 meta-analyse verricht die de accuratesse van echografie bij het diagnosticeren van de ZvC evalueert; in deze meta-analyse is alleen de accuratesse van wandverdikking vastgesteld door echografie onderzocht en zijn maar zeven studies geïncludeerd die duidelijke cutoff-waarden geven voor wandverdikking. Voor een cutoff-waarde van 3mm werden sensitiviteit en specificiteit van 88% en 93% behaald; bij een cutoff-waarde van 4mm was dit respectievelijk 75% en 97% (Fraquelli, 2005).
De diagnostische waarde van echografie bij het vaststellen van de ZvC van de dunne darm is uitgebreid geëvalueerd (Rispo, 2004; Sheridan, 1993; Solvig, 1995; Tarjan, 2000; Pallotta, 2005; Cittadini, 2001; Folvik, 1999); in één studie is het colon geëvalueerd, waarbij getracht werd te differentiëren tussen de ZvC en CU (Limberg, 1994). Bij 399 patiënten is abdominale echografie verricht voor het vaststellen van de ZvC van de dunne darm zonder toediening van intraluminaal contrast (Rispo, 2004; Sheridan, 1993; Solvig, 1995; Tarjan, 2000; Pallotta, 2005); de gemiddelde sensitiviteit was 85.9% met een specificiteit van 96%. Bij 199 patiënten (Pallotta, 2005; Cittadini, 2001; Folvik, 1999) is abdominale echografie van de dunne darm verricht met intraluminaal contrast: de sensitiviteit was 88.4%, de specificiteit 100%. In de studie waarbij een directe vergelijking tussen de diagnostische waarde van echografie zonder en met intraluminaal contrast mogelijk was (Pallotta, 2005), bleek de

sensitiviteit hoger te zijn met intraluminaal contrast (100% versus 68.8%) bij een gelijkblijvende specificiteit van 100%.
Limberg et al. (Limberg, 1994) onderzochten de waarde van hydrocolonische echografie bij het diagnosticeren en differentiëren van de ZvC en CU in een groep van 440 patiënten, van wie er 41 de ZvC bleken te hebben en 36 CU. De sensitiviteit was 95.1% (ZvC) en 91.7% (CU), de specificiteit 100% (ZvC) en 99.3% (CU). De echografische criteria voor het vaststellen van ZvC van de dunne darm waren een wanddikte >3mm, vermindering of afwezigheid van wandstratificatie, afwezigheid van peristaltiek, aanwezigheid van stenose of gedilateerde darmlissen. De meeste gerapporteerde fout-negatieve resultaten waren ten gevolge van milde (oppervlakkige) afwijkingen, terwijl bij een aantal fout-negatieve patiënten een ziektelokalisatie diep in het bekken of in de dunne darm proximaal van het ileum werd gezien met de referentiestandaard. Het criterium voor het vaststellen van IBD van het colon was een langwerpig, hypoechoïsch darmsegment met een uniforme wanddikte van > 4 mm (Limberg, 1994).
Er zijn geen onderzoeken verricht die de diagnostische waarde van Dopplerechografie hebben getracht vast te stellen bij het diagnosticeren van IBD.
In twee van de acht hier besproken studies zijn verschillende beeldvormende technieken met elkaar vergeleken. In de studie van Rispo et al. (Rispo, 2004) zijn scintigrafie, echografie en barium-enteroclyse vergeleken met als referentiestandaard ileocolonoscopie. Echografie bleek een weinig sensitiever en specifieker in het diagnosticeren van de ZvC van de dunne darm dan scintigrafie (sensitiviteit respectievelijk 90% en 92%, specificiteit 93.3% versus 96.7%). Bariumenteroclyse scoorde het best met een sensitiviteit van 98% en een specificiteit van 96.7%.
In de studie van Tarján et al. (Tarjan, 2000) zijn CT, echografie en scintigrafie met elkaar vergeleken met als referentiestandaard enteroclyse. Over de relatieve sensitiviteit en specificiteit van scintigrafie en CT voor het diagnosticeren van de ZvC van de dunne darm kunnen op basis van de gegevens uit het artikel geen gefundeerde uitspraken gedaan worden. Met betrekking tot detectie van ZvC-gerelateerde complicaties zijn er zowel met CT (n=8) als met echografie (n=11) meer fistels gedetecteerd dan met barium-enteroclyse (n=7), terwijl er met behulp van scintigrafie 7 fistels werden gezien. Er is geen melding gemaakt van fout-positieve of fout-negatieve bevindingen zodat geen betrouwbare conclusie kan worden getrokken over de waarde van CT, scintigrafie of echografie met betrekking tot detectie van extraintestinale complicaties.

2.4.3.5. Echografie ter bepaling van ziekteactiviteit.
Vier studies waarin de diagnostische waarde van echografie voor de detectie van activiteit bij de ZvC is onderzocht, voldeden aan de inclusiecriteria. In geen van deze studies is getracht de ziekteactiviteit te graderen. De vier studies verschillen in hun opzet; in één studie werden alleen het neoterminale ileum en de anastomose onderzocht op postoperatief heropvlammen van klachten, in de andere studie werd het gehele colon geëvalueerd. In de derde studie werd alleen de dunne darm beoordeeld, zonder te vermelden op welke wijze dit gebeurde. In de vierde studie zijn MRI en echografie (met Doppler-echografie van de arteria mesentica superior) vergeleken met de gouden standaard, zonder te vermelden welke darmsegmenten werden geëvalueerd. In geen van de studies is voor de echografie intraluminaal contrast-middel gebruikt.

Drie van deze studies hebben statistiek op patiëntbasis verricht (Miao, 2002; Andreoli, 1998; Sheridan, 1993); het criterium voor aanwezigheid van ziekteactiviteit was in twee studies een wandverdikking >5mm (Andreoli, 1998; Sheridan, 1993), in de derde studie werd actieve ziekte vastgesteld bij een hypoechoische wandverdikking van > 3mm (Miao, 2002). Op patiëntbasis (n= 102) is de gemiddelde sensitiviteit van echografie voor de detectie van ziekteactiviteit bij de ZvC 83.3% met een specificiteit van 76.7%. In de studie van Miao et al. (Miao, 2002) is zowel echografie als MRI verricht bij 30 patiënten met voor beide technieken een sensitiviteit van 87%, met een hogere specificiteit van echografie van 100% versus 71% voor MRI.
In de studie van Pradel et al. zijn de vergelijkingen tussen echografie en de referentie-standaard op segmentbasis gedaan (n=169) (Prade,l 1997); de cutoff-waarde voor een verdikte darmwand was hier >3mm tijdens compressie van de darmwand. In deze studie - waarin geen onderscheid is gemaakt tussen de verschillende vormen van inflammatoire activiteit- was de sensitiviteit van echografie 70%, de specificiteit 92.7%. Bij een onder-verdeling in activiteitsstadia bleek de sensitiviteit voor een milde ZvC duidelijk lager (51%) dan voor uitgesproken activiteit (87%).
Een valide conclusie trekken over de waarde van echografie bij detectie van actieve ZvC op basis van deze uiteenlopende studies is moeilijk.
De detectie van complicaties bij bekende IBD met behulp van echografie is onderzocht in vijf studies (Gasche, 1999; Kohn, 1999; Maconi, 2003; Maconi, 1996; Parente, 2004). In 3 studies is de sensitiviteit van echografie voor de detectie van stricturen op patiëntbasis geëvalueerd (Gasche, 1999; Kohn, 1999; Parente, 2004); de gemiddelde sensitiviteit was 84.4%, de specificiteit 94.1% (n=179). In de grootste van deze studies -van Parente et al.- is bij 102 patiënten echografie verricht zowel zonder als met intraluminaal contrastmiddel; met gebruik van contrastmiddel stegen sensitiviteit en specificiteit naar respectievelijk 94.1% en 97.3% (versus 74.1% en 93.3% bij “conventionele” echografie) (Parente, 2004). In een vierde studie (Maconi, 1996) waren sensitiviteit en specificiteit alleen te calculeren op segmentbasis: in 196 darmsegmenten (ileum en colon bij 98 patiënten) was de sensitiviteit voor detectie van stricturen 74.4%, de specificiteit 97.4%.
De gemiddelde sensitiviteit van echografie voor detectie van enterale fistels was 74.7%, de specificiteit 95.2% (n=259) (Gasche, 1999; Maconi, 2003; Maconi, 1996).
Bij de 128 patiënten die Maconi et al. onderzocht hebben, is zowel barium-enteroclyse verricht als echografie; uitslagen van deze onderzoeken zijn vergeleken met de chirurgische gouden standaard. De sensitiviteit van echografie was bij deze 128 patiënten hoger dan de sensitiviteit van enteroclyse; namelijk 71.4% versus 69.6% (Maconi, 2003). Specificiteit was voor beide onderzoeken 95.8%. In bovengenoemde studie is bij een subgroep van 61 van de 128 patiënten ook nog een abdominale CT verricht; bij deze patiënten was de sensitiviteit van barium-enteroclyse 73.7%, van CT 68.4% en van echografie 86.8%. De specificiteit was voor de drie methodes gelijk, namelijk 91.3%.
Voor abcessen (Gasche, 1999; Maconi, 2003) was de sensitiviteit van echografie 93.5, de specificiteit 87.3%. Bij een directe vergelijking tussen CT en echografie in 61 patiënten had echografie een iets hogere sensitiviteit (90.9% versus 86.4%), maar een lagere specificiteit dan CT (84.6% versus 94.9%).

2.4.3.6. Echo-Doppler ter bepaling van ziekteactiviteit.

Er zijn twee studies geselecteerd die voldeden aan de inclusiecriteria; in de eerste studie is met een combinatie van conventionele en Doppler-echografie getracht te differentiëren tussen aangedane en niet-aangedane darmsegmenten bij de ZvC (aantal segmenten= 126) (Neye 2004). Hiertoe werd eerst het abdomen gescand om verdikte darmwanden (≥5mm) te detecteren. Verdikte segmenten werden vervolgens gescand met specifieke doppler apparatuur (Power Doppler) en het rijkst gevascularisseerde gebied werd geselecteerd. Met behulp van een echografische activiteitsindex gebaseerd op wanddikte en aantal bloedvaten per cm^2 werd vervolgens de ziekteactiviteit per darmsegment vastgesteld. Sensitiviteit en specificiteit van deze methode waren 77.9% en 93.1% voor de detectie van ontstekingsactiviteit door ZvC in vergelijking met endoscopie.

In de andere studie die voldeed aan de inclusiecriteria, is op patiëntbasis (n=31) de diagnostische waarde van Doppler-echografie van de flow van de arteria mesenterica superior bepaald; bij een cutoff-waarde van 500 ml/min was de sensitiviteit van Doppler voor detectie van een actieve ZvC 80% met een specificiteit van 87% (Van Oostayen, 1998). Met deze methode valt activiteit niet te lokaliseren, hetgeen als een (relatief) nadeel beschouwd kan worden.

Conclusies

Niveau 1	Indien een verdikte darmwand (>3mm) wordt beschouwd als diagnostisch voor ZvC, heeft echografie een sensitiviteit van 75% en een specificiteit van 97%; *A1 Fraquelli, 2005*

Niveau 2	De sensitiviteit van echografie voor milde ziekteactiviteit bij IBD is laag. Echografie lijkt derhalve niet geschikt voor het diagnosticeren van oppervlakkige (mucosale) afwijkingen bij IBD. *A2 Pallotta, 2005* *B Cittadini, 2001; Folvik, 1999; Rispo, 2005; Pradel, 1997*

Niveau 2	Het gebruik van intraluminaal contrastmiddel vergroot de diagnostische waarde van echografie voor het diagnosticeren van IBD. *A2 Pallotta 2005; Parente 2004*

Niveau 3	Op basis van goed gedefinieerde echografische criteria lijkt het mogelijk te differentiëren tussen de ZvC en CU met behulp van hydrocolonische echografie. *B Limberg, 1994*

Niveau 3	Echografie lijkt een geschikte modaliteit voor het diagnosticeren van de ZvC van de dunne darm, met een sensitiviteit en specificiteit die vergelijkbaar zijn met die van enteroclyse. *B Rispo, 2005*

Niveau 2	Intraindividueel kan het beloop van de activiteit van de ZvC met een redelijk goede sensitiviteit en specificiteit echografisch worden gevolgd. *A2 Andreoli, 1998* *B Sheridan, 1993; Miao, 2002*

Niveau 2	Pathologische darmwandverdikking is het belangrijkste criterium dat gebruikt wordt om activiteit in het kader van de ZvC echografisch vast te stellen. *A2 Andreoli, 1998* *B Sheridan, 1993; Pradel, 1997; Miao, 2002*

2.4.3.7. Scintigrafie voor diagnose van IBD

Twee studies zijn geincludeerd waarin de diagnostische waarde van leukocytenscintigrafie is geëvaluaeerd voor detectie van IBD in een populatie patiënten verdacht van IBD (n=101); de sensitiviteit was 89,1%, de samengevoegde specificiteit 91,9% (Rispo, 2004; Kerry, 2005). In de studie van Rispo werden de diagnostische waarde van twee beeldvormende technieken, namelijk echografie en scintigrafie, direct met elkaar vergeleken, waarbij sensitiviteit en specificiteit voor echo marginaal hoger waren dan voor scintigrafie (sensitiviteit respectievelijk 90% en 92%, specificiteit 93.3% en 96.7%) (Rispo, 2004).

In twee andere studies (n=107) werd gekeken naar de diagnostische waarde van leukocytenscintigrafie voor het detecteren van intestinale ontsteking, zonder differentiatie tussen de ZvC en CU of andere vormen van ontsteking van de tractus digestivus (Lee, 2001; El Maghraoui, 1999). Hier werd een sensitiviteit van 92,1% en een specificiteit van 93.2% gevonden voor het detecteren van inflammatie. In geen van de vier scintigrafische studies is een poging gedaan te differentiëren tussen de ZvC en CU.

2.4.3.8. Scintigrafie ter bepaling van ziekteactiviteit.

Er zijn zes studies geïncludeerd die de diagnostische waarde van scintigrafie in het detecteren van ziekteactiviteit evalueren (Heresbach, 1993; Molnar, 2001; Stahlberg, 1997; Kolkman, 1996; Middleton, 1995; Papos, 1996) bij IBD-patiënten. De scintigrafische onderzoeken verschillen onderling wat betreft het gebruik van een radioactieve marker; Veelal werd 99mTc-HMPAO gebruikt (Molnar, 2001; Stahlberg, 1997; Kolkman, 1996; Middleton, 1995). Daarentegen werden in de studie van Papós et al. 99mTc-HMPAO en anti-granulocyt antilichaam vergeleken (Papos, 1996). In de studie van Heresbach is Indium111 als marker gebruikt (Heresbach, 1993).

In drie studies is alleen het colon scintigrafisch beoordeeld (Heresbach, 1993; Stahlberg, 1997; Middleton, 1995); in de drie andere studies is de gehele darm zowel scintigrafisch als met de referentiestandaard beoordeeld (Molnar, 2001; Kolkman, 1996; Papos, 1996).

In totaal is in 579 darmsegmenten een vergelijking mogelijk geweest tussen scintigrafie en de referentiestandaard. De gemiddelde sensitiviteit van scintigrafie voor het detecteren van actieve IBD is 77.3% en de specificiteit 89.8%. Gesplitst voor colon en dunne darm zijn sensitiviteit en specificiteit van scintigrafie voor IBD van het colon (n=365 segmenten) 79.2% en 88.0% (Heresbach, 1993; Stahlberg, 1997; Kolkman, 1996; Middleton, 1995; Papos, 1996). Voor de dunne darm is maar voor 12 darmsegmenten sensitiviteit en specificiteit te berekenen; sensitiviteit was 88.9%, specificiteit 100% (Papos, 1996).
In 3 studies bleek de segmentale sensitiviteit van scintigrafie het laagst in het rectum (Molnar, 2001; Stahlberg, 1997; Kolkman, 1996); in de studie van Molnár (2001) was de sensitiviteit voor detectie van inflammatie in het rectosigmoïd 70%, de specificiteit 73%, terwijl ook in de studie van Ståhlberg (Stahlberg, 1997) verhoudingsgewijs de meeste fout-negatieve segmenten in het rectum gelokaliseerd waren (7 van de 16). In de studie van Kolkman (Kolkman, 1996) bleken 6 van de 14 ontstoken rectumsegmenten fout-negatief beoordeeld met scintigrafie. Ook bleek het anatomisch correct lokaliseren van ziekteactiviteit niet altijd goed mogelijk (Kolkman, 1996; Middleton, 1995). In de studie van Heresbach was de sensitiviteit voor een milde ziekteactiviteit van ZvC laag; er werden relatief veel fout-negatieve darmsegmenten gediagnosticeerd waarbij endoscopisch echter in geen van deze segmenten diepe ulceraties gezien werden (Heresbach, 1993).
Indien sensitiviteit en specificiteit apart berekend worden per subtype IBD is voor de detectie van een actieve ZvC de sensitiviteit 75.4% en de specificiteit 89.4% op segmentbasis (Heresbach, 1993; Molnar, 2001; Stahlberg, 1997). Voor detectie van een actieve CU werd een hogere sensitiviteit gevonden van 81.1%, echter met een lagere specificiteit van 86.4% (Stahlberg, 1997; Kolkman, 1996; Middleton, 1995).
In de studies van Molnár (2001) en Kolkman (1996) is een vergelijkend onderzoek gedaan tussen twee beeldvormende modaliteiten; hierin zijn CT en scintigrafie vergeleken. In de studie van Molnar is op segmentbasis sensitiviteit en specificiteit te berekenen voor de detectie van een actieve ZvC: de sensitiviteit en specificiteit van scintigrafie bleken hoger dan van CT (sensitiviteit 76.1% versus 71.8%, specificiteit 91.0% versus 83.6%), maar CT bleek beter in staat fistels en abcessen te diagnosticeren. Verhoudingsgewijs bleek de sensitiviteit van CT groter in de dunne darm (83% versus 72%) bij gelijke specificiteit van 90% voor beide modaliteiten, terwijl scintigrafie zowel sensitiever als specifieker bleek voor de detectie van inflammatie van het colon. In de studie van Kolkman et al. (1996) zijn zowel scintigrafie als CT vergeleken met endoscopische en chirurgische bevindingen, waarbij voor de CT zowel oraal als rectaal contrastmiddel werd gegeven. Voor de detectie van aan de ZvC gerelateerde afwijkingen (70 segmenten in 13 patiënten) was de sensitiviteit 71.4%, de specificiteit 98%. Voor CU (43 segmenten in 15 patiënten) was de sensitiviteit van CT 75%, de specificiteit 71.4%. Scintigrafie was voor de detectie van CU-gerelateerde afwijkingen zowel sensitiever (80.6%) als specifieker (85.7%) dan CT. Voor de ZvC konden sensitiviteit en specificiteit van scintigrafie niet (correct) berekend worden. CT bleek ook hier accurater dan scintigrafie in het diagnosticeren van complicaties; 5 op de 5 abcessen en 4 op de 5 enterale fistels werden met CT gediagnosticeerd, terwijl er geen fout-positieve CT-resultaten werden gevonden. Scintigrafisch werden 3 op de 5 abcessen gedetecteerd en 2 op de 5 fistels en daarnaast 4 fout-positieve bevindingen (2 abcessen, 2 fistels).
In vier van de zes bovengenoemde studies zijn patiënten geïncludeerd met de klinische verdenking op een acute opvlamming van IBD. Hierdoor zijn de resultaten niet zonder meer

te extrapoleren naar een algemene populatie IBD-patiënten, bij wie het hele spectrum aan ziekteactiviteit aanwezig kan zijn.

Conclusies

Niveau 2	Leukocytenscintigrafie heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het diagnosticeren van actieve intestinale ontsteking. *A2 Lee, 2001; Kolkman, 1996*

Niveau 3	De diagnostische waarde van echografie en scintigrafie voor de detectie van IBD zijn vergelijkbaar. *B Rispo, 2005*

Niveau 1	Scintigrafie heeft een goede sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van actieve IBD. *B Heresbach, 1993; Middleton, 1995;Papós, 1996; Ståhlberg, 1997; Molnár, 2001*

Niveau 2	Scintigrafie heeft een lage sensitiviteit voor het bepalen van de anatomische lokalisatie van IBD en detecteren van de ziekteactiviteit gelokaliseerd in het rectum. *A2 Kolkman, 1996* *B Middleton, 1995; Ståhlberg, 1997, Molnár, 2001*

2.4.3.9. Computer tomografie voor het diagnosticeren van IBD

Er zijn drie CT-studies (n=105) verricht (met intraluminaal contrast) waarbij de waarde is vastgesteld van CT bij het diagnosticeren van de ZvC van de dunne darm in een populatie patiënten verdacht van of reeds bekend met de ZvC (Hassan, 2003; Mazzeo, 2001; Wold, 2003). Twee van deze studies (Hassan, 2003; Wold, 2003) evalueren uitsluitend het terminale ileum (n=62). Sensitiviteit en specificiteit zijn 83.7% en 94.7%. In de studie van Mazzeo et al. (n=43) wordt de gehele dunne darm beoordeeld; in deze studie zijn sensitiviteit en specificiteit 85.7% en 100% (Mazzeo, 2001). Alle fout-negatieve bevindingen op CT bleken oppervlakkige afwijkingen (i.e. aften) bij het referentie-onderzoek (Hassan, 2003; Mazzeo, 2001; Wold, 2003). Pathologische darmwandverdikking en pathologische aankleuring van de darmwand na inspuiten van intraveneus contrast werden beschouwd als belangrijke criteria voor een actieve ZvC (Hassan, 2003; Mazzeo, 2001).

In de studie van Wold et al. bleek CT beter in staat dan bariumenteroclyse tot het detecteren van fistels en abcessen (Wold 2003). Met bariumenteroclyse werden drie terecht-positieve fistels gezien, terwijl met CT er vier werden gediagnosticeerd. Drie chirurgische geverifieerde abcessen werden alleen met CT gezien (Wold, 2003).

2.4.3.10. CT ter bepaling van ziekteactiviteit

In de studie van Kolkman et al. (Kolkman, 1996) zijn zowel scintigrafie als CT vergeleken met endoscopische en chirurgische bevindingen, waarbij voor de CT zowel oraal als rectaal contrastmiddel werd gegeven. Voor de detectie van ZvC-gerelateerde afwijkingen (70 segmenten in 13 patiënten) was de sensitiviteit 71.4%, de specificiteit 98%. Voor CU (43 segmenten in 15 patiënten) was de sensitiviteit van CT 75%, de specificiteit 71.4%. Scintigrafie was voor de detectie van CU gerelateerde afwijkingen zowel sensitiever (80.6%) als specifieker (85.7%) dan de CT. Voor de ZvC konden sensitiviteit en specificiteit van scintigrafie niet (correct) berekend worden.

CT bleek accurater dan scintigrafie in het diagnosticeren van complicaties; 5/5 abcessen en 4/5 enterale fistels werden met CT gediagnosticeerd, terwijl er geen fout-positieve CT-resultaten werden gevonden. Scintigrafisch werden 3/5 abcessen gedetecteerd en 2/5 fistels en daarnaast 4 fout-positieve bevindingen (2 abcessen, 2 fistels).

Conclusies

Niveau 2	Belangrijke CT-parameters voor actieve IBD zijn pathologische darmwand-verdikking en pathologische aankleuring van de darmwand na inspuiten van intraveneus contrast. *B Hassan, 2003; Mazzeo, 2001*

Niveau 2	CT is niet geschikt voor de detectie van oppervlakkige Crohnse afwijkingen van de dunne darm. *B Hassan, 2003; Mazzeo, 2001; Wold, 2003*

Niveau 1	De accuratesse van MRI, echografie, scintigrafie en CT is vergelijkbaar behoudens het feit dat CT op segment-basis de laagste sensitiviteit en specificiteit heeft. *A1 Horsthuis, 2008*

2.4.3.11. Video Capsule Endoscopie (VCE)

Met behulp van VCE kan na doorslikken van de capsule het dunne darmslijmvlies afgebeeld worden. Deze techniek is in 2000 beschikbaar gekomen. Een voordeel van deze techniek is dat dunne darm slijmvlies over de gehele lengte goed in beeld komt, terwijl dit met conventionele endoscopie niet goed mogelijk is. Daarentegen is de capsule niet bestuurbaar zodat hernieuwde inspectie van potentieel afwijkende gebieden niet mogelijk is. Bovendien is inspectie van het slijmvlies niet volledig en kan aanwezige verontreiniging niet tijdens het onderzoek weggespoeld worden. In verschillende vergelijkende onderzoeken bij patiënten met de ZvC bleek VCE superieur aan dunnedarmpassage onderzoek wat betreft detectie van reeds bekende laesies in het terminale ileum, maar ook wat betreft detectie van nieuwe laesies, waarvan de klinische betekenis vooralsnog onduidelijk is (Costamagna, 2005; Elkaim, 2003; Chong, 2005; Hara, 2005; Buchman, 2004; Marmo, 2005). Het betreft echter kleine series. Recent werd in een meta-analyse over 9 studies (n = 250) beschreven dat met VCE significant meer afwijkingen aan de dunne darm worden waargenomen bij ZvC-

patiënten dan met dunnedarmpassage onderzoek, ileocoloscopie of CT-technieken (Triester, 2006). Het aantal testen dat nodig is om een additionele diagnose in de dunne darm te stellen lag op 3 in vergelijking met dunnedarmpassage onderzoek en op 7 in vergelijking met ileo-coloscopie.

Conclusies

Niveau 3	Video Capsule Endoscopie is een sensitieve techniek om dunne darmslijmvlies af te beelden ter beoordeling van uitbreiding van een reeds vastgestelde ZvC. Verdenking op stricturen is een relatieve contra-indicatie. *B Triester, 2006*

Niveau 4	Video Capsule Endoscopie speelt geen rol bij de diagnostiek van onbekende buikklachten. *D Mening van de werkgroep*

Overwegingen

Subgroepanalyse liet zien dat het verschil in opbrengst niet significant was bij patiënten met een initiële verdenking op de ZvC, maar wel sterk verschilde bij patiënten met een reeds bekende dunnedarm-ZvC.

Er zijn nog een aantal bezwaren betreffende VCE aan te voeren. Belangrijkste nadeel is de onmogelijkheid om weefsel af te nemen uit waargenomen laesies, zodat het risico van over-interpretatie van niet specifieke afwijkingen bestaat. Daarnaast is aanwezigheid van stricturen een contra-indicatie omdat de capsule hierin kan vast lopen. Dit geld ook bij patiënten met grote divertikels. In de studie van Buchman et al was er bij 7% van de ZvC-patiënten sprake van een vastgelopen capsule. Dit resulteerde bij de meeste patiënten niet tot een volledige darmafsluiting, zodat verwijdering van de capsule electief gepland kon worden door middel van heelkundige interventie of dubbel-ballon endoscopie. Aanwezigheid van een pacemaker is eveneens een relatieve contra-indicatie. Tenslotte kunnen slik-stoornissen de inname van een capsule verhinderen. Grotere prospectieve series zijn nodig om de plaats voor VCE in de initiële diagnostiek van patiënten met IBD te bepalen.

2.4.3.12. Biomarkers

Bij patiënten met de verdenking op IBD wordt getracht om gebruik te maken van biomarkers om te differentiëren tussen verschillende ziektebeelden. Dit is van belang omdat daarmee op een niet-belastende wijze informatie over de diagnose te verkrijgen is. Op dit moment is er echter geen biomarker beschikbaar waarmee de diagnose ZvC of CU kan worden gesteld of verworpen (Vermeire, 2006). Met name de bepaling van perinucleaire antineutrofiele cytoplasmatische antilichamen (p-ANCA) en antilichamen tegen *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) in het serum zijn in deze context uitvoerig onderzocht. Bij minder dan 5% van gezonde controle personen zijn de ASCA of p-ANCA positief, terwijl de p-ANCA bij 30-85% van de patiënten met CU positief is. Bij patiënten met de ZvC is de p-ANCA vooral vaker positief (tot 40%) als er sprake is van linkszijdige colitis. Daarentegen is de ASCA meer specifiek voor de ZvC met een positieve uitslag bij 30-80% van de patiënten ten opzichte van 5-15% bij patiënten met CU. De sensitiviteit en specificiteit van de beide bepalingen zijn in

een grote meta-analyse onderzocht waarin 60 relevante studies werden opgenomen (Reese, 2006). De sensitiviteit van de p-ANCA en de ASCA is bij patiënten met respectievelijk de ZvC of CU minder dan 60% en daarmee te laag om routinematige toepassing in de diagnostiek van IBD te rechtvaardigen. Daarentegen is de specificiteit van een gecombineerde ASCA en p-ANCA bepaling hoog tot 95% voor de ZvC, indien er sprake is van positieve ASCA en negatieve p-ANCA. Mogelijk hebben deze testen daarmee een beperkte plaats bij het differentiëren tussen de ZvC en CU, maar dit is in de genoemde meta-analyse niet onderzocht. Recenter zijn nieuwere met IBD geassocieerde serologische markers gepresenteerd zoals het zogenaamde "outer membrane porin C" (Omp C) van *E.coli*, het "I2" (Onderdeel van bacteriële transcriptie factor familie), een flagellin-like antigeen (anti-Cbir1) en een pancreatitis geassocieerd proteïne (PAP) (Desjeux, 2002; Zholudev, 2004; Lodes, 2004; Targan, 2005; Sutton, 2000). De meerwaarde van deze serologische markers voor de dagelijkse praktijk zal uit grotere series moeten blijken.
Een andere mogelijke rol van biomarkers is het objectiveren van ziekteactiviteit. Dit kan indirect gebeuren door het meten van een acute fase reactie in het bloed. Deze respons is aspecifiek en kan optreden bij vele processen zoals infecties, ontsteking, trauma, ernstige stress, maar bijvoorbeeld ook bij maligniteiten. C-reactief proteïne (CRP) is een acuut fase eiwit met korte halfwaarde tijd die bij IBD frequent wordt gebruikt. Met name bij de ZvC is deze bepaling redelijk sensitief voor ontstekingsactiviteit, terwijl bij CU de CRP respons vaak mild tot afwezig is (Fagan, 1982; Solem, 2005). Aangezien een acute fase respons aspecifiek is, is bepaling van het CRP vooral waardevol bij het vervolgen van ontstekingsactiviteit bij een reeds gestelde diagnose. Patiënten met endoscopisch actieve IBD hebben meestal een licht tot matig verhoogde CRP waarde. Daarbij kunnen CRP waarden van net boven de detectiegrens of net boven de normale referentiewaarden (bij een gevoelige bepalingsmethode) al wijzen op ontstekingsactiviteit in het darmslijmvlies. Patiënten in endoscopisch bewezen remissie hebben in de regel een lage CRP waarde. In gerandomiseerde prospectieve studies bij IBD-patiënten lijkt de placeborespons afhankelijk van de CRP bij aanvang van de studie. Patiënten met initieel lage CRP waarden hebben daarbij een hogere placeborespons. Sterk verhoogde CRP waarden zijn suggestief voor complicaties zoals bacteriële infecties en abcessen.
Het nadeel van serummarkers is dat ze niet specifiek zijn voor inflammatoire processen in de darm. Daarom is gezocht naar fecale markers als afspiegeling van het ontstekingsproces in het darm slijmvlies. Een voor de darm specifieke marker voor neutrofiele ontsteking is calprotectine, dat in de faeces gemeten kan worden. Calprotectine is afkomstig uit het cytoplasma van neutrofiele granulocyten en daarmee evenmin een IBD specifieke marker. Initiële studies lieten een goede correlatie zien tussen de calprotectine spiegels en de mate van ontsteking bij endoscopie (Roseth, 1999; Limburg, 2000). Daarmee kan bepaling van fecaal calprotectine behulpzaam zijn bij het differentiëren tussen functionele buikklachten en door mucosale ontsteking veroorzaakte klachten (Tibble, 2000). Dit lijkt duidelijker bij CU dan bij de ZvC (Costa, 2005). Recenter zijn meerdere faecale markers voor mucosale ontsteking onderzocht met een vergelijkbaar onderscheidend vermogen tussen functionele buikklachten en mucosale ontsteking (Kaiser, 2007; Schoepfer, 2007; Langhorst, 2008).

Conclusies

Niveau 2	ASCA én p-ANCA bepaling bij patiënten die reeds bekend zijn met IBD kennen een hoge specificiteit, maar een te lage sensitiviteit voor routinematige toepassing in de diagnostiek. *B Reese, 2006*

Niveau 2	Bij de ZvC is CRP een sensitieve, maar aspecifieke biomarker om inflammatoire ziekteactiviteit te monitoren. *B Vermeire, 2006*

Overige overwegingen

De ZvC en CU hebben een chronische karakter, waarbij het beloop gekenmerkt wordt door remissies en exacerbaties. Allereerst is onderzoek nodig voor het stellen van een classificerende diagnose. Bloedonderzoek en ontlastingonderzoek zijn voor dit doel onvoldoende sensitief en specifiek. Voor de conventionele buikoverzichtsfoto is geen indicatie, uitgezonderd indien er verdenking bestaat op een toxisch megacolon. Is de ziekte is gelokaliseerd in het colon of terminale ileum, dan wordt de ileocoloscopie beschouwd als de gouden standaard. In studies naar de sensitiviteit en specificiteit van andere beeldvormende technieken wordt de ileo-coloscopie vaak als referentie test ingezet. Enerzijds omdat milde ontsteking van het darmslijmvlies al goed te zien is bij endoscopie en anderzijds omdat histologisch onderzoek belangrijk is in de differentiële diagnose. Als bij endoscopie het terminale ileum niet werd bereikt of als er verdenking bestaat op ziekte lokalisaties in de dunne darm, dan is een aantal technieken voor de primaire diagnostiek van de dunne darm beschikbaar. Het conventionele dunnedarmpassage-onderzoek met contrast is toe nu toe de referentie geweest, maar is belastend voor de patiënt en geeft stralenbelasting. Daarom is indien er voldoende expertise voorhanden is een MRI of een echografie van de dunne darm te overwegen (geen stralenbelasting, patiëntvriendelijker en evaluatie van afwijkingen buiten de darm).

Zowel bij de ZvC als CU zijn er meerdere indicaties om gedurende het ziektebeloop afbeeldend onderzoek te herhalen. De belangrijkste indicaties hiervoor zijn evaluatie van ziekteactiviteit en uitgebreidheid en surveillance op coloncarcinoom bij langbestaande IBD van het colon (zie verder hoofdstuk 10). Aangezien ileo-coloscopie en dunnedarmpassage-onderzoek invasief en belastend zijn, is er sterke behoefte aan minder belastend onderzoek. Vanzelfsprekend heeft bij gelijke geschiktheid daarbij een onderzoek zonder stralenbelasting de voorkeur, zeker bij deze veelal jonge patiënten die mogelijk in het verdere ziektebeloop nog vaker aan straling zullen worden blootgesteld. Belangrijk gegeven is dat de negatief voorspellende waarde van de diverse beeldvormende technieken het laagst is voor milde ziekteactiviteit. Echter, omdat bij bekende IBD meestal pas beeldvormend onderzoek verricht zal worden indien patiënten zich presenteren met klachten passend bij actieve IBD, hoeft dit geen belemmering te vormen voor het gebruik van radiologische technieken.
De sensitiviteit en specificiteit van CT voor de detectie van complicaties bij IBD zijn lager dan van MRI en echo; tevens is de accuratesse van CT voor het diagnosticeren van actieve IBD lager dan die van de andere beeldvormende modaliteiten in een meta-analyse van de

beschikbare studies. Deze gegevens in combinatie met de stralenbelasting van CT maken dit onderzoek niet geschikt voor de routinematige follow-up van IBD.
De nadelen van scintigrafie zijn de beperkingen ten aanzien van het diagnosticeren van complicaties bij IBD, lokaliseren van de afwijkingen, de stralenbelasting, de beperkte beschikbaarheid en de lange duur van het onderzoek. Dit onderzoek lijkt derhalve minder geschikt voor routinematige follow-up van IBD in de dagelijkse praktijk, ook al zijn de sensitiviteit en specificiteit van scintigrafie voor de detectie van actieve IBD goed.
Echografie en MRI lijken geschikte modaliteiten voor de follow-up van IBD als het gaat om patiëntvriendelijkheid en afwezigheid van stralenbelasting, waarbij de beschikbaarheid van echografie groter zal zijn dan van MRI. Er zijn echter maar weinig onderzoeken verricht om de waarde van echografie voor het vaststellen van actieve IBD te evalueren. In een direct vergelijkende studie waren MRI en echografie even sensitief, maar echografie bleek specifieker dan MRI (Miao, 2002). In geen van de echografische studies is intraluminaal contrastmiddel gebruikt, terwijl dit bij de MRI-onderzoeken wel is gedaan. Het gebruik van contrastmiddel zou mogelijk de diagnostische waarde van echografie kunnen verhogen. Bij MRI wordt intraluminaal contrastmiddel aangeboden ofwel via een nasojejunale sonde (enteroclyse-techniek) ofwel via orale inname. Welke toediening de meest adequate darm distensie geeft is nog onduidelijk.
Met betrekking tot detectie van ziektegerelateerde complicaties lijken zowel echografie als MRI geschikte modaliteiten. Een relatief voordeel van MRI is dat door het verschil in documentatie van de beelden met echografie (bij MRI gehele darm gedocumenteerd) een vergelijking met eerder onderzoek eenvoudiger is. Echografisch onderzoek is sterk afhankelijk van de expertise van de echografist, maar ook voor MRI geldt dat de expertise in het beoordelen van ontstekingsactiviteit van de darm in Nederland op het moment van het opstellen van de richtlijn nog niet wijdverbreid is.
Er is nog onvoldoende onderzoek verricht om te kunnen bepalen of MRI-onderzoek de huidige referentiestandaard (deels) kan vervangen, zeker met betrekking tot (ileo-) coloscopie. Met betrekking tot de rol van MRI van de dunne darm is uit één recent vergelijkend onderzoek tussen MRI, X-DDP en video capsule endoscopie (VCE) gebleken dat bij patiënten verdacht van ZvC van de dunne darm (n=23) de diagnostische waarde van VCE en MRI niet significant verschilde (VCE sensitiviteit 92%, specificiteit 100%; MRI sensitiviteit 77%, specificiteit 80%) terwijl barium-enteroclyse significant minder sensitief bleek (28.6%) (Albert, 2005). Voor VCE en MRI zijn duidelijke criteria gegeven voor aanwezigheid van laesies passend bij ZvC van de dunne darm; voor barium-enteroclyse zijn echter geen criteria genoemd.
In dezelfde studie was ook een groep patiënten met reeds bekende ZvC (n=27); bij 13 van de 27 patiënten werd een strictuur gediagnosticeerd met barium-enteroclyse en/of MRI; concordantie tussen MRI en barium-enteroclyse bleek in retrospectie hoog voor wat betreft detectie van stricturen (kappa 0.83) (Albert, 2005).
Een recente meta-analyse die is verricht naar de beschikbare technieken om IBD te diagnosticeren laat op patiënt basis geen significante verschillen in sensitiviteit zien tussen echografie (89.7%), MRI (93.0%), scintigrafie (87.8%) en CT (84.3%) (Horsthuis, 2008). Deze meta-analyse betreft zowel patiënten met reeds bekende IBD als patiënten die verdacht werden van IBD. De specificiteit van scintigrafie (84.5%) was significant lager dan die van echografie (95.6%), maar verder bestonden er geen significante verschillen in specificiteit tussen de technieken (MRI 92.8%, CT 95.1%). Bij berekening van de

accuratesse van de onderzochte technieken per darmsegment werden lagere waarden gevonden voor de sensitiviteit (echografie 73.5%, MRI 70.4%, scintigrafie 77.3%, CT 67.4%), maar de specificiteit was hoog (echografie 92.9%, MRI 94.0%, scintigrafie 90.3%, CT 90.2%). CT presteerde relatief het slechtst, maar het verschil tussen CT en de overige technieken was klein en bleek alleen significant tussen CT en scintigrafie (sensitiviteit) respectievelijk CT en MRI (specificiteit) Een beperking van deze meta-analyse is dat in deze meta-analyse geen onderscheid is gemaakt tussen patiënten die verdacht werden van IBD en patiënten die reeds gediagnosticeerd waren met IBD, maar bij wie er verdenking was op een opflakkering van activiteit. Dit betekent dat de conclusies uit deze meta-analyse niet zonder meer zijn te extrapoleren naar een algemene populatie patiënten die verdacht worden van IBD, maar bij wie de diagnose IBD nog niet gesteld is.

Aanbevelingen

Voor vaststellen van de diagnose inflammatoire darmziekte in het colon of in het terminale ileum blijft vooralsnog de ileocoloscopie de gouden standaard. Bij ernstige actieve CU wordt in eerste instantie volstaan met een sigmoïdoscopie om complicaties van complete coloscopie te voorkomen. Als het vermoeden bestaat op dunnedarmafwijkingen zijn verschillende beeldvormende technieken beschikbaar. Dit is ook het geval indien canulatie van het proximale colon of terminale ileum niet mogelijk is.

Voor de diagnostiek van ziekteactiviteit in de dunne darm valt te overwegen om als initieel onderzoek een MRI of een echografie van de dunne darm te verrichten -indien er voldoende expertise voorhanden is- gezien de voordelen die deze technieken bieden boven enteroclyse (geen stralenbelasting, extraluminale evaluatie, patiëntvriendelijker onderzoek).
De keuze voor een van beide technieken zou gebaseerd moeten zijn op de beschikbaarheid van en expertise met deze modaliteiten.

Een advies om bij voorkeur MRI of eventueel echografie te gebruiken voor de follow-up van IBD in de klinische praktijk is op basis van de beschikbare onderzoeken moeilijk te geven. Op dit moment is in Nederland voor beide technieken ter beoordeling van darmontsteking toenemend ervaring aanwezig. Vooral is er een duidelijke toename in de expertise met MRI, zodat MRI waarschijnlijk op afzienbare termijn de primaire beeldvormende techniek is voor follow-up van IBD.

Bij voldoende aanwezigheid van expertise voor één of beide technieken, is het uitvoeren van MRI of echografie te verkiezen boven de andere besproken beeldvormende modaliteiten (enteroclyse, CT, scintigrafie) bij de follow-up van IBD.

Indien er onvoldoende expertise aanwezig is voor het gebruik van MRI of echografie in de follow-up van IBD, adviseert de werkgroep nadrukkelijk ervaring in één of beide technieken op te bouwen, zodat deze op afzienbare termijn kan/kunnen worden toegepast.

Bij verdenking op IBD-gerelateerde complicaties, zijn MRI of echografie geschikte beeldvormende modaliteiten.

Voor een betere follow-up bij IBD-patiënten valt te overwegen om op het moment van de diagnose een MRI of uitgangsechografie te verrichten.

2.4.4. De diagnostiek bij niet-classificeerbare colitis en "indeterminate colitis"

Er bestaat aanzienlijke overlap in symptomen en bevindingen tussen een in de dikke darm gelocaliseerde ZvC en CU. Daardoor is het onderscheid tussen beide ziektebeelden soms moeilijk te maken. De term "indeterminate colitis" is gereserveerd voor patiënten waarbij er sprake is van IBD op basis van bevindingen van histologisch onderzoek en afbeeldende diagnostiek, maar waarbij het onderscheid tussen de ZvC en CU niet gemaakt kan worden. Er zijn verschillende definities voor indeterminate colitis in gebruik en de beschreven frequentie is afhankelijk van de gebruikte definitie.

Oorspronkelijk was de term gereserveerd voor situaties ná een colectomie, zodat volledig histologisch onderzoek van het darmpreparaat verricht was (Price, 1978). In die oorspronkelijke serie was er bij 10% van de colectomieen in verband met IBD sprake van indeterminate colitis. Dit wordt grotendeels verklaard doordat de aanwezigheid van fulminante onsteking de beoordeling bemoeilijkt. Echter, door histologische en klinische bevindingen te combineren met de resultaten van afbeeldende diagnostiek valt de frequentie lager uit (Burakoff, 2004; Wells, 1991). Geleidelijk aan is de term in bredere zin toegepast, waarbij (ten onrechte) reeds over indeterminate colitis wordt gesproken als met beschikbare diagnostiek het onderscheid niet te maken is. Belangrijke histologische criteria voor het onderscheid tussen de ZvC en CU zijn in endoscopisch verkregen oppervlakkige mucosa biopten moeilijk te beoordelen, zoals het focale karakter van ontsteking en de diepte van ontsteking door de darmwand heen. Om verwarring te voorkomen heeft een internationale werkgroep van IBD onderzoekers daarom recent geadviseerd om de diagnose indeterminate colitis alleen te stellen ná een colectomie als ook histologisch onderzoek van het resectie preparaat niet tot een onderscheid tussen de ZvC of CU leidt (Satsangi, 2006). In andere gevallen dient te worden gesproken over niet-classificeerbare IBD (IBDU).

Bij de meerderheid van de IBD-patiënten zijn er duidelijke richtinggevende argumenten aanwezig om de diagnose ZvC of CU te stelllen. De duidelijkste criteria zijn de aanwezigheid van dunne darm localisaties, aanwezigheid van complexe fistels of eenduidige histologische bevindingen. Daarom is bij niet-geclassificeerde IBD een dunne darm onderzoek en (hernieuwd) lichamelijk onderzoek naar (perianale-)fistels van belang.

De toegevoegde waarde van de serologische markers ASCA en p-ANCA in het onderscheiden van de ZvC en CU bij een individuele patiënt met een niet-classificeerbare IBD is beperkt. De positief voorspellende waarde voor de ZvC bij een positieve ASCA in combinatie met een negatieve p-ANCA uitslag is circa 30%; voor CU bij een negatieve ASCA en een positieve p-ANCA 35%. (Castillo, 2003).

In studies waarin de diagnose niet-classificeerbare colitis over de tijd wordt gevolgd blijkt er bij een deel van de patiënten uiteindelijk sprake te zijn van CU (tot circa 30%) en minder vaak de ZvC: tot circa 15%) (Wells, 1991; Moum, 1997; Hendriksen, 2006). Het ziektebeloop vertoont de meeste overeenkomsten met dat van CU.

Conclusies

Niveau 3	Ondanks optimaal gebruik van diagnostische mogelijkheden is bij 5 tot 10% van de patiënten met IBD de differentiatie tussen de ZvC en CU niet mogelijk. *C Price, 1978; Wells, 1991; Castillo, 2003*

Niveau 4	Als bevindingen van lichamelijk onderzoek, afbeeldende diagnostiek en histologisch onderzoek van slijmvliesbiopten wijzen op IBD, maar niet differentiëren tussen de ZvC en CU, dan wordt de term niet-classificeerbare IBD gebruikt (unclassified IBD of IBDU). *D Satsangi, 2006*

Niveau 4	De diagnose “indeterminate colitis” wordt gesteld nadat een dikke darm resectie heeft plaats gevonden en histologisch onderzoek van het resectie preparaat nog geen differentiatie tussen de ZvC en CU mogelijk maakt. *D Satsangi, 2006*

Overige overwegingen

Er bestaat de neiging bij de clinicus om direct een voorkeur uit te spreken bij een geconstateerde IBD van het colon. Deze voorkeursdiagnose wordt nogal eens veranderd in de loop van de tijd. Het verdiend daarom de voorkeur om de termen “niet-classificeerbare colitis” of “indeterminate colitis” (na colectomie) vaker in dit soort situaties te gebruiken in plaats van een voorkeur uit te spreken.

Aanbevelingen

Bij patiënten met niet-geclassificeerde IBD is het van belang om naast een histologische beoordeling van biopten uit de aangedane mucosa verkregen bij ileo-coloscopie te beschikken over afbeeldend onderzoek van de dunne darm.

De serologische markers ASCA en p-ANCA lijken voor een individuele patiënt met niet-classificeerbare IBD slechts van beperkte waarde.

2.5. Criteria verslaglegging

De etiologie van IBD is onbekend. Wel zijn er risicofactoren voor optreden van IBD beschreven (zie 1.2 onder risicofactoren). Daarvan is roken de duidelijkste. Aanvankelijk werd NSAID-gebruik als risicofactor gezien, maar dit wordt in studies niet onderbouwd. Dit geldt ook voor orale anticonceptiva. Het lijkt verstandig deze risicofactoren vast te leggen in het medisch dossier en om wijzigingen in deze factoren te documenteren. Hiermee zou een mogelijke relatie met opvlammingen van ziekte eerder herkend kunnen worden. Omdat erfelijke factoren een rol spelen in de pathogenese is het vastleggen van de familie-anamnese zinvol. Daarbij lijkt het vastleggen van het type IBD en bij welke familieleden dit vermeld wordt voldoende. Anders dan bij monogenetische aandoeningen of erfelijke tumoren

lijkt het voor de dagelijkse praktijk niet zinvol de medische gegevens van familieleden te (laten) verifieren.
Een breed palet aan fenotypen valt onder de noemer IBD. De verschillende fenotypen kunnen onderling sterk verschillen in presentatie en symptomatologie. Bovendien zijn verschillen in medicamenteuze en operatieve benadering en verschillen in effecten van behandeling te verwachten. Het onderscheid in de ZvC enerzijds en CU anderzijds is onvoldoende. Daarom is uitgebreidere verslaglegging met betrekking tot het fenotype van belang. Belangrijke factoren zijn leeftijd ten tijde van diagnose, aangedane darmlokalisaties, het biologisch ziektegedrag (zoals stenosering en fisteling) en de aanwezigheid van geassocieerde extra-intestinale verschijnselen.
Om miscommunicatie tussen behandelaars, onderzoekers, ziektekostenverzekeraars en andere partijen te voorkomen is eenduidigheid ten aanzien van fenotypering vereist. In de loop der jaren zijn verschillende classificatiesystemen ontwikkeld en herzien. In 2005 heeft een belangrijke herziening plaats gevonden door een internationale werkgroep van IBD onderzoekers te Montreal. In tegenstelling tot eerdere classificatiesystemen betreft deze Montreal-classificatie zowel de ZvC, CU als niet-classificeerbare IBD (Satsangi, 2006). Het is van belang dat naast de classificerende diagnose ook de gegevens die ten grondslag liggen aan deze classificatie worden vastgelegd in het medisch dossier. Deze gegevens zijn belangrijk omdat ze een rol spelen in de selectie van medicamenteuze en chirurgische therapie.

Tabel 2

Classificerende diagnose	Gebruikelijke afkorting in literatuur
Ziekte van Crohn (ZvC in deze richtlijn)	CD (Crohn's disease)
Colitis ulcerosa (CU in deze richtlijn)	UC (Ulcerative colitis)
Niet-classificeerbare IBD	IBD-U (IBD unclassified)
Indeterminate colitis	-

Toelichting: De diagnose "indeterminate colitis" wordt gereserveerd voor de situatie waarin een dikke darm resectie heeft plaats gevonden en histologisch onderzoek van het resectie preparaat nog geen differentiatie tussen de ZvC en CU mogelijk maakt. Indien differentiatie niet mogelijk is, maar geen resectie heeft plaatsgevonden wordt de term "niet-classificeerbare IBD" (IBDU) gebruikt.

Tabel 3A

Classificerende factoren bij de ZvC	
Leeftijd bij diagnose • A1 • A2 • A3	 Jonger dan 16 Tussen 17 en 40 jaar Boven de 40 jaar
Ziekte localisatie • L1 • L2 • L3 • +L4 toevoegen • +P toevoegen	 Alleen ileum Alleen colon Ileum en colon Localisaties proximaal van het het ileum Bij aanwezigheid (fistelende) perianale ziekte
Ziekte gedrag • B1 • B2 • B3	 Niet stenoserend en niet penetrerend Stenoserend Penetrerend

Toelichting:
De diagnose datum is die datum waarop de eerste geobjectiveerde bevindingen die wijzen op IBD zijn gedaan. Het kan zijn dat op die datum de definitieve diagnose nog niet was gesteld. Van stenoserend gedrag wordt gesproken als er op afbeeldend onderzoek in een niet-geopereerd darmsegment een vernauwing van het darmlumen wordt waargenomen, bij voorkeur met pre-stenotische dilatatie. Alleen symptomen die (kunnen) wijzen op een stenose zijn hiervoor niet voldoende. Penetrerend ziektegedrag wil zeggen dat de ontsteking doorbreekt buiten de darmwand in de vorm van fistels en abcesvorming in relatie tot darmwandontsteking. Hieronder vallen niet de post-operatieve complicaties.

Tabel 3B

Classificerende gegevens bij CU	
Uitbreiding van colitis • E1 • E2 • E3	 Beperkt tot het rectum Beperkt tot colon distaal van de flexura lienalis Uitbreidend tot proximaal van de flexura lienalis
Ernst van de colitis • S0 (Remissie) • S1 (Mild) • S2 (Matig) • S3 (Ernstig)	 Geen klachten Def < 5x/dag met of zonder bloed; BSE/ CRP normaal Def > 4x/dag, geringe aanwezigheid ziekteverschijnselen Def > 6x/dag én Pols > 90/min; temp > 37.5°C; Hb < 6.5 mmol/l; BSE > 30 mm

IBD is een chronische aandoening. Definitieve genezing kan vooralsnog niet worden geboden. Behandeling kan bestaan uit tal van medicamenten of operaties. Verslaglegging van deze behandeling is van belang voor toekomstige beslissingen. Bij operaties betreft dit

datum en type ingreep met vermelding van eventuele resecties en anastomosen. Ten aanzien van medicatie is de startdatum en evt. stop data, de voorgeschreven dosis, het effect en optreden van bijwerkingen van belang.

Conclusie

Niveau 4	Vastleggen van de classificerende diagnose, het fenotype en de gegeven therapie(ën) verbetert de communicatie tussen hulpverleners. *D Gasche, 2000; Satsangi, 2006; Stange Gut, 2006*

Overige overwegingen

Op dit moment zijn er nog nauwelijks ziekenhuizen die gebruik maken van een volledig elektronisch patiënten dossier (EPD). In de ontwikkeling van een EPD is het belangrijk om met de hier besproken ziektespecifieke kenmerken rekening te houden.
Bij het maken van een behandelplan is het van belang om de prognose van de betreffende patiënt in te schatten. Dit is belangrijk omdat in de selectie van behandelingsmogelijkheden een afweging gemaakt wordt tussen de mogelijke voordelen en complicaties van behandeling. Bij een slechte prognose met betrekking tot het ziektebeloop worden grotere risico's van behandeling geaccepteerd dan bij patiënten met een bij voorbaat gunstige prognose. De fenotypering kan hierin mogelijk een rol spelen.

Aanbevelingen

Om miscommunicatie tussen verschillende betrokken partijen in de zorg voor IBD te voorkomen is uniforme classificatie van IBD van belang. De Montreal classificatie is een goed bruikbaar instrument om het fenotype van IBD te beschrijven.

De diagnose "indeterminate colitis" wordt gereserveerd voor situatie waarin een dikke darm resectie heeft plaats gevonden en histologisch onderzoek van het resectie preparaat nog geen differentiatie tussen de ZvC en CU mogelijk maakt. Indien differentiatie niet mogelijk is, maar geen resectie heeft plaatsgevonden wordt de term "niet-classificeerbare IBD" (IBD-U) gebruikt.

2.6. Aanvullend onderzoek

Zodra de diagnose de ZvC of CU is gesteld, kunnen verschillende aanvullende onderzoeken worden overwogen. Enerzijds om in een vroege fase complicerende factoren te detecteren, anderzijds om mogelijk therapie toe te spitsen op de individuele patiënt. Achtereenvolgens worden in deze paragraaf gastroscopie en enteroscopie besproken, gevolgd door (farmaco-) genetische testen. De bepaling van deficiënties van micronutriënten wordt besproken in hoofdstuk 6.4.

2.6.1. Gastroscopie/ enteroscopie

Bij circa 5% van de patiënten met de ZvC komen klinisch relevante slokdarm, maag en duodenum afwijkingen voor (D'Inca, 1998; Fix, 2004; Kimber, 2000; Parente, 2000). Meestal gaat dit gepaard met lokalisaties in het ileum danwel colon. Een routinematige gastro-duodenoscopie om de proximale ZvC-lokalisaties vast te stellen wordt niet aanbevolen, tenzij

er sprake is van duidelijke gastro-intestinale klachten. Bij de ZvC komen subtiele afwijkingen aan het maagslijmvlies wel frequent voor. Het betreft dan een focale gastritis, die onafhankelijk is van *Helicobacter pylori*. Deze focale gastritis kan echter ook voorkomen bij patiënten met CU of zonder IBD. Parente e.a. (2000) vonden HP-negatieve focale gastritis bij 40 van de 94 ZvC-patiënten (43%), bij 5 van 42 CU-patiënten (12%) en bij 11 van de 57 van de gezonde controle personen (19%).

Conclusie

Niveau 3	Focale gastritis komt bij patiënten met de ZvC frequent voor, echter de aanwezigheid van focale gastritis op zichzelf is onvoldoende om te spreken van in de maag gelokaliseerde ZvC. *B Parente, 2000*

Overige overwegingen

Indien endoscopie van meer distaal gelegen dunne darmlissen noodzakelijk is, bijvoorbeeld voor het afnemen van slijmvliesbiopten, kan een zogenaamde push-enteroscopie overwogen worden waarbij gebruik gemaakt van een langere (colo-) scoop. Dit is relatief belastend door uitbochten van de scoop. Meestal kan op deze wijze het eerste deel van jejunum bereikt worden. Uitbochten van de scoop kan voor een groot deel voorkomen worden door gebruik te maken van een dubbeleballon techniek zodat met een dubbelballonenteroscoop in principe de gehele dunne darm bereikt kan worden voor beoordeling van het slijmvlies en het nemen van biopten (Yamamoto, 2001). Daarmee kan deze techniek bijdragen aan het stellen van de initiele diagnose bij patiënten met de ZvC in de dunne darm (Cazzato, 2007; Oshitani, 2006). Omdat dubbelballonendoscopie tijdrovend is, specifieke complicaties kent en belastend voor de patiënt is, wordt deze techniek vooral gereserveerd voor situaties waarin nemen van biopten noodzakelijk geacht wordt uit gebieden in de dunne darm die niet met een conventionele endoscoop bereikt kunnen worden.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat een routinematige gastroscopie niet geïndiceerd is bij vastleggen van de uitbreiding van ziekte.

2.6.2. Genetische testen

De etiologie van de ZvC en CU is nog grotendeels onbekend, maar het is duidelijk dat deze ziekten multi-factorieel bepaald zijn. Erfelijke factoren spelen een rol en epidemiologische studies hebben aangetoond dat dit polygenetisch is bepaald. De bewijzen voor associaties met genetische variaties nemen toe en met name bij de ZvC zijn er verscheidene genetische variaties aantoonbaar geassocieerd met ziekte (Gaya, 2006). Dit is het duidelijkst voor een drietal mutaties in het NOD2/CARD15 gen (Hampe, 2001; Hugot, 2001; Ogura, 2001). Variaties in dit gen zijn in verschillende studies geassocieerd met een specifiek fenotype van de ZvC. Patiënten met deze genetische variatie hebben vaker ileum lokalisaties en stenose vorming in aangedane darm segmenten(Lesage, 2002; Ahmad, 2002; Hampe, 2002; Vavassori, 2002; Radlmayr, 2002; Abreu, 2002). De risicoallelen in het NOD2 zijn bij de minderheid van de ZvC-patiënten aanwezig en komen ook in controle groepen bestaande uit

gezonde vrijwilligers voor. De beschreven frequenties van risicoallelen bij de ZvC variëren in Europa tussen de 2 en 14% (Gaya, 2006).
Inmiddels zijn bij IBD-patiënten verschillende associaties geïdentificeerd met varianten in genen die coderen voor eiwitten met een rol in het immuunsysteem van de darm. Voor elk van deze genetische variaties geldt dat het verschil in allel-frequenties tussen groepen patiënten en gezonde controle personen klein is. Van deze genen hebben variaties in het interleukine-23 receptor gen juist een mogelijk risiko verlagend effect (Duerr, 2006; Dubinski, 2007; Tremelling, 2007; Buning, 2007; Borgiani, 2007).

Conclusie

Niveau 1	Voor de dagelijkse praktijk heeft het testen van genetische variaties (o.a. in het NOD2-gen) geen meerwaarde. *A2 Hampe, 2001; Hugot, 2001; Ogura, 2001; Gaya, 2006*

Overige overweging
Door de grote interindividuele variatie en het ontbreken van preventieve en therapeutische consequenties is er op dit moment geen plaats voor genetische testen in de klinische praktijk. De kennis omtrent genetische associaties is van groot belang om oorzakelijke verklaringen te vinden voor de etiologie van IBD.

Aanbeveling

Klinisch wetenschappelijke onderzoek naar genetische risicoprofielen met betrekking tot het ziektebeloop en de prognose is gewenst.

2.6.3. Farmacogenetische testen

Tijdens de behandeling van IBD kunnen vele geneesmiddelen ingezet worden. Het metabolisme van een deel van deze middelen is onderhevig aan genetische variatie. Dit is voor de veel gebruikte thiopurines azathioprine en 6-mercaptopurine het beste uitgezocht. Deze stoffen worden onder invloed van verschillende enzymen afgebroken. Het enzym TPMT speelt hierin een belangrijke rol. Een polymorfisme in het TPMT genresulteert in een sterk verlaagde (vrijwel afwezige) enzymactiviteit bij circa 0.3% en een intermediaire activiteit bij circa 10% van de populatie (Weinshilboum, 1980). Dit is van belang voor de ratio tussen effectiviteit en toxiciteit van thiopurines (Cuffari, 1996; Yates, 1997; Dubinsky, 2000; Derijks, 2004). Door voor de start van een thiopurine TPMT genotype of activiteit te bepalen kan de dosis aangepast worden zodat met name de kans op beenmerg- en hepatotoxiciteit verminderd wordt. De kosten effectiviteit en klinische meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke (intensieve) laboratoriumcontroles van TPMT bepalingen staan echter ter discussie omdat de meerderheid die een leukopenie ontwikkelde op azathioprine uiteindelijk een normaal TPMT bleek te hebben (Colombel, 2000). Overigens sluit een lage enzymactiviteit toediening van thiopurines niet volledig uit: in een kleine serie patiënten werd een sterk verlaagde dosering van circa 10% van de gebruikelijke dosering azathioprine succesvol gegeven bij nagenoeg afwezige TPMT activiteit (Kaskas, 2003). Ook valt ter verhoging van de veiligheid te denken aan therapeutic drug monitoring (zie paragraaf 4.6.2.4.).

Conclusie

Niveau 3	Farmacogenetica in de vorm van TPMT bepaling vóór de start van een thiopurine voorkomt de noodzaak tot monitoring van het bloedbeeld niet. Kosten effectiviteit is momenteel niet bewezen. *B Colombel, 2000*

Aanbevelingen

Indien een TPMT bepaling beschikbaar is kan deze worden overwogen bij patiënten die eerder een leukopenie ontwikkeld hebben ten gevolge van een thiopurine. Bij een intermediaire TPMT activiteit is een rechallenge met een verlaagde dosis (50% van gangbare dosering) te verantwoorden.

Bij een lage TPMT activiteit is een rechallenge met een verlaagde dosis (10% van gangbare dosering) te overwegen, dan wel de medicatie te wijzigen in die van een andere klasse.

2.6.4. Bepaling van deficiënties van micro- en macronutriënten

Zie voor uitgebreide bespreking hoofdstuk 6.2.

3. MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN COLITIS ULCEROSA

3.1. Algemene introductie

De benadering van een patiënt met CU start met een inventarisatie van de lokalisatie van ziekte. Vooraf aan een keuze voor een medicament wordt onderscheid gemaakt tussen proctitis, proctosigmoïditis cq linkszijdige colitis, “extended” colitis (tot voorbij de flexura hepatica) of pancolitis. Zoals in een eerder hoofdstuk beschreven is er recent door een internationale werkgroep met IBD-deskundigen een indeling voorgesteld (Montreal-classificatie) in 3 groepen, zijnde proctitis (=E1), linkszijdige colitis, dat wil zeggen tot aan de flexura lienalis, (=E2) en pancolitis (=E3). Een tweede onderscheid wordt gemaakt op basis van ernst: S0 t/m S3, van asymptomatisch tot uitgebreide systemische respons op de aanwezige darmontsteking (zie hoofdstuk diagnostiek) (Satsangi, 2006). Deze indeling wordt voorgesteld te gebruiken bij toekomstige trials en krijgt zo ook praktisch belang voor het vaststellen van de juiste keuze voor (lokale) therapieën.

3.1.1. Behandeling

Bij de behandeling van CU kunnen 2 doelen worden onderscheiden:

- De *remissie-inductie fase*, waarin actieve ziekte in remissie wordt gebracht, bij voorkeur medicamenteus, eventueel chirurgisch. Doel van therapie is een herstel van het normale defecatiepatroon en verdwijnen van rectaal bloedverlies, in studieverband meestal gecontroleerd door middel van endoscopie waarbij mucosaal herstel in macroscopische - en microscopische zin wordt nagestreefd. De remissie-inductie fase duurt tot maximaal 8-12 weken na de start van de behandeling.

Een aantal patiënten is ondanks medicamenteuze therapie moeizaam in remissie te krijgen, dat wil zeggen in de gestelde 8-12 weken. Deze groep patiënten wordt omschreven als patiënten in *chronisch-actieve fase*.

- De onderhoudsfase, waarin medicamenteus wordt getracht de remissie te behouden en heropvlamming van ziekteactiviteit te voorkomen. Net als bij de ZvC is er altijd enige discussie over welke patiënten wanneer precies voor onderhoudsbehandeling in aanmerking komen. Een ongecompliceerde proctitis behoeft meestal geen onderhoudstherapie, een meer uitgebreide en ernstiger manifestatie doorgaans wel. Ook zijn er overwegingen met betrekking tot chemopreventie ter voorkoming van het adenocarcinoom. De gewenste duur van behandeling is niet nauwkeurig onderzocht, zowel met betrekking tot voorkomen van opvlammingen alswel met het oog op chemopreventie.

De gebruikelijke therapeutische strategie behelst een zogeheten step-up benadering, waarbij de therapie wordt gestart met middelen met beperkte systemische invloed, bij voorkeur lokaal werkend, en een mild bijwerkingenprofiel waarna bij falen van de initiële therapie een volgende medicamenteuze groep wordt gekozen, veelal corticosteroïden respectievelijk immunosuppressiva en biologicals. Deze therapeutische aanpak is nooit wetenschappelijk onderzocht en is dus gebaseerd op klinische overlevering.

Bij de keuze voor de behandeling dient men een aantal zaken van tevoren vast te stellen:
De mate van *ziekteactiviteit*: is deze mild-, matig- of ernstig actief. In de spreekkamer is deze indeling subjectief, in klinische studies is deze indeling verbonden aan diverse ziekte-indexen, waarbij zij aangetekend dat de subjectieve beoordeling van milde-, matige- en ernstige ziekteactiviteit door de behandelend arts (Physician Global Assessment) redelijk goed correspondeert met de ziekte-indexen (Naber, 2003). Laboratoriumonderzoek kan in betrekkelijke zin hierbij van waarde zijn (o.a. Linskens, 2001).
De *lokalisatie* van de luminale activiteit: CU wordt in deze richtlijn ingedeeld volgens de Montreal-classificatie (zie boven). Een juiste begrenzing is belangrijk voor het toepassen van lokaal werkzame therapie, een suppositorium is geschikt tot maximaal 15cm van de anus, een klysma afhankelijk van het volume tot en met het sigmoïd (60cc) of maximaal tot aan de flexura lienalis (100cc). Een foam wordt ingezet tot maximaal in het sigmoïd.
Allergie- of intolerantie tegen medicijnen: de behandelend arts dient goed geïnformeerd te zijn over eerdere bijwerkingen van allergieën voor medicijnen die bij de behandeling van CU gebruikt worden.
Toestemming en verwachte *therapietrouw* van de patiënt: veel patiënten hebben een afkeer van bepaalde medicijnen en weigeren deze te gebruiken (zie hoofdstuk 11.4). Dat geldt o.a. voor corticosteroïden en thiopurinepreparaten. Onderhoudstherapie, ook met 5-ASA, is geassocieerd met therapieontrouw.. Als risicogroep hiervoor worden ongetrouwde mannen met vaste werkzaamheden genoemd die drie dagdoses zouden moeten slikken (Kane, 2001; Shale, 2003). Mogelijkerwijze kunnen vereenvoudigde doseringsschemata, verbeterde toedieningsvormen als orale granulaten, of rectale gels danwel foams bijdragen aan een verhoogde therapietrouw (Kane, 2006). Door middel van *therapeutic drug monitoring* kan men de therapietrouw objectiveren.
Elementen van leefwijze: Roken is geassocieerd met een verlaagde kans op het ontwikkelen van CU en lijkt ook het beloop van CU gunstig te beïnvloeden. Dit in direkte tegenstelling tot patiënten met de ZvC die juist een ernstiger beloop van ziekte hebben te verwachten indien ze roken (zie hoofdstuk 11.6). Het is overigens zo dat de voordelen van roken bij de behandeling van CU nooit opwegen tegen de (medische) nadelen. Dieet, in de vorm van vermijden van specifieke produkten of die juist in overmaat te gebruiken, hebben geen invloed op het ziektebeloop van IBD. Wel dient men te zorgen voor een adequate voedingstoestand, m.n. ten tijde van opvlammingen van ziekte (zie hoofdstuk 6). Stress veroorzaakt geen IBD, maar kan het ziektebeloop wel in ongunstige zin beïnvloeden; in onze ervaring wordt door patiënten veelal stress geassocieerd met opvlamming van ziekte en verminderde respons op medicamenteuze therapie, een ervaring die onvoldoende wordt meegewogen in medisch onderzoek (Graff, 2006; Bernstein, 2006).

3.2. Medicamenteuze behandeling van milde- tot matig ernstige distale colitis ulcerosa (Montreal classificatie E1-2, S1-2)

3.2.1. Remissie-inductie fase

3.2.1.1. Proctitis

Bij voorkeur wordt gestart met lokaal werkzame therapie bij patiënten met actieve distale CU. Mesalazine suppositoria zijn effectief bij proctitis ulcerosa (Cohen, 2000). Echter, in deze gereviewde therapeutische trials blijkt wel consistentie in type medicatie, dosering, toedieningsvorm en duur te ontbreken, zodat er geen duidelijke voorkeur voor specialité dan

wel toedieningsvorm (suppositora, clymata, foams) is. Lokaal werkzame therapie (zetpillen) met 5-ASA ≥ 500 mg daags bleek werkzaam en effectiever dan lokaal werkzame corticosteroïden. Een dosis-effect relatie in doseringen > 500mg per dag werd niet gevonden. Orale therapie met mesalazine/5-ASA is minder aantrekkelijk aangezien deze lagere lokale spiegels genereren en hiermee een minder gunstige therapeutische profiel hebben.

3.2.1.2. Linkszijdige CU

Bij linkszijdige, mild- tot matig ernstige CU wordt lokaal werkzame therapie met 5-ASA preparaten als eerste keuze aanbevolen, maar zijn ook gegevens beschikbaar die de effectiviteit van orale mesalazine onderbouwen (Cohen, 2000; Sutherland, 2006). Ook hier geldt dat bij therapeutische trials bij patiënten met linkszijdige colitis consistentie in type medicatie, dosering, toedieningsvorm en duur ontbreekt. In de 17 geselecteerde placebo-gecontroleerde studies blijkt 5-ASA klysma therapie superieur aan lokaal werkzame therapie met corticosteroïden of orale 5-ASA preparaten. De gevonden effectiviteit van 5-ASA preparaten is onafhankelijk van de dosering 5-ASA in de bestudeerde hoeveelheden, dwz ≥ 1 gram per klysma. Dat een hogere dosering dan 1 gram 5-ASA per 100 ml. klysma niet leidt tot een hogere effectiviteit, blijkt naast voornoemde meta-analyse ook uit een grote RCT bij 287 patiënten bij wie diverse doseringen met elkaar werden vergeleken (Hanauer, 1998). Voor het volledig met medicament omspoelen cq overspoelen van het aangedane gedeelte kan het volume van een klysma worden aangepast van 40 ml voor proctosigmoïditis tot 100 ml voor een ontsteking tot de flexura lienalis (Van Bodegraven, 1996).
Uit de meta-analyse van Cohen et al (Cohen, 2000) komt naar voren dat orale mesalazine eveneens effectief is voor linkszijdige CU.
Locale therapie met corticosteroïden is effectief, maar minder effectief dan 5-ASA bevattende klysma's (Cohen, 2000) en kan als tweedelijns therapie worden overwogen. In een dose-ranging studie vanaf 2 mg budesonide per 100 ml klysma is effectiviteit bewezen (Hanauer, 1998). Vanwege systemische effecten van klassieke corticosteroïden hebben corticosteroïden met een geringe biologische beschikbaarheid de voorkeur, zoals aangetoond voor budesonide (Lofberg, 1994). Er is geen reden te veronderstellen dat de meest gebruikte corticosteroïden (budesonide, beclomethason, tixocortol en fluticason) hierin aanzienlijk verschillen, hoewel vergelijkend onderzoek ontbreekt. Het gebruik van orale corticosteroïden met beperkte biologische beschikbaarheid is onvoldoende onderbouwd voor gebruik bij distale CU.
Remissie-inductie met immunosuppressiva of biologicals is niet bestudeerd in deze populatie, mede gezien het ontbreken van een therapeutische rationale.

3.2.2. Chronisch actieve fase

Er zijn weinig studies verricht specifiek naar chronisch actieve distale colitis. Voor de overwegingen en therapeutische opties wordt verwezen naar de tekst bij pancolitis.

Conclusies

Niveau 1	5-ASA preparaten zijn effectief bij remissie inductie bij mild tot matig actieve distale CU, ongeacht de lokalisatie van ziekte en ongeacht de toedieningsvorm indien het aangedane traject van mucosa wordt bereikt met een effectieve dosering mesalazine (ie ≥ 1,5 g 5 ASA dd oraal, ≥ 1 g als klysma, of ≥ 0,5 g als suppositorium). *A1 Cohen, 2000; Sutherland 2006*

Niveau 1	5-ASA toegediend als klysma is effectiever dan lokaal werkzame corticosteroïdentherapie of orale 5-ASA therapie bij linkszijdige CU. *A1 Cohen, 2000*

Niveau 1	5-ASA toegediend als zetpil is effectiever dan lokaal werkzame corticosteroïdentherapie of orale 5-ASA preparaten bij proctitis ulcerosa. *A1 Cohen, 2000*

Niveau 1	Lokaal werkzame therapie met corticosteroïdenbevattende preparaten is effectiever dan placebo bij de behandeling van mild tot matig actieve distale CU. *A1 Cohen, 2000;* *A2 Hanauer, 1998; Lofberg, 1994*

Overige overwegingen

De optimale dosering van remissie-inductie therapie bij CU is onvoldoende uitgezocht. Interessant is dat het gebruik van combinatiepreparaten van orale en rectale 5-ASA preparaten tot hogere effectiviteit kan leiden (Marteau, 2005; Safdi, 1997; d'Albasio, 1997), vermoedelijk door hogere intraluminale concentraties, alhoewel met name hoge intramucosale 5-ASA concentraties geassocieerd zijn met verbeterde onderhoudstherapie en niet met verbeterde remissie-inductie (Frieri, 1999; Frieri 2000), wat evenwel als een probleem van therapietrouw kan worden opgevat (Kane, 2001; Kane, 2003; Kane, 2006). Ook lijkt distale ziekte vaker lokaal beperkt te blijven tot distale segmenten als naast rectale therapie eveneens orale 5-ASA preparaten worden gebruikt (Pica, 2004). Definitieve data voor een stringente aanbeveling ontbreken echter.

Bij onvoldoende effectiviteit van 5-ASA preparaten bij proctitis ulcerosa kan worden overgegaan op corticosteroïden bevattende preparaten, bij voorkeur lokaal werkend met relatief lage biologische beschikbaarheid. Van lokaal werkende corticosteroïden is therapeutische effectiviteit beschreven, echter niet in de alhier beschreven therapeutische step-up strategie.

Combinatie van mesalazine en (lokaal werkende) corticosteroïden therapie is eveneens onderzocht, zowel als dubbel lokaal werkzame therapie al of niet aangevuld met orale therapie. Dit soort combinatietherapie lijkt een verhoogde effectiviteit te hebben en deze

vorm van therapie kan dus bij patiënten die niet goed reageren op monotherapie worden overwogen (Mulder, 1988; Mulder, 1996; d'Arienzo, 1998; Frieri, 1999).
Bij linkszijdige CU die niet goed reageert op 5-ASA therapie is het gebruik van ciclosporine bevattende klysma's niet effectief gebleken (Sandborn, 1994).
Het gebruik van rectale toedieningsvormen kan soms op weerstand stuiten bij een patiënt, hetzij door algemene weerzin hetzij door lokale irritatie, pijn of brandende sensatie, in het bijzonder bij foams. Het wisselen van de keuze voor een specifieke vorm of spécialité van een locale therapie kan het gebruiksgemak zodanig gunstig beïnvloeden dat een patiënt een dergelijke vorm van therapie beter tolereert en accepteert (Prokotnieks, 2000; Malchow, 2002; Ingram, 2005). Onderling zijn de preparaten en toedieningsvormen derhalve, los van farmacokinetische eigenschappen, niet zonder meer uitwisselbaar.
Gezien de centrale rol van mesalazine bij de (langdurige) behandeling van colitis ulcerosa moet nauwkeurig worden afgewogen of en wat voor type bijwerkingen worden toegeschreven aan mesalazine. De toegeschreven bijwerkingen kunnen worden onderscheiden in dosis- en productafhankelijke bijwerkingen (bijvoorbeeld misselijkheid, braken, diarree, hoofdpijn, soms koorts), allergische bijwerkingen (zoals rash, urticaria, angioedeem, gewrichtszwelling, opvlammen van colitis, soms koorts) en idiosyncratische bijwerkingen (denk aan: pneumonitis, bloeddyscrasie, pancreatitis, interstitiële nefritis, pericarditis). Alleen in geval van idiosyncratische reacties moet mesalazine verder vermeden worden, in de overige gevallen is een rechallenge met een lagere dosis mesalazine - eventueel van een ander mesalazine product(specialité)- te overwegen voordat een patiënt intolerant wordt geacht. Bij allergische bijwerkingen kan een desensitisatie behandeling effectief zijn (Kung, 2006).
Nieuwe therapeutische strategieën met korteketenvetzuren, probiotica en dergelijke hebben geen consistent effect getoond en worden niet in algemene zin aanbevolen.
Nicotine (transdermaal, maar niet als klysma) bleek in meta-analyse van 5 studies met respectievelijk 137 patiënten en 133 controle-patiënten geen therapeutisch effect te geven (OR=1.23; 95% CI 0.71-2.14), maar wel meer bijwerkingen (OR=3.54, 95% CI, 2.07 - 6.08) (McGrath, 2004). Ook in latere RCT werd dit gegeven bevestigd (Ingram, 2005).
Alternatieve therapie met alicaforsen (per klysma, maar niet oraal) (van Deventer, 2006) is weliswaar effectief, maar plaatsbepaling in een behandelalgoritme is vooralsnog niet duidelijk. Deze mogelijkheden kunnen in het bijzonder worden overwogen bij allergie voor voorkeurstherapieën.

Aanbevelingen

Het valt in individuele gevallen te overwegen lokaal werkzame en orale 5-ASA therapie te combineren ter versterking van het therapeutisch effect van mesalazines of ter beperking van ziekte uitbreiding naar oraal.

Combinatie van 5-ASA en lokaal werkende corticosteroïden kan een gunstige rol spelen bij falende monotherapie met mesalazines.

Bij aan mesalazine toegeschreven bijwerkingen wordt aanbevolen onderscheid te maken tussen dosisafhankelijke, allergische en ideosyncratische bijwerkingen. In het laatste geval is de patiënt direkt intolerant, in de eerste twee situaties is dosisaanpassing, productwijziging of rechallenge aan te bevelen.

Indien corticosteroiden overwogen worden, dan gaat de voorkeur uit naar lokaal werkende corticosteroïd bevattende preparaten met een relatief lage biologische beschikbaarheid, zoals beclometason of budesonide.

De verschillen van toedieningsvorm van rectaal toe te dienen therapie zijn van invloed op de tolerantie van de therapie door de patiënt: het onderling uitwisselen van de verschillende therapievormen is aan te bevelen bij intolerantie voor één der vormen. Zo kan bijvoorbeeld wisseling van een waterig klysma naar een foam leiden tot betere therapietrouw en vice versa.

3.3. Medicamenteuze behandeling van ernstige distale colitis ulcerosa (Montreal classificatie E1-2, S3)

Ernstige distale CU, gekenmerkt door een duidelijk verhoogde defecatiefrequentie en frequent bloedverlies per anum bij forse mucosale schade vastgesteld door endoscopie, wordt behandeld met corticosteroïdbevattende therapie, naast mesalazine preparaten. Ook onder deze omstandigheden kan in eerste instantie worden gekeken naar lokaal werkzame therapie.

In een systematische review van Cohen et al. (Cohen, 2000) constateren de auteurs dat bij therapeutische trials bij patiënten met proctitis en linkszijdige colitis consistentie in type medicatie, dosering, toedieningsvorm en duur ontbreekt. Lokaal werkzame therapie met 5-ASA blijkt werkzaam en effectiever dan lokaal werkzame corticosteroïden (Marshall, 1997)

Orale 5-ASA bevattende preparaten hebben eveneens aangetoonde effectiviteit, maar precieze dosering is onvoldoende onderzocht (Sutherland, 2006). Een hoger gedoseerde orale 5-ASA dosis lijkt effectiever dan een standaard dosis van 1,5 gram 5-ASA dd (Hanauer, 2005; Mulder, 1998; Frieri, 2000). Combinatietherapie van 5-ASA oraal met lokaal 5-ASA- of corticosteroïdenbevattende klysma's met lage biologische beschikbaarheid heeft waarschijnlijk eveneens een hogere effectiviteit (Safdi, 1997; Marteaux, 2005).

Bij falen van combinatietherapie als boven beschreven dient te worden gestart met orale corticosteroïden (40 mg – 60 mg prednisolon-equivalenten* zie bijlage 4 voor farmacologische corticosteroïdequivalentie), een concept dat grotendeels is onderbouwd in de periode voor standaard endoscopisch onderzoek (Truelove, 1955; Lennard Jones, 1960). Het gebruik van orale corticosteroïden met beperkte biologische beschikbaarheid is onvoldoende onderbouwd om standaard gebruik bij distale CU te kunnen adviseren.

Remissie-inductie met immunosuppressiva of biologicals is niet bestudeerd in deze populatie, met 1 uitzondering: bij linkszijdige CU niet reagerend op 5-ASA therapie is het gebruik van ciclosporine bevattende klysma's niet effectief gebleken (Sandborn, 1994).

Chronisch actieve fase
Er zijn weinig studies verricht specifiek naar chronisch actieve distale colitis. Voor de overwegingen en therapeutische opties wordt verwezen naar de tekst bij pancolitis.

Conclusies

Niveau 2	In eerste aanzet is remissie-inductie behandeling van ernstige distale CU met intensieve lokaal werkzame 5-ASA bevattende therapie, hooggedoseerde orale therapie of een combinatie van beiden effectief. *A1 Sutherland, 2006; Cohen, 2000; Marshall, 1997*

Niveau 2	Orale 'klassieke' corticosteroïden in een dosering van 40 tot 60 mg prednisolon-equivalenten dd zijn effectief bij remissie-inductie van distale CU. *A2 Truelove, 1955* *B Lennard-Jones, 1960*

Niveau 3	Ciclosporine klysmata zijn niet effectief voor ernstige distale colitis *A2 Sandborn, 1994*

Overige overwegingen
Lokaal werkzame therapie geeft veelal een snellere klinische respons met vermindering van defecatiefrequentie en urge-incontinentie dan alleen orale therapie. Combinatietherapie van 5-ASA en corticosteroïden is in verschillende vergelijkende onderzoeken effectiever gebleken dan monotherapie met een der componenten (Safdi, 1997; Mulder, 1996). Een precieze plaatsbepaling wanneer deze combinatietherapie dient te worden gegeven is niet te geven.
Afbouwschemata van orale corticosteroïden bij CU zijn niet onderzocht: in het algemeen is een afbouwschema van 5 mg per week te overwegen, waarbij varianten bestaan in met name de vertraging van afbouw in lage dagdoseringen* (<20 mg prednisolon equivalent dd) (Kornbluth, 2004).
In open studie is voor refractaire proctitis ulcerosa lokaal werkzame therapie met tacrolimus bevattende suppositoria eveneens effectief gebleken en kan daarom worden overwogen (van Bodegraven, 2005).
Refractaire ernstige distale colitis (gedefinieerd als aanhoudende klachten danwel ulceratie ondanks therapie met orale corticosteroïden) kan behandeld worden als refractaire pancolitis bij CU (zie verder).

Aanbevelingen

Bij uitblijvend effect van (lokale) monotherapie met 5-ASA of corticosteroïdtherapie is combinatie therapie aan te bevelen.

Orale prednisontherapie wordt bij voorkeur in stapjes afgebouwd waarbij de prednison wordt verlaagd tot 0 mg in 2 tot 3 maanden tijd.

3.4. Medicamenteuze behandeling van mild tot matig ernstige pancolitis ulcerosa (Montreal classificatie E3, S1-2)

3.4.1. Mesalazine

Er is een grote systematische meta-analyse beschikbaar die de werkzaamheid van orale 5-ASA bij remissie-inductie therapie van milde tot matig ernstige CU onderschrijft (Sutherland, 2006). De auteurs berekenen dat 60% van de patiënten in remissie raakt met 5-ASA therapie (95%CI 47-70%), met een trend tot een betere respons bij monocomponent 5-ASA preparaten en met daarnaast een dosis-respons relatie. In de meeste studies is verbetering van ziekte vaker als eindpunt gebruikt dan remissie-inductie in absolute zin (endoscopisch of histopathologisch). Een eenduidig bewijs dat hogere doses orale 5-ASA preparaten een hogere kans op remissie inductie geven is niet voorhanden. Er zijn hiertoe wel aanwijzingen. Waar in één dubbelblinde studie geen statistisch significant verschil kon worden aangetoond tussen doses van 1,5, 3,0 en 4,5 gram mesalazine per dag bij 321 patiënten (Kruis, 2003), werd dat recent wel aannemelijk gemaakt in een post-hoc analyse in 423 patiënten uit een oorspronkelijke populatie van 687, waarbij 4,8 gram mesalazine superieur bleek aan 2,4 gram (Hanauer, 2005) en een doseringsverhoging studie bij non-responders uit 233 patiënten op 1,5 g 5-ASA per dag (Marakhouski, 2005). Dit onderschrijft het concept dat hogere mucosale concentraties van 5-ASA corresponderen met een hogere werkzaamheid (Frieri, 2000). De ideale duur van een inductie therapie met 5-ASA is niet onderzocht, een klinisch effect wordt meestal binnen twee tot vier weken gezien.
Er zijn geen studies beschikbaar waarbij gezocht is naar dosis-respons relaties bij hoog gedoseerde mesalazine preparaten (dwz > 4 g); vooralsnog wordt in routinepraktijk 4 gram mesalazine oraal dd als bovengrens beschouwd.
De combinatie van orale 5-ASA preparaten met rectale 5-ASA preparaten lijkt de effectiviteit te verhogen (Marteau, 2005). Combinatie van orale 5-ASA preparaten met rectaal toegediende corticosteroïden met beperkte biologische beschikbaarheid is niet onderzocht in deze populatie, maar lijkt als combinatie wel effectiever (Mulder, 1996).
Van nicotinepleisters (11-25 mg dagelijks) is het therapeutisch effect aangetoond in relatief kleine dubbelblinde studies bij niet-rokende patiënten; van 31 actief behandelde patiënten kwam 39% in remissie, waarbij de 33 placebo-patiënten in slechts 3% herstelden in de ene studie (Sandborn, 1997) en 17 van 35 actief behandelde patiënten reageerden versus 9 van 37 placebo-behandelde patiënten in de andere studie (Pullan, 1994). Het gebruik van nicotinepleisters gaat veelal gepaard met bijwerkingen, zoals opvliegers en hoofdpijn. Samenvattend wordt het gebruik van transdermale nicotine onder specifieke omstandigheden ter overweging gegegeven (McGrath, 2004).

3.4.2. Corticosteroïden

Van monotherapie met oraal gebruikte, maar lokaal werkende corticosteroïden met een beperkte biologische beschikbaarheid mag enige therapeutische effectiviteit worden verwacht, echter in wetenschappelijke zin onvoldoende overtuigend voor een algemene aanbeveling. Zo toonde een studie in 177 patiënten (90 met beclomethasondiproprionaat en 87 met 5-ASA) therapeutische equivalentie, dat wil zeggen zo'n 60% remissie (Campieri, 2003). Verder werd in een farmacokinetische studie in 7 patiënten aangetoond dat na orale inname van 9 mg budesonide daadwerkelijk corticosteroidspiegels in het distale colon

gemeten konden worden, suggestief dat orale medicatie een effectieve toedieningsvorm voor distale darmziekte kan zijn (Kolkman, 2004).
Orale corticosteroïden (prednison, prednisolon) zijn van oudsher het therapeutisch fundament van de behandeling van een *milde tot matig actieve CU* die niet op mesalazine (sulfasalazine) reageert, of bij patiënten die intolerant zijn voor mesalazine (sulfasalazine). Er bestaat een dosis-effect relatie bij oraal predniso(lo)ngebruik tussen de 20 en 60mg/dag (Truelove, 1955; Lennard-Jones, 1960; Baron, 1962). Klinisch wordt veelal voor een startdosering van 40mg gekozen, omdat 60mg weinig effectiever is t.o.v. 40mg, maar wel ten koste van significant meer bijwerkingen gaat (Baron, 1962).
In een meta-analyse van studies waarbij corticosteroïden werden gebruikt bij een *matig tot ernstige CU* werden alle trials tussen 1974 en 2006 geanalyseerd op percentage patiënten dat colectomie onderging (Turner, 2007). In 7 prospectieve studies en 5 RCT bij volwassen patiënten met CU was er sprake van wisselend matig tot ernstige CU. Het gebruik van orale of intraveneuze corticosteroïden bij matig ernstige pancolitis blijkt significant gunstiger dan placebo, zoals eigenlijk als sinds 1954 duidelijk was (Truelove, 1955). Hoogte van benodigde prednisolonequivalenten en duur van therapie zijn minder duidelijk. Een hogere dosis dan 60 mg methylprednisolon iv lijkt niet zinvol, in ieder geval niet bij ernstige CU-patiënten (Turner, 2007), waarbij van 43% van de patiënten geen effect van intraveneuze therapie binnen 10 dagen verwacht mag worden (Daperno, 2004). Van deze 43% zou bijna de helft op gecontinueerde intraveneuze corticosteroïdtherapie reageren (28 van 65 patiënten) (Daperno, 2004), alhoewel andere series wijzen op sterk verhoogde kans op colectomie bij ongewijzigde kliniek na 3 dagen intraveneuze corticosteroïden (Travis, 1996). Bij matig ernstige CU zal eerst een oraal corticosteroïd worden gekozen.

3.4.3. Thiopurines

Thiopurinetherapie bij CU is weinig onderzocht als inductietherapie vanwege het feit dat deze klasse medicamenten pas laat (2-4 maanden) effect sorteren, conform dat bij patiënten met de ZvC. In een retrospectieve studie van Ardizzone et al, werd bij 56 patiënten met actieve CU die werden behandeld met AZA naar remissiepercentages gekeken na 1, 2 en 3 jaar: deze waren respectievelijk 64, 66 en 69%. De gemiddelde duur tot respons bedroeg 14 weken. Daarnaast werd een corticosteroïdsparend effect bij ca 75% waargenomen (Ardizzone, 1997). In een andere open-label studie met 42 patiënten met een actieve corticosteroïdafhankelijke of -resistente CU die werden behandeld met AZA, werd na 6 maanden bij 69% remissie en bij 19% een klinische respons aangetoond. In een follow-up van 4 jaar recidiveerde 57% van deze patiëntengroep. Er werden bijwerkingen waargenomen bij 24% van de patiënten (Paoluzi, 2002). In een RCT met 83 patiënten met ernstige CU konden geen significante verschillen worden aangetoond tussen AZA en placebo voor het bereiken van complete of partiële remissie (Sood, 2000).
AZA (2mg/kg) werd eveneens vergeleken met 5-ASA (3,2 g/d) in een onderzoeker-geblindeerde, vergelijkende studie bij 72 corticosteroïd-refractaire CU-patiënten die daarnaast 40 mg prednisolon kregen. Na 6 maanden bleek de AZA-groep significant vaker in corticosteroïdvrije remissie dan de 5-ASAgebruikers (19/36 patiënten (53%) versus 7/36 (21%); OR = 4.78 (95%CI 1.57-14.5)) (Ardizzone, 2006).
In een RCT werden 79 patiënten met CU in remissie of stabiele ziekte na minimaal 6 maanden AZA gerandomiseerd over 2 groepen, waarvan er een AZA continueerde en de

andere met placebo doorging; na 1 jaar recidiveerde 36% uit de AZA-groep en 59% uit de placebo-groep, resulterende in een relatief risico op opvlamming van 0,5 (Hawthorne, 1992).

3.4.4. Infliximab

Oorspronkelijk is infliximab toegepast bij patiënten met een refractaire luminale ZvC of met actieve (peri-anale) fisteling. Recent is een tweetal relatief grote studies uitgevoerd bij patiënten met CU, de zogeheten ACT 1 en ACT 2 studies. Het betreft hier een bont palet van patiënten met chronisch actieve CU, gedefinieerd door voortgaande actieve ziekte ondanks adequate inductiebehandeling gedurende 12 weken met corticosteroïden danwel immuno-suppressiva (en in enkele gevallen monotherapie met 5-ASA). In deze twee dubbelblinde placebogecontroleerde studies met respectievelijk 364 en 364 patiënten werd na 8 weken met 3 infusies met 5 mg infliximab per kg lichaamsgewicht op 0, 2 en 6 weken een remissiepercentage van 39 versus 15 in de placebogroep, successievelijk 34 % versus 6% vastgesteld (Rutgeerts, 2005). Post-hoc analyse naar welke patiëntengroepen wel of niet reageerden is niet beschikbaar, zodat onduidelijk is of een specifieke patiëntencategorie het meest profiteerde. Het effect van infliximab in vergelijk met placebo is statistisch significant en verder gesubstantieerd in een meta-analyse van 7 studies (Lawson, 2006).

Conclusies

Niveau 1	Orale 5-ASA preparaten zijn effectief bij remissieïnductie bij mild tot matig actieve pancolitis bij CU in een dosering van ≥1,5 g 5-ASA dd. *A1 Sutherland, 2006*

Niveau 2	Er bestaat een dosis-effect relatie van 5-ASA bij de bahandeling van mild tot matig actieve ulceratieve pancolitis *B Hanauer, 2005 ; Marakoushi, 2005*

Niveau 3	(Ook) Bij pancolitis patiënten lijkt de effectiviteit van 5-ASA therapie verhoogd te worden door combinatie van orale en rectale therapie. *A2 Marteau, 2005*

Niveau 1	Corticosteroïden zijn effectief bij de behandeling van actieve pancolitis. *A1 Turner, 2007*

Niveau 1	Corticosteroïden (prednison 0.5-0.75mg/kg/dag, 48mg 6-methylprednisolon of equivalenten hiervan, 2 weken met daarna een afbouwschema) zijn effectief voor de behandeling van een mild - tot marig ernstige ziekteactiviteit in het kader van CU. *A1 Turner, 2007*

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van AZA en 6-MP effectief is bij de inductie van remissie van matig actieve CU, zij het met een interval van 2 tot 4 maanden. *B Ardizzone, 2006; Paoluzi, 2002; Sood, 2000*

Niveau 1	Transdermale nicotinepleisters (11-25 mg) hebben therapeutisch enige effectiviteit bij milde pancolitis bij CU, echter ten koste van een vrij groot percentage patiënten die de bijwerkingen als storend ervaren. *A1 McGrath, 2004*

Niveau 1	Triple-infusie met infliximab 5mg/kg als inductietherapie is effectief in de behandeling van chronisch actieve CU in 2 op 3 patiënten. *A1 Lawson, 2006*

Overige overwegingen

5-ASA lijkt in vergelijking met SASP een trend tot betere effectiviteit te hebben (OR 0.83 voor falende therapie (95% CI 0.60 to 1.13) (Sutherland, 2006). Daarenboven wordt SASP minder goed verdragen. Op grond van kennis van afgifteprofiel, kinetische studies en dosering kan een inschatting worden gegeven waar intraluminaal (en intramucosaal) de hoogste spiegels 5-ASA kunnen worden bereikt. Hierdoor kan het 5-ASA preparaat worden afgestemd op de ziektelokalisatie en ziekteactiviteit. Als gevolg van deze specifieke karakteristieken van de verschillende 5-ASA preparaten is onderlinge substitutie niet zonder meer mogelijk (Verzijl, 1991).

De doseringsfrequentie van mesalazine preparaten was oorspronkelijk driemaal daags. Studies naar intramucosale 5-ASA concentraties tonen geen verschil tussen 1, 2 en 3 daagse inname van mesalazine, waarmee laag frequente dagdosering dus even effectief lijkt te zijn. Momenteel zijn verschillende klinische studies gaande waarin dit concept verder wordt onderzocht. Hierbij lijkt inderdaad dat hooggedoseerde, laagfrequente dosering minstens zo effectief is als gespreide, frequentere dosering, zodat laagfrequente, hoog-gedoseerde therapie waarschijnlijk de standaard voor behandeling zal worden.

Dosering en duur van behandeling met corticosteroïden en de keuze van intraveneuze of orale therapie zijn nooit systematisch onderzocht. Bij matig ernstige ziekte lijkt er geen meerwaarde voor intraveneuze therapieën te bestaan en wordt deze toedieningsvorm derhalve niet aangeraden. Een corticosteroïdenkuur wordt bij voorkeur niet langdurig voortgezet. Een afbouwschema zoals aanbevolen bij de ZvC wordt ook ter overweging gegeven bij de behandeling van matig ernstige pancolitis bij CU.

Er zijn vele afbouwschema´s van oraal predniso(lo)n in omloop, en geen van allen is “evidence based”. Vanwege beperkt wetenschappelijk onderzoek (Baron, 1962) wordt aangeraden een startdosering van 40mg te kiezen. Een gebruikelijk afbouwschema wordt gegeven in Tabel 4. Bij langduriger (en dus in principe niet gewenst) predniso(lo)n gebruik is het gebruikelijk onder de 15mg met 2.5mg per week af te bouwen.

Bij matige respons op inductietherapie met corticosteroïden valt comedicatie met een thiopurinederivaat te overwegen (Ardizzone, 2006).

Tabel 4

Afbouwschema Predniso(lo)nkuur	
2 weken 40mg/dag prednison (of equivalent) 2 weken 30mg/dag 1 week 25mg/dag 1 week 20mg/dag 1 week 15mg/dag 1 week 10mg/dag 1 week 5mg/dag STOP	Comedicatie: Calcium minimaal 500 mg/dd Vitamine D minimaal 400 IE/dd

Er zijn betrekkelijk weinig data beschikbaar voor het gebruik van methotrexaat bij CU. Het betreft voornamelijk patiëntenseries die in wisselende doses behandeld worden, veelal open, waarbij verschillende effectiviteitparameters worden gebruikt en variërende mate van succes wordt gemeld (Cummings, 2005; Soon, 2004; Paoluzi, 2002).
Eenzelfde constatering kan worden gedaan voor mycofenolaat mofetil (Ford, 2003; Fellerman, 2000)
Infliximab is weliswaar effectief in de inductiebehandeling van chronisch actieve CU, maar heeft een NNT van 3,7 bij een dosering van 5 mg / kg lichaamsgewicht.

Aanbevelingen

Orale 5-ASA therapie wordt bij voorkeur gegeven in de vorm van monocomponent mesalazine preparaten. Onderlinge substitutie is ongewenst in het licht van onduidelijke farmacokinetische profielen van verschillende (generieke) slow-release preparaten. Ingestelde effectieve therapie kan derhalve niet zonder meer gewijzigd worden.

Tweemaal – en misschien zelfs eenmaal daagse dosering van mesalazine lijkt even effectief als driemaal daagse dosering zonder dat het bijwerkingprofiel lijkt te veranderen.
Therapietrouw verbetert door minder frequente dosering. Laagfrequente dosering verdient in de ogen van de werkgroep daarom de voorkeur.

Orale therapie met corticosteroïden hebben de voorkeur boven intraveneuze corticosteroïden bij de behandeling van matig ernstige pancolitis bij CU. Van niet-systemisch werkende corticosteroïden is weinig effect te verwachten.

Toevoegen van een thiopurinederivaat bij corticosteroïdafhankelijke CU verlaagt corticosteroïdgebruik en verhoogt het percentage patiënten in remissie en is als zodanig dus aan te bevelen.

Methotrexaat noch mycophenolate hebben een rol bij de standaardbehandeling van matig ernstige pancolitis bij CU. Er is weinig literatuur beschikbaar, zodat de werkgroep aanvullend onderzoek aanbeveelt.

De plaats van anti-TNF therapie bij matig ernstige pancolitis bij CU is niet duidelijk, alhoewel effectiviteit is bewezen. De werkgroep meent dat de klinische inzetbaarheid vooralsnog niet is uitgekristalliseerd onder andere door onvoldoende data met betrekking tot (farmaco-economische) ratio van voordelen en nadelen op de middellange - en lange termijn. De werkgroep beveelt nader onderzoek aan.

3.5. Medicamenteuze behandeling van ernstige pancolitis ulcerosa (Montreal classificatie E3, S3)

3.5.1. Corticosteroïden

Ernstige pancolitis bij CU wordt gedefinieerd als CU die niet respondeert op adequaat gedoseerde 5-ASA therapie, als monotherapie of in combinatie met lokaal werkende corticosteroïden en waarbij objectiveerbare ernstige ziekteactiviteit werd vastgesteld, bijvoorbeeld door middel van de Truelove-Witts criteria. In deze situatie wordt gestart met corticosteroïden. In eerste instantie wordt een dosering van 40-60 mg prednisolon-equivalenten per dag intraveneus aanbevolen. Hoger doseren lijkt niet zinvol (Turner, 2007).
Er wordt geschat dat ongeveer 15% van alle patiënten met CU ergens in hun ziektebeloop een ernstige aanval van CU hebben waar hospitalisatie en intraveneuze corticosteroïden voor nodig zijn.
Op basis van de Travis criteria kan na 3 tot 5 dagen betrouwbaar worden beoordeeld of deze therapie succesvol zal zijn. Klinische respons wordt zeker verwacht binnen 7-10 dagen, het moment waarop moet worden beslist hoe aanvullende therapie er uit ziet, aangezien in deze patiëntenselectie rescue-therapie nodig is voor het voorkomen van proctocolectomie.
Bij systematische review van predictoren voor falen van corticosteroïdtherapie lijken uitbreiding van ziekte, defecatiefrequentie, lichaamstemparatuur, hartslagfrequentie, CRP-gehalte, albumineconcentratie en eventuele radiologisch ongunstige tekenen van klinisch nut (Turner, 2007). Al deze factoren lijken te passen in langer bestaande en uitgebreide, en dus mogelijkerwijze onvoldoende snel of onvoldoende rigoureus behandelde ziekte.

3.5.2. Ciclosporine

Er zijn vier gecontroleerde studies met intraveneus ciclosporine gerapporteerd in patiënten met ernstige CU. In de eerste studie werden 20 patiënten gerandomiseerd naar 4mg/kg ciclosporine of placebo (Lichtiger, 1994). Negen van de 11 met ciclosporine behandelde patiënten hadden een respons t.o.v. geen in de placebo groep. De responders werden vervolgens 6 maanden behandeld met ciclosporine p.o. waarbij 45% in remissie bleef. De studie werd voortijdig gestopt wegens succes van ciclosporinetherapie; het eindpunt colectomie was in beide groepen evenwel niet statisch significant verschillend. In een tweede studie werden 30 CU-patiënten gerandomiseerd naar monotherapie ciclosporine (4mg/kg) of methylprednisolon (40mg/dag) (d'Haens, 2001). Na 8 dagen respondeerde 64% van de ciclosporine groep en 53% van de prednison groep. De responders werden voorts verder behandeld met dezelfde medicatie p.o., en na 12 maanden behield 78% van de ciclosporine groep en 37% van de prednison groep een klinische remissie. In een derde studie werden 30 patiënten gerandomiseerd naar monotherapie met i.v. ciclosporine (4mg/kg) of i.v. ciclosporine (4mg/kg) in combinatie met 1 mg/kg prednisolon (Svanoni, 1998).

Na 7 dagen had 67% in de relatief kleine groep met ciclosporine monotherapie (4mg/kg), en 93% in de andere kleine, combinatietherapie groep een complete remissie bereikt. In de vierde studie werden 70 ernstig zieke CU-patiënten ingedeeld naar ofwel i.v. ciclosporine 4mg/kg/dag ofwel naar i.v. 2mg/kg/dag (van Assche, 2003). Na 8 dagen reageerde 83% in de 4mg/kg groep en 82% in de 2mg/kg groep. In deze laatste RCT is aangetoond dat een dosering van 2 mg/kg ciclopsporine intraveneus even effectief is als 4 mg ciclosporine/kg, hetwelk dus te prefereren is (van Assche, 2003).
Deze resultaten, onder enig voorbehoud (Shibolet, 2005), laten zien dat i.v. ciclosporine een effectief middel is als "rescue" therapie bij gehospitaliseerde CU-patiënten met een ernstige opvlamming, in een poging een colectomie te voorkomen.
In een review van alle studies waarin colectomiepercentage na ciclosporine rescuetherapie werd gemeld bij patiënten met een ernstige CU wordt bij ongeveer 50-60% van de patiënten remissie behaald met voorkomen van chirurgie op korte termijn (Turner, 2007)

3.5.3. Tacrolimus

Recent is eveneens de effectiviteit van tacrolimus –als alternatief voor ciclosporine- vastgesteld, zowel oraal als intraveneus. In een RCT, met doses gebaseerd op 2 vooraf gedefinieerde dalspiegels en placebo bleek intraveneuze tacrolimus effectief, waarbij een dalspiegel van 10-15 ng/L de beste effecten liet zien (Ogata, 2006). In een andere studie bleek orale therapie even effectief als intraveneuze therapie (Fellerman, 2002).
In retrospectieve analyse bleek bijna 80% van de patiënten met ernstige CU (n=40) in remissie te geraken en was na 44 maanden bij ongeveer 55% geen operatie nodig (Baumgart, 2006), een vergelijkbaar resultaat met een kleine Engelse serie met soortgelijke patiënten (Ng, 2007). Deze bevindingen werden bevestigd in een systematische review, die effectiviteit van tacrolimus bij ernstige CU onderschrijft (Gonzalez-Lama, 2006). De overige overwegingen bij behandeling zijn als bij ciclosporine gebruik.

3.5.4. Thiopurines

Thiopurinetherapie bij CU-patiënten is niet zeer uitgebreid onderzocht. De behandeling van ernstige CU met thiopurines wordt veelal achterwege gelaten vanwege het relatief trage effect. In een RCT met 83 patiënten met ernstige CU konden geen significante verschillen worden aangetoond tussen AZA en placebo voor het bereiken van complete of partiële remissie (Sood, 2000). Anderen tonen wel een verbetering van het remissiepercentage na 6 maanden, zij het in combinatie met corticosteroïden (Ardizzone, 2006). Thiopurines worden verder besproken in hoofdstuk 3.4.

3.5.5. Infliximab

Infliximab is in één kleine studie onderzocht bij patiënten met ernstige CU. Het betreft hier een dubbelblinde studie van infliximab ongeveer 5 mg/kg versus placebo in 45 patiënten die refractair waren voor intraveneuze corticosteroïden. In de behandelde groep van 24 patiënten moest 29% alsnog een proctocolectomie ondergaan versus 67% in de placebogroep (OR 4,9, NNT 2,7) (Jarnerot, 2005). Deze studie toonde, in tegenstelling tot de eerste ciclosporinestudie bij refractaire colitis ulcerosa (Lichtiger, 1994) wel een statistisch significant verschil in percentage geopereerde patiënten. Helaas werd in deze infliximabstudie geen vergelijking gemaakt met de standaard behandeling bestaande uit ciclosporine met een responspercentage van ongeveer 60-80% (Arts, 2004; Turner, 2007).

De bevindingen met betrekking tot infliximab werden bevestigd in een retrospectieve Schotse studie, waarbij overigens twee ernstige infectieuze bijwerkingen -waarvan één dodelijk- bij de 39 geanalyseerde patiënten konden worden vastgesteld (Lees, 2007).

Conclusies

Niveau 2	Ciclosporine iv. in een dosering hoger of gelijk aan 2 mg/kg per dag is effectief voor remissie-inductie bij CU-patiënten met een ernstige opvlamming die niet reageert op intraveneus toegediende prednisolon. De ciclosporine dosering wordt aangepast aan streefspiegels. *A2 Lichtiger, 1994* *B D'Haens, 2001; Van Assche, 2003*

Niveau 3	Het starten met een thiopurine na aangetoond klinisch effect van ciclosporine als rescue therapie verbetert de langetermijns prognose. *C Arts, 2004*

Niveau 1	Tacrolimus is effectief voor remissie-inductie bij CU-patiënten met een ernstige opvlamming die niet reageert op intraveneus toegediende prednisolon. *A2 Ogata, 2006; Baumgart, 2006; Gonzalez-Lama, 2006*

Niveau 1	(Intraveneuze) corticosteroïdtherapie is effectief voor ernstige pancolitis bij CU. *A1 Turner, 2007*

Niveau 3	Infliximab is effectiever dan placebo in het verkrijgen van remissie en het voorkomen van spoedoperaties bij ernstige actieve CU, maar is niet vergeleken met standaardtherapie. *A2 Jarnerot, 2005*

Niveau 3	Het is aannemelijk gemaakt dat azathioprine voor remissie-inductie bij CU-patiënten met een ernstige opvlamming niet effectief is. *B Sood, 2000*

Overige overwegingen

Er is één studie gepubliceerd die geen verschil aantoont tussen een continue 24-uurs dosering van intraveneuze corticosteroïden versus een pulstherapie (Bossa, 2007).

Afbouwschemata van corticosteroïden zijn niet vergelijkenderwijze onderzocht. Corticosteroïden kunnen worden getaperd na aangetoonde klinische respons, dwz in het algemeen 1 tot 2 weken na starten van intraveneuze toediening. Afbouwen wordt essentieel geacht

aangezien corticosteroïden geen rol spelen bij onderhoudsbehandeling van CU in verband met het bijwerkingprofiel.
Het continueren van 5-ASA bij ernstige pancolitis naast corticosteroïden, ciclosporine of infliximab is niet vergelijkenderwijze onderzocht, maar lijkt niet bijdragend aan de responskans. Ook continueren van (intraveneus) corticosteroïden naast ciclosporine lijkt niet bij te dragen aan een verbeterde klinische respons, zo werd aangetoond (d'Haens, 2001).
De ciclosporine wordt klinisch gemonitord onder andere door controle van bloeddruk en nierfunctie. Veel bijwerkingen zijn echter dosisgerelateerd, reden waarom (dal)spiegels van ciclosporine een cruciaal uitgangspunt van dosering zijn. Deze liggen normalerwijze tussen de 150-250 pmol/L. Een en ander is uitgebreid in een review beschreven door Weersma et al. (Weersma, 2006). Van adequate, spiegel-gecontroleerde toediening van ciclosporine als rescue inductie therapie mag klinische verbetering worden verwacht in 7 tot 10 dagen.
Daarnaast is vastgesteld, zij het dat weinig literatuur dit schraagt, dat na het verkrijgen van een klinische remissie, ciclosporine kan dienen als een overbruggingstherapie naar een onderhoudsbehandeling met een thiopurine-derivaat (6-mercaptopurine of azathioprine). Geadviseerd wordt ciclosporine in emulsie (Neoral®) te gebruiken vanwege de stabielere farmacokinetische eigenschappen; na intraveneuze therapie kan een startdosering van 5mg/kg/dag verdeeld over twee doses per dag worden gebruikt; dit overigens wederom met controle van dalspiegels. Daarnaast wordt begonnen met de gebruikelijke doseringen van een thiopurine-derivaat, en corticosteroïden worden in korte termijn geheel afgebouwd.
Op langere termijn worden wisselende resultaten met betrekking tot voorkómen van proctocolectomieen genoemd. Zo wordt in een grote Belgische serie na 1 jaar bij ongeveer ¾ van de patiënten een gunstig beloop gezien, op de lange termijn daalt dit tot slechts 1/5 (Arts, 2004). In Engeland wordt in het eerste jaar slechts bij 1/3 zo'n gunstig beloop gezien en in een periode van 7 jaar na de oorspronkelijk ciclosporine rescuekuur wordt bij 58% van de patiënten alsnog een proctocolectomie verricht (Campbell, 2005).

Bij de gelijktijdige combinatie van ciclosporine en corticosteroïden als inductietherapie en het gebruik van thiopurine als medicament voor de langere termijn ('overnamemedicatie') is het optreden van opportunistische infecties zoals *Pneumocystis carinii* pneumonie beschreven. Een profylactische therapie met cotrimoxazol 1 dd 480 mg is weliswaar aanbevolen door verschillende auteurs maar niet bewezen noodzakelijk. De werkgroep meent dat profylactische antibiotische therapie niet standaard gegeven moet worden.
De keuze voor intraveneuze ciclosporine therapie in plaats van orale therapie is niet vergelijkenderwijze onderzocht. Uitgaande van een in het bloed bepaalde dalspiegel als maat voor effectiviteit (dosis-respons relatie) is theoretisch geen meerwaarde van intraveneuze toediening te verwachten, conform de bevindingen bij tacrolimusgebruik (Fellerman, 2002). Adequate spiegels met orale ciclosporine therapie (Neoral ®) zijn beschreven bij ernstig actieve pancolitis bij CU-patiënten (Van Bodegraven, 1998).
Bij patiënten die adequaat gedoseerde thiopurine gebruikten voorafgaand aan de start met ciclosporine rescuetherapie is de recidiefkans op een opvlamming na staken van ciclosporine dermate hoog dat een ciclosporinekuur aanmerkelijk minder zinvol geacht wordt (Moskovitz, 2006). Alle studies samenvattend lijken de resultaten op korte en middellange termijn voor ciclosporine-inductietherapie goed met respons in ongeveer 80% op korte termijn en in 50% vermijden van colectomie na 2 jaar, waar na 7 jaar ongeveer 20% van de patiënten nog geen colectomie heeft ondergaan (Moskovitz, 2006). Dit relatieve succes moet

worden afgezet tegen de bijwerkingen van ciclosporine inductietherapie die een meetbare mortaliteit van rond de 0,5% en therapie-inherente nefrotoxociteit inhouden.
Om niet geïdentificeerde redenen wordt bij patiënten met ernstig actieve CU die niet reageert op intraveneuze therapie met corticosteroïden relatief weinig ciclosporine voorgeschreven (Turner, 2007). Afgaande op de redenering die Jarnerot gebruikt om inzetten van infliximab te rechtvaardigen bij ciclosporine-naïeve, maar corticosteroïd refractaire patiënten met CU wordt gewezen op de bijwerkingen van ciclosporine (Jarnerot, 2005). Het relatieve geringe succes van infliximab, dat ook gepaard kan gaan met ernstige bijwerkingen, bij ernstig actieve CU maakt dit middel vooralsnog geen voorkeursmiddel boven ciclosporine (Lees, 2007).
In één studie werd een colectomiepercentage van 72% gerapporteerd bij patiënten die bij uitblijven van klinische verbetering na slechts 4 dagen intraveneuze corticosteroïden geen aanvullende medicamenteuze therapie kregen (Elloumi, 2005). Chirurgische therapie door middel van proctocolectomie kent een betrekkelijk laag mortaliteitsrisico (onder andere afhankelijk van chirurgische expertise), maar langetermijns resultaten met betrekking tot kwaliteit van leven hangen af van de eindtoestand na chirurgie. Patiënten met een permanent ileostoma of ileo-anale pouchreconstructie hebben een verminderde kwaliteit van leven en ciclosporine therapie scoort hier in mogelijkerwijze iets beter (Cohen, 1999). Het is belangrijk met name de wensen van de patiënt in de besluitvorming te betrekken (Arseneau, 2006).

Aanbevelingen

Het gebruik van de zogeheten Travis-criteria (zijnde verlaging van ontlastingfrequentie onder de 8 x dd en een daling van de CRP-concentratie onder 45 mg/l) wordt aanbevolen te gebruiken bij de klinische beoordeling van therapeutische respons op i.v.-corticosteroiden bij ernstige (pan)colitis ulcerosa. De criteria kunnen na 3 tot maximaal 7 dagen gebruikt worden voor vaststellen van therapeutisch effect en eventueel overgaan op rescuetherapie.

Of intraveneuze corticosteroïden als pulstherapie of als continue infuus gegeven dient te worden is onvoldoende onderzocht. De werkgroep heeft geen voorkeur. In het algemeen vindt zij dat in 7-10 dagen klinisch effect moet worden verwacht, waarna kan worden overgegaan op rescue therapie.

Ciclosporine (en parallel hiermee tacrolimus) is effectief als rescuetherapie op korte en middellange termijn, maar langetermijnresultaten zijn suboptimaal; met name voor thiopurine-naïeve patiënten kan dit type medicament als alternatief voor onmiddellijke chirurgie overwogen worden en bij voorkeur wordt deze optie besproken met de patiënt.

Combinatietherapie van ciclosporine met corticosteroïden, 5-ASA of anderszins lijkt de effectiviteit niet te verhogen, maar mogelijkerwijze wel de mate van immunosuppressie en de daarmee samenhangende kans op opportunistische infecties. Terughoudendheid met combinatietherapie is daarom aanbevolen.

De plaatsbepaling van infliximab bij inductiebehandeling van steroïdrefractaire CU-patiënten is vooralsnog onbepaald. Algemene toepassing wordt niet aanbevolen.

Ondanks een licht verhoogd risico op morbiditeit en mortaliteit door het gebruik van medicamenten bij ernstig actieve CU-patiënten wordt dit door de werkgroep toch geprefereerd boven onmiddellijk heelkundige behandeling, omdat de kwaliteit van leven na chirurgische behandeling vermindert.

3.6. Onderhoudsbehandeling van colitis ulcerosa

Er zijn geen studies gepubliceerd naar biomarkers of andere indicatoren die aangeven bij welke patiënten gestart moet worden met onderhoudstherapie. Het natuurlijk beloop van CU is meestal golvend van rustig naar actief. Zo'n 10% van de patiënten krijgt slechts één opvlamming in 25 jaar, maar ook chronisch actieve ziekte komt relatief weinig voor (<10%) (Langholz, 1996). Risicofactoren voor een opvlamming van de ziekteactiviteit zijn onder andere ziekteactiviteit in voorgaande periode, jongere leeftijd, NSAID, banale enterale infectie, seizoen en plasmacytose in rectale biopsieën. Roken en appendectomie hebben een beschermende invloed.

3.6.1. 5-ASA

Er is een grote systematische meta-analyse beschikbaar die de gunstige rol van 5-ASA bij onderhoudsbehandeling van CU onderschrijft met een NNT van 6 (Sutherland, 2006). Bij het gebruik van 5-ASA als onderhoudsmedicament bij CU lijkt sulfasalazine iets effectiever dan mesalazine (Sutherland, 2006). Ook hier zijn weinig data beschikbaar voor een onderbouwde opvatting over juiste dosering. De meta-analyse van Sutherland is bekritiseerd, onder andere door de auteurs zelf, als gevolg van de beperkte vergelijkbaarheid van patiëntenpopulaties.

Er zijn geen data die aangeven welke dosering 5-ASA ideaal of het best is voor onderhoudstherapie. De algemene opinie is dat onderhoudsdosering gelijk dient te zijn aan de getitreerde dosis voor inductietherapie. Deze opvatting is echter weinig behulpzaam, omdat er geen algoritmes voor dosistitratie van inductie (en dus van onderhoudstherapie) bestaan.

In een meta-analyse (Cohen, 2000) wordt aangetoond dat het gebruik van mesalazine als onderhoudstherapie bij linkszijdige colitis effectief is. In 6 placebogecontroleerde studies uit de 17 geselecteerde studies werd na 6 maanden effect gezien van orale 5-ASA therapie met een mogelijke dosis-effect relatie. Klysma therapie bleek in dagelijkse gebruik tot 2 a 3 x per week eveneens effectief, waarbij op termijn van een jaar bekeken zo'n 80% in remissie blijft bij voortgaande klysmatherapie (Biddle, 1988, 1990).

Ook bij proctitis is een onderhoudstherapie effectief, zo werd beschreven in een meta-analyse waarin drie placebogecontroleerde studies werden vergeleken (Cohen, 2000). Ook werd een abstract van een Cochrane meta-analyse gepresenteerd met gelijkluidende conclusies (Thabane, 2005).

Therapietrouw is een groot punt van zorg bij onderhoudstherapie, zeker bij CU. Hoewel in studies meestal een therapietrouw boven 90% wordt gevonden, kan in de dagelijkse praktijk non-compliantie worden aangetoond bij wel 50% van de patiënten, met een significante betekenis voor kans op opvlamming van de ziekteactiviteit (Kane, 2003, 2006).

De ideale duur van een onderhoudstherapie met 5-ASA is niet onderzocht. Eventuele chemoprotectieve eigenschappen van 5-ASA, die aannemelijk zijn gemaakt bij gebruik van

5-ASA in een dosering ≥ 1.2g dd, wijzen er op dat langdurig gebruik gerechtvaardigd lijkt. Dit lijkt in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op colorectaal carcinoom in het kader van CU, zoals bij pancolitis, te gelden (Velayos, 2005).

3.6.2. Corticosteroïden

Corticosteroïden zijn bewezen effectief voor de inductiebehandeling van CU. Het gebruik van corticosteroïden als onderhoudsbehandeling wordt echter niet door wetenschappelijk bewijs ondersteund. Er is dan ook geen plaats voor gebruik van corticosteroïden in onderhoudsbehandeling vanwege de veelheid aan bijwerkingen. Dit geldt zowel voor locale corticosteroïden bij distale ziekte zoals aangetoond in meta-analyse (Cohen, 2000), als voor systemische corticosteroïden.

3.6.3. Thiopurines

Onderhoudtherapie met thiopurines bij CU is minder goed onderzocht dan bij de ZvC. Een retrospectieve studie waarin 56 patiënten werden geëvalueerd na 1, 2 en 3 jaar liet remissiepercentages zien van respectievelijk 64, 66 en 69%. Daarnaast werd een corticosteroïdsparend effect bij ca 75% waargenomen (Ardizzone, 1997). In een RCT met 72 patiënten die corticosteroïdafhankelijk waren werd toevoeging van AZA (2mg/kg) vergeleken met 5-ASA (3,2 g/dd) waarbij 19/39 patiënten met azathioprine en 7/36 met 5-ASA in remissie kwamen (OR 4,78; 95%CI 1,57-14,5). Drie patiënten uit de azathioprinegroep en 1 patiënt uit de 5-ASA groep konden niet per protocol worden geanalyseerd (Ardizzone, 2006). In een andere RCT werden 79 patiënten met CU in remissie of stabiele ziekte na minimaal 6 maanden AZA gerandomiseerd over 2 groepen, waarvan er een AZA continueerde en de andere met placebo doorging; na 1 jaar recidiveerde 36% uit de AZA-groep en 59% uit de placebo-groep, resulterend in een relatief risico op opvlamming van 0,5 (Hawthorne, 1992).

3.6.4. Infliximab

Er is in een tweetal studies het effect van onderhoudsbehandeling met infliximab onderzocht. In deze ACT 1 en 2 studies werden patiënten met chronisch actieve ziekte geïncludeerd waarna inductiebehandeling met placebo dan wel 5 of 10 mg per kg lichaamsgewicht infliximab volgde. Van deze groep werd het responderend deel van de patiënten doorbehandeld met placebo, 5 of 10 mg/kg infliximab. De ACT 2 studie bestond uit 8-wekelijkse infusies na de inductie-triplet met een vervolg van 22 weken, terwijl in de ACT 1 studie 46 weken werd doorbehandeld met evaluatie na 54 weken. De 5 mg infliximab dosering bleek het effectiefst. Remissie werd bereikt in 72 van de 242 patiënten (30%) versus 32 van de 244 in de placebogroep (13%) na 30 weken; na 54 weken bedroeg dit respectievelijk 42 uit 121 (35%) versus 20 uit 121 (17%). Dit levert een NNT van 5,9 na 30 weken en 5,5 na 54 weken bij ITT-analyse (Rutgeerts, 2005).

Conclusies

Niveau 1	5-ASA preparaten zijn effectief bij onderhoudsbehandeling van CU, ongeacht de lokalisatie van ziekte en ongeacht de toedieningsvorm zo lang het aangedane traject van mucosa wordt bereikt door een effectieve dosering mesalazine. *A1 Sutherland, 2006; Thabane, 2005*

Niveau 2	Formeel is de ideale dosering of duur van onderhoudstherapie bij CU niet onderzocht. Er zijn wel aanwijzingen voor chemoprotectieve eigenschappen van 5-ASA preparaten bij een dosering ≥1,2 g dd. *A1 Velayos, 2005*

Niveau 2	Locale corticosteroïden zijn niet effectief voor de onderhoudsbehandeling van distale CU. *A1 Cohen, 2000*

Niveau 4	Systemisch werkende orale corticosteroïden zijn nooit onderzocht als onderhoudsbehandeling bij CU, maar hebben een ongunstig bijwerkingprofiel. *D Mening van de werkgroep*

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van een thiopurinederivaat effectief is bij het behoud van remissie van CU. *B Hawthorne, 1992; Ardizzone, 2006*

Niveau 1	Infliximab 5 mg/kg is als onderhoudsbehandeling effectief voor CU-patiënten bij ongeveer 1 op 3 patiënten met een NNT van 5,5. *A2 Rutgeerts, 2005*

Overige overwegingen

De term corticosteroïdafhankelijkheid wordt gebruikt bij patiënten die bij afbouwen van de dosis corticosteroïd opvlamming van ziekte krijgt die dan weer verbetert op verhogen van de corticosteroïden. Ook patiënten die kort (binnen 1 tot 4 weken) na geheel afbouwen van corticosteroiden weer een opvlamming krijgen vallen binnen deze categorie. Dit begrip moet onderscheiden worden van patiënten met chronisch actieve ziekte, waarmee wordt aangegeven dat een patiënt niet reageert op een adequate corticosteroidinductie-behandeling. Dit heet corticosteroidrefractair. De langetermijnseffecten van corticosteroïden worden ook bij patiënten die hier goed op reageren (corticosteroïdafhankelijke ziekte) zo onaantrekkelijk geacht dat omzetting naar thiopurines of eventueel infliximab nagestreefd dient te worden. Ook heelkundige therapie is dan een optie.

De uitgangsstrategie bij de onderhoudsbehandeling van CU is klachtenreductie en voorkomen van langetermijnsrisico's, met name carcinogenesis. Met betrekking tot het laatste wordt chronisch actieve pancolitis een belangrijke risicofactor geacht. Vanuit dit oogpunt lijkt mucosaal herstel een belangrijk uitgangspunt van onderhoudsbehandeling, een eindpunt dat in weinig studies goed is onderbouwd. Op grond van de beperkte beschikbaarheid van deze parameter, zeker op langere termijn, is het onduidelijk welke geneesmiddelen in welke dosering hoe lang moeten worden gebruikt.

Ondanks deze beperkingen wordt die onderhoudstherapie geprefereerd die de minste langetermijnneveneffecten lijkt te induceren.
Volgens deze step-up strategie wordt veelal eerst gestart met 5-ASA preparaten en, indien niet effectief, vervolgens met thiopurines. Doseringsfrequentie en dosishoogte van 5-ASA preparaten voor onderhoudsbehandeling zijn niet goed onderzocht. Extrapolerend van de farmacologische gegevens verkregen uit studies bij inductietherapie en de kennis omtrent therapietrouw lijkt vaker en laag doseren niet zinvol.
Er zijn geen gegevens beschikbaar die de juiste onderhoudsdosering van thiopurine-derivaten aangeven. Door gegevens verkregen bij patiënten met de ZvC te extrapoleren wordt een dosering van 2 tot 2,5 mg AZA/kg en 1-1,5 mg 6-MP/kg ook voor CU-patiënten aangeraden door de werkgroep. Bij TDM worden, hier eveneens uitgaande van hetzelfde anti-inflammatoire werkingsmechanisme, dezelfde streefspiegels van thiopurinemetabolieten aanbevolen. Tenslotte zou men infliximab kunnen overwegen. Bij het laatste preparaat zullen kosten-effectiviteit overwegingen een belangrijke rol spelen. Uitgaande van een mucosaal herstel als einddoel van onderhoudsbehandeling wordt bij infliximab therapie een NNT van 3,6 berekend dat op jaarbasis dus ongeveer 9 x 3,6 infliximab-infusies per patiënt in (mucosale) remissie betekent (ie geschat 130.000 €), voor verbetering van klachten is het NNT 5,5.
Voor onderhoudsbehandeling zijn data beschikbaar van het thiopurine-derivaat 6-thioguanine (Qasim, 2007; Teml, 2006; de Boer, 2005), dat volgens een internationale consensus kan worden ingezet in specifieke populaties (De Boer, 2006).
Er is van tacrolimus oraal eveneens effectiviteit in onderhoudstherapie aangetoond, maar de gegevens zijn beperkt en het bijwerkingenprofiel is niet aantrekkelijk.
Methotrexaat is onvoldoende onderzocht voor onderhoudsmedicamentent bij CU, en heeft geen plaats in de standaard (onderhouds)behandeling.

Aanbevelingen

Bij CU-patiënten met een ernstige opvlamming of meer dan 1 opvlamming per jaar wordt onderhoudsbehandeling met mesalazines en thiopurines aanbevolen.

Er bestaat consensus dat de startdosis voor onderhoudsbehandeling met 5-ASA gelijk zou moeten zijn aan de benodigde dosis bij inductiebehandeling en dan gedurende zeker een half jaar tot een jaar zou moeten worden gecontinueerd, waarna eventuele afbouw in frequentie van inname en hoeveelheid medicijn kan worden overwogen. Formeel onderzoek hiernaar is niet beschikbaar. Frequentere dosering lijkt niet effectiever dan één of tweedaagse dosering.

Bij thiopurinederivaten wordt als aanvankelijke onderhoudsdosering voor AZA 2-2,5 mg/kg/dag en voor 6-MP 1-1,5 mg/kg/dag aanbevolen.

In geval van therapeutic drug monitoring, onder anderen aan te bevelen bij refractair zijn voor thiopurines, worden bloedspiegels tussen de 250-500 pmol/8x10E8 erytrocyten (methode Lennard), hetwelk hetzelfde is als 600-1200 pmol/8x10E8 erytrocyten (methode Dervieux), als streefwaarden gehanteerd conform de bevindingen bij de ZvC.

De ideale duur van onderhoudsbehandeling is onvoldoende onderzocht bij de potentieel geschikte actieve medicamenten. Er zijn wel aanwijzingen dat, zeker bij linkszijdige of pancolitis, jarenlange behandeling zinvol is. Studie hiernaar wordt door de werkgroep aanbevolen.

De werkgroep meent dat alleen geregistreerd gebruik van 6-TG in onderzoeksverband vooralsnog te overwegen valt vanwege het onduidelijke bijwerkingenprofiel.

3.7. Medicamenteuze behandeling van pouchitis

Totale proctocolectomie met een ileum-pouch anale anastomose (IPAA) is de operatie van eerste keus bij patiënten met een therapie resistente CU. Het wordt ook wel een *curatieve* ingreep genoemd vanwege het wegnemen van het "target" orgaan het colon. Dit is een ongelukkige term omdat er nadien wel degelijk comorbiditeit kan blijven bestaan, waaronder het optreden van een pouchitis (Shen, 2007). De gerapporteerde incidentie varieert tussen 10 en 59%, vaak de eerste keer binnen 12 maanden na de operatie (Stahlberg, 1996; Hurst, 1996). De oorzaak van een pouchitis is onbekend. De meest gangbare hypothese is dat de veranderde luminale pouchflora wederom een hyperreactieve immuunrespons kan induceren in de genetisch ontvankelijke CU-patiënt. De belangrijkste klachten zijn toename van defecatiefrequentie, rectaal bloedverlies, loze aandrang, buikpijn, en incontinentie. De diagnose wordt gesteld tijdens endoscopie, een niet-gevalideerde ziekte-index van de pouch (Pouchitis Disease Activity Index, PDAI) wordt wel gebruikt voor research doeleinden (Sandborn, 1994). De differentiaal diagnose van een pouchitis is infectie (bacterieel, viraal), cuffitis, het irritable pouch syndrome of een miskende ZvC. Het voorkomen van dysplasie in de pouch, en dan met name in de rectale cuff (het laatste stukje resterend colonslijmvlies tussen linea dentata en het dunnedarm weefsel van de pouch), is frequent gerapporteerd in case reports en series, en recent samengevat in een systematische review (Scarpa, 2007). Vooralsnog zijn grotere, longitudinale case-control studies nodig voor surveillance van de pouch geadviseerd kan worden.
De behandeling van een pouchitis volgt wederom een ook hier niet formeel onderzochte "Step-up" benadering: eerste keus is antibiotica, gevolgd door lokaal werkzame cortico-steroïden. Ook zijn er gunstige resultaten gerapporteerd met mesalazine (voornamelijk bij een cuffitis) en infliximab, het laatste met name indien er (toch) sprake is van een ZvC- of perianale fisteling (Colombel, 2003; Viscido, 2003, 2004).

3.7.1. Antibiotica

Metronidazol is het meest gebruikte, en eerste keuze middel bij de behandeling van een pouchitis, in een dosering van 1-1,5 g/dag (Hurst, 1996). Een dubbelblinde gerandomiseerde, placebo gecontroleerde cross-over studie in 13 patiënten van metronidazol 3 dd 400mg gedurende 2 weken (7 dagen wash-out) liet een groot verschil in klinische verbetering zien (73 versus 9%) hoewel dit niet correleerde met endoscopische of histologische verbetering (Madden, 1994). Tevens ondervond meer dan de helft van de patiënten bijwerkingen, waaronder misselijkheid, braken, hoofdpijn, huiduitslag en een smaak van metaal. Vooral perifere neuropathie is een reden waarom langdurig metronidazol niet gegeven wordt. Lokale toediening van metronidazol (zetpil) voorkomt in belangrijke mate

systemische bijwerkingen en kan langdurig gegeven worden, dit is aangetoond in een serie van 11 patiënten bij het gebruik van slechts 40 tot 160mg klysma´s (Nygaard, 1994).
Ciprofloxacine is eveneens werkzaam bij een acute pouchitis. In een kleine gerandomiseerde studie in 16 patiënten bleek ciprofloxacine 1g/dag gedurende 2 weken effectiever (zowel klinisch als endoscopisch) dan metronidazol 20mg/kg/dag, en ging gepaard met minder bijwerkingen (Shen, 2001). De combinatie van metronidazol en ciprofloxacine is eveneens effectief gebleken in een open-label studie in 44 patiënten waarin pouchitis patiënten gedurende 28 dagen werden behandeld (Mimura, 2002).
In een niet-gerandomiseerde studie van 16 patiënten met chronisch refractaire pouchitis, gedefinieerd als langer dan 4 weken bestaand en niet reagerend op 4-weekse monotherapie met antibiotica, werd de combinatietherapie van ciprofloxacine (1 g/dd) met tinidazol (15 mg/kg/dd) gedurende 4 weken vergeleken met historische controlepatiënten die mesalazine hadden gebruikt voor dezelfde aandoening. De combinatietherapie leverde duidelijk betere resultaten in een pouchitis score dan de historische controles ($p<0,002$) met remissie percentages van respectievelijk 87,5% en 50% ($p = 0.069$) (Shen, 2007).
Er is een aantal nog kleinere studies gepubliceerd die de effectiviteit van verschillende andere antibiotica, of combinaties hiervan, hebben aangetoond (review door Gionchetti, 2004).

3.7.2. Mesalazine

Er zijn geen goede gecontroleerde studies bekend die de werkzaamheid van mesalazine bij de behandeling van pouchitis evalueren. Een cuffitis, die zich veelal klinisch presenteert als een pouchitis, kan wel baat hebben bij lokaal werkzame mesalazine (Shen, 2004).

3.7.3. Probiotica

Het gebruik van probiotica bij de behandeling van pouchitis is nog steeds onderhevig aan enige discussie. Er is een aantal gecontroleerde studies gepubliceerd waarin de probiotica cocktail VSL#3 is geëvalueerd (Gionchetti, 2000, 2003; Mimura, 2004). De eerste studie onderzocht de werkzaamheid van 6g/dag gedurende 9 maanden in 40 patiënten, en liet een relapse rate van 15% zien t.o.v. 100% in de placebo groep (Gionchetti 2000). De tweede studie gebruikte 3,6g/dag in 36 patiënten gedurende 1 jaar en liet een relapse rate zien van 15% versus 94% in de placebo groep (Mimura 2004). Een derde studie werd ontworpen als preventiestudie, waarbij 40 patiënten gedurende 1 jaar na IPAA behandeld werden met VSL#3 en een pouchitis rate lieten zien van 10% (2 van 20) t.o.v. 40% bij placebo behandelde patiënten (8 van 20, $p<0,05$) (Gionchetti, 2003).
Patiënten met een antibiotica-afhankelijke behandeling van chronische pouchitis kregen gedurende 8 maanden 6 g VSL#3 probioticummengsel, startend drie weken na een succesvolle ciprofloxacinekuur van twee weken. De follow-up bedroeg gemiddeld 14,5 maanden (range: 8-26 mnd). Na 8 maanden hadden 25 van de 31 patiënten VSL#3 gestopt vanwege opvlamming van pouchitis of bijwerkingen. De overige 6 patiënten scoorden niet statistisch significant beter dan de klinische pouchitis score aan het begin van de studie ($p=0,27$), waardoor de auteurs concluderen dat in dagelijkse praktijk VSL#3 weinig meerwaarde heeft (Shen, 2005).
Een preventie studie met een ander probioticum Lactobacillus GG liet geen verschil zien t.o.v. placebo in het voorkomen van een pouchitis het eerste jaar na IPAA. Concluderend is

VSL#3 effectief gebleken voor het voorkomen van een pouchitis, maar dat langetermijn effect vooralsnog vrij gering lijkt.
Een en ander wordt verder besproken in hoofdstuk 6.3.

3.7.4. Corticosteroïden

Er zijn anekdotische rapportages bekend over de effectiviteit van lokaal werkzame corticosteroïden bij de behandeling van een pouchitis, echter weinig gecontroleerde data. In tegenstelling tot de situatie bij een normaal rectum zal het geresorbeerde gedeelte van het medicament eerst via de vena portae worden afgevoerd. In een studie bij 26 patiënten wordt in een dubbel-blinde, dubbel-dummy opzet budesonide klysmata (2mg/100ml) vergeleken met orale metronidazol (Sambuelli, 2002). Uit deze studie blijkt een vergelijkbare werkzaamheid (58 versus 50% verbetering) tussen beide strategieën. Met name budesonide bleek minder bijwerkingen te veroorzaken. In een placebogecontroleerde studie van 20 patiënten met pouchitis refractair voor 1 maand antibioticatherapie bleek, gemeten aan PDAI en IBDQ, orale budesonide 9mg/dd gedurende 8 weken effectief (Gionchetti, 2007).

3.7.5. Infliximab

Er zijn geen gecontroleerde data bekend van infliximab bij de behandeling van pouchitis. Bij refractaire pouchitis met fistelvorming zijn gunstige resultaten beschreven (Viscido, 2003, 2004). In gevallen waarin blijkt dat er toch sprake is van de ZvC is infliximab aan te bevelen (zie hoofdstuk infliximab bij ZvC).

Pouchitis komt frequent voor na IPAA, en kan in de meeste gevallen adequaat behandeld worden. Antibiotica zijn een gebruikelijke eerste keuze, bij langdurige behandeling heeft ciprofloxacine de voorkeur. Lokaal werkzame corticosteroïden lijken een alternatief gezien de gelijkwaardige effectiviteit met metronidazol. VSL#3 is een goede keuze voor preventie van pouchitis, en is momenteel vrij verkrijgbaar in Nederland maar wordt niet vergoed.

Conclusies

Niveau 3	De medicamenteuze behandeling van pouchitis dient bij voorkeur te gebeuren met metronidazol of ciprofloxacine. *B Mimura, 2004*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de medicamenteuze behandeling van chronisch refractaire pouchitis bij voorkeur bestaat uit langdurige behandeling met combinatietherapie van antibiotica, bijvoorbeeld tinidazol en ciprofloxacine. *B Shen, 2007*

Niveau 1	VSL#3 is werkzaam als preventief medicament/supplement tegen pouchitis, zowel na door medicament- geinduceerde remissie (antibiotica) van pouchitis als direct na chirurgisch aanleggen van de pouch. *A2 Gionchetti, 2000; Gionchetti, 2003*

Niveau 3	Effectiviteit van VSL#3 als medicament/supplement tegen pouchitis op langere termijn is onduidelijk. *C Shen, 2005*

4. MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN CROHN

4.1. Algemene introductie

De behandeling van ziekteactiviteit in het kader van de ZvC bestaat uit twee fasen: 1) de remissie-inductie fase, waarin actieve ziekte in remissie wordt gebracht, hetzij met medicijnen, hetzij met behulp van chirurgie 2) de onderhoudsfase, waarin medicamenteus wordt getracht de remissie te behouden en hernieuwde ziekteactiviteit te voorkomen. Voor de remissie-inductie fase wordt een periode van 8-12 weken na start van behandeling aangehouden; met de onderhoudsbehandeling wordt meestal direct aansluitend of tijdens de remissie-inductie therapie gestart. Bij de keuze voor de juiste behandeling tracht men een aantal zaken van tevoren vast te stellen.

4.1.1. De mate van ziekteactiviteit

Is deze afwezig, of is deze mild-, matig- of ernstig actief. In de spreekkamer is deze indeling subjectief, in klinische studies is deze indeling verbonden aan een ziekte-index, meestal de "Crohn´s Disease Activity Index" of CDAI (Best, 1976). Dit is een in de 70-ger jaren gevalideerde index (ten opzichte van de 'standaard', zijnde een algemene beoordeling van de ZvC-activiteit door een specialist (= global physician's assessment) die bestaat uit 8 onderdelen met opmerkelijk genoeg voornamelijk subjectieve en enige meer objectieve karakteristieken waaronder buikpijn, welbevinden, diarree, extra-intestinale manifestaties, fistelziekte, gewicht en hematocriet. Ondanks het feit dat een onderverdeling niet prospectief is gevalideerd, houdt men in het algemeen de volgende indeling aan. Mild actief is gedefinieerd als een CDAI tussen 150 en 220 punten; matig actief als een CDAI tussen 220 en 350 punten en ernstige activiteit als een CDAI boven de 350 punten. Zoals te verwachten, correleren de subjectieve beoordeling van de ZvC-patiënt van milde-, matige- en ernstige ziekteactiviteit door de behandelend arts (Physician Global Assessment) en de CDAI redelijk goed. Van grote waarde is het aanvullend bepalen van het C-reactieve proteine (CRP) ter ondersteuning van het vermoeden van actieve ziekte gebleken (Chamouard, 2006).

4.1.2. De lokalisatie van de luminale activiteit

Is er activiteit in de bovenste tractus digestivus (tot en met het duodenum), de dunne darm (jejunum en ileum), het terminale ileum (een voorkeurslokalisatie), het colon of een combinatie van bovenstaande lokalisaties? Er lijkt een toename van proximale manifestaties van de ZvC op te treden, met name bij jonge patiënten. Omdat voor deze ziektelokalisatie weinig gerandomiseerd onderzoek beschikbaar is, bemoeilijkt dit de therapiekeuze. Het meest betrouwbaar voor een juiste vaststelling van ziekteactiviteit in het colon en terminale ileum is een volledige ileocoloscopie bij een goed voorbereide patiënt (zie hoofdstuk 2). Voor het vaststellen van ziekteactiviteit in de bovenste tractus digestivus wordt een gastro-duodenoscopie, en eventueel een (radiologische) afbeelding van de dunne darm gebruikt, waar nodig door dubbel-ballon endoscopie (Oshitani, 2006; Monkemuller, 2006) of videocapsule endoscopie (Buchman, 2004).

4.1.3. De aanwezigheid van stricturen

Zijn er klachten die wijzen op de aanwezigheid van stricturen? Obstructieve klachten worden vaak veroorzaakt door ofwel infiltraten die symptomatische inflammatiegerelateerde (op anti-

inflammatoire therapie reagerende) stenosen kunnen veroorzaken, ofwel door stricturen. De eersten reageren doorgaans goed op remissie-inductie therapie. Stricturen die reden geven tot klachten kunnen worden behandeld met een enterale ballondilatatie (Singh, 2005; Ferlitsch, 2006), dan wel door middel van chirurgische strictuurplastiek (Fearnhead, 2006; Dietz, 2002), of chirurgische resectie.

4.1.4. De aanwezigheid van fistelziekte

Is er sprake van fistelziekte bij de ZvC? Vaak gaat actieve fistelziekte bij de ZvC samen met luminale activiteit en wordt een behandeling gekozen die voor beide effectief is. Een volledige beeldvorming van fistels bij de ZvC is essentieel voor een juiste behandeling, die soms in combinatie met een chirurgische ingreep plaatsvindt (zie verder).

4.1.5. Allergie voor, intolerantie tegen en therapeutische effectiviteit van voorgaande medicamenten en medicatiestrategieën

Zijn er medicijnen geweest die in het verleden gestopt zijn wegens bijwerkingen, allergische reacties of intoleranties? Informatie over eerdere bijwerkingen van of allergieën voor medicijnen zijn van belang omdat dit de keuze van de toekomstige behandeling bepaalt.
Daarnaast is de therapeutische respons op voorgaande medicatie van belang, zowel voor inschatting van benodigde therapie als juiste inschatting van de literatuur dienaangaande. Een therapie wordt ***therapeutisch effectief*** beschouwd wanneer deze statistisch significant beter werkt dan placebo of standaardtherapie, hetzij op korte termijn –arbitrair tussen 1 en 4 maanden- als inductietherapie, hetzij op langere termijn –arbitrair na (minimaal) 12 maanden- als onderhoudstherapie. Er is een verschil tussen therapeutische effectiviteit en ***therapeutische efficientie*** dat meer het effect van therapie beschrijft in de dagelijkse praktijk, rekening houdend met allerlei praktische bezwaren, en niet in een specifieke studiepopulatie. ***Therapierefractair*** zijn die patiënten die niet reageren op de ingestelde therapie (in de betreffende tijdsperiode). ***Therapieafhankelijkheid***, meestal betrekking hebbend op corticosteroïden, betreft patiënten die opvlamming van ziekte krijgen na afbouwen of kort na het staken van de (hoge) startdosis van de oorspronkelijk ingestelde therapie.

4.1.6. Lifestyle

Zijn er factoren bij de patiënt aanwezig die van invloed zijn op het beloop van de ziekte, of die de respons op bepaalde medicijnen bepalen? Lifestylefactoren worden besproken met de patiënt vooraleer de juiste behandeling gekozen wordt (bv roken en de respons op infliximab).

4.1.7. Toestemming en verwachte therapietrouw van de patiënt

Is er voldoende informatie over de behandeling gegeven, snapt de patiënt deze informatie en geeft de patiënt toestemming voor deze behandeling? Veel patiënten hebben een afkeer van bepaalde medicijnen (bv corticosteroïden) en weigeren deze te gebruiken, waardoor de therapietrouw vermindert.

4.1.8. Therapiestrategie

Bij inductietherapie bij de ZvC wordt veelal gewerkt volgens een zogeheten step-up approach. Dit houdt in dat men start met geneesmiddelen met relatief geringe bijwerkingen,

waarna - als deze onvoldoende helpen - wordt overgegaan op de volgende categorie sterkere medicamenten, echter meestal ook met een forser bijwerkingenprofiel. Dit kan eventueel als combinatietherapie. Zo wordt als inductietherapie bij de ZvC de zogeheten step-up benadering via (mesalazine), corticosteroïden, immunosuppressie tot tenslotte biologicals gehanteerd. Bij onderhoudsbehandeling en behandeling van fistelziekte wordt dit principe, alhoewel controversiëler, ook toegepast.
Het is bekend dat deze therapeutische strategie het beloop van de ZvC met betrekking tot noodzaak van opereren niet wezenlijk beïnvloedt. Derhalve is gezocht naar nieuwe therapeutische strategieën, waarvan de zogeheten top-down behandeling het meest in de belangstelling staat. Hierbij wordt bij een eerste presentatie van een actieve ZvC direct behandeld met de krachtigst denkbare medicamenten, thans anti-TNF-α therapie, onmiddellijk gecombineerd met en gevolgd door onderhoudbehandeling met immunosuppressie. Alhoewel er vooralsnog onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing beschikbaar is om dit voor iedereen te adviseren, is er in kleine studie wel aangetoond dat deze andere benadering gunstige effecten op het aantal ziekenhuisopnames en corticosteroïdengebruik kan hebben (d'Haens, 2008).
In hoeverre endoscopisch beoordeeld slijmvliesherstel ('mucosal repair' of, ook wel aangeduid met de pathofysiologisch onjuiste term, 'mucosal healing') een nieuwe, want betere, maat voor therapeutisch succes zal zijn en daarmee van een therapeutische strategie, wordt momenteel intensief klinisch onderzocht.
De volgende hoofdstukken zijn ingedeeld aan de hand van de lokalisatie van de ziekteactiviteit, de ernst van de ziekteactiviteit, en of het gaat om remissie-inductie therapie of onderhoudstherapie. De Montreal classificatie is zoveel mogelijk gevolgd (Satsangi, 2006). Tot slot worden de individuele medicijnen die gebruikt worden voor de behandeling van de ZvC (en CU) apart besproken.

4.2. Medicamenteuze inductiebehandeling van milde tot matige Crohnse ziekteactiviteit van de distale dunne - en de dikke darm

4.2.1. Inleiding

Bij patiënten met een milde tot matig ernstige Crohnse ziekteactiviteit wordt de juiste lokalisatie vastgesteld indien dit niet bekend is (zie onder Diagnostiek, hoofdstuk 2). Patiënten met de ZvC met milde tot matige activiteit gelokaliseerd in het terminale ileum of proximale colon worden bij voorkeur behandeld met budesonide preparaten. Dit is niet tot nauwelijks werkzaam bij patiënten met uitsluitend colon lokalisatie. De beslissing om direct te starten met prednisolon i.p.v. budesonide voor een ileocoecale ZvC is een individuele afweging in het licht van de mate van activiteit en de bijwerkingen van systemische corticosteroïden.
Mesalazine preparaten zijn als eerste stap in het therapeutisch arsenaal weinig effectief gebleken, evenals antibiotica. De wenselijkheid vanaf het begin van de remissie-inductie (met corticosteroiden) een immunosuppressivum toe te voegen, of de onderhoudstherapie te veranderen, wordt besproken.

4.2.2. Milde tot matige ileocoecale Crohnse activiteit

4.2.2.1.Mesalazine

Mesalazine en sulfasalazine preparaten zijn van oudsher toegediend aan patiënten met de ZvC. De effectiviteit van mesalazine in een actieve ZvC is bestudeerd in prospectieve, gerandomiseerde studies en door middel van een meta-analyse van drie niet gepubliceerde trials (Singleton, 1993; Prantera, 1999; Hanauer, 2004). Alhoewel in deze meta-analyse een statistisch significante reductie in CDAI werd geconstateerd in ZvC-patiënten met actieve ileocoecale ziekte na 16 weken behandeling met 4g mesalazine, was dit slechts 18 punten ten opzichte van placebo (263 versus 245, p=0.04) (Hanauer, 2004). Patiëntengroepen varieerden sterk. Het effect is dus als klinisch irrelevant te beschouwen (Camma, 1997; Cottone, 2000; Sandborn, 2003). Lagere doseringen van mesalazine worden geheel niet aangeraden.

4.2.2.2. Budesonide

Er zijn 8 gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin de werkzaamheid van budesonide als remissie inductie middel is onderzocht, voornamelijk bij ileocoecale ZvC (Greenberg, 1994; Rutgeerts, 1994; Gross, 1996; Campieri, 1997; Bar-Meir, 1998; Thomsen, 1998; Tremaine, 2002; Escher 2004). In twee van deze studies vergelijken de onderzoekers verschillende doses budesonide met placebo (Campieri, 1997; Escher 2004) met als uitkomstsmaat 'remissie na 8 weken'. In vijf studies werd budesonide vergeleken met systemische corticosteroïden (prednison, prednisolon of 6-methyl prednisolon) (Greenberg, 1994; Gross, 1996; Bar-Meir, 1998; Thomsen, 1998), en in één studie met mesalazine (Tremaine, 2002). Budesonide werkt beter dan placebo voor remissie-inductie (OR 2.85 (95%CI 1.67-4.87; NNT 5). Budesonide is minder werkzaam dan corticosteroïden (OR 0.69 (95%CI 0.51-0.95; NNT 12), maar is duidelijk effectiever dan mesalazine 2dd 2gr (OR 2.80 (95%CI 1.50-5.20; NNT 4) (Otley 2005). Een belangrijk klinisch probleem vormen de vele bijwerkingen van systemische corticosteroïden. Budesonide veroorzaakt duidelijk minder corticosteroïd-gerelateerde bijverschijnselen tot 9 mg dd (OR 0.38 (95%CI 0.28-0.53) (Otley, 2005), hierboven ontstaan de bekende (systemische) corticosteroidbijwerkingen eveneens. Dit is de reden om bij voorkeur te starten met budesonide tot 9mg in plaats van corticosteroïden. Corticosteroïden worden besproken in hoofdstuk 4.2.3: behandeling van ernstige ileocoecale ZvC.

4.2.2.3. Enterale voeding

Enterale voeding alleen is onvoldoende effectief voor het induceren van remissie bij actieve ZvC en wordt verder uitgebreid besproken in hoofdstuk 6.

4.2.2.4. Antibiotica

Het ontstaan van IBD is geassocieerd met een te abundante mucosaal immunologische respons tegen alledaagse intestinale microbiele antigenen. Specifieke bacteriën zoals bij voorbeeld *Klebsiella*, adherente en invasieve *E.Coli* en vele andere species, maar bovenal Mycobacterium-(sub)species zijn onderzocht als IBD- en in het bijzonder ZvC-inducerende agentia. Dit maakt onderzoek naar het effect van antibiotica voor behandeling van de ZvC voor de hand liggend. Eenduidig dubbelblind en prospectief onderzoek is spaarzaam en zeker bij CU nauwelijks voor handen.

4.2.2.4.1. Inductie-behandeling met Metronidazol

Metronidazol, 20 mg/kg respectievelijk 10 mg/kg, geeft dosis-afhankelijke verbetering van in het colon gelokaliseerde ziekte, al dan niet in combinatie met ileum-ziekte, maar geen hogere kans op remissie (gedefinieerd als CDAI < 150) dan placebo bij aanvankelijk 105 patiënten, waarvan 49 patiënten afvielen, de meesten door ineffectiviteit en bijwerkingen (Sutherland, 1991).
In een 2 x 16 weken cross-over studie uit 1982 verbeterden evenveel van de 78 patiënten op sulfasalazine als op metronidazol gemeten aan significante daling van CDAI, bloed bezinkingssnelheid en serum orosomucoid concentratie (Ursing, 1982). Deze studie was een vervolg op een studie waarbij metronidazol als comedicatie was gegeven naast sulfasalazine en prednison bij 22 patiënten, waarbij een iets gunstiger respons bij metronidazolgebruikers was geconstateerd (Blichfeldt, 1978).
Kortetermijnbijwerkingen als misselijkheid, metalen smaak, alcoholintolerantie beperken het gebruik van metronidazol; op lange termijn komt daar polyneuropathie bij.
Desalniettemin zijn respectievelijk metronidazol en ornidazol ingezet in een studie om postoperatief opvlammen van de ZvC na ileocoecaal resectie te bestuderen (zie betreffende hoofdstuk 4.6.2.3).

4.2.2.4.2. Inductie-behandeling met Ciprofloxacin
In een studie met 40 patiënten met een mild tot matig actieve ZvC werd toediening van mesalazine 4g/dd gedurende 6 weken (n=22) vergeleken met ciprofloxacine 1g/dd (n=18) met betrekking tot remissie-inductie (CDAI < 150). In beide armen kwam ongeveer 50% in remissie, er was geen placebogroep (Colombel, 1999).
In een kleine studie gedurende 12 weken bij 41 patiënten met een actieve ZvC werd de combinatie van ciprofloxacin en metronidazol vergeleken met prednison therapie. Respectievelijk 46% en 63% van de patiënten kwam in remissie, dat statistisch niet significant verschillend bleek. Dit is vermoedelijk een type 1 fout gezien de studiegrootte (Prantera, 1996).
Ciprofloxacingebruik is geassocieerd met Achillespeesrupturen.

4.2.2.5. AntiTNF therapie
Naast infliximab (Remicade®) is momenteel in Nederland ook adalimumab (Humira®) geregistreerd voor een actieve luminale ZvC. Alhoewel dit middel effectief is voor remissie-inductie van ileocoecale ZvC, wordt het momenteel gereserveerd voor patiënten die niet- of onvoldoende op conventionele corticosteroïden reageren. Er zijn eerste aanwijzingen dat infliximab ook effectief is als eerste-lijnsbehandeling bij een recent gediagnostiseerde ZvC (d'Haens, 2008). Een derde anti-TNF-antistof (certolizumab (Cymzia®)) is tegen de verwachting in niet geregistreerd in Europa, maar wel als derdelijns middel in de Verenigde Staten van Amerika. Zij zullen vanwege recente of te verwachten registratie slechts kort in deze editie van de richtlijnen besproken worden (zie voor uitgebreider bespreking hoofdstuk 4.2.3.5).

Conclusies

Niveau 1	Mesalazine is niet effectief als inductiebehandeling voor een milde, of matig ernstige ileocoecale ZvC. *A1 Hanauer, 2004; Sandborn, 2003; Camma, 1997*

Niveau 3	*Antibiotica* hebben geen rol als eerste behandelstap in de therapeutische strategie van een actieve luminale (ileocoecale) ZvC. *C Sutherland, 1991; Colombel, 1999; Selby, 2007*

Niveau 3	Metronidazol noch ciprofloxacin induceren remissie bij een actieve luminale ZvC. *C Sutherland, 1991; Ursing, 1982; Colombel, 1999; Prantera, 1996*

Niveau 1	Budesonide 1dd 9mg gedurende 2 tot 4 maanden is effectief voor de behandeling van een milde tot matig actieve ZvC, gelokaliseerd in het terminale ileum wel of niet in combinatie met ziekteactiviteit van het proximale colon. *A1 Greenberg, 1994; Thomson, 1998; Otley, 2005*

Niveau 1	Systemische corticosteroïden zijn effectiever dan budesonide voor de behandeling van een milde tot matig actieve ileocoecale ZvC, doch veroorzaken meer bijwerkingen. *A1 Otley, 2005*

Niveau 1	Systemische corticosteroïden zijn effectief voor de behandeling van een milde tot matig actieve ZvC. *A1 Summers, 1979; Malchow, 1984*

Niveau 3	Er is een kleine groep ileocoecale ZvC-patiënten die afhankelijk blijven van systemische corticosteroïden, bij wie gebleken is dat een switch naar 6 mg budesonide effectief is voor het behoud van remissie en het reduceren van steroïd-geassocieerde bijwerkingen met 50%. *C Cortot, 2001*

Overige overwegingen

Alhoewel er geen bewijs voor is, lijkt het zinnig gezien de incidenteel gerapporteerde onderdrukking van plasmacortisol, budesonide af te bouwen. Bij patiënten met een rustige, maar corticosteroïdafhankelijke ZvC kan een switch van klassieke corticosteroïden naar budesonide worden overwogen, omdat het de kans op systemische bijwerkingen van corticosteroïden duidelijk vermindert (Cortot, 2001). Alhoewel relatief weinig belicht, is er een flinke groep patiënten met de ZvC (ongeveer 30%) die in de eerste ziektejaren –een belangrijke voorspeller voor ziektebeloop- weinig ziekteactiviteit toont. Starten van corticosteroïden is in deze groep niet geindiceerd (Tung, 2006). In hoeverre patiënten uit deze groep voordeel zouden kunnen hebben van medicamenten als mesalazine is nooit systematisch onderzocht. Het wijdverbreide gebruik van mesalazine, ondanks de goed

onderbouwde aanwijzingen dat dit voor een op gedocumenteerde activiteitsparameters (verhoogde CDAI) geselecteerde groep patiënten met de ZvC geen meerwaarde biedt, ligt mogelijkerwijs in deze subgroep.
Na (noodzakelijke) start van corticosteroïden (dus een CDAI>220 punten, of klinisch equivalent daarvan) blijkt een belangrijk deel van de patiënten na verloop van tijd corticosteroïdafhankelijk of zelfs corticosteroïdrefractair te zijn (Tung, 2006; Faubion, 2001; Munkholm, 1997). Het is daarom aannemelijk dat als een corticosteroïdkuur noodzakelijk is, deze vaak gevolgd moet worden door een goede onderhoudsstrategie om een volgende corticosteroïdenkuur zo mogelijk te vermijden. In het verleden werd gewacht met een immunosuppressivum totdat steroidafhankelijkheid duidelijk werd. Het onmiddellijk starten, naast een corticosteroïdinductiekuur, van een immunosuppressivum (thiopurine) lijkt vanwege het hoge percentage patiënten dat uiteindelijk thiopurines nodig blijkt te hebben, zo'n 75%-90%, een goede strategie te zijn. Zo blijkt ook uit de gezamenlijk Nederlands-Belgische studie. Hierin werd (gebruikelijke) step-up therapie vergeleken met een top-down strategie (in aanvang bij eerste opvlamming van de ZvC starten met antiTNF therapie in de vorm van infliximab en onderhoudstherapie met een immunomodulator). Van de patiënten die startten met de gebruikelijke corticosteroïdenkuur bleek 75% na 2 jaar een immunomodulator zoals een thiopurinederivaat of methotrexaat nodig te hebben (d'Haens, 2008).
Een eventuele immunomodulerende rol van antibiotica zoals ciprofloxacine of metronidazol is onvoldoende onderzocht in klinisch humane studie, zeker niet bij IBD.

Aanbevelingen

Het heeft de voorkeur remissie-inductie behandeling van milde- tot matige ziekteactiviteit van het terminale ileum en/of proximale colon te starten met budesonide 1dd 9mg gedurende 2 tot 4 maanden vanwege het milder bijwerkingprofiel bij vrijwel gelijke effectiviteit als klassieke corticosteroïden.

Indien er binnen 2 tot 4 weken geen duidelijke verbetering is van de symptomen, wordt een omzetting naar systemische corticosteroïden aanbevolen.

Budesonide is niet effectief als onderhoudsmedicijn. Het afbouwen van budesonide kan naar de mening van de werkgroep het best geschieden door na 2-3 maanden 1dd 9mg nog vier weken te behandelen met 1dd 6mg, en tenslotte vier weken 1dd 3mg.

Vanwege het hoge percentage (75%-90%) patiënten dat een immunosuppressivum nodig blijkt te hebben is het wenselijk bjj het begin van een remissie-inductietherapie met corticosteroïden een immunosuppressivum als onderhoudstherapie toe te voegen.

Antibioticagebruik bij IBD wordt aanbevolen bij behandeling van ziektecomplicaties van de ZvC zoals sepsis en bacteriele overgroei meer dan dat deze een rol bij de behandeling van de ZvC zelf lijken te spelen.

Immunomodulerende effecten van antibiotica zijn vooralsnog onvoldoende onderzocht, iets dat aanbeveling verdient.

4.2.3. Milde tot matig actieve colitis bij de ZvC

4.2.3.1. 5-ASA

In een tweetal kleine studies is een gering effect van salazopyrine gevonden bij patiënten met mild tot matig actieve colitis bij de ZvC (Anthonisen, 1974; van Hees, 1981). Hetzelfde effect werd gevonden in de controlegroepen met salazopyrinegebruik van de NCCD-studie (en ECCDS-studie), zij het significant minder dan het effect van corticosteroïden (Summers, 1979; Malchow, 1984).

4.2.3.2. Budesonide

Budesonide lijkt niet geschikt voor en is spaarzaam onderzocht bij colitis bij de ZvC omdat de afleversystemen zo ontworpen zijn dat afgifte gecontroleerd plaatsvindt in de dunne darm (Entocort®) of afhankelijk is van zuurgraad (Budenofalk®). Derhalve heeft voor het bereiken van het colon reeds het merendeel van de afgifte plaats gevonden. Lokaal werkzame behandeling van een milde- tot matige colitis bij de ZvC is niet systematisch getest, klysma´s en suppositoria met corticosteroïden worden eigenlijk alleen als ondersteunende therapie gegeven.

4.2.3.3. Corticosteroïden

Corticosteroïden (prednison, prednisolon, methylprednisolon) zijn van oudsher het therapeutisch fundament onder de behandeling van een actieve ZvC. De werkzaamheid is voor het eerst goed beschreven in twee “landmark” studies: “The National Co-operative Crohn´s Disease Study” met 295 patiënten (Summers, 1979), en “The European Co-operative Crohn´s Disease Study” met 215 actieve ZvC-patiënten (Malchow, 1984). In de Amerikaanse studie werden patiënten gerandomiseerd naar placebo, sulfasalazine (1g/15kg lichaamsgewicht), prednison (0.5mg/kg/dag bij een CDAI 150-300), 0.75mg/kg/dag prednison bij een CDAI >300 of azathioprine (2.5mg/kg). Na 17 weken behandeling bleek sulfasalazine en prednison beter werkzaam dan placebo (azathioprine niet). In de prednison groep kwam 60% in klinische remissie, vergeleken met 30% in de placebogroep (NNT=3). In de Europese tegenhanger induceerde 6-methylprednisolon (1mg/kg/dag) in 83% van de patiënten klinische remissie tegen 38% in de placebogroep (een derde behandelgroep combineerde prednison en sulfasalazine en induceerde een remissie in 79%). De corticosteroïden werden in respectievelijk 17- en 18 weken afgebouwd. Na deze studies zijn er geen vergelijkbare studies uitgevoerd, evenmin zijn er dosis-respons studies uitgevoerd. Tenslotte is het belangrijk te vermelden dat, ondanks het verbeteren van de symptomen na een corticosteroïdenkuur, er weinig tot geen endoscopische (mucosale) verbetering verwacht mag worden (Olaison, 1990).

4.2.3.4. Immunomodulatie: thiopurines en methotrexaat

thiopurines

Thiopurines zijn effectieve geneesmiddelen voor inductie van remissie bij de ZvC. Een Cochrane-review over de effectiviteit van AZA en 6-MP voor de inductie van remissie bij een actieve ZvC toonde aan dat thiopurinetherapie significant beter was dan placebo met een odds-ratio (OR) van 2,36 (95%CI 1,57-3,53). Dit resulteert in een number needed to treat (NNT) van 5. Daarnaast werd een number needed to harm (NNH) van 14 gevonden. De minimale behandelingsduur leek hierbij 17 weken te zijn, resulterend in een afname van de NNT van 17 naar 4 (Sandborn, 2000). In een randomized clinical trial (RCT) met 63 actieve

ZvC-patiënten kon na 15 maanden een significant verschil worden aangetoond in remissie tussen de AZA-groep, 42%, en de placebo-groep, 7%, resulterend in een relatief risico (RR) van 6,36. Na 12 weken was er geen significant verschil in remissie, maar wel in daling van de BSE (Candy, 1995). In een andere RCT door Ewe et al met 42 patiënten met een actieve ZvC was na 16 weken 76% van de AZA-groep in remissie vergeleken met 38% in de placebo-groep (Ewe, 1993). Door het trage effect, veroorzaakt door het complexe werkingsmechanisme, scoren studies met een langere follow-up beter. Intraveneus opladen van azathioprine biedt geen soelaas (Sandborn, 1999). Opvallenderwijze lijkt 6-MP effectiever dan azathioprine, mogelijkerwijze als gevolg van hogere spiegels (Bebb, 2004).

methotrexaat

Methotrexaat 25 mg/wk IM werd onderzocht bij 141 steroïdafhankelijke actieve ZvC-patiënten gedurende 2 maanden waarbij de corticosteroïden konden worden afgebouwd. Zo kwam 39% van de MTX-groep in remissie versus 19% in de placebogroep (p=0,025) (Feagan, 1995). Methotrexaat is dus effectief bij een actieve ZvC van ileum en colon.

In systematische review werden –voornamelijk op basis van dezelfde studie- gelijke conclusies getrokken (Alfadhi, 2003).

4.2.3.5. Anti-TNF therapie: biologicals

Infliximab

Infliximab is effectief voor een matig tot ernstig actieve ZvC van zowel de dunne als de dikke darm. Infliximab wordt ook toegepast bij milde tot matig ernstige colitis in het kader van de ZvC die niet op corticosteroïden reageert. Effectiviteit van een éénmalige inductie-behandeling met infliximab werd aangetoond in een dubbelblind, placebo-gecontroleerde studie bij 108 therapieresistente ZvC-patiënten (Targan, 1997). Uit deze groep werden 27 patiënten met de aanbevolen dosis van 5 mg/kg behandeld. De hogere doses van 10 en 20 mg/kg gaven minder goede, maar nog altijd positieve, resultaten. Binnen 2 weken werd een respons waargenomen, met een maximum respons na 4 weken. Na 12 weken werd bij bijna de helft van de patiënten nog steeds een respons gezien. In een andere placebo-gecontroleerde studie bleek dat één infliximab-behandeling na 4 weken niet alleen resulteerde in een goede klinische respons, maar ook in een significante endoscopische en histologische verbetering (D'Haens, 1999). In de dosis-respons studies werd geen beter resultaat gezien bij de doses hoger dan 5 mg/kg (Akobeng, 2004) Na 10 weken bleek er wel een significant verschil in klinische respons te zijn tussen de behandelschema's van 0-2-6 weken (65%) en het schema waarin er gestart wordt met één enkel infuus (52%) (Rutgeerts, 2004). Bij de meeste patiënten kon nog infliximab in het serum worden aangetoond gedurende tenminste 8 weken na éénmalige toediening van de aanbevolen dosis van 5 mg/kg. Men zou daarom ook een inductieschema kunnen kiezen van 2 of 3 infusen iedere 8 weken. Argumenten die pleiten voor het "0, 2 en 6 weken inductieschema" zijn dat dit schema minder snel lijkt te resulteren in infuusreacties, in vertraagde overgevoeligheids-reacties en in de vorming van antistoffen, de zogenaamde ATI's (antilichamen tegen infliximab) (Baert, 2003; Hanauer, 2004). Het thans aanbevolen intraveneuze doserings-schema voor inductiebehandeling is daarom 5mg/kg bij 0, 2 en 6 weken.

Adalimumab

Adalimumab is een humaan monoklonaal antilichaam van het immunoglobuline type G1 (IgG(1)) gericht tumor necrosis factor-alpha (TNF). Er is een studie gepubliceerd waar

adalimumab is gebruikt voor inductie van een actieve ZvC. Deze studie betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. Verschillende doses werden bestudeerd in 299, anti-TNF-α therapie naïeve patiënten met ziektelokalisatie in colon, ileum of beide. Bij start en na twee weken werd placebo, 40/20mg, 80/40mg of 160/80 mg adalimumab gegeven. Na 4 weken bleken de remissiepercentages 12% (placebo) en 18% (P = 0,36), 24% (P = 0,06) en 36% (P = 0,001) voor de oplopende doseringen te zijn (CLASSIC-1 trial, Hanauer 2006). In de zogeheten CHARM trial, ontworpen voor het bestuderen van het effect van adalimumab als onderhoudstherapie, werd aan 854 patiënten adalimumab open-label gegeven in een dosering van 80/40 mg sc bij begin en na 2 weken, waarna stratificatie volgde. Er konden 778 patiënten worden geëvalueerd na 4 weken; 499 patiënten vertoonden een klinisch gunstige respons (gedefinieerd als 70 CDAI punten verbetering ten opzichte van begin van de studie) (Colombel, 2007).
Verder blijkt adalimumab effectief te zijn bij patiënten die een eerdere respons op infliximab verloren danwel een allergische reactie kregen tegen infliximab, zoals aangetoond in verschillende open-label patiëntenseries en 1 gerandomiseerde trial in 325 patiënten waarbij een inductieschema van 160/80 mg sc bij begin en na 2 weken werd vergeleken met placebo. Van de 301 patiënten die na 4 weken per protocol konden worden geanalyseerd werd bij 34 van de 159 patiënten die adalimumab gebruikten remissie bereikt, tegenover 12 van de 166 placebogebruikende patiënten; dit is dus 21% versus 7% ($p < 0.001$), NNT = 7,06 (Sandborn, 2007).

Certolizumab
Certolizumab(-pegol) is een polyethyleen-geglycoleerd Fab' fragment van anti-tumor-necrosis factor, CDP870). In een placebogecontroleerde, fase II studie betreffende 292 patiënten met een matig tot ernstig actieve ZvC werd certolizumab 100, 200, of 400 mg of placebo subcutaan gegeven aan begin van studie en na 4, en na 8 weken. Alhoewel een significant groter percentage patiënten met actieve medicatie in alle doseringen een verlaging van de CDAI score toonden (> 100 punten daling), werd het primaire eindpunt, remissie na 12 weken (CDAI <150 punten), niet vaker vastgesteld bij certolizumab gebruikers (certolizumab 400 mg, 44.4%; placebo, 35.6%; p = 0,278). Post-hoc analyse van die patiënten met verschijnselen die duiden op actieve ziekte, uitgedrukt als verhoogde CRP concentratie > 10 mg/L, leverde wel een statistisch significant verschil op (CDAI daling > 100 punten bij 53,1 % van 400 mg certolizumabgebruikers en 17,9% bij placebogebruikers; p = 0,005). Aanvullend fase-III onderzoek bevestigt deze effectiviteit in een dubbelblinde placebogecontroleerde studie in 662 patiënten, waarbij statistisch siginificant meer patiënten reageren op 6 weken therapie (35%) dan op placebo (27%, p = 0,02), een effect dat meer uitgesproken is bij patiënten met een verhoogd CRP-gehalte in het serum (zogeheten PRECiSE I studie) (Sandborn, 2007). De Europese registratieautoriteiten vinden de bewijsvoering vooralsnog onvoldoende voor registratie van certolizumab bij de ZvC, in tegenstelling tot de FDA in Amerika.

Conclusies

Niveau 2	Salazopyrine heeft enig effect bij remissie-inductie van een milde tot matig actieve ZvC van het colon, zij het minder dan corticosteroïden. *A2 Summers, 1979; Malchow, 1984*

Niveau 1	Corticosteroïden (prednison 0.5-0.75mg/kg/dag, 48mg 6-methylprednisolon of equivalenten hiervan gedurende 2 weken met een afbouwschema daarna) zijn effectief voor de behandeling van colitis bij de ZvC. *A2 Summers, 1979; Malchow, 1984*

Niveau 1	Het is onmiskenbaar aangetoond dat AZA en 6-MP effectief zijn voor de inductie van remissie van de ZvC, zij het zo'n 3 tot 4 maanden na starten van therapie. *A1 Sandborn, 2000* *B Ewe, 1993; Candy, 1995* *C Bepp, 2004*

Niveau 2	Methotrexaat 25 mg intramusculair per week is effectief als inductietherapie en corticosteroidsparende therapie bij de ZvC. *A2 Feagan, 1996*

Niveau 2	Infliximab is effectief voor de remissie-inductie behandeling van milde tot matig ernstige ziekteactiviteit van de ZvC. *A2 Targan, 1996*

Niveau 2	Adalimumab in doseringen van 80/40 of 160/80 om de 2 weken subcutaan is effectief voor de remissie-inductie behandeling van milde, matige tot ernstige ziekteactiviteit va de ZvC. *A2 Hanauer, 2006; Colombel, 2007*

Niveau 3	Certolizumab (400 mg subcutaan op 0,2, 4 en daarna elke 4 weken) is effectief voor de remissie-inductie behandeling van milde, matige tot ernstige ziekteactiviteit van de ZvC met een verhoogd CRPgehalte in het bloed *A2 Schreiber, 2005; Sandborn, 2007*

Niveau 3	Bij ineffectiviteit of bijwerkingen ten gevolge van infliximab kan een inductiebehandeling met adalimumab worden gegeven. *B Sandborn, 2007*

Overige overwegingen

Dosering en behandelschema corticosteroïden

Er is geen bewijs voor een schema van voorkeur voor afbouwen van prednison in de literatuur te vinden. Er is één kleine studie met onvoldoende power waarbij een tweetal afbouwschemata in 70 patiënten wordt vergeleken: na een inductie therapie met 40mg

methylprednisolon im per dag gedurende 3 weken werd de ene groep in 4 weken en de andere groep in 12 weken afgebouwd. Na 6 maanden bleken de remissiepercentages 53% versus 37%, het welk niet significant was (Brignola, 1994). De beide onderzoeksarmen toonden derhalve vergelijkbare resultaten, hetgeen er op wijst dat een relatief snelle afbouw de voorkeur verdient boven langdurige afbouwtrajecten. Immers als onderhoudsbehandeling zijn corticosteroïden ineffectief gebleken. Opmerkelijk is de enkelvoudige observatie dat een vaste dosis van 1mg/kg prednisolon (zonder afbouwschema) een remissiepercentage liet zien van 92% (Modigliani, 1990). In de budesonide studies werd het beste remissie-percentage ook gehaald met doseringen van 48mg 6-methylprednisolon (equivalent aan 60mg prednison). Het lijkt er derhalve op dat er sprake is van een dosis-respons-relatie, waarbij de hoogst effectieve dosis niet is vastgesteld.
Respons op inductietherapie met corticosteroïden mag worden verwacht op te treden binnen twee weken door een klinische verbetering, indien dit uitblijft zijn geen data beschikbaar die aantonen dat ophogen van corticosteroïdtherapie een hogere kans op therapeutisch succes zal geven. Toevoegen van immunosuppressieve therapie of starten met anti-TNF-α therapie als de kliniek daar aanleiding toe geeft (ernstige ziekte, complicaties van inflammatoire ziekte) is dan aangewezen.

Immunosuppressiva
Het gebruik van immunosuppressieve (onderhouds)medicatie voor de ZvC wordt elders besproken. Belangrijk is te vermelden dat de start van remissie-inductietherapie met corticosteroïden samen kan gaan met de start van onderhoudstherapie. Indien patiënten al onderhoudstherapie kregen, kan het zinvol zijn de dosis van de bestaande onderhouds-therapie aan te passen, zo mogelijk door middel van therapeutic drug monitoring of door van onderhoudstherapie te veranderen. Monotherapie met corticosteroïden of infliximab wordt afgeraden (zie verder). Andersom zijn de huidige onderhoudsmiddelen voor de ZvC: azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexaat als monotherapie minder geschikt als remissie-inductiemiddel vanwege het relatief trage effect (weken tot maanden).

Keuze tussen corticosteroïden en infliximab
Er is momenteel geen bewijs om te veronderstellen dat infliximab de voorkeur verdient boven corticosteroïden voor remissie inductie van milde- tot matig ernstige colitis bij de ZvC. Tevens is er nog geen directe vergelijking van corticosteroïden met infliximab.
Er bestaan aanwijzingen dat een alternatieve medicamenteuze aanpak zonder het gebruik van corticosteroïden de prognose van de ZvC zou kunnen verbeteren (d'Haens, 2008). Gedurende deze zgn "Top-Down" benadering wordt gestart met een combinatie van infliximab en een immunosuppressivum zoals azathioprine of 6-mercaptopurine, respectievelijk methotrexaat.

Antistofvorming tegen anti-TNF-α therapie
Bij gebruik van infliximab, een chimaere antistof, wordt immunosuppressieve comedicatie aanbevolen teneinde enerzijds de vorming van antistoffen tegen infliximab te voorkomen (geassocieerd met bijwerkingen en verlies van effectiviteit) en anderzijds de effectiviteit van therapie te vergroten. De kans op vorming van antistoffen kan worden verkleind door hydrocortison (200mg) voorafgaand aan IFX-infusie en standaarddosis thiopurines (azathioprine 2-2,5 mg/kg lichaamsgewicht of methotrexaat 15 mg 1 x per week sc of im)

(Farrell, 2003; Baert, 2003). Het is niet duidelijk of er een voorkeur bestaat voor thiopurinederivaten of foliumzuurantagonisten. Of de kans op vorming van antistoffen ook wordt verlaagd door langdurige comedicatie met immunosuppressiva (> 6 maanden) is vooralsnog niet zeker.
In dit licht is het momenteel ook geheel onduidelijk wat de vorming van antistoffen tegen adalimumab en certolizumab betekent voor de kans op bijwerkingen en effectiviteit. Het is vooralsnog waarschijnlijk dat het percentage patiënten dat antistoffen ontwikkelt lager is. Hierdoor is eveneens onduidelijk of immunosuppressieve comedicatie noodzakelijk is.
Een keuze tussen de verschillende mogelijkheden van anti-TNF-α therapie is niet mogelijk bij het ontbreken van vergelijkende studies. Overwegingen met betrekking tot bewezen effectiviteit, langetermijns veiligheidsdata, bijwerkingen, antistofvorming, patiëntenvoorkeur en, prozaïscher, (financiële) beschikbaarheid, zullen bijdragen aan de keuze.

Overige medicatie
Mesalazine, sulfasalazine, enterale voeding en antibiotica zijn niet geschikt als eerstelijnstherapie bij ernstige ileocoecale ZvC. Natalizumab is een selectieve adhesie-molecuul remmer. Het recombinant gehumaniseerd IgG4 monoklonaal antilichaam is gericht tegen alpha4 integrine en beinvloedt leukocytenadhesie en - migratie in (onder andere) het darmslijmvlies. Natalizumab bleek effectief bij de inductiebehandeling van actieve ZvC. Een bijwerking is het opvlammen van JS-virusinfectie leidend tot een potentieel letale vorm van progessieve multifocale leucoencephalopathie (MacDonald, 2007). De geschatte incidentie van deze ernstige bijwerking is 1: 1000, waarmee het niet acceptabel lijkt voor behandeling van patiënten met de ZvC.

Aanbevelingen

Omdat een patiënt die poliklinisch wordt behandeld meestal in 2-4 weken wel of niet respondeert op ingestelde therapie beveelt de werkgroep aan een tweede polikliniek bezoek rond die tijd vast te leggen.

Remissie-inductie behandeling van patiënten met een milde tot matige colitis bij de ZvC met een corticosteroid is effectief, waarbij ter beperking van langetermijn bijwerkingen een vast afbouwschema (8-12 weken) de sterke voorkeur van de werkgroep heeft. Een veelgebruikt afbouwschema is hieronder aangegeven (totale duur 9 weken; cumulatieve dosis: 1.5 gram).

2 weken 40mg/dag prednison (of equivalent) 2 weken 30mg/dag 1 week 25mg/dag 1 week 20mg/dag 1 week 15mg/dag 1 week 10mg/dag 1 week 5mg/dag STOP	Comedicatie: Calcium minimaal 500 mg/dd Vitamine D minimaal 400 IE/dd

Bij de aanvang van remissie-inductietherapie met corticosteroïden wordt het als zeer wenselijk aanbevolen een immunosuppressivum als onderhoudstherapie toe te voegen, en waar al gebruikt, dosisaanpassing of verandering van onderhoudstherapie te overwegen.

Bij behandeling met infliximab is voorkomen van antistofvorming belangrijk.
De volgende strategieën beperken antistofvorming:

1. behandeling met infliximab bij voorkeur starten met 5mg/kg in een behandelschema van 0–2–6 weken
2. gelijktijdig of al eerder beginnen met een immunosuppressivum (thiopurine-metabolieten of foliumzuurantagonisten)
3. hydrocortison 200 mg iv als comedicatie geven bij infliximab infusies

Hiermee neemt vermoedelijk de langetermijnseffectiviteit toe.

Indien patiënten niet binnen 2 weken reageren op de ingestelde inductietherapie, wordt, bij ernstige ziekteverschijnselen aanbevolen infliximab te overwegen (5mg/kg, inductie schema van 0–2–6 weken).

Er is geen duidelijk voorkeur voor één van de bewezen werkzame modaliteiten van anti-TNF-α therapie bij inductiebehandeling van een matig tot ernstig actieve ZvC; met infliximab is de meeste klinische ervaring opgedaan bij ZvC-patienten.

Mesalazine, sulfasalazine, antibiotica, sondevoeding en natalizumab worden niet aanbevolen als inductiebehandeling voor een matig tot ernstig actieve ZvC.

4.3. Medicamenteuze inductiebehandeling van ernstige Crohnse ziekteactiviteit van de distale dunne - en de dikke darm

4.3.1. Inleiding

In hoeverre een ernstig actieve ZvC moet worden opgevat als een continuüm van een 'te laat' of 'onvoldoende' behandelde mild tot matig actieve ZvC of dat er sprake is van een fenotypisch en klinisch andere, 'refractaire' patiëntenpopulatie is niet duidelijk. Ernstig actieve ZvC wordt evenwel ook vastgesteld na optimaal geachte behandeling (hoofdstuk 4.2). Eenmaal ernstige ziekteactiviteit hebbende moet de therapeutische strategie meestal wel aangepast worden. Patiënten met een ernstige Crohnse ziekteactiviteit worden bij voorkeur behandeld met systemische corticosteroïden of, indien ineffectief, infliximab (anti-TNF-antistoffen). Mesalazine, sulfasalazine, enterale voeding of antibiotica zijn niet geschikt als eerstelijnstherapie. Wel kunnen de laatste twee gebruikt worden als ondersteunende therapie indien geindiceerd. Bij het bepalen van de juiste therapie wordt eveneens afgewogen of de patiënt wordt opgenomen in het ziekenhuis. Factoren die daarbij een rol spelen zijn: ernst van de ziekte, noodzaak van intraveneuze toediening van medicijnen, voedingstoestand (met name bij ondervoeding), en het aankunnen van de zorgbehoefte in de thuissituatie. De zorg rondom een ernstig zieke ZvC-patiënt vereist een multidisciplinaire

aanpak, waarin naast de MDL-arts ook de chirurg, de radioloog en de diëtist een belangrijke directe rol hebben.

4.3.2. Corticosteroïden

Corticosteroïden (prednison, prednisolon, methylprednisolon) zijn ook bij een ernstige ZvC van oudsher het meest gebruikte inductiemiddel. In de National Co-operative Crohn´s Disease Study, NCCDS met 295 patiënten (Summers, 1979) werd een subpopulatie met een ernstige ZvC: CDAI > 300) behandeld met hoog (cq hoger) gedoseerde prednison, namelijk 0.75mg/kg/dag prednison. Na 17 weken behandeling bleek hooggedoseerde prednison beter werkzaam dan placebo. Ook bij een ernstige ZvC is geen dosis-effect relatie bestudeerd.

4.3.3. (Infliximab) / Anti-TNF-α therapie

Infliximab is effectief voor een matig- tot ernstig actieve ZvC van zowel de dunne als de dikke darm, alhoewel de behandeling is gereserveerd voor patiënten die niet- of onvoldoende op prednisolon reageren. Stratificerende studies op basis van de hoogte van de CDAI, als surrogaatmarker voor ernst van ziekte, zijn niet beschikbaar. Overwegingen en onderbouwing voor het gebruik van anti-TNF-α therapie bij ernstig actieve Crohnse ziekte zijn beschreven in het hoofdstuk over infliximab en andere anti-TNF-α therapieën bij een milde tot matig ernstige ZvC (hoofdstuk 4.2.3.5).

Conclusies

Niveau 2	Corticosteroïden afbouwschema´s (prednison 0.5-0.75mg/kg/dag, 48mg 6-methylprednisolon of equivalenten hiervan) zijn effectief voor de behandeling van een ernstige Crohnse ziekteactiviteit van de darm. *A2 Summers, 1979*

Niveau 2	Anti-TNF-α therapie in de vorm van infliximab (5mg/kg) of adalimumab (160/80 mg met tweewekelijks interval) is effectief voor de remissie-inductie behandeling van ernstige Crohnse ziekteactiviteit van de darm. *A2 Targan, 1997; Hanauer, 2006*

Overige overwegingen

Bij een ernstige ZvC is geen dosis-effect relatie voor corticosteroïden bestudeerd (als primair eindpunt van studie) en afbouwschemata van corticosteroïden zijn bij ernstige colitis bij ZvC evenmin onderzocht. In het algemeen lijkt hier een trager afbouwschema niet beter dan een vlot afbouwschema (conform matig ernstig ziekte). Het wordt aanbevolen gehospitaliseerde, ernstig zieke ZvC-patienten van meet af aan te behandelen met intraveneuze prednison tot maximaal 1mg/kg. Bij een klinische respons (eventueel ondersteund door meer objectieve parameters zoals een daling van de CRP of fecaal calprotectine) kan worden overgegaan op een oraal afbouwschema. Bij uitblijven van een klinische respons, die in 1 tot 2 weken wordt verwacht, kan infliximab worden overwogen (waarbij de intraveneuze corticosteroïden eventueel kunnen worden omgezet naar een oraal afbouwschema, alhoewel monotherapie met anti-TNF-α therapie niet is onderzocht).

Keuze tussen corticosteroïden en infliximab
Er is momenteel geen bewijs te veronderstellen dat infliximab de voorkeur verdient boven corticosteroïden voor remissie-inductie van een ernstige luminale ZvC. Tevens is er nog geen directe vergelijking van corticosteroïden met infliximab. Daarom wordt aanbevolen behandeling te starten met corticosteroïden, waarbij ernstige dan wel niet-responsieve ziekte eventueel met anti-TNF-α therapie kan worden behandeld. (zie ook hoofdstuk hierboven)

Keuze tussen antiTNF medicatievarianten
Voorkeur voor anti-TNF-α therapie kan niet worden uitgesproken op basis van vergelijkende studies. Met infliximab is de laatste acht jaar een grote klinische ervaring opgedaan die de studiegegevens en bijwerkingen in dagelijkse praktijk toetsen. Adalimumab is tevens in klinische praktijk getoetst door reumatologen en kan bijvoorbeeld ingezet als alternatief in geval bijwerkingen of ineffectiviteit van infliximab als gevolg van antistofvorming ertoe nopen dit middel te staken (ATI) (Sandborn, 2007). Thalidomide wordt hieronder besproken.

Immunosuppressiva
Het gebruik van immunosupressiva als onderhoudsmedicatie voor de ZvC wordt elders besproken (hoofdstukken 4.6.2.4 en 4.6.2.5). Er is weliswaar daarnaast een rol voor immunosuppressiva als remissie-inductie therapie, maar de klinische relevantie is doorgaans gering vanwege het relatief trage therapeutische effect (Sandborn, 2000). Hier wordt nog wel *ciclosporine* apart genoemd. Vier gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde studies zijn gepubliceerd waarin de werkzaamheid van ciclosporine in actieve ZvC werd getest. Dit is geanalyseerd in een Cochrane Review (McDonald, 2006). De conclusies luiden dat een lage dosering (5mg/kg/dag) niet effectief is, en een hoge dosis (7.6mg/kg/dag) verbetering na 12 weken liet zien maar geen remissie. Dit betrof evenwel een studie in een klein aantal patiënten waarbij een niet gevalideerde ziekte-index werd gebruikt. Belangrijker nog is dat ciclosporine een significante associatie met het optreden van (soms ernstige) bijwerkingen liet zien. Als regel wordt ciclosporine daarom *niet* toegepast bij een luminale ZvC.

Overige medicijnen
Er zijn geen goede gecontroleerde studies bekend waarin de werkzaamheid van thalidomide wordt getest bij de ZvC. Twee kleine ongecontroleerde studies lieten een gunstig effect zien met wisselende doseringen (50-300mg/dag) (Ehrenpreis, 1999; Vasiliauskas, 1999). Het is bekend dat thalidomide anti-TNF eigenschappen bezit die wellicht gunstig kunnen zijn bij de ZvC. De bijwerkingen zijn o.a. slaperigheid, neuropathie en bradycardie, en daarenboven ernstige teratogene effecten. Gebruik van thalidomide wordt daarom beperkt tot gespecialiseerde IBD centra, waarin het soms ingezet wordt voor de behandeling van een ernstige therapierefractaire afteuze Crohnse stomatitis. Mesalazine, sulfasalazine, enterale voeding en antibiotica zijn niet geschikt als eerstelijns therapie bij een ernstige ileocoecale ZvC.

Aanbevelingen

Remissie-inductie behandeling van ernstige Crohnse ziekteactiviteit van de darm geschiedt bij voorkeur met een oraal prednison afbouwschema (8 – 12 weken) (zie eerder) of een intraveneuze corticosteroïdbehandeling.

Indien corticosteroïden niet effectief zijn kan worden gestart met infliximab in een behandelschema van 0 – 2 en 6 weken in een dosering van 5mg/kg, met het gelijktijdig starten van een immuonsuppressivum.

Indien remissie inductie therapie met corticosteroïden wordt gestart is het aan te bevelen tegelijkertijd te starten met een immunosuppressivum (thiopurine-derivaat) als onderhoudstherapie, vanwege de zeer hoge kans op heropvlamming van ziekte bij afbouw van de monotherapie met corticosteroïden.

Een hoge dosering ciclosporine (>7,5 mg/kg/dag) lijkt weliswaar effectief bij een ernstige ZvC, maar is dermate toxisch dat dit middel alleen in uitzonderlijke situaties in gespecialiseerde centra ingezet kan worden.

Een zogeheten top-down strategie (therapie starten met anti-TNF-α therapie in combinatie met onderhoudsbehandeling met immunosuppressivum) bij een eerste presentatie van de ZvC is geen standaard therapeutische strategie en derhalve niet aan te bevelen.

Thalidomide is onvoldoende onderzocht bij de ZvC en heeft een zodanig bijwerkingprofiel dat dit middel alleen in uitzonderlijke situaties in gespecialiseerde centra ingezet kan worden.

4.4. Medicamenteuze behandeling van Crohnse ziekteactiviteit in slokdarm, maag of duodenum

4.4.1. Inleiding

Oesofagogastroduodenale manifestaties van de ZvC worden frequent gevonden: endoscopisch bij 20%, en histologisch bij 40% van patiënten (Alcantara, 1993; Fielding, 1970; Griffith, 1989). Het betreft frequent de work-up van een *Helicobacter pylori* negatieve gastritis, of dyspeptische klachten bij een al bekende Crohnse ziekte. Opmerkelijk is dat een *Helicobacter pylori* negatieve gastritis met focale karakteristieken of granuloomvorming een positief voorspellende waarde van 94% heeft voor de ZvC (Fielding, 1970; Griffith, 1989). Toch lijken klinische symptomen van een Crohnse oesofagogastroduodenale manifestatie relatief zeldzaam, en worden geschat op 4% (Miehlser, 2001; Nugent, 1989; Oberhuber, 1998).

De frequentst voorkomende symptomen zijn dysfagie, odynofagie, pyrosis, misselijkheid, anorexie, pijn in epigastrio en dyspepsie. De diagnose berust op de bevindingen bij gastroduodenoscopie (zie onder diagnostiek).

4.4.2. Medicamenteuze behandeling van oesofagogastroduodenale manifestaties van de ZvC

Er is weinig bekend over de meest optimale behandeling van oesofagogastroduodenale manifestaties van de ZvC. Er zijn verschillende behandelingsvormen die frequent worden toegediend.

- *Proton-pomp remmers (PPI)*: ondanks het ontbreken van literatuur, wordt op basis van ervaring doorgaans met een PPI gestart bij de behandeling van *Helicobacter pylori* negatieve, Crohn-geassocieerde gastritis met epigastrische klachten. Dit kan worden gecombineerd met anti-inflammatoire of immunosuppressieve therapie.
- *Aminosalicylaten:* Gecoate, en dus distaal in de (dunne/dikke) darm vrijkomende 5ASA- en sulfasalazinepreparaten hebben geen rol bij de behandeling van oesofagogastroduodenale manifestaties van de ZvC gezien hun afgifte in het distale ileum en colon. Van ongecoate 5-ASA zijn geen studies voorhanden.
- *Corticosteroïden:* orale corticosteroïden zijn werkzaam gebleken in een tweetal retrospectieve studies in ZvC-patiënten (Oberhuber, 1997; Wagtmans, 1997). Voor overwegingen over dosering en afbouwschemata wordt verwezen naar hoofdstuk 4.3. Over locaal toegediend budesonide is geen literatuur gevonden / voorhanden, doch wel klinische ervaring, zij het met onduidelijk succes. De capsules kunnen worden gebroken en worden ingenomen om een lokaal effect te induceren en systemische corticosteroïden te vermijden. In overleg met de apotheker kunnen meer of minder plakkerige vormen van generieke, klasse 2 of 3 corticosteroïde gels voor lokale applicatie worden gemaakt, eveneens met meer anekdotische dan wetenschappelijk gefundeerde effectiviteit .
- *Azathioprine/6-mercaptopurine:* voor patiënten die afhankelijk zijn geworden van corticosteroïden wordt aanbevolen te starten met azathioprine/6-mercaptopurine. In een kleine studie bij patiënten met een oesofagogastroduodenale manifestaties van de ZvC bleek azathioprine niet alleen geschikt de dosering corticosteroïden te minderen danwel te staken, maar ook een remissie te induceren, weliswaar vastgesteld met minder gebruikelijke ziektematen (Wagtmans, 1997).
- *Infliximab:* behalve enkele case reports en case series is er geen ander bewijs dat dit effectief is voor oesofagogastroduodenale manifestaties van de ZvC.

Conclusies

Niveau 3	Protonpomp remmers (PPI) zijn, op basis van klinische observaties, effectieve middelen bij de behandeling van epigastriale klachten toegeschreven aan oesofagogastroduodenale manifestaties van de ZvC. *C Miehsler, 1997; Wagtmans, 1997*

Niveau 3	Azathioprine/6-mercaptopurine werkt corticosteroïdsparend bij oesofago-gastro-duodenale manifestaties van de ZvC. *C Miehsler, 2001*

Overige overwegingen

Medicamenteuze therapie bij proximale ziekteverschijnselen van de ZvC is weinig onderzocht. Een duidelijk algoritme kan niet worden opgesteld. Van de meeste medicamenten is alleen effect bekend uit case reports.

Orale manifestaties van de ZvC kunnen met corticosteroïdgel, budesonidesprays dan wel het doorslikken van fluticason (long)pufjes of antibiotica zoals minocycline/rifampicine (Rifadin®)

worden benaderd. Oesofageale manifestaties leiden zelden tot stenose, zodat meestal met klachtenbestrijding door middel van PPI's kan worden volstaan. Hetzelfde kan worden gezegd van Crohnse gastritis. Bij falen kunnen (locale) corticosteroïden worden overwogen, waarbij deze kunnen worden vervangen door thiopurinederivaten als onderhoudstherapie.
Duodenale ulcera kunnen volgens bovenstaand schema worden benaderd. In geval van symptomatische stenoses is veelal chirurgie de enige optie. De effectiviteit van eventuele ballondilatatie is onduidelijk op korte en op lange termijn. De rol van biologicals (infliximab) in deze proximale manifestaties van de ZvC is vooralsnog onduidelijk en gebaseerd op case reports (zie voor chirurgische indicaties verder hoofdstuk 5).

Aanbevelingen

Bij oesofagogastroduodenale manifestaties van de ZvC wordt een algoritme aanbevolen waarbij gestart wordt met een PPI, zo nodig in combinatie met locaal toegediende en beperkt systemisch werkende corticosteroïden.

Lokaal werkende corticosteroïden en infliximab hebben een anekdotisch effect bij oesofagogastroduodenale manifestaties van de ZvC en deze middelen kunnen als zodanig ingezet worden.

Endoscopische en chirurgische interventies zijn geïndiceerd bij (recidiverende) stenoseklachten, abces- en/of fistelvorming en in die gevallen waarbij niet met gebruikelijke medicatie remissie kan worden verkregen of behouden.

4.5. Medicamenteuze behandeling van Crohnse fistelziekte

4.5.1. Inleiding

Een ware uitdaging in de dagelijkse praktijk is de behandeling van fistelziekte bij de ZvC. Crohnse ontsteking heeft een transmuraal, vaak penetrerend karakter, waarbij abcessen en vergroeiingen aan andere darmlissen, aan het pariëtale peritoneum van de voorste buikwand of aan abdominale organen ontstaan. Diepe penetratie van de fissuren kan fistels en sinussen veroorzaken. Dit laatste wordt vaak gezien rondom de anus. Definiëring van deze aandoeningen is niet eenduidig waardoor dan ook uiteenlopende incidenties worden opgegeven, variërend van 25-80%. De prevalentie varieert afhankelijk van de ziekte-lokalisatie. In een studie werden peri-anale fistels gevonden in 12% bij patiënten met ileocoecale lokalisatie, in 15% bij ileocolonische lokalisatie, in 41% bij colitis bij de ZvC zonder rectale lokalisatie, en in 92% bij Crohnse pancolitis (Hellers, 1980)
Bij de behandeling van fistelziekte in het kader van de ZvC wordt veelal onderscheid gemaakt tussen peri-anale fisteling, peri-anale fisteling met betrokkenheid van de vagina en fistelvorming elders vanuit de tractus digestivus. Medicamenteuze therapie is veelal gericht op ongecompliceerde peri-anale fisteling, die op zich al zeer complex en therapieresistent kan zijn (voor definities zie hoofdstuk 5.4.1). Therapie bij fistelvorming met betrokkenheid van de vagina is niet in vergelijkende studies onderzocht; in case series na posthoc analyse blijkt de effectiviteit van op peri-anale fisteling gerichte anti-TNF-α therapie veelal tegenvalt (Sands, 2004). Fisteling vanuit de overige tractus digestivus vergt vaak chirurgisch ingrijpen

bij klinisch relevante symptomen, omdat medicamenteuze therapie de oorzakelijke factor (meestal stenosering) niet wezenlijk beïnvloedt.
Voor aanvang van behandeling van fistelziekte bij de ZvC stelt men bij voorkeur locatie en anatomie van de fistel(s) vast. Hier wordt vaak de indeling volgens Parks voor gebruikt (zie hoofdstuk 5.4.1). Ook is het belangrijk om geïnformeerd te zijn over de aanwezigheid van luminale activiteit zodat dit meegewogen kan worden in de medicamenteuze strategie. Voorts is de aanwezigheid van abcessen beleidsbepalend. In de navolgende tekst wordt ervan uit gegaan dat er geen abcessen bestaan, of dat deze adequaat zijn gedraineerd.
Effectiviteit van welk therapeutisch algoritme dan ook is nooit onderzocht bij een fistelende ZvC. Van oudsher zijn corticosteroïden ineffectief gebleken. Uit de weinig beschikbare data lijkt af te leiden dat de rol van antibiotica en immunosuppressiva beperkt is. Chirurgisch ingrijpen, danwel gericht op voorkomen van recidiverende peri-anale abcedering (setons), danwel reconstructief (fistulectomie met een zogeheten “mucosal advancement plastiek”), hebben meestal teleurstellende resultaten op lange termijn. Met de komst van anti-TNF-α therapie is een eerste aanzet tot effectieve bestrijdijng van fistelsymptomen op korte- en middellange termijn gevonden bij een deel van de patiënten. Genezing van fistels (-complexen) in het kader van de ZvC is zeker op korte– en middellange termijn niet aan de orde met deze vorm van medicamenteuze therapie.

4.5.2. Peri-anale fistels

De medicamenteuze behandeling van voorkeur voor symptomatische, actief drainerende simpele perianale fistels bij de ZvC zijn de antibiotische middelen metronidazol en/of ciprofloxacin. Ondanks het ontbreken van gerandomiseerde studies lijken de uitkomsten van enkele case-series wel op werkzaamheid te wijzen (Berstein, 1980; Brandt, 1982; Jakobovits, 1984; Solomon, 1993; Dejacco, 2003). Antibiotica zijn effectief in het reduceren van symptomen maar leiden zelden tot complete genezing van de fistelgangen. Andersom wordt activering van fistels vaak gezien na staken van antibiotica. De doseringen van metronidazol zijn 750-1500mg/dag, en voor ciprofloxacin 1000mg/dag gedurende 2 tot 4 weken.
De werkzaamheid van immunosuppressieve therapie bij een fistelende ZvC is teleurstellend. De eerste gecontroleerde, dubbelblinde trial bij perianale fisteling met 6MP verliep over 2 jaar met cross-over na 1 jaar. Klinische respons en verlaging van corticosteroïdengebruik werd gerapporteerd bij 20, en sluiting van de fistels bij 9 van de 29 patiënten (31%), versus 1 uit 17 (6%) bij placebo. Dit was niet statistisch significant (Present, 1980). Van azathioprine werd in retrospectieve analyse een verbetering van de peri-anale fistelklachten gerapporteerd in ongeveer 45% van 95 patiënten met een mediane follow-up van 27 maanden (Lecomte, 2003). Bij 20 kinderen met een perianale ZvC, van wie 15 langer dan 6 maanden azathioprine/6-mercaptopurine verdroegen, verbeterden de peri-anale klachten bij ongeveer 2/3 bij per-protocol analyse, de helft bij intention-to-treat analyse (Jeshion, 2000). In (oudere) systematische reviews wordt fistelgenezing gemeld bij 54% van de AZA of 6-MP-gebruikers en bij 21% van de patiënten met placebo, resulterend in een OR van 4,44 (Pearson, 1995; Korelitz, 1993).

Methotrexaat is nooit als primaire therapie bij een fistelende ZvC onderzocht. Uit studies naar MTX-gebruik bij de ZvC is wel enig effect van MTX bij fistelziekte te extrapoleren. Zo

bleek in een kleine studie dat van 16 patiënten met fistelziekte, 4 patiënten respondeerden met volledige sluiting en 5 met partiële sluiting van de fistelopeningen (Muhadevan, 2003)
Ciclosporine wordt in het algemeen als te toxisch beschouwd en laat bovendien vaak reactivatie van fistels zien na het stoppen (Egan, 1998).
Tacrolimus werd bestudeerd in enkele case series (Sandborn, 1997; Fellerman, 1998; Lowry, 1999; Ierardi, 2000) en een kleine gerandomiseerde studie die respons, maar geen remissie, liet zien (Sandborn, 2003).
Infliximab is als enige anti-TNF-α therapie voor de ZvC onderzocht bij symptomatische en actief producerende peri-anale fistels. Het behandelschema van infliximab is vastgesteld in de zogenaamde Accent II studie (Present, 1999). Patiënten met zowel simpele als complexe peri-anale fistels werden hiervoor geïncludeerd en ontvingen 5 mg/kg infusies op week 0, 2 en 6. Dit resulteerde in het compleet verdwijnen van fistelproductie na 14 weken in 195 van 306 van de patiënten (69%). De patiënten die een respons vertoonden werden op hun beurt gerandomiseerd voor de onderhoudsfase van deze studie met elke 8 weken een infuus met 5 mg/kg lichaamsgewicht. Na 1 jaar bleken 33 van de 91 (36%) nog steeds niet-producerende fistels te hebben tegen 19 van 98 patiënten in de placebo groep (19%, P=0,009). Aanvullend bleek dat het aantal hospitalisaties en chirurgische ingrepen omlaag ging in de groep patiënten die geloot had voor infliximab (Sands, 2004). Dit laatste is ook bevestigd in een aantal case series (Lichtenstein, 2005). De overige nieuwe anti-TNF-therapieën zijn niet primair bestudeerd met betrekking tot de effectiviteit bij een (perianaal) fistelende ZvC.

Conclusies

Niveau 3	Antibiotica (metronidazol/ciproxin) verminderen de productie van perianale fistels bij patiënten met de ZvC, maar reactivatie is te verwachten na staken van de kuur. *C Solomon, 1993; Dejacco, 2003*

Niveau 2	Thiopurinederivaten zijn effectief bij 20%-40% van de patiënten met een perianale fistelziekte in het kader van de ZvC. *A2 Pearson, 1995; Lecomte, 2003*

Niveau 3	Methotrexaat is onvoldoende onderzocht voor definitieve plaatsbepaling bij de behandeling van een perianale fistelziekte in het kader van de ZvC, maar heeft in kleine series weinig effectiviteit getoond. *C Muhadevan, 2003*

Niveau 2	Infliximab (5mg/kg) vermindert fistelproductie bij 70% van de patiënten met een perianale fistelziekte bij de ZvC, in een behandelschema van 0, 2 en 6 weken, gemeten na 14 weken vanaf eerste infusie. *A2 Present, 1999*

Overige overwegingen

Voor de start van behandeling van fistels bij de ZvC is het raadzaam een complete afbeelding te hebben van fisteltrajecten (peri-anale regio) en eventuele vocht-collecties/abcessen uit te sluiten door middel van een (combinatie van) MRI, CT en Endo-Echo.

Overwegingen bij drainerende fistels die verder niet tot nauwelijks symptomatisch zijn, zijn een vigilant expectatieve strategie of een combinatie van medicamenteuze- en chirurgische therapie (Seton plaatsing of fistelectomie, zie onder chirurgie, hoofdstuk 5).

Perianale fisteling, en zeker in geval van slechte drainage met secundaire abcesvorming tot gevolg, reageert soms gunstig op zitbadjes waarin bij voorkeur een geringe hoeveelheid soda (NaHCO3), 1 a 2 dd een kwartier, omdat dit de fistelkanalen kan reinigen en aldus draineren.

Omdat perianale fistels bij de ZvC met antibiotica zelden geheel genezen, wordt vaak gekozen om direct het immunosuppressivum azathioprine of 6-mercaptopurine toe te voegen. Ook hier zijn geen gerandomiseerde studies bekend, maar wel een meta-analyse van 5 gerandomiseerde ZvC-studies waar het sluiten van een peri-anale fistel een secundair eindpunt was; deze liet zien dat AZA en 6-MP werkzaam zijn in het sluiten en het gesloten houden van fistels bij de ZvC (Pearson, 1995). Combinatie van antibiotica en azathioprine kan mogelijkerwijze gezien worden als een inductie- (antibiotische) therapie, gevolgd cq ondersteund door een onderhouds (immunosuppressieve) therapie (Dejacco, 2003).

De volgende medicijnen zijn niet effectief voor de behandeling van fistels bij de ZvC: enterale of parenterale voeding, mycophenolaat mofetil, thalidomide, granulocyte colony stimulating factor, of de hyperbare zuurstof tank. De chirurgische behandeling van peri-anale fistels wordt elders besproken.

Tenslotte, (peri-anale) fistelziekte bij de ZvC kan belangrijke psychosociale stress opleveren hetgeen actief onderdeel van anamnese zou behoren te zijn.

Aanbevelingen

Bij symptomatisch perianale fistels bij de ZvC kan een proefbehandeling worden ingezet met antibiotica, eventueel gecombineerd met op drainage gerichte chirurgie.

Perianale fisteling met neiging tot abcesvorming reageert soms gunstig op zitbadtherapie met lauwwarm water met een geringe hoeveelheid soda (1 eetlepel per 10 liter water) en valt bij minder complexe fistels te overwegen.

Bij complexe peri-anale fistelziekte en niet op antibiotica reagerende peri-anale fistelziekte is volgens therapeutische step-up benadering azathioprine/6-mercaptopurine te overwegen. Bij onvoldoende effect kan dan infliximab worden toegevoegd.

Voor starten met immunosuppressieve therapie (of anti-TNF-α) vanwege hardnekkige klachten in het kader van (peri-anale) fistels is het raadzaam zich er van te vergewissen dat er geen (diep) abces aan de klachten ten grondslag liggen, bijvoorbeeld door MRI.

Het gebruik van ciclosporine, tacrolimus, methotrexaat, enterale of parenterale voeding, mycophenolaat mofetil, granulocyte colony stimulating factor, of de hyperbare zuurstof tank wordt niet aangeraden als standaardbehandeling van perianale fistels bij de ZvC.

(Peri-anale) fistelziekte bij de ZvC kan belangrijke psychosociale stress opleveren hetgeen actief onderdeel van anamnese zou behoren te zijn.

4.5.3. Overige fistels

Perianale fistels met vaginale betrokkenheid

Therapieën die geschikt zijn bij perianale fistelziekte bij de ZvC hebben vaak duidelijk minder effect in geval van fistelvorming waarbij de vagina is betrokken. Het fisteltraject door de weinig vaatrijke vagina-rectale tussenwand maakt dat er een geringe tendens tot genezing is. Dit geldt voor medicamenteuze therapie, maar ook veel heelkundige ingrepen, waarbij vaak gekozen wordt voor fistulectomie (indien geen betrokkenheid van de sluitspieren) en mucosal advancement plastieken van vaginale en/of rectale zijde door een gecombineerd team van ter zake ervaren chirurgen en gynaecologen.

Vaginale fistelvorming is in klinische studies opvallend weinig onderzocht .

Posthoc analyse van de ACCENT II trial toonde dat uit de 282 patiënten, 25 van 138 (18.1%) vrouwen producerende rectovaginale fistels hadden Na 14 weken behandeling met infliximab (0, 2, 6 en 14 weeks-infuus met 5mg IFX) bleek bij 13 vrouwen de fistel niet meer te produceren, een effect dat over een jaar beter was dan in de placebogroep (Sands, 2004).

Conclusie

Niveau 3	Bij de ZvC is infliximab (in een behandelschema van 5mg/kg op 0, 2 en 6 weken) effectief in geschat 40-50% van de vrouwen met fistelziekte waarbij de vagina betrokken is *C Sands, 2004*

Overige fistels van de tractus digestivus

Fistelvorming in het kader van de ZvC kan vanuit de tractus digestivus naar in principe elke holte en de huid voorkomen (zie hoofdstuk chirurgie). Therapie wordt ingezet bij hinderlijke of bedreigende symptomen. Medicamenteuze therapie is betrekkelijk weinig zinvol, voor zover dit onderzocht is. Meestentijds lijkt chirurgische verwijdering van fisteltraject met reseceren van het aangedane (meest proximaal gelegen) darmgedeelte de meest voor de hand liggende strategie. Bij betrokkenheid van andere orgaansystemen is een multidisciplinaire aanpak aan te bevelen.

Bij fistels van de tractus digestivus, zeker als deze hoog (proximaal) afgaan, is een evaluatie van de voedingstoestand aan te bevelen.

Aanbevelingen

Bij fistelziekte bij de ZvC van de tractus digestivus (niet peri-anaal cq niet-vaginaal) is veelal heelkundige behandeling de effectiefste strategie. Noodzaak tot behandeling hangt af van de klinische verschijnselen.

Bij fistelziekte bij de ZvC van de tractus digestivus (niet peri-anaal cq niet-vaginaal) kan opname van voldoende energie, eiwit en spoorelementen bedreigd zijn en is speciale waakzaamheid geboden.

4.6. Onderhoudsbehandeling van de ziekte van Crohn (inclusief post-operatieve behandeling)

4.6.1. Risico op opvlamming van ziekte

De ZvC begint veelal op jeugdige leeftijd en wordt gekarakteriseerd door onvoorspelbare fases van activiteit en remissie. Verschillende studies betreffende het 'natuurlijk' ziektebeloop zijn beschikbaar, waarbij de prognose meestentijds is afgemeten aan aantal operaties en mortaliteit. (Cooke, 1980; Trnka, 1982; Farmer, 1985; Harper, 1987; Nordgren, 1994), waarbij slechts 2 studies het beloop na 20 jaar melden (Cooke, 1980; Harper, 1987). Dit betreft derhalve rapportage ver voor de huidige medicamenteuze therapieën. Van recenter datum is een Franse studie die een cohort van 273 ZvC-patiënten met langdurig beloop beschrijft (Etienney, 2004).

Waar remissie inductie therapie bij de meeste patiënten wel lukt, is het vaak zeer lastig ook op langere termijn de ziekte rustig te houden. Er is grote behoefte aan effectieve en veilige onderhoudsbehandeling bij de ZvC. Het is lastig gebleken om een juiste inschatting te maken van de exacte frequentie van opvlamming. Schattingen lopen uiteen van 30% tot 60% in de eerste 12 maanden, en 40% tot 70% het tweede jaar (Munkholm, 1992; Faubion, 2001; Schwartz, 2002; Wolters, 2006). In een populatiestudie in de regio van Kopenhagen is het ziektebeloop sinds diagnose bestudeerd tussen 1962 en 1987 (Munkholm, 1992). Hier bleek in een cohort van 373 patiënten dat er bij 30% van patiënten sprake was van ernstige ziekteactiviteit, 15% matig ernstige activiteit en 55% van patiënten bleek in remissie. De waarschijnlijkheid van opvlamming gedurende de eerste drie jaar correleerde goed met de frequentie van opvlammingen in de daaropvolgende jaren. Ongeveer 70% tot 80% van patiënten met actieve ziekte het jaar na diagnose, leed aan actieve ziekte in daaropvolgende jaren. Andersom bleek van 80% van de patiënten met een ziektevrij jaar na diagnose de prognose uitstekend, zonder enige ziekteactiviteit in daaropvolgende jaren. Andere duidelijke voorspellende factoren bleken niet aanwezig. Wel werd er een trend gezien dat de ZvC na verloop van jaren uitdooft.

Franse studies betreffende retrospectieve analyse van het ziektebeloop bij 2002 patiënten met de ZvC (Cosnes, 2002) en bij 273 patiënten uit een verwijskliniek waarvan de ziekte voor 1978 was vastgesteld (Etienney, 2004) toonden dat het fenotype van de ZvC verandert van chronisch-inflammatoire (luminale) ziekte naar een meer stenotisch en penetrerend type van ziekte en bovendien niet neigt tot "uitdoven" over de jaren heen.

In een populatiestudie uit Olmsted Country, Minnesota, is gekeken naar het klinisch beloop van 173 patiënten die tussen 1970 en 1993 werden gediagnostiseerd (Faubion, 2001). In totaal 74 van de 173 patiënten werden behandeld met corticosteroïden. Hiervan kwam in het verdere beloop 32% in remissie (gedeeltelijk of geheel) zonder corticosteroïden, 28% bleken corticosteroïd afhankelijk en 38% was geopereerd (Faubion, 2001). In dezelfde populatiestudie werd bij uiteindelijk 50% van de langdurig vervolgde ZvC-patiënten een fistel vastgesteld (perianaal, 21% na 10 jaar en 26% na 20 jaar), die bij meer dan 80% had geleid tot operatie (Schwartz, 2002).

In een 5-jarig interval cohort van 80 ZvC-patiënten bleek 75% van de patiënten een corticosteroïdenkuur te hebben gebruikt voor opvlamming van ziekte, waarvan 24% corticosteroïd-afhankelijk was na 1 jaar en 35% een chirurgische ingreep moest ondergaan (Ho, 2006), data die overeen komen met Italiaanse bevindingen in 77 ZvC-patiënten (Papi, 2007).
In een goed gedefinieerd, prospectief cohort uit verschillende Europese landen bestaande uit 358 patiënten bleek in 10 jaar tijd bij 73% (n=262) de ZvC minimaal eenmaal op te vlammen, terwijl 32% (n=113) een operatie onderging. Fenotype bij diagnose bleek voorspellend voor beloop, waarbij proximale (bovenste tractus digestivus) ziekte vaak opvlamde, en colonziekte minder vaak werd geopereerd (Wolters, 2006).
Een klinisch zeer relevante vraag is dan ook of een opvlamming bij de ZvC kan worden voorspeld. Wanneer resultaten van verschillende prospectieve studies werden gecombineerd, blijken er 4 voorspellende factoren belangrijk voor een risico van een heropvlamming binnen 6 maanden: 1) leeftijd (jonger dan 25 jaar) 2) ziektevrij interval groter dan 6 maanden na laatste opvlamming 3) het aantal jaren na het vaststellen van de diagnose en 4) colon lokalisatie (Sahmoud, 1995). Roken is duidelijk geassocieerd met hogere frequentie van opvlamming, meer gebruik van immunosuppressiva en frequentere chirurgie, met name bij jonge vrouwen (Cosnes, 1996).

Conclusies

Niveau 1	Het risico op een heropvlamming van de ZvC binnen 1 jaar na een opvlamming die behandeld werd met corticosteroiden is hoog, en wordt geschat op 50%. *A1 Munkholm, 1992* *B Faubion, 2001; Wolters, 2006; Ho, 2006; Papi, 2007*

Niveau 2	De kans op heropvlamming is lager voor patiënten die in het voorgaande jaar geen ziekteactiviteit hebben doorgemaakt, dan voor patiënten die binnen deze periode een heropvlamming doormaakten. *A1 Munkholm, 1992*

Niveau 2	Roken is geassocieerd met een hoger risico op opvlamming. *A2 Cosnes, 1996*

Overige overwegingen
Zoals de elegante studie van Rutgeerts reeds in 1990 aangaf, gaat mucosale schade veelal vooraf aan klachten en stenosevorming, subsidiair chirurgische herinterventie (Rutgeerts, 1990). Ook moderne geneesmiddelen als immunosuppressiva en met name antiTNF-α-medicatie zijn (meer) in staat een mucosale remissie te bewerkstelligen dan klassieke corticosteroïdentherapie of mesalazine. Zonder in te gaan op de precieze definitie van mucosale heling (endoscopisch, wel/niet in combinatie met afwezigheid van ziekte-activatieparameters, wel/niet in combinatie met 'normale' MRI, wel/niet met ook histo-pathologische remissie), is er evenwel een levendige discussie gaande wat het (surrogaat) doel van onderhoudstherapie is: klachtenbeheersing, voorkomen van chirurgische interventie

en dus modificatie van ziektebeloop, of volledige heling van schade door de ZvC: vooralsnog gedefinieerd als mucosale heling). De beschikbare literatuur is geheel gericht op klachtenbeheersing gemeten aan blijvend significante verlaging van CDAI (<100) of CDAI beneden de drempelwaarde van ziekteactiviteit (<150). Verder moet worden bedacht dat de ZvC gepaard kan gaan met prikkelbaar darmsyndroom-achtige klachten, hetgeen interpretatie van CDAI-waarden moeilijker maakt.
Indicatie en keuze van onderhoudstherapie zijn gebaseerd op een aantal factoren:

- inschatting van recidiefkans (eerste presentatie, beloop laatste jaar met betrekking tot activiteit van ziekte)
- medicamenteuze of chirurgische therapie voor inductie ingezet
- localisatie van ziekte
- tolerantie cq effectiviteit van medicamenten in voorgeschiedenis van betreffende patiënt
- aantoonbare inflammatoire ziekte (fenotype van ziekte)
- doel van therapie, dat vooralsnog gericht is op klachtenvrije periode en uitstel of afstel van chirurgische (her)interventie
- logistieke overwegingen

Succes van langdurige therapie (onderhoud) wordt bepaald door adherentie. In deze is dus eminent cq de spil de betrokkenheid van de patiënt in de uiteindelijke keuze van therapie (zie hoofdstuk 11.4).

Aanbeveling

Ondanks toenemende aanwijzingen dat klachtenbeheersing als doel bij onderhoudstherapie niet leidt tot een verandering van het ziektebeloop is dit surrogaat behandeldoel vooralsnog de maatstaf waarlangs succes van onderhoudstherapie wordt afgemeten.

4.6.2. Onderhoudsmedicatie bij de ZvC

4.6.2.1. Aminosalicylaten

Er is controverse over de rol van aminosalicylaten als onderhoudsbehandeling bij de ZvC. Mesalazine en sulfasalazine preparaten zijn van oudsher toegediend bij de behandeling van de ZvC. De werkzaamheid van beide middelen bij de ZvC is echter gering en van beperkte klinische waarde. Alhoewel er in een meta-analyse een significante reductie in CDAI-hoogte werd geconstateerd in ZvC-patiënten met actieve ileocoecale ziekte na 16 weken behandeling met 4gr mesalazine, was dit slechts 18 punten ten opzichte van placebo (263 versus 245, p=0.04) en dus klinisch geheel onbelangrijk (Hanauer, 2004). Lagere doseringen van mesalazine hebben nog minder effect en worden dus niet aangeraden te gebruiken.
5-ASA heeft derhalve een zeer beperkte tot geen rol in de onderhoudsbehandeling van de ZvC, zoals kan worden samengevat uit meta-analyses van trials na remissie-inductie dmv chirurgie (Cottone, 2000) waarin een uitgebreide multicenter studie in 318 postoperatieve patiënten (Lochs, 2000). Slechts bij geïsoleerde ziekte van het terminale ileum met status na ileocoecaal resectie is van hoog gedoseerde mesalazine met release in het ileum (4g dd als microgranules) enig effect te verwachten (NNT = 8). Ook genoemde vergelijkende studies kunnen geen consistent effect aantonen (Hanauer, 2004; Ardizzone, 2004). Bij patiënten met remissie inductie door middel van medicamenten (corticosteroïden) heeft 5-ASA als

onderhoudstherapie evenmin een rol, zo wordt in meta-analyse duidelijk gemaakt (Akobeng, 2005).

Conclusies

Niveau 1	5-ASA of SPS zijn niet effectief als onderhoudsbehandeling voor een medicamenteus geïnduceerde remissie bij de ZvC. *A1 Camma, 1997; Akobeng, 2005*

Niveau 1	4 (vier) gram 5-ASA/dd (ileal release) geven in significant meer patiënten een klachtenvrije periode van 18 maanden na ileocoecaal resectie. *A1 Lochs, 2000; Akobeng, 2005*

4.6.2.2. Corticosteroïden

Systemische (klassieke) corticosteroïden

Een meta-analyse van corticosteroïden als onderhoudsmedicatie bij de ZvC betreffende 368 patiënten en 386 controles uit 3 placebogecontroleerde studies (waaronder NCCDS en ECCDS), vond geen verschil na 6, 12 of 24 maanden behandeling. Alhoewel de populaties heterogeen waren, onder anderen met betrekking tot de manier van remissie-inducties, toont deze meta-analyse eenduidig aan dat corticosteroïden geen rol hebben als onderhoudsbehandeling voor de ZvC (Steinhart, 2003).

Lokaal werkende corticosteroïden

Er zijn vier belangrijke gerandomiseerde placebogecontroleerde studies waarin budesonide als onderhoudsbehandeling is toegediend aan patiënten met de ZvC, deels met een medicamenteus, deels met een chirurgisch geïnduceerde remissie, deels wel of niet eerder behandeld met corticosteroïden (Löfberg, 1996; Greenberg, 1996; Ferguson, 1998; Gross, 1998). Ofschoon in twee studies een remissie langer aanhield met 6 mg budesonide dd vergeleken met een placebo, was dat verschil na 12 maanden niet meer statistisch significant (Löfberg, 1996; Ferguson, 1998). In een meta-analyse (Simms, 2001) van 3 van deze 4 trials werd de effectiviteit van 3 mg budesonide of 6 mg na 6, 12 en 24 maanden vergeleken met een placebo. Na die 6, 12 en 24 maanden waren er geen statistisch significante verschillen in effect tussen corticosteroïd- en placebogebruikers. Het recidief-percentage na 1 jaar was 66% bij 3 mg budesonidegebruik, 58% bij 6 mg en 64% bij placebogebruikers (RR bij 3 mg 1,00; 95% CI 0,80-1,24 en bij 6 mg 0,89; 95%CI 0,71-1,13). Er waren geen grote verschillen in bijwerkingen tussen de budesonidegroep en de placebogroep. Ook als één trial (Gross, 1998) werd geëxcludeerd, omdat daarin een iets andere vorm van budesonide-release was toegepast, veranderde de conclusie niet (Simms, 2001). In een ander onderzoek werd nagegaan of er verschillen waren tussen een vaste dagelijkse dosis (6 mg dd) en een flexibele dosis (3–9 mg dd) gedurende 12 maanden (Green, 2001). Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden.

De recentste meta-analyse richt zich dan ook met name op budesonide als inductietherapie en niet meer als onderhoudstherapie (Otley, 2005). In een andere analyse wordt aangegeven dat budesonide de eerste 6 maanden effectief is en dat het therapeutisch succes over 12 maanden verdwijnt (Sandborn, 2005).

Conclusies

Niveau 1	Corticosteroïden zijn niet effectief als onderhoudsbehandeling voor een medicamenteus geïnduceerde remissie bij de ZvC. *A1 Steinhart, 2003*

Niveau 1	Met budesonide kan een opvlamming van ded ZvC worden vertraagd met een klinisch irrelevant tijdsbestek; het effect na 12 maanden behandeling is gelijk aan placebo. A*1 Simms, 2001; Sandborn, 2005*

Overige overwegingen

Analyse van de geincludeerde patiënten in grote trials, bijvoorbeeld de anti-TNF-α trials (ACCENT 1 en 2, PRECISE studies, ENCORE en CHARM), toont dat veel corticosteroïdafhankelijke patiënten chronisch corticosteroïden blijven gebruiken. In het licht van bovenstaande is de wetenschappelijke basis voor chronisch corticosteroïden gebruik echter zeer gering en lijkt veelvuldiger inzetten van immunosuppressieve therapie of anti-TNF-α therapie gestoeld op beter wetenschappelijk bewijs. Zo werd, in een periode van 48 maanden, 68-81% corticosteroïdvrij en bleek 14-27% van de patiënten met een lagere dosis corticosteroïden toe te kunnen door toevoeging van azathioprine aan 69 volwassen corticosteroïd-afhankelijke patiënten. Azathioprine leidde niet tot aanpassing van corticosteroidtherapie bij 4-16%. Azathioprine werd relatief goed verdragen en ernstige bijwerkingen werden weinig geconstateerd (Chebli, 2007).

Aanbeveling

Bij chronisch corticosteroïdengebruik (corticosteroïdafhankelijkheid) dient actief getracht te worden deze onderhoudsmedicatie te vervangen door immunosuppressiva of anti-TNF-α therapie

4.6.2.3. Antibiotica

Er zijn twee prospectieve, gerandomiseerde, placebogecontroleerde trials met imidazolderivaten, respectievelijk metronidazol en ornidazol (in Nederland overigens niet beschikbaar) uitgevoerd in respectievelijk 60 en 80 patiënten na remissie-inductie door chirurgie (ileocoecaal resectie).

Na ileocoecaal resectie werd in een dubbelblind gecontroleerde studie gedurende 3 maanden metronidazol 20 mg/kg vergeleken met placebo en vervolgens endoscopisch gecontroleerd. Eenentwintig van de 28 patiënten (75%) in de placebogroep en 12 van de 23 patiënten (52%) in de metronidazolgroep (P = 0,09) had endoscopische (mucosale) lesies in het neoterminale ileum (Rutgeerts, 1995). Verdere follow-up werd niet gerapporteerd, zodat de betekenis van deze bevinding moeilijk in te schatten valt. Er vielen 7 patiënten uit in de metronidazolgroep en 2 in de placebogroep.

Ornidazol 1 g/dd of placebo werd gestart in 80 patiënten na ileocoecaal resectie gedurende 1 jaar. Ornidazol verminderde de kans op klinische heropvlamming van 15 van de 40 (38%) patiënten in de placebogroep tot 3 van de 38 (8%) patiënten in de ornidazolgroep (p = .0046;

odds ratio, 0.14; 95% CL= 0,037-0,546). Ook hier vielen meer patiënten in de ornidazolgroep uit (p = 0,04) (Rutgeerts, 2005).
Een meta-analyse van 6 trials met anti-mycobacteriele therapie toonde geen effect bij remissie-inductie, tenzij ook prednison werd toegevoegd (Borgaonkar, 2000).
Een antibiotisch regime specifiek gericht tegen Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis (clarithromycine 750 mg/d, rifabutin 450 mg/d en clofazimine 50 mg/d) werd placebogecontroleerd onderzocht bij 213 ZvC-patiënten met actieve ZvC. Na inductietherapie, waarbij ook prednison werd gevoegd, gedurende 16 weken werden de responders doorbehandeld met antibiotica of placebo. Van de 122 patiënten die daadwerkelijk in remissie kwamen na 16 weken bleken de meesten prednison en antibiotica te hebben gehad (66%) in vergelijk met diegenen die prednison en placebo kregen (50%, p=0,02). In het eerste jaar na remissieinductie kreeg 39% van de antibiotica gebruikers ten minste een opvlamming en 56% van de placebogebruikers (P=0,054). Na twee jaar was dit respectievelijk 26% and 43% (p=0.14), en in het derde jaar 59% en 50% (p=0,54) (Selby, 2007). Deze grote studie onderbouwt de conclusie van de metaanalyse dat antibiotische therapie specifiek gericht tegen Mycobacterium het beloop van de ZvC niet beïnvloedt.

Conclusies

Niveau 2	Antibiotica, ook indien specifiek gericht tegen Mycobacterium, zijn niet effectief als onderhoudsbehandeling voor een medicamenteus geïnduceerde remissie bij de ZvC. *A1 Borgaonkar, 2000; Selby, 2007*

Niveau 2	Imidazolderivaten (in het bijzonder ornidazol) hebben effect bij uitstel van klinische remissie na ileocoecaal resectie, echter met onacceptabele bijwerkingen. *A2 Rutgeerts, 1995, 2005*

Overige overwegingen

Hoe lang antibiotische therapie gecontinueerd moet worden is nooit goed onderzocht. Indien men uitgaat van antibiotische werking tegen een pathogeen is de behandelduur beperkt bij de meeste microben. Bij Mycobacterium therapie is moment van therapie en duur veel meer punt van onzekerheid. De studie van Selby et al (Selby, 2007) toont aan dat langdurige therapie geen meerwaarde lijkt te hebben.
Langdurig gebruik van antibiotica is onaantrekkelijk vanwege bacteriële resistentie en bijwerkingprofielen.
Antibiotica hebben bij deelgebieden cq andere indicaties een rol bij de ZvC; te denken valt aan infiltraatvorming en actief producerende fistelziekte. Voor deze indicaties is chronisch gebruik van antibiotica niet aanbevolen.

Aanbeveling

Het is niet aanbevolen langdurig antibiotica in te zetten als comedicatie bij (onderhouds)behandeling van de ZvC.

4.6.2.4. Azathioprine en 6-mercaptopurine

Samenvatting van literatuur

Azathioprine (AZA) en 6-mercaptopurine (6-MP) zijn immunosuppresiva waarvan het werkingsmechanisme slechts ten dele is opgehelderd. Het zijn prodrugs die via diverse stappen wordt omgezet in onder andere de 6-thioguaninenucleotiden (6-TGN) die sterke structurele gelijkenis vertonen met de purinebase guanine en als fout substraat worden ingebouwd in leukocyt-DNA resulterend in cytotoxiciteit en immunosuppressie (Lennard, 1992). Daarnaast induceren ze T-cel apoptose door Rac1-inhibitie en remmen ze de *de novo* purine-synthese (Tiede, 2003).

De effectiviteit van de thiopurines als onderhoudstherapie werd bevestigd in een Cochrane-review waarbij een OR van 2,16 (95%CI 1,35-3,47), een NNT van 7 en een NNH van 19 werden gevonden. Hierbij werd tevens een corticosteroïdsparend effect van AZA aangetoond met een NNT van 3 (Pearson, 2000). In een andere systematische review van dezelfde auteur werden een OR van 2,27 gevonden bij remissiebehoud wanneer responspercentages van AZA met die van placebo werden vergeleken. AZA had een corticosteroïdsparend effect met ORs van 3,69-4,64 afhankelijk van de ziekteactiviteit. Uitvalpercentages waren respectievelijk 8,9% en 1,7% in de thiopurinegroep versus de placebogroep, OR 5,26 (Pearson, 1995). Een RCT met 131 patiënten met chirurgisch verkregen remissie liet na 2 jaar een recidiefpercentage van 50% zien in de 6-MP-groep ten opzichte van 77% in de placebo-groep (hazard ratio ofwel relatief risico op heropvlamming van ziekte (HR) = 0,52). Het verschil was het meest uitgesproken bij een perforerend fenotype van ziekte (Hanauer, 2004). Thiopurines zijn gedurende minimaal 4 jaar effectief als onderhoudsbehandeling van de ZvC. In een RCT werden 83 patiënten met ZvC in remissie gedurende 3,5 jaar gerandomiseerd over 2 groepen, waarvan er één AZA continueerde en de andere een placebo kreeg. Een opvlamming van de ZvC werd waargenomen bij 8% in de AZA-groep en 21% van de placebo-groep (p=0,0195) (Lemann, 2005).

Conclusie

Niveau 1	Het is onmiskenbaar aangetoond dat AZA en 6-MP effectief zijn voor het behoud van remissie van de ZvC. *A1 Pearson, 1995* *A2 Hanauer, 2004* *B Lemann, 2005*

Overige overwegingen

Dosering en monitoring

De aanvankelijke onderhoudsdosering AZA is 2-2,5 mg/kg/dag en 6-MP is 1-1,5 mg/kg/dag voor zowel de ZvC als CU. De maximale dosering verschilt per individu en is mede afhankelijk van de dosering waarbij zich leukopenie ontwikkelt.

De dosis waarbij leukopenie optreedt wordt onder andere bepaald door het thiopurine S-methyltransferase (TPMT) geno- of fenotype, een enzym dat grotendeels verantwoordelijk is voor de hoeveelheid myelotoxische metaboliet die gevormd wordt. Homozygoot en heterozygoot mutanten hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van leukopenie. Het standaard genotyperen van TPMT en het moment waarop dat zou moeten gebeuren staat echter nog ter discussie (Lennard, 2002). In een studie met 41 IBD-patiënten met AZA-

geïnduceerde leukopenie had slechts 27% één of meer mutant-allelen (Colombel, 2000). In een farmacokinetische studie van Derijks et al werd aangetoond dat patiënten met één of meer mutant-allelen een RR van 12,0 hadden voor het ontwikkelen van leukopenie vergeleken met wild-type patiënten (Derijks, 2004). Wanneer deze gegevens beschikbaar zijn, wordt bij heterozygoten 50% van de normale startdosering geadviseerd en bij homozygoten 10% of thiopurine-gebruik in zijn geheel afgeraden (Sandborn, 2001).
De klinische relevantie van het bepalen van metabolietspiegels is een andere strategie waarover gediscussieerd wordt in de literatuur. Tegenstrijdige data, de retrospectieve aard van gepubliceerde studies en de beperkte positief of negatief voorspellende waarde geven de noodzaak aan voor prospectieve studies op dit gebied. Het routinematig bepalen van metabolietspiegels wordt vooralsnog niet noodzakelijk geacht, maar kan wel worden geadviseerd in geval van non-compliance vermoedens, patiënten met verlaagde TPMT-activiteit en patiënten met uitblijvend effect op standaarddoseringen (Sandborn, 1997; de Boer, 2007).
De farmaceutisch bedrijven die AZA en 6-MP op de markt brengen, adviseren wekelijkse bloedbeeldcontroles gedurende de eerste 8 weken van thiopurinetherapie gevolgd door (minimaal) 3-maandelijkse bloedbeeldcontroles. Er is geen wetenschappelijk bewijs dat dit effectief of noodzakelijk is, omdat ernstige leukopenie en sepsis zich ook plotseling tussen 2 controlemomenten kan openbaren. Minder frequente monitoring (binnen de eerste 4 weken na start gevolgd door elke 6-12 weken daarna) lijkt een gelijkwaardige optie (Carter, 2004; de Boer, 2007).
Bijwerkingen
Hoewel AZA en 6-MP het effectiefst zijn als onderhoudsmedicatie kunnen bijwerkingen optreden tot bij 28% van de gebruikers (Fraser, 2002). De meest voorkomende bijwerkingen die tot staken van thiopurinetherapie leiden (tot 20%) zijn griepachtige symptomen (spierpijn, hoofdpijn, diarree) die over het algemeen 2-3 weken na start optreden en weer snel verdwijnen na staken. In 2 retrospectieve studies met cohorten van respectievelijk 739 en 396 IBD-patiënten werd gekeken naar het optreden van serieuze thiopurinegerelateerde toxiciteit en werden de volgende incidentiecijfers gevonden: leukopenie (1,4-5%), infectieuze complicaties (7,4%), hepatitis (0,3-1,3%) en pancreatitis (1,4-3,3%) (Present, 1989; Connell, 1993). Bij IBD-patiënten die AZA moeten staken als gevolg van bijwerkingen kan 6-MP een optie zijn (McGovern, 2003).
Het risico op maligniteiten is verhoogd bij IBD-patiënten die AZA of 6-MP gebruiken. In een meta-analyse van 6 studies met in totaal 3891 patiënten werd een samengesteld 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 beiden.

Duur van therapie
Eenmaal gestart is de vraag hoe lang een onderhoudstherapie met thiopurine-derivaten moet worden gecontinueerd. Aanvankelijk werd onderhoudstherapie als tijdelijk beschouwd. Een retrospectieve analyse toonde aan dat na staken van azathoprine de kans op recidieven toenam. Dit effect werd gevonden, statistisch significant, bij patiënten die tot 4 jaar thiopurinederivaten gebruikte; na 5 jaar, bij een kleine groep, kon dit niet meer aangetoond in statistische zin (Bouhnik, 1996). Deze gegevens zijn later verder onderbouwd door een retrospectieve analyse van de database van een grote Engelse academische kliniek, waarbij

doorgaand gebruik van azathioprine gunstig bleek ter voorkoming van opvlammingen (Fraser, 2002).
Een placebogecontroleerde studie met betrekking tot staken versus doorgaan van azathioprine in 83 patiënten die langer dan 42 maanden azathioprine gebruikten maakte duidelijk dat na 18 maanden opvlammingen werd geconstateerd bij 21% van de placebopatiënten, respectievelijk 8% bij continuerende azathioprine-gebruikers, waarmee door middel van non-inferiority testen (p=0,195) het gunstig effect van continueren van therapie kon worden aangetoond (Lemann, 2005). Deze test bevestigde een soortgelijke kleine studie in 29 patiënten (Vilien, 2004)

Aanbeveling

Het is raadzaam en aanbevolen AZA en 6-MP langdurig, waarmee bedoeld wordt zeker 4 tot 5 jaar, maar vermoedelijk langer te gebruiken bij onderhoudsbehandeling van de ZvC.

4.6.2.5. Methotrexaat

In 2 placebo controleerde studies is nagegaan wat het effect was van methotrexaat als onderhoudsbehandeling bij patiënten met een medicamenteus geïnduceerde remissie van de ZvC (Arora, 1999; Feagan, 2000). De kleinste studie betrof 28 patiënten, bij wie MTX 15 mg/week werd vergeleken met een placebo gedurende 1 jaar. Het recidiefpercentage was resp. 43% en 80%, maar vanwege de bijwerkingen gebruikte aan het eind van de studie nog slechts 31% MTX (Arora, 1999). De grotere studie met 76 patiënten die gedurende 2 maanden 25 mg MTX per week intramusculair kregen toegediend als inductie therapie, waarna wekelijks 15 mg sc werd gegeven (Feagan, 2000), was na 40 weken het recidiefpercentage resp, 65% en 39% in de placebogroep (p=0.04). Opvallenderwijze verdroeg slechts 1 patiënt methotrexaat in onderhoudsbehandeling niet (overigens na geslaagde inductietherapie met methotrexaat) en staakte daarom de studie (Feagan, 2000).

Conclusie

Niveau 3	Methotrexaat (15 mg/week) is effectief als onderhoudsbehandeling voor een medicamenteus (door methotrexaat-) geïnduceerde remissie bij de ZvC. *B Feagan, 2000*

Overige overwegingen

In hoeverre methotrexaat effectief is na falen van of intolerant zijn voor andere immuno-suppressieve therapie, en dan met name van thiopurine-derivaten, is minder goed onderzocht. In studies gericht op methotrexaatgebruik zijn veelal patiënten geincludeerd die thiopurines niet verdroegen, met ook hier kennelijk gunstig resultaat (zie ook bijvoorbeeld Lemann, 2000). Een subanalyse van deze populaties is echter niet voorhanden. Evenzeer geldt dat minder goed duidelijk is wat de rol is van methotrexaat als onderhoudsbehandeling na door chirurgie geinduceerde remissie, aangezien dit onvoldoende is onderzocht.
Naast methotrexaat wordt foliumzuur (1 x pw 5 mg) aanbevolen vanwege de mogelijke gunstige invloed op het bijwerkingprofiel. De voorheen gepraktiseerde strategie na het gebruik van een bepaalde cumulatieve dosis methotrexaat door middel van leverbiopten eventuele hepatotoxicoteit vast te stellen biedt geen meerwaarde en is dus niet noodzakelijk.

Tenslotte is weinig bekend over de duur van onderhoudstherapie met methotrexaat. In tegenstelling tot de data bij thiopurinederivaten is geen withdrawal-studie of iets van gelijk studieontwerp beschikbaar voor bepalen van de ideale duur van onderhoudstherapie met methotrexaat.

Aanbevelingen

Omdat er betrekkelijk weinig bekend is over het effect van onderhoudstherapie van methotrexaat bij de ZvC wordt dit niet aanbevolen als eerste keus middel wanneer immunosuppressieve therapie geindiceerd wordt geacht.

De duur van onderhoudstherapie met methotrexaat is niet onderzocht; gezien doel en aard van immunosuppressieve therapie bij de ZvC lijkt langdurige (jarenlange) behandeling noodzakelijk.

4.6.2.6. Andere immunosuppressiva

Gebruik van ciclosporine (5 mg/kg/dag) als onderhoudstherapie is niet geindiceerd vanwege onvoldoende effectiviteit en te grote toxiciteit, zo bleek uit 2 placebogecontroleerde studies (Stange, 1995; Feagan, 1994)

Voor middelen mycophenolate mofetil, tacrolimus, of cyclophosphamide zijn geen data voor handen, behoudens case reports.

Conclusie

Niveau 1	CsA is niet effectief als onderhoudbehandeling bij de ZvC. *A2 Stange, 1995; Feagan, 1994*

4.6.2.7. Monoclonale therapie tegen antiTNF

4.6.2.7.1 Infliximab

Er zijn 2 placebogecontroleerde trials naar de effectiviteit van IFX als onderhoudsbehandeling (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht/8weken) na IFX-geinduceerde remissie in de ZvC zonder fistelingsverschijnselen (Rutgeerts, 1999; Hanauer, 2002). De eerste betreft 73 patiënten die na een eerste IFX-infuus, 54 weken lang placebo of 10mg/kg IFX /8 weken kregen, waarbij 53% in de IFX groep en 20% in de placebo groep in remissie was, cq bleef (p=0.013) (Rutgeerts, 1999). De tweede trial (ACCENT 1) betrof 573 patiënten (Hanauer, 2002). Na respons op een initieel infuus met 5 mg IFX/kg (n=335) werd IFX (5 mg/kg) of placebo gegeven op week 2 en 6, gevolgd door 8-weekse infusies met placebo, IFX 5 mg/kg of IFX 10 mg/kg. Gekeken werd naar verlies van respons, gedefinieerd als symptomen waardoor een CDAI >175, of een toename in de CDAI > 35%, een stijging die dan minimaal 70 CDAI-punten bedroeg ten opzichte van de uitgangs-CDAI. Bij deze patiënten werd naast IFX immunosuppressie gecontinueerd, corticosteroïden konden worden afgebouwd. Vanaf week 14 was dosisophoging van IFX mogelijk, dit na aangetoond verlies van respons als boven gedefinieerd, met 5 mg/kg extra ten opzichte van de gelote behandelgroep. De mediane tijd tot verlies van respons was in de IFX 5 mg/kg groep 38 weken (p=0,002), 54 weken in de 10 mg/kg groep (p=0,001), en slechts 19 weken in de placebogroep. Uitgedrukt in remissiepercentage van patiënten met een CDAI < 150 die

tegelijkertijd geen corticosteroïden (meer) gebruikten bleek dit 24%, 32% en 9% te zijn voor de 5 mg/kg groep, de10 mg/kg groep en de placebogroep, alweer statistisch significant. Somberder geformuleerd bleek, alhoewel statistisch significant effectiever, bij IFX-gebruikers met continue 8-weekse onderhoudstherapie in 62% toch een opvlamming op te treden.
Bij continue, en dus regelmatig IFX-gebruik bleek een kleiner percentage van de patiënten antistoffen tegen infliximab (ATI) te ontwikkelen (Hanauer, 2004), terwijl ze een betere kwaliteit van leven hadden (Rutgeerts, 2004). Aanvullend, en klinisch belangrijk, bleek dat patiënten met een vast en regelmatig behandelschema minder ZvC-gerelateerde ziekenhuisopnames of chirurgische interventies nodig hadden in vergelijk met de episodisch (on demand) behandelde patiënten.
Onderhoudsbehandeling bij een fistelende ZvC is alleen onderzocht met infliximab in de zogeheten ACCENT II –trial (Sands, 2004). Hierbij werd een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie uitgevoerd in 306 volwassenen patiënten met minimaal 1 drainerende peri-anale fistel. Na inductietherapie met 5mg/kg infliximab op week 0, 2 en 6 werden de 195 patiënten met respons op inductietherapie en 87 zonder respons behandeld met placebo of 5mg/kg IFX/8weken. Na 54 weken werd de tijd tot verlies van respons gemeten als primair analyse punt, waarbij van de 195 te analyseren patiënten 36% volledig indrogen van fistels na 54 weken had in vergelijk met 19% bij de placebogebruikende patiënten (p=0,009).
Gebruik van IFX was geassocieerd met verminderd aantal hospitalisaties en heelkundige interventies (Lichtenstein, 2005).

Conclusies

Niveau 1	IFX-infusies zijn effectief (naast de ongewijzigde maar eventueel ook immunosuppressiva bevattende comedicatie) in behoud van remissie na door infliximab geindiceerde remissie. *A2 Rutgeerts, 1999; Hanauer, 2002*

Niveau 2	Regelmatige infusies met IFX (5mg/kg/8 weken) gaan gepaard met minder ontwikkeling van antistoffen tegen IFX en een betere kwaliteit van leven in vergelijk met episodische (on-demand) behandeling. *B Hanauer, 2004; Rutgeerts, 2004*

Niveau 2	IFX-infusies zijn effectief (naast de ongewijzigde maar eventueel ook immunosuppressiva bevattende comedicatie) in behoud van remissie na door infliximab geindiceerde remissie van klachten bij perianale fisteling. *A2 Sands, 2004*

Niveau 2	IFX-infusies als onderhoudstherapie bij fisteling in het kader van de ZvC: 5mg/kg/8 weken) gaan gepaard met minder hospitalisaties en heelkundige interventies. *B Lichtenstein, 2005*

Overige overwegingen

De introductie van infliximab als inductiebehandeling bij een fistelende ZvC mag met recht een doorbraak heten bij de medicamenteuze behandeling van de ZvC. Al gauw bleek dat bij continueren van IFX-therapie de fisteltrajecten niet verdwenen, maar meer indroogden en daardoor alleen klinisch verbeterden (van Bodegraven, 2002; van Assche, 2003). Bij follow-up van de ACCENT II blijkt dan ook een gering percentage (36%) van patiënten volledig klachtenvrij na 1 jaar (overigens wel statistisch significant beter dan placebogebruikers). Combinatietherapieën met antibiotica, infliximab en chirurgie lijken echter evenmin gunstige langetermijnsresultaten te zien (Hyder, 2006). Teleurstellender is misschien nog wel dat langetermijnresultaten van behandeling van een luminale ZvC in termen van remissie (CDAI<150) tussen de 30-45% ligt, een resultaat dat overigens bij alle antiTNF strategieën wordt gevonden (zie verder).

De duur van IFX behandeling is onvoldoende uitgekristalliseerd. Veiligheid over verscheidene jaren lijkt nu aannemelijk. Onlangs is een achttal casus met hepatosplenisch T-cel lymfoom beschreven, een bijzonder kwaadaardig en therapieresistent type van lymfoom, in associatie met IFX-gebruik. Dit betrof veelal jonge patiënten die IFX gebruikten in combinatie met een thiopurinederivaat of corticosteroïden (Mackey, 2007). Alhoewel een dramatische bijwerking is het in absolute zin relatief weinig frequent voorkomend. Immers bijna miljoen infusies met infliximab zijn inmiddels toegediend aan verscheidene populaties. Registratiedata van de USA (Treat-registry) en Europa (ENCORE) toonden geen verhoogd risico op lymfoom, maligniteit of peri-operatieve problematiek, maar wel een hoger percentage met ongebruikelijke infectieziekten. Reactivatie van tuberculose kan worden voorkomen door het afnemen van een anamnese naar TB-contacten, ook in het verleden, testen op TB-antigenen (Mantoux) en een thoraxfoto, zo lijkt uit de ENCORE data te volgen. Ook bij patiënten die adalimumab gebruikten zijn inmiddels 3 casus gemeld met een hepatosplenisch T-cel lymfoom (midden 2008).

De aard van de ziekte, het aanwezig blijven van fisteltrajecten en de hoge recidiefkans bij een recidiverende en actieve ZvC (het indicatiegebied van IFX) zijn argumenten om IFX therapie, eenmaal gestart en succesvol, langdurig voort te zetten. De gewenste langdurige therapie kan (vaker) worden bereikt door de immunogeniciteit van IFX zoveel mogelijk te beperken onder andere door comedicatie met immunosuppressie en regelmatige infusieschemata.

Aanbevelingen

Hoe lang behandeling met IFX moet worden voortgezet is onvoldoende uitgekristalliseerd maar vooralsnog moet worden aangenomen dat deze –indien effectief- eerder jaren dan maanden zal duren. Hiertoe is beperken van immunogeniciteit van IFX essentieel.

Waakzaamheid voor zeldzame bijwerkingen bij langdurige immunosuppressieve therapie, en zeker bij antiTNF-α therapie, zoals infliximab en adalimumab is noodzakelijk. Het hepatosplenisch T-cel lymfoom komt betrekkelijk weinig voor, maar is een zeer ernstig, slecht behandelbaar type lymfoom waarbij jeugdige leeftijd en combinatietherapie met immunosuppressiva aanvullende risicofactoren lijken te vormen.

Omdat een betrekkelijk klein gedeelte van de patiënten met de ZvC volledig in remissie blijft bij onderhoudstherapie met IFX wordt bespreken van alternatieven op korte en lange termijn noodzakelijk geacht, en vindt behandeling plaats liefst in een centrum met uitgebreide expertise.

4.6.2.7.2. Adalimumab

Er zijn 2 placebogecontroleerde studies naar het effect van adalimumab als onderhoudtherapie bij de ZvC.

De eerste betreft een studie bij 854 patienten die respondeerden op openlabel therapie met adalimumab 80 mg en na twee weken 40 mg sc. Na 4 weken werden 778 patiënten geincludeerd; 261 ontvingen placebo, 260 kregen adalimumab 40mg sc/2weken en 257 kregen 40 mg adalimumab sc/week (naast de ongewijzigde maar eventueel ook immunosuppressiva bevattende comedicatie). Na 56 weken was respectievelijk 12%, 36% en 41% in remissie (p <0,001) (Colombel, 2007).

De andere trial (bekend onder het acroniem CLASSIC II) betreft een vervolg op de inductietrial met adalimumab (CLASSIC I), waarin 276 patiënten deelnamen. In totaal 204 patiënten kregen open-label adalimumab 40mg sc/2 weken, waarvan na 56 weken 46% in remissie was (CDAI <150). Met de (slechts) 55 patiënten in remissie na CLASSIC I en een extra gift adalimumab twee weken nadien werd een placebogecontroleerde studie gedaan. Hier werd onderhoud adalimumab 40 mg sc/2 weken vergeleken met adalimumab 40 mg sc/week of placebo (naast de ongewijzigde maar eventueel ook immunosuppressiva bevattende comedicatie) en bleek na 56 weken 79%, 83% en 46% in remissie (P<0,05 behandelden versus placebo) (Sandborn, 2007).

Conclusie

Niveau 1	Adalimumab (40mg sc/2 weken) is effectief (naast de ongewijzigde maar eventueel ook immunosuppressiva bevattende comedicatie) in behoud van remissie na door adalimumab geindiceerde remissie. *A2 Colombel, 2007; Sandborn, 2007*

4.6.2.7.3. Certolizumab (CDP870)

Certolizumab pegol is een gepegyleerde (met polyethyleenglycol omvat) gehumaniseerd Fab-fragment dat TNF-α kan binden zonder complement te activeren. Een 6-maandse onderhoudstudie (PRECiSE) werd uitgevoerd bij 428 patiënten met een actieve ZvC, die respondeerden op openlabel certolizumab inductie-therapie (CDAI-daling van minimaal 100 punten). Er werd gerandomiseerd voor 400 mg certolizumab sc/4 weken of placebo gedurende 24 weken. De overall (intention to treat, ITT) remissie percentages na 26 weken waren 47.9% en 28.6% (p < 0.001) (Schreiber, 2005). Vervolgstudies, vooralsnog alleen in abstract gepubliceerd, tonen ongeveer gelijke resultaten. Registratie is vooralsnog niet verleend door EMEA.

4.6.2.8. Andere biologicals

Van CDP571, een gehumaniseerd anti-TNF monoclonaal antilichaam is een studie beschikbaar betreffende 169 patiënts die 24 weken werden vervolgd. De resultaten

verschilden niet van placebogebruikers (Sandborn, 2001), resultaten die bevestigd werden in een studie met 396 patiënten die met CDP571 (10 mg/kg iv/8 weken) of placebo 24 weken werden vervolgd, waarbij 30% van de patiënten reageerde versus 23.5% van de placebogebruikers (p=0,102). Post-hoc analyse toonde betere resultaten voor patiënten met eveneens een verhoogde CRP (CRP>10 mg/l) (Sandborn, 2004). Een corticosteroïdsparend effect kon worden aangetoond in een 36-weeks placebogecontroleerde studie in 271 patiënten (Feagan, 2006).
Natalizumab, een gehumaniseerd anti-a4 integrine monoclonaal antilichaam, heeft potentie als onderhoudstherapie bij de ZvC getuige de ENACT-2 study, waarin 339 patiënten met respons op of remissie na inductietherapie met natalizumab (ENACT-1, een inductiestudie in 905 patiënten) 12 maanden werden behandeld met 300 mg natalizumab/4 weken of placebo: 44% bleef in remissie versus 26% van de placebogebruikers (p=0,003). De associatie met progressieve multifocale leucoencephalopathie (JS-virus reactivatie) sluit gebruik vooralsnog uit.

4.6.2.9. Combinaties van behandelingen

Onderhoudsbehandeling door combinatie van therapieën is niet (systematisch) onderzocht. Combinatie van immunosuppressie met ongewijzigd, maar in dosishoogte gelimiteerd voortzetten van corticosteroïdentherapie is in de meeste trials geoorloofd geweest. Bij antiTNF therapieën wordt meestal een combinatie van corticosteroïden, immunosuppressie en andere behandeling toegestaan, mits ongewijzigd en gelimiteerd wederom in hoogte. In hoeverre dit resultaten beïnvloedt cq noodzakelijk is, valt thans niet goed te evalueren.
Combinatie van immunosuppressie met bekende antigene monoclonale therapieen (zoals bijvoorbeeld infliximab) wordt vooralsnog aanbevolen (Farrell, 2003; Vermeire, 2007). Dit concept is evenwel aan discussie onderhevig door recente gegevens uit klinische follow-up studies en de reumatologische praktijk (van Assche, 2008). Op basis van de recente Leuvense studie lijkt het vooralsnog te prematuur aan te bevelen immunosuppressieve co-medicatie naast infliximab als standaardstrategie te staken (van Assche, 2008).
De combinatie van mesalazine (Pentasa ®) met thiopurinederivaten verhoogt de concentratie aan 6-TGN, de effectieve eindmetaboliet van thiopurines, op een dosis-gerelateerde manier. Dit kan invloed op effectiviteit, maar ook op toxiciteit hebben (de Boer, 2007; Gilissen, 2005).
De combinatie van AZA (of 6-MP) met MTX, theoretisch interessant gezien de verschillende aangrijpingsroutes op de inflammatoire respons, is niet geëvalueerd, maar lijkt zeker gepaard te gaan met verhoogde kans op beenmergtoxiciteit.

Conclusies

Niveau 2	Combinatie van medicamentklassen bij onderhoudstherapie van de ZvC is wetenschappelijk onderzocht en zinvol bevonden ter voorkoming van antistofvorming tegen IFX (immunosuppressiva naast infliximab), in ieder geval in de eerste maanden. *B Farrell, 2003; Vermeire, 2007; van Assche, 2008*

Niveau 2	Combinatie van mesalazine met thiopurinederivaten verhoogt de spiegel van de werkzame eindmetabolieten 6TGN bij gelijkblijvende 6-MMP spiegels, hetwelk onder omstandigheden de effectiviteit kan vergroten, maar onder andere omstandigheden de toxiciteit. *A2 de Boer, 2007* *B Gilissen, 2005;*

Overige overwegingen

Immunosuppressiva hebben een corticosteroïdsparend effect. Combinatie van immunosuppressiva met corticosteroïden dienen vermeden te worden, vanwege accumulatie van bijwerkingen zonder aanwijzingen voor verhoging van therapeutisch effect op lange termijn.
Bij ziekteactiviteit ten tijde van AZA/6MP-gebruik kunnen hogere doses overwogen worden, bij voorkeur op basis van therapeutische drug monitoring.
MTX is een alternatief immunosuppressivum als thiopurines niet verdragen worden of niet effectief zijn (overweeg eerst TDM).
Als immunosuppressie met AZA/6MP niet voldoende blijkt, is IFX-therapie geïndiceerd, echter met voortzetten van de immunosuppressie therapie teneinde immunogeniciteit te reduceren en aldus respons op IFX-therapie te behouden. IFX monotherapie kan onder omstandigheden ook worden gegeven. Respons op IFX therapie betekent normalerwijze ook continueren van therapie, zo is gebleken uit alle studies met antiTNFtherapie gericht op onderhoudsbehandeling. Uit oogpunt van voorkomen van immunogeniciteit is starten met IFX-therapie dus ook starten met onderhoudstherapie met antiTNF medicatie.
Bij allergische reacties of ineffectiviteit van IFX (na aanvankelijk succes) is een andere vorm van anti-TNF therapie te overwegen, waarbij adalimumab bewezen effectief is.

Aanbeveling

Immunosuppressiva hebben onder andere een corticosteroïdsparende werking. De combinatie van immunosuppressiva met corticosteroiden is onwenselijk in het licht van het accumulerend bijwerkingrisico zonder aangetoond verhoogd therapeutisch effect.

5. CHIRURGISCHE BEHANDELING VAN INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN

5.1. Indicaties voor chirurgie

Het effect van de chirurgische behandeling bij IBD is niet geëvalueerd in klinische trials. De indicaties berusten merendeels op expert opinion (Ausch, 2006; Bach, 2006; Cima 2005). Voor de verschillende chirurgische technieken zijn alternatieve strategieën ontwikkeld zoals de embolisatie bij een tractus digestivus bloeding en ballondilatatie bij stricturen (Froehlich, 2005; Mallant-Hent, 2003; Pardi, 1999).

5.1.1. Colitis ulcerosa

(Semi) acute operatie-indicaties voor CU zijn therapieresistente ziekte zich uitend in toxische colitis of toxisch megacolon. Onder een toxisch megacolon wordt een dilatatie van het colon transversum van meer dan 6 cm in combinatie met sepsis verstaan (Stange, 2006). Heftig bloedverlies en perforatie kunnen eveneens reden voor operatief ingrijpen zijn. Bij heftig bloedverlies kan een radiologische interventie worden overwogen (Froehlich, 2005; Mallant-Hent, 2003) Electieve operatie-indicaties zijn therapieresistentie zich uitend in opvlammingen of partiële respons op medicatie, complicaties van medicamenteuze therapie, dysplasie of maligniteit en situaties bij patiënten die reeds een (semi)acute colectomie hebben gehad (Bach, 2006; Cima, 2005).

5.1.2. Ziekte van Crohn

Chirurgie voor de ZvC is alleen geïndiceerd indien de patiënt klachten heeft die niet op niet-chirurgische wijze kunnen worden opgelost. Aangezien de ziekte de neiging heeft te recidiveren en in potentie de hele tractus digestivus betreft, dienen resecties zo beperkt mogelijk te zijn. Indicaties voor acute interventies zijn persisterende ileus, perforatie, drainage van niet percutaan te draineren abcessen en tractus digestivus bloeding waarbij radiologische interventie niet mogelijk is (Froehlich, 2005), en drainage van perianale abcessen. Indicaties voor electieve ingrepen zijn therapieresistente klachten zoals passageklachten gepaard gaande met buikpijn en gewichtsverlies, maligniteit en eventueel perianale fistels (Ausch, 2006).

Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat operatie indicaties bij de ZvC zijn: • Acuut: persisterende ileus, bloeding die niet op niet-chirurgische wijze te stelpen is, abces-drainage niet toegankelijk voor percutane drainage, perianale abcessen. • Electief: therapieresistente passageklachten, maligniteit en perianale fistels. *D Stange, 2006*

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat operatie indicaties bij CU zijn • Acuut: therapieresistente toxische colitis of toxisch megacolon, perforatie, bloeding die niet op niet-chirurgische wijze te stelpen is. • Electief: (opvlammingen bij) partiele responders op therapie, complicaties van medicatie, dysplasie of maligniteit, reconstructie na acute colectomie. *D Bach, 2006; Cima, 2005; Ausch, 2006*

Niveau 3	Bij ernstige tractus digestivus bloedingen bij IBD waarbij heelkundige interventies overwogen worden kan interventieradiologie een alternatief zijn. *C Mallant-Hent, 2003; Pardi, 1999; Ausch, 2006*

Overige overwegingen
Over de precieze rol van ballondilatatie in het traject voor chirurgie voor stenotische ziekte bij de ZvC is momenteel discussie gaande. De ballondilatie lijkt een rol te kunnen spelen bij een deel van de ongeopereerde patiënten met een korte stenose en bij patiënten met een naadstenose na chirurgie (Froehlich, 2005; Ferlitsch, 2006). Operatief ingrijpen kan geïndiceerd zijn indien surveillance van de darm niet of moeizaam kan plaatsvinden met verhoogd risico op het ontwikkelen van een maligniteit, bijvoorbeeld in de aanwezigheid van stenosen. Dit komt voor bij zowel de ZvC als CU.

Aanbeveling

Bij falen van de minder invasieve behandelmethoden variërend van medicamenteuze behandeling tot en met ballondilatatie wordt de patiënt zo mogelijk operatief behandeld.

5.2. Type chirurgische ingreep per indicatie

5.2.1. Colitis Ulcerosa

Algemene heelkundige overwegingen bij operatief ingrijpen bij CU
CU beperkt zich tot de dikke darm. Per definitie zal na het verwijderen van het proctocolon de patiënt genezen zijn van darmontsteking. Extraintestinale verschijnselen kunnen blijven bestaan en zelfs na de chirugische ingreep pas voor het eerst symptomen geven. Door functionele problemen gerelateerd aan het hebben van een ileostoma of pouch zal de patiënt medische begeleiding behoeven. CU breidt zich vanaf de anus naar proximaal, dit is de reden dat segmentele resecties zoals een rectumresectie met coloanale naad wegens een proctitis ulcerosa geen goede opties zijn. Bij opvlamming hogerop in het colon is het doorgaans technisch niet meer goed mogelijk alsnog voor een pouch te kiezen. Ook kan het lijken, dat het rectum niet aangedaan is. Meestal is locale behandeling met klysma's hier verantwoordelijk voor en het rechtvaardigt niet een ileorectale anastomose in een (relatief jonge fitte) patiënt. Het cumulatieve succes percentage van de ileorectale anastomose ligt op 84% na 5 jaar, 69% na 10 jaar en 56% na 20 jaar (Lepisto, 2005; Pastore, 1997).
Acute colectomie is geïndiceerd bij patiënten met een therapieresistente colitis of toxisch megacolon. De timing van een eventuele operatie is cruciaal. Belangrijk hierbij is een

gezamenlijke behandeling door MDL-arts en chirurg. Een (semi) acute colectomie, waarbij het colon wordt verwijderd tot aan de rectosigmoïdale overgang, en de dunne darm als eindstandig stoma wordt uitgeleid, is dan aangewezen (Carter, 1991; Ng, 1992; McKee, 1995; Ozuner, 1995; Hyman, 2005). Het resterende rectosigmoïd zal doorgaans dit herstel niet belemmeren. De rectosigmoïd stomp kan op verschillende manieren verzorgd worden; uitgeleid als slijmfistel, gesloten en subcutaan begraven of gesloten op het niveau van het promontorium met drainage van het rectum voor enkele dagen om blow-out te voorkomen (Ng, 1992; McKee, 1995; Ozuner, 1995).

Restoratieve (rest)proctocolectomie

Patiënten met recidiverende CU opvlammingen ondanks onderhoudstherapie, met complicaties van de medicamenteuze behandeling of ontwikkeling van ernstige dysplasie (zie bij surveillance hoofdstuk 10) of maligniteit komen in aanmerking voor proctocolectomie met ileoanale pouch. Dit pas indien medicamenteuze opties onsuccesvol bleken en de patiënt eveneens een operatie een goed therapeutisch alternatief acht.

De proctocolectomie met ileoanale pouch is methode van voorkeur (Hueting, 2005; Wheeler, 2005). Absolute contra-indicaties voor de restoratieve (rest)proctocolectomie zijn ernstige sfincterdysfunctie (gebaseerd op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek en anorectaal functie onderzoek) en colitis bij de ZvC met tevens dunne darm localisatie of perianale fistels; relatieve contra-indicaties zijn hoge leeftijd en de ZvC die zich beperkt tot het colon. In dergelijke gevallen zal een proctocolectomie met definitief ileostoma de aangewezen behandeling zijn. Centralisatie van deze laagvolume - en hoge morbiditeits ingreep lijkt aangewezen.

De ileoanale anastomose (tussen de pouch en de anus) kan op twee manieren tot stand komen. De naad kan geniet worden waarbij een “randje” rectum slijmvlies in situ blijft (< 0.5 cm) of met de hand gelegd worden na het uitvoeren van een mucosectomie. Het grote voordeel van de transanale mucosectomie en handgelegde ileoanale boven de gestapelde anastomose is dat het rectumslijmvlies volledig wordt weggenomen. Het preserveren van de “transitional zone” bij proctocolectomie en pouch procedure is veilig (Coull, 2003; Thompson-Fawcett, 2001; Remzi, 2003) . Op de lange termijn is de kans op dysplasie en ontwikkeling van maligniteit in het achtergebleven randje rectum na gestapelde ileoanale anastomose zeer klein. De meeste chirurgen geven dan ook de voorkeur aan de gestapelde techniek, aangezien deze technisch gemakkelijker is te leggen, gepaard gaat met minder korte en lange termijn naadproblematiek en geassocieerd is met een betere functie ten aanzien van continentie (Reilly, 1997; Hallgren, 1995; Choen, 1991; Slors, 1995; Gozzetti, 1994; Luukkonen, 1993; Prudhomme, 2003; Fukushima, 2000; Tekkis, 2005). Indien er al sprake was van dysplasie in de distale rectum snijrand wordt evenwel geadviseerd de pouch anale anastomose endoscopisch te controleren.

Er bestaat controverse over het al dan niet aanleggen van een ontlastend stoma na het aanleggen van een ileoanale pouch (Farouk, 1998; Heuschen, 2001; Tjandra, 1993; Grobler, 1992). Hoewel verscheidene auteurs aangeven, dat een ontlastend stoma na ileoanale anastomose veilig kan worden weggelaten, wordt veelvuldig nog gebruik gemaakt van ontlastende stomata vooral nu duidelijk is, dat naadlekkage en presacrale sepsis belangrijke oorzaken zijn van lange termijn pouchfalen en slechte pouchfunctie. Het aanleggen en opheffen van een ontlastend ileostoma kent evenwel zijn eigen vroege en late morbiditeit (Lertsithichai, 2004).

Belangrijke oorzaken van falen zijn pouchdysfunctie als laat gevolg van naadlekkage, als gevolg van chronische pouchitis en het (alsnog) tot expressie komen van een voorheen miskende ZvC (Ng, 1992; Tekkis, 2005).
Laparoscopische procedures voor acute colectomie en proctocolectomie en pouch kunnen veilig uitgevoerd worden, echter zonder duidelijk voordeel ten aanzien van het herstel en morbiditeit. De procedure is evenwel kostbaar en tijdrovend met vooralsnog alleen de betere cosmetiek als belangrijkste voordeel (Marcello, 2000; Dunker, 2000; Marcello, 2001; Maartense, 2004).

Conclusies

Niveau 4	Proctocolectomie met ileoanale pouch wordt de standaardbehandeling geacht voor patiënten met therapieresistente CU of patiënten die dysplasie of maligniteiten ontwikkelen in het colon. *D Hueting, 2005; Wheeler, 2005*

Niveau 2	Laparoscopische procedures voor acute colectomie en proctocolectomie en pouch zijn even veilig als open laparotomische operaties bij patiënten met CU, echter zonder duidelijk voordeel ten aanzien van herstel en morbiditeit. *A Maartense, 2004* *B Marcello, 2000; Dunker, 2000; Marcello, 2001*

Niveau 3	Een (semi)acute totale colectomie met eindstandig ileostoma wordt de standaardbehandeling geacht bij therapieresistente toxische colitis of megacolon bij CU. *C Carter, 1991; Ng, 1992; McKee, 1995; Ozuner, 1995; Hyman, 2005*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het preserveren van de “transitional zone” bij proctocolectomie en pouch procedure veilig is. *C Coull, 2003; Thompson-Fawcett, 2001; Remzi, 2003*

Overige overwegingen
Bij een acute colectomie voor CU (of de ZvC) kan de rectosigmoïd stomp als slijmfistel of subcutaan gesloten uitgeleid worden. Besluit men het rectosigmoïd af te stapelen ter hoogte van het promontorium dan verdient het aanbeveling de rectum stomp een aantal dagen met een transanale drain te decomprimeren om blow-out te voorkomen.
Bij CU-patiënten kan de ileoanale anastomose kan het best gestapeld worden, omdat dit technisch het gemakkelijkst is. De gestapelde ileoanale anastomose gaat gepaard met minder korte en lange termijn naadproblematiek en lijkt geassocieerd te zijn met een betere functie ten aanzien van continentie surveillance.
Colectomie en ileorectale anastomose zal in het algemeen niet geïndiceerd zijn bij patiënten met CU aangezien de kans op recidief proctitis ulcerosa groot is. Bij jonge fitte patiënten die een pouchprocedure kunnen ondergaan, heeft de proctocolectomie met pouchprocedure

vooralsnog de voorkeur. Voor oude- of hoogrisico patiënten die de normale defecatie route wensen te behouden, kan de ileorectale anastomose wel een valide optie zijn.
Er bestaat controverse over het al dan niet aanleggen van een ontlastend stoma na het aanleggen van een ileoanale pouch (Grogler, 1992; Tjandra, 1993; Sugerman, 2000). Hoewel verscheidene auteurs aangeven, dat een ontlastend stoma na ileoanale anastomose veilig kan worden weggelaten, wordt nog veelvuldig gebruik gemaakt van ontlastende stomata vooral nu duidelijk is dat naadlekkage en presacrale sepsis een belangrijke oorzaak zijn van falen en slechte functie van de pouch op lange termijn. Het blijft dus een situatiegebonden beslissing van de chirurg of de ileoanale anastomose beschermd zal moeten worden met een ileostoma of niet.
Patiënten die al in een eerder stadium een (semi)acute colectomie hebben ondergaan, komen eveneens in aanmerking voor proctocolectomie met ileoanale pouch. Indien de patiënt zowel lichamelijk als geestelijk hersteld is van zijn ziekteperiode, en de eventuele corticosteroïden zijn afgebouwd, kan 3-6 maanden na de colectomie een restproctocolectomie plaatsvinden met aanleggen van een ileoanale pouch indien de patiënt dat wenst.
Een eenmaal aangelegd ileoanale reservoir faalt in een percentage van ongeveer 1% per jaar alsnog. Patiënten dienen dan ook op de hoogte te zijn van korte en lange termijn resultaten en mogelijke alternatieven.
Bij de oude of hoogrisico patiënt is totale colectomie met ileorectale anastomose wel een valide optie, indien proctocolectomie onuitvoerbaar of te riskant is.
In geval van een niet-classificeerbare chronische colitis is terughoudendheid met het onmiddellijk aanleggen van een ileo-anale pouch aanbevolen.
Gemotiveerde relatief jonge patiënten kunnen het omzetten van het eindstandig ileostoma in een continent ileostoma (Kock´s pouch) overwegen, waarbij er van het terminale ileum een reservoir wordt gemaakt met een klep erin, zodanig dat de patiënt zichzelf kan katheteriseren. Tussen het ledigen van het continente reservoir kan het vlakke stoma afgeplakt worden. Ondanks een hoge morbiditeit en grote reoperatie kans is de patiënttevredenheid over deze procedure –indien ongecompliceerd- groot (Nessar, 2006; Castillo, 2005; Lepisto, 2003). De expertise in Nederland is gering, mede gezien de hoge kans op stomaproblematiek op langere termijn.
Alhoewel er geen duidelijk bewijs is voor surveillance, wordt evenwel geadviseerd de pouch anale anastomose bij colitis patiënten endoscopisch te controleren indien er sprake was van dysplasie in de distale rectum snijrand (zie ook hoofdstuk 10).

Aanbevelingen

Bij acute colectomie waarbij de stomp wordt geniet ter hoogte van het promontorium verdient een transanale drain voor decompressie aanbeveling.

Bij CU-patiënten kan de ileoanale anastomose het best geniet worden, omdat dit technisch het gemakkelijkst is en de minste complicaties lijkt te veroorzaken.

Het aanleggen van een tijdelijk ontlastend stoma proximaal van een aangelegde pouch-anale reconstructie is te overwegen ter optimaliseren van de kans op complicatieloze wondgenezing.

Na zowel lichamelijk als geestelijk herstel van een (semi)acute colectomie kan in 3-6 maanden na de colectomie een restproctocolectomie plaatsvinden met aanleggen van een ileoanale pouch indien de patiënt dat wenst (na afbouwen van corticosteroïden).

Een pouch-anale reconstructie faalt in 1% van de patiënten per jaar, waarna pouchectomie en aanleggen van permanent ileostoma volgen. Een patiënt die voor een pouch-anale reconstructie in aanmerking komt, moet over dit risico op pouchfalen worden voorgelicht.

In geval van een niet-classificeerbare chronische colitis is terughoudendheid met het (onmiddellijk) aanleggen van een ileo-anale pouch aanbevolen.

Het continente ileostoma (Kock's pouch) kan een alternatief zijn voor een eindstandig ileostoma bij gemotiveerde jonge colitis-ulcerosa patiënten in daartoe gespecialiseerde centra, gezien de hoge patiënttevredenheid, alhoewel morbiditeit hoog en reoperatiekans groot zijn.

Er wordt geadviseerd de pouch anale anastomose bij colitis patiënten endoscopisch te controleren indien er sprake is van dysplasie in de distale rectum snijrand.

Pouch chirurgie bij CU-patiënten wordt bij voorkeur uitgevoerd in een referentiecentrum door hierin ervaren gastrointestinale chirurgen.

5.2.2. Ziekte van Crohn

Algemene heelkundige overwegingen bij operatief ingrijpen bij de ZvC

Patiënten met de ZvC hebben een grote kans, dat zij chirurgisch behandeld zullen worden. Zo zal ongeveer 80% eenmalig geopereerd worden, en ongeveer de helft een tweede keer (Borley, 1997; Borley, 2002). Bij het plannen van een operatieve ingreep zal rekening moeten worden gehouden met een volgende operatie in de toekomst. Bij voorkeur worden bij de operatie incisies vermeden waar in de toekomst mogelijk stomata moeten worden aangelegd of er bij een volgende operatie onvoldoende expositie kan worden verkregen. Het is om deze reden belangrijk de laparotomie voor de ZvC door middel van mediane laparotomie (en niet pararectale of dwarse incisie) plaats te laten vinden.

Bij verdenking op abcessen moet diagnostiek verricht worden. Abcessen worden bij voorkeur percutaan gedraineerd. Als na adequate drainage en behandeling van ziekteactiviteit de passageklachten persisteren, kan in een electieve setting een resectie plaatsvinden (Gervais, 2002; Garcia, 2001; Yamaguchi, 2004; Sahai, 1997).

De ZvC van de dunne darm en de ileocecaalhoek

De belangrijkste indicatie voor dunnedarmresectie is symptomatische stenose van de darm (die zich manifesteert met krampende buikpijn, vermoeidheid en gewichtsverlies). Gelokaliseerde ziekte met obstructieve klachten kan gereseceerd worden, waarbij de resectie zo beperkt mogelijk moet zijn. Alleen de macroscopisch afwijkende darm gekenmerkt door wandverdikking, fatty overgrowth (=omhulling door mesenteriaal vet) en

versterkte vaattekening wordt gereseceerd. Dit geldt zowel voor de ZvC van de dunne - als de dikke darm (Heuman, 1983; Post, 1996; Polle, 2005).
Na resectie kan reanastomosering plaatsvinden. Patiënten met prednisongebruik in een dosis van > 20 mg daags langer dan 6 weken hebben een hogere kans op complicaties (Heuschen, 2002; Tay, 2003; Myrelid 2004). In dergelijke gevallen en in de aanwezigheid van abcessen is het niet reanastomoseren en aanleggen van een (tijdelijk) stoma een betere strategie (Yamamoto, 2000). In het kader van verplicht fase-IV onderzoek na registratie van infliximab is een registratiedossier voor langdurig immunosuppressivagebruik opgezet, de zogeheten TREAT-registry. Hieruit is ook gebleken dat corticosteroïdgebruik is geassocieerd met postoperative (infectieuze) complicaties, in tegenstelling tot het gebruik van infliximab of klassieke immunosuppressie zoals thiopurinederivaten of methotrexaat (Lichtenstein, 2006).
In het geval van verschillende stenosen of stricturen, zijn stricturo- of stenoplastieken een alternatief voor resectie. Vooral als de stricturen kort zijn en meer dan 10 cm van elkaar verwijderd zijn, kunnen stricturoplastieken verlies aan dunne darm beperken. Zowel de korte (< 10cm) als de lange stricturoplastieken (20 cm) zijn veilig gebleken ten aanzien van morbiditeit en opvlamming. Indien er geen gevaar is op short bowel syndroom (<150cm) kunnen verschillende aanliggende stricturen (< 10 cm van elkaar) beter *en bloc* gereseceerd worden dan behandeld met multipele stricturoplastieken. Contra-indicatie voor strictuurplastieken zijn actieve ontsteking en carcinoom (Fearnhead, 2006; Michelassi, 2004; Sampietro, 2003; Tonelli, 2004; Shatari, 2004; Poggioli, 2003; Tichansky, 2000; Dietz, 2001; Ozuner 1996; Ozuner, 1996; Michelassi 2000).
De ileocecaal resectie en de resectie van het neoterminaal ileum wegens chirurgisch recidief zijn de meest voorkomende resecties bij de ZvC. De opvlamming bevindt zich doorgaans proximaal van de anastomose wat doet suggereren, dat de anastomosewijdte hier mee te maken heeft. Er zijn aanwijzingen, dat een (gestapelde) side-to-side anastomose (functionele end-to-end) te prefereren is boven een end-to-end anastomose wat betreft het chirurgische recidiefpercentage (Hashemi, 1998; Munoz-Juarez, 2001; Scarpa, 2004; Yamamoto, 1999; Tersigni 2003; Scott, 1995; Ikeuchi, 2000) .
De laatste jaren is de laparoscopische ileocecaal resectie in toenemende mate toegepast bij patiënten met de ZvC. Uit gerandomiseerde studies en een meta-analyse naar voren dat laparoscopische ileocecaal resectie met minder morbiditeit, een korter ziekenhuisverblijf, een sneller herstel en minder kosten gepaard gaat. Cosmetiek en body image zijn beter na laparoscopische operatie, terwijl de recidiefkans niet verschillend is voor open of laparoscopische chirurgie. Bij aanwezigheid van chirurgische expertise, heeft laparoscopische ileocecaal resectie de voorkeur boven open ileocecaal resectie (Bemelman 2000; Alabaz, 2000; Milsom, 2001; Wu, 1997; Duepree, 2002; Shore, 2003; Dunker, 1998; Chapman, 2001; Delaney 2003; Maartense, 2006; Benoist, 2003; Tabet, 2001; Young-Fadok, 2001).

De ZvC van de dikke darm
Beperkte resectie voor therapieresistente colitis bij de ZvC heeft een hoger recidief-percentage dan (procto)colectomie. Patiënten met perianale fisteling, en patiënten met een ziektelokalisatie in het rectum hebben een grotere kans op een chirurgisch recidief en een definitief stoma. Aangezien éénderde van de patiënten een opvlamming krijgt na segmentele colectomie, heeft beperkte resectie de voorkeur mede omdat daarmee een definitief stoma soms voorkomen kan worden. Om deze reden heeft een segmentele resectie voor een colitis

bij de ZvC de voorkeur boven meer uitgebreide chirurgie (colectomie) (Bernelll, 2001; Allan, 1989; Yamamoto, 1999; Tonelli, 2003; Longo, 1988; Andersson, 2002).
Korte Crohnse colonstricturen kunnen met strictuurplastieken behandeld worden, indien onvoldoende colon resteert na resectie met het oog op de functie (Broering, 2001). Alhoewel strictuurplastiek van een strictuur in het colon technisch veilig kan worden uitgevoerd, verdient resectie de voorkeur in verband met het risico op ontwikkeling van een carcinoom (Broering, 2001).

Conclusies

Niveau 1	Bij patiënten met de ZvC is het aangetoond dat bij aanwezigheid van chirurgische expertise een laparoscopische ileocecaal resectie de voorkeur heeft boven open ileocecaal resectie. *A2 Bemelman, 2000; Alabaz, 2000; Milsom, 2001; Wu, 1997; Duepree, 2002; Shore, 2003; Dunker, 1998; Chapman, 2001; Delaney, 2003; Maartense, 2006; Polle, 2007, Rosman, 2005, Tan, 2007, Tilney, 2006, Benoist, 2003; Tabet, 2001; Young-Fadok, 2001*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij intra-abdominale abcessen bij de ZvC percutane drainage beter is dan chirurgische drainage. *C Gervais, 2002; .Garcia, 2001; Yamaguchi, 2004; Sahai, 1997*

Niveau 3	Resecties bij de ZvC worden zo sparend mogelijk verricht ter voorkomen van intestinaal falen. Er zijn aanwijzingen dat geen plaats is voor een ruimere resectie dan macroscopisch afwijkende darm gekenmerkt door wandverdikking, overkruipend mesenteriaal vet (fatty overgrowth) en versterkte vaat tekening. Dit geldt zowel voor de ZvC van de dunne als de dikke darm. *C Heuman, 1983; Post, 1996; Polle, 2005*

Niveau 2	Patiënten met de ZvC met prednisongebruik in een dosis van > 20 mg daags langer dan 6 weken hebben een hogere kans op complicaties. *C Heuschen, 2002; Tay, 2003; Myrelid, 2004; Yamamoto, 2000, Lichtenstein, 2006*

Niveau 2	Patiënten met de ZvC die perioperatief immunosuppressiva, zoals thiopurinederivaten of methotrexaat, danwel infliximab gebruiken hebben geen hogere kans op complicaties. *C Heuschen, 2002; Tay, 2003; Myrelid, 2004; Yamamoto, 2000, Lichtenstein, 2006*

Niveau 3	Er zijn belangrijke aanwijzingen dat bij patiënten met de ZvC verscheidene korte of langere stricturen veilig behandeld kunnen worden met strictuurplastieken met als doel zoveel mogelijk darm te behouden. *A Ozuner, 1996* *B Michelassi, 2000* *C Fearnhead, 2006; Michelassi, 2004; Sampietro, 2003; Tonelli, 2004; Shatari, 2004; Poggioli, 2003; Tichansky, 2000; Dietz, 2001; Ozuner 1996*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat gestapelde side-to-side anastomosen (functionele end-to-end) een lager recidiefpercentages geeft dan end-to-end anastomose. *C Hashemi, 1998; Munoz-Juarez, 2001; Scarpa, 2004; Yamamoto, 1999; Tersigni 2003; Scott, 1995; Ikeuchi, 2000*

Overige overwegingen

Indien bij laparotomie of laparoscopie op verdenking van appendicitis, een Crohnse ileitis wordt gevonden, kan de patiënt het best verwezen worden voor medicamenteuze therapie. Er zijn echter studies die aangeven, dat in ervaren handen, de Crohnse ileitis gevonden bij laparotomie op verdenking van appendicitis het best behandeld kan worden met acute ileocecaal resectie, aangezien meer dan 92% van de patiënten binnen 3 jaar een ileocecaal resectie moeten ondergaan. Dit hangt in belangrijke mate af van de expertise van de operateur en of de procedure laparoscopisch of open is begonnen (Weston, 1996).

Patiënten bij wie voor of na de proctocolectomie met pouch de diagnose ZvC gesteld is, hebben een verhoogd risico op complicaties en pouch failure. Indien proctocolectomie geïndiceerd is en het enige alternatief een definitief stoma is, kan onder bepaalde voorwaarden, de afwezigheid van perianale ziekte en de ZvC van de dunne darm, en na overleg met de patiënt toch gekozen worden voor een ileoanale pouch. (Oca, 2003; Sagar, 1996; Handelsman, 1993; Hyman, 1991; Mylonakis, 2001; Panis, 1996; Regimbeau, 2001; Bach, 2006).

Alhoewel geen gerandomiseerd onderzoek beschikbaar is naar het effect van de ervaring van de uitvoerend chirurg in geval van benigne darmchirurgie op het langetermijn resultaat van operaties wordt aangenomen dat deze chirurgie dermate complex is dat deze expertise gewenst is.

Aanbevelingen

De laparotomie voor de ZvC dient bij voorkeur door middel van mediane laparotomie (en niet pararectale of dwarse incisie) plaats te vinden met het oog op reoperatie of stomaplaatsing.

Aangezien het risico op carcinoom in een strictuur van het colon hoger is dan in de dunne darm, heeft resectie voorkeur boven ballondilatatie.

Bij patiënten met de ZvC die prednisongebruiken in een dosis van > 20 mg daags langer dan 6 weken is het herstellen van de darmcontinuiteit, zeker bij aanwezigheid van abcessen, en aanleggen van een (tijdelijk) stoma een betere strategie dan volledig reconstructief ingrijpen in één tempo.

Complexe chirurgie bij patiënten met de ZvC wordt bij voorkeur uitgevoerd in een referentiecentrum door ervaren gastrointestinale chirurgen.

5.3. Timing van chirurgische ingreep

De timing van een operatieve ingreep bij een patiënt met inflammatoire darmziekte is bij uitstek een multidisciplinaire beslissing en hangt af van de niet chirurgische en chirurgische (on)mogelijkheden, de conditie en wens van de patiënt (dat wil zeggen dat deze ook begrijpt en instemt met het heelkundige voorstel in het besef dat dit de enig overgebleven optie is). Bij dit multidisciplinair overleg spelen de MDL-arts, de chirurg en voedingsdeskundige een hoofdrol.

5.3.1. Colitis Ulcerosa

5.3.1.1. Toxische colitis met of zonder megacolon

Acute opvlamming van zowel colitis bij CU (maar ook bij de ZvC) kunnen zich manifesteren als een toxische colitis met of zonder megacolon. Het ziektebeeld kan tot in sommige series wel 30% van de patiënten de eerste manifestatie van inflammatoir darmlijden zijn, maar kan ook op elk moment gedurende het ziektebeloop optreden (Roy, 1997). Het toxische of fulminante karakter van de colitis karakteriseert zich door koorts, bloederige diarree, anorexie en buikpijn. De patiënt is toxisch indien tenminste twee van de volgende symptomen aanwezig zijn nl. koorts > 38.5 °C, tachycardie > 100/min., leukocytose > 10.5 x 10^3 / liter of hypalbuminemie < 30 g/liter. Er is sprake van een megacolon als een deel of geheel meer dan 6 cm gedilateerd is (Roy, 1997; Berg, 2002; Ausch, 2006; Sheth, 1998; Present, 1993).

Nauwgezette klinische evaluatie door chirurg en MDL-arts en rontgenologische evaluatie van de colon distensie is frequent nodig, bijvoorbeeld dagelijks. Bij verslechtering van de situatie is operatief ingrijpen geïndiceerd.

Chirurgie is geïndiceerd indien er aanwijzingen voor een perforatie, peritonitis of massaal bloedverlies zijn. Indien ondanks agressieve medicamenteuze therapie de dilatatie van het colon persisteert gedurende 24-48 uur, is chirurgie eveneens geïndiceerd. Als er reeds sprake is van een perforatie is de mortaliteit hoog, in sommige series tot wel 40%. Zo niet, dan bedraagt deze tussen de 2-8% (Present, 1993).

5.3.1.2. Restproctocolectomie met ileoanale procedure

Patiënten die een (semi-)acute colectomie hebben ondergaan als gevolg van een opvlamming van de ziekte, kunnen een restproctocolectomie ondergaan met eventueel een ileoanale pouchreconstructie. Dit is in het algemeen mogelijk vanaf 3-6 maanden na de colectomie, wanneer de patiënt er zowel lichamelijk als geestelijk weer aan toe is. De voedingstoestand moet weer genormaliseerd of duidelijk verbeterd zijn en de corticosteroïden afgebouwd. Indien er weinig klachten zijn van het restproctocolon kan de

hersteloperatie gepland worden naargelang de wens van de patiënt. Indien het restproctocolon ernstig ontstoken is, en ondanks lokaal werkzame therapie klachten geeft van krampen en bloedverlies, dan zal de ingreep vanzelfsprekend eerder geïndiceerd zijn.

5.3.2. Opvlamming Colitis ulcerosa

Het is niet eenvoudig te voorspellen welke patiënt wel en welke niet goed zal reageren op medicamenteuze therapie. Aan de ene kant is het van belang te proberen het colon te behouden, aan de andere kant moeten de niet-responders tijdig geopereerd worden. Te lang uitstel gaat gepaard met een verdere verslechtering van de toestand van de patiënt, waardoor de morbiditeit van de operatie toeneemt.
Travis et al. (1996) toonden aan mbv een aantal simpele criteria die voorspellen welke CU-patiënt wel en welke niet zal reageren op medicamenteuze therapie. Gedurende de eerste 5 dagen van medicamenteuze behandeling waren ontlastingsfrequentie en C-reactieve proteine (CRP) van voorspellende waarde ten aanzien van de prognose. Indien op dag 3 de ontlastingsfrequentie hoger was dan 8x/dag, of tussen de 3-8x per dag gecombineerd met een CRP > 45 mg/l, dan was de kans op een colectomie 85%.

5.3.3. Ziekte van Crohn

Driekwart van de patiënten die electief een ileocecaal resectie hebben ondergaan, is van mening dat de operatie ongeveer één jaar (mediaan) eerder had moeten plaatsvinden (Scott, 1994). Als redenen hiervoor worden opgegeven de ernst van de klachten (97%), het weer gewoon kunnen eten na de operatie (86%), zich beter voelen na de operatie (62%) en geen medicatie meer hoeven te gebruiken na de operatie (43%). Bij patiënten met enterocutane fistels als gevolg van eerdere operaties (naadlekkages, darmletsel) is de timing van groot belang. High output fistels verstoren de algemene conditie van de patiënt door verlies aan water, electrolyten, spijsverteringsenzymen en nutriënten. Alvorens de situatie operatief te corrigeren, is het noodzaak dat de patiënt in de eerste plaats weer conditioneel in balans gebracht wordt wat betreft water en zout huishouding en voedingstoestand. Abcessen worden zoveel mogelijk percutaan gedraineerd en de huid rond de fistels moet zo mogelijk beschermd (Gervais, 2002; Garcia, 2001; Yamaguchi, 2004; Sahai, 1997). Daarnaast is een minimale periode van 6 weken nodig vanaf de laatste ingreep, opdat de verklevingen uitgerijpt zijn en de buik weer toegankelijk is voor chirurgie. Zolang de conditie van de patiënt stabiel is of verbetert, en dus uitstel van de herstel operatie mogelijk is, maakt elke week wachten de kans op een succesvolle reïnterventie groter.

Conclusies

Niveau 3	Vaak menen patiënten met de ZvC die een ileocoecaal resectie hebben ondergaan achteraf dat ze te laat geopereerd zijn. *C Scott, 1994*

Niveau 2	De ontlastingsfrequentie en het CRP op de 3e dag van klinische behandeling van een acute colitis zijn van voorspellende waarde op de kans op een colectomie gedurende dezelfde opname. Indien op dag 3 de ontlastingsfrequentie hoger was dan 8x/dag, of tussen de 3 en 8x per dag gecombineerd met een CRP > 45 mg/l, dan is de kans op een colectomie 85%. *B Travis, 1996*

Overige overwegingen

Patiënten die een (semi-)acute colectomie wegens therapieresistente CU hebben ondergaan, kunnen reconstructieve chirurgie (ileoanale pouch) ondergaan wanneer zij geestelijk en lichamelijk hersteld zijn van de voorliggende ziekteperiode en operatie.

Bij patiënten met enterocutane fistels als gevolg van eerdere operatieve ingrepen (darmletsel of naadlekkage) moet zolang als de conditie van de patiënt het toelaat, gewacht worden met de hersteloperatie. Zolang de conditie van de patiënt stabiel is of verbetert, en dus uitstel van de hersteloperatie mogelijk is, maakt elke week wachten de kans op een succesvolle reïnterventie groter. Alleen verdere achteruitgang ondanks maximale conservatieve behandeling (voeding, drainage van abcessen, antibiotica, wondverzorging en huid-bescherming) is een reden om eerder in te grijpen.

Aanbevelingen

Electieve operaties voor de ZvC worden bij voorkeur in goede voedingstoestand en zonder corticosteroïdengebruik uitgevoerd.

Ook bij patiënten met de ZvC die medicamenteus worden behandeld, moet altijd het alternatief van een operatie worden overwogen aangezien postoperatieve kwaliteit van leven veelal hoog is na goed geïndiceerde en uitgevoerde chirurgie.

Reconstructieve chirurgie na (semi-)acute colectomie voor CU vindt bij voorkeur pas plaats als de immunosuppressieve therapie is afgebouwd, en de patiënt geestelijk en lichamelijk hersteld is. Dit is in het algemeen vanaf 3-6 maanden na de colectomie.

5.4. Type chirurgische ingreep bij manifestaties van fistel bij de ZvC

Verschijningsvormen van fistels bij de ZvC omvatten fistels in de perianale regio en fistels tussen de darm en andere organen en de buikwand. Hiernaast kennen we nog fistels uitgaande van de darm na eerdere chirurgie. Deze postoperatieve fistels zijn iatrogene fistels of fistels ontstaan na naadlekkage na resecties. De laatsten vallen om die reden buiten het bestek van deze vraagstelling.

De chirurgische behandeling van fistels bij de ZvC bestaat uit incisie en drainage, fistulotomie, seton drainage, advancement plastieken (perianale fistels) en resectie (enterale fistels). Als vuistregel komt de patiënt alleen voor chirurgische behandeling in aanmerking, als de fistels hinderlijk symptomatisch zijn en niet responderen op medicamenteuze strategieën. Chirurgie van perianale fistels zal in opzet altijd sfinctersparend zijn om incontinentie alvi danwel soiling trachten te voorkomen (Makowiec, 1995).

5.4.1. Perianale fistels

Perianale fistels komen in ongeveer 20-30% bij de patiënt met de ZvC voor, variërend naar gelang de intestinale locatie van de ZvC, 15% bij ileocolische ziekte, 41% bij dikke darm localisatie, en meer dan 90% als ook het rectum aangedaan is (Hellers, 1980; Schwartz, 2002; Bell, 2003; Felley, 2005). Alvorens de perianale fistel bij de ZvC chirurgisch te behandelen worden de fistel en de eventuele aanwezige abcessen in kaart gebracht . MRI is hiervoor het meest aangewezen onderzoek (Haggett, 1995; Skalej, 1993; Koelbel, 1989). Met behulp van de MRI en het onderzoek onder narcose kan de fistel worden geclassificeerd. De inwendige opening kan eveneens gelocaliseerd worden met behulp van endo-echo eventueel versterkt met H_2O_2 (West, 2004). De Parks Classificatie deelt de fistel in in submuceus / intersphincterisch, transsphincterisch, suprasphincterisch en extra-sphincterisch. Andere eenvoudiger classificaties delen de fistel in simpele of complexe fistels. Een simpele fistel is een lage fistel met één uitwendige opening; complexe fistels zijn hoge fistels met verschillende uitwendige openingen. Het kan een ano/rectovaginale fistel zijn of een fistel in de aanwezigheid van proctitis. Aangezien de aanwezigheid van ontsteking van het rectosigmoïd therapeutische en prognostische consequenties heeft, is endoscopisch evaluatie zeer informatief. In het algemeen zal de chirurgische behandeling gecombineerd worden met medicamenteuze behandeling (Lecomte, 2003; Regueiro, 2003; Poritz, 2002; Present, 1999).

Lage, simpele, submuceuze/intersphincterische fistels kunnen behandeld worden met fistulotomie of seton drainage. Succes percentages schommelen voor de meest simpele, oppervlakkige fistels rond de 80%. Aanwezige perianale abcessen worden zo mogelijk gedraineerd (Scott, 1996; Michelassi, 2000). Setondrainage is in het bijzonder geïndiceerd bij refractaire, recidiverende perianale abcesvorming met klachten.

Hoge, complexe, transsphincterische/supra-/en extrasphincterische fistels worden behandeld met seton drainage of advancement plastiek. Soms zal een deviërend ileo -of colostoma, of zelfs een proctectomie nodig zijn. Bij de seton drainage hoeft in principe alleen de inwendige opening gedraineerd te worden. Succes percentages van advancement plastieken voor complexe fistels incl. ano/rectovaginale fistels liggen tussen de 34-70% afhankelijk van follow-up periode en definitie van succes (Joo, 1998; Miller, 1998; Sonoda, 2002; Mizrahi, 2002). Proctectomie percentages variëren van 20-40% (Bell, 2003; Michelassi, 2000). (Intersphincterische) Proctectomie kan resulteren in zo'n 25% van de geopereerde patiënten in een hinderlijke persisterende presacrale sinus, die veelal hardnekkig persisteert ondanks alle vormen van therapie, medicamenteus zowel als chirurgisch (Yamamoto, 2001).

5.4.2. Interne en externe fistels

Interne fistels omvatten enteroenterische, gastrocolische, enterovaginale, and enterovesicale fistels. Externe fistels zijn de enterocutane, colocutane, en de perianale fistels.

Inwendige fistels zijn lastig te diagnosticeren en worden vaak pas als bij toeval tijdens chirurgie gevonden. De symptomen worden bepaald door de locatie van de fistel en de hoeveelheid darm die wordt gebypassed. Zo zijn (korte) enteroenterische fistels in het algemeen asymptomatisch, terwijl een gastrocolische fistel veelal aanleiding geeft tot bacteriële overgroei, malabsorptie en diarree (Greenstein, 1989; Yamamoto, 1998).

Enteroenterische fistels komen het meest voor en zijn doorgaans asymptomatisch aangezien ze in het algemeen een klein stuk darm bypassen. Deze fistels worden doorgaans terloops

gevonden en behandeld bij een patiënt die een ileocecaal resectie moet ondergaan voor een stenoserende ZvC.
De ileocolische fistel is de tweede meest voorkomende enterale fistel. Deze fistel wordt tot 6% gevonden bij de patiënten met de ZvC en kan gepaard gaan met diarree, gewichtsverlies en buikpijn. Het deel van het orgaan waar de fistel vanuit gaat, dient te worden gereseceerd. Het "doel"orgaan, veelal het sigmoïd, kan primair gesloten worden na excisie van de fistel opening, als er geen sprake is van actieve colitis bij de ZvC. Als er sprake is van een actieve colitis bij de ZvC van het sigmoïd, dan wordt een sigmoïdresectie aanbevolen (Broe, 1977; Fazio, 1977; Block, 1982; Heinmann, 1979; Young-Fadok, 1997).
Enterovesicale fistels komen tot 8% voor bij patiënten met de ZvC (Pardi, 1998). De fistel kan uitgaan van het terminale ileum (64%), het colon (21%) en het rectum (8%). Recidiverende urineweginfecties, pneumaturie, fecalurie zijn de belangrijkste symptomen. De diagnose kan gesteld worden met behulp van een coloninloop foto, een dunnedarmpassage foto, cystografie, MRI en CT-scan. Behandeling bestaat uit resectie van het zieke darmsegment en drainage van de blaas. Interpositie van het omentum tussen de verse anastomose en het gat in de blaas lijkt hierbij een zinnige optie (McNamara, 1990).
Gastrocolische en duodenocolische fistels komen zelden voor. In principe zal het bron orgaan gereseceerd moeten worden en kan het doel orgaan gesloten worden (Greenstein, 1989; Yamamoto, 1998).
Ano- en rectovaginale fistels maken 9% uit van alle fistels bij de ZvC. Patiënten komen alleen dan in aanmerking voor chirurgische interventie indien de klachten daartoe aanleiding geven. Het type behandeling zal sterk afhangen van de localisatie van de fistel in het anorectale kanaal, de complexiciteit van de fistels en de mate van proctitis.

Conclusies

Niveau 3	Enkelvoudige lage (submuceuze, intersfincterische) perianale fistels bij patiënten met de ZvC kunnen met behulp van een fistulotomie behandeld worden, resulterend in een succes percentage van rond de 80%. *C Scott, 1996; Michelassi, 2000*

Niveau 3	Hoge perianale fistels bij patiënten met de ZvC kunnen met behulp van seton drainage of advancement plastieken behandeld worden. *C Joo, 1998; Miller, 1998; Sonoda, 2002; Mizrahi, 2002*

Niveau 3	Indien het doelorgaan bij een inwendige fistel niet door de ZvC is aangedaan, kan het defect na excisie zonder resectie veilig gesloten worden. *C Broe, 1977; Fazio, 1977; Block, 1982; Heinmann, 1979; Young-Fadok, 1997*

Overige overwegingen
Advancement plastieken hebben succespercentages tussen 35-70% afhankelijk van follow-up duur en definitie van succes. In afwezigheid van proctitis valt hierom een advancement

plastiek te overwegen bij de behandeling van een hoge fistel bij de ZvC. Langetermijn successen zijn veelal teleurstellend.

Aanbevelingen

Gezien de kans op complicaties en de relatief geringe kans op succes (lage fistels > 80%, hoge fistels 35-70%), met daarnaast het gevaar voor incontinentie, wordt aanbevolen fistels bij de patiënt met de ZvC alleen chirurgisch te behandelen als de fistels hinderlijk symptomatisch zijn.

De chirurgische behandeling van perinale fistels bij de ZvC zal doorgaans in combinatie met medicamenteuze therapie en dus multidisciplinair moeten geschieden.

Bij de chirurgische behandeling van inwendige fistels zoals bijvoorbeeld de ileosigmoïdale fistel zal doorgaans resectie van het “bron”-orgaan noodzakelijk zijn, terwijl men kan volstaan met excisie van het fistelgat in het “doel” orgaan.

Als chirurgische behandeling van de perianale fistels bij de ZvC geindiceerd is, zal deze sfinctersparend te zijn. Opties zijn dan fistulotomieën, seton drainages en advancement plastieken.

Vanwege de complexe oorzaak en het moeizame beloop van fistelziekte bij de ZvC wordt behandeling in een multidisciplinair team sterk aanbevolen.

5.5. Aantal verrichtingen per jaar per chirurg met betrekking tot bijzondere vormen van chirurgie (pouch)

In de colorectale chirurgie voor inflammatoire darmziekten is slechts één studie bekend waarbij gekeken is naar de relatie tussen het aantal ileoanale pouch procedures per chirurg in relatie tot de resultaten van deze vorm van chirurgie. In een instituut met een institutionele ervaring van bijna 2000 pouches werd de leercurve geanaliseerd met als uitkomstmaat het falen van de pouch procedure op de lange termijn oftewel pouchexcisie of buiten functie stellen van de pouch (= opnieuw ileostoma zonder pouchexcisie). De leercurve van de chirurgen die de procedure zelf aangeleerd hadden, bleek pas na meer dan 40 procedures doorlopen. De chirurgen die het van een oudere, ervarener chirurg leerden, hadden + 20 procedures nodig om de leercurve te doorlopen. Dit gold voor de pouch met een gestapelde anastomose. Voor de mucosectomie met handgelegde naad kon geen leercurve berekend worden aangezien het aantal te gering was om verbetering in resultaat te zien (Tekkis, 2005).

Wel zijn data bekend voor relatief technisch eenvoudige segmentele resecties voor colon en voor rectum carcinomen. Hieruit is duidelijk naar voren gekomen, dat het aantal ingrepen per instelling of chirurg niet zozeer de kwaliteit van de chirurgie bepaalt, maar vooral de subspecialisatie van de chirurg (Mack, 2005; Pahlman, 2005; Callahan, 2003; Engel, 2005).

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat proctocolectomie met gestapelde ileoanale anastomose met beschermend ileostoma wordt gekenmerkt door een institutionele leercurve van 40 procedures. Tenminste 20 procedures zijn nodig om de leercurve te doorlopen indien gecoacht door een ervaren pouch chirurg. *C Tekkis, 2005*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de kwaliteit van colorectale chirurgie eerder wordt bepaald door subspecialisatie en interesse in de colorectale chirurgie dan het aantal (institutionele) ingrepen. *C Mack, 2005, Pahlman 2005, Callahan 2003, Engel 2005*

Overige overwegingen

Complexe chirurgie voor inflammatoire darmziekten dient bij voorkeur te worden verricht in een instituut met specifieke interesse in de behandeling van inflammatoire darmziekten met chirurgen en MDL-artsen daarin gesubspecialiseerd. Dit vanwege de technische complexiciteit van de geïndiceerde heelkundige ingrepen en de zeer complexe, (immuun-modulerende) medicamenteuze strategieën die deel uitmaken van de standaardbehandeling van de ZvC.

Aanbeveling

Complexe chirurgie in het kader van IBD wordt bij voorkeur uitgevoerd in referentiecentra waarin naast ervaren chirurgen ook ervaren MDL-artsen en terzake deskundige gynaecologen aanwezig zijn.

6. VOEDING EN INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN

6.1. Enterale voeding bij de behandeling van de CU en ZvC

Patiënten met IBD hebben een vergroot risico op ondervoeding, met name tijdens opvlammingen met verhoogd energieverbruik, veelal verlaagde voedingsinname ten gevolge van malaise, pijn, krampen, stenosering, koorts etc en tenslotte (bij de ZvC) malabsorptie van zowel macro- als micronutriënten. De voedingstoestand van IBD-patiënten dient goed gedocumenteerd te worden omdat ondervoeding gepaard gaat met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Vroegtijdige interventie is derhalve van belang, hetzij als primaire of als adjuvante voedingstherapie.

Onder enterale voeding wordt verstaan; kunstmatige, polymere, vloeibare voeding die of via een sonde of per os aan het maagdarmkanaal wordt aangeboden. De enterale voeding kan ook elementair of semi-elementair zijn, waarbij in het laatste geval zowel de peptiden als koolhydraten en vetten in meer elementaire (biochemisch kleinere) vorm wordt aangeboden. Enterale voeding als primaire therapie voor het verkrijgen van remissie is bij kinderen met de ZvC een geaccepteerde en effectief gebleken therapie. Hierbij zou door enterale voeding behoudens de gunstige effecten door verbeterde voedingstoestand, eveneens een anti-inflammatoir effect hebben.

6.1.1. Colitis ulcerosa

Er zijn in het verleden slechts enkele studies gedaan naar de effectiviteit van exclusieve enterale voedingstherapie bij CU-patiënten. Gonzales-Huix heeft in een RCT 42 CU-patiënten met corticosteroïden behandeld en aanvullend Totaal Parenterale Voeding (TPV) of polymere sondevoeding. Mate van remissie en colectomie-indicatie waren in beide armen gelijk (Conzalez-Huix, 1993). Indien geïndiceerd, dan is op grond van vergelijkbare effectiviteit, complicatierisico's en kostenoverwegingen enterale voeding te verkiezen boven TPV. Opvallenderwijs heeft Munkholm Larsen (n=43 IBD-patiënten) reeds in 1989 aangetoond dat in tegenstelling tot patiënten met de ZvC er bij CU-patiënten een positief klinisch effect werd gevonden van zowel elementaire voeding als gemalen voeding op de ziekteactiviteit (Munkholm Larsen, 1989).

6.1.2. Ziekte van Crohn

Er zijn 3 meta-analyses verricht door Fernandez-Banares (1995), Griffiths (1995) en Messori (1996) uit deels overlappende data van RCT's waarbij enterale voeding als primaire therapie wordt gebruikt bij zowel volwassenen als kinderen met de ZvC. Als controle worden populaties die corticosteroiden nemen gebruikt of elementaire voeding wordt met polymere voeding vergeleken. In deze drie meta-analyses wordt vastgesteld dat enterale voeding effectief is voor het induceren van remissie in ongeveer 50-70% van de opvlammingen bij de ZvC. Dit hoge remissie-inductie percentage is echter statistisch significant lager dan de behaalde remissies met een prednison-inductiekuur. Er zijn onvoldoende vergelijkende studies met 'placebo' voeding(, zeker als remissiepercentages van 50-70% worden gevonden). Verder werd er werd geen verschil gevonden tussen polymere en (semi)elementaire sondevoedingtypes, een later door Verma bevestigde bevinding (Verma, 2000). Zachos et al. komen in de meest recente meta-analyse (Cochrane-database) tot

dezelfde conclusie. Samenvattend kan worden vastgesteld dat corticosteroïdtherapie effectiever is dan enterale voeding voor het verkrijgen van remissie (Zachos, 2007).
Er is vooralsnog geen bewijs dat het gebruik van exclusiediëten (= diëten waarbij bepaalde voedingsbestanddelen geëlimineerd worden) bij de ZvC leidt tot een verbetering van de ziekte. Mogelijk zou het een ondersteunende rol kunnen spelen bij het in stand houden van remissie, maar daar is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor (Giaffer, 1991; Riordan, 1993).

Conclusies

Niveau 1	Behandeling met corticosteroïden is effectiever dan enterale voeding voor het induceren van remissie bij volwassen patiënten met de ZvC. *A1 Zachos, 2007; Fernandez-Banares, 1995; Griffiths, 1995; Messori, 1996*

Niveau 1	Er is geen verschil in effectiviteit tussen polymere en semi-elementaire enterale voeding voor het induceren van remissie bij patiënten met de ZvC. *A1 Zachos, 2007; Fernandez-Banares, 1995; Griffiths, 1995; Messori, 1996; Verma, 2000*

Niveau 3	Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat enterale voeding een therapeutisch effect heeft bij CU-patiënten. *C Gonzales-Huix, 1993; Munkholm Larsen, 1989*

Niveau 4	Ondanks aanwijzingen dat sondevoeding een rol kan spelen bij remissie-inductie bij (volwassen) patiënten met de ZvC, bestaan er vooralsnog geen ziektespecifieke (kunst)voedingen, cq diëten die het ziektebeloop van IBD bij volwassenen gunstig beïnvloeden. *D Mening van de werkgroep*

Overige overwegingen
De rol van enterale voeding en water als inductietherapie bij de ZvC bij kinderen wordt niet onderbouwd in de volwassen populatie. Het is een niet bestudeerde vraag op welke leeftijd voedingstherapie als primaire inductietherapie verlaten dient te worden. De werkgroep denkt dat na het afsluiten van de lengtegroei de meerwaarde van voedingstherapie boven een corticosteroidenkuur te beperkt is geworden, mede met het oog op de ongemakken van enterale therapie, de duur van zo'n therapie en de eventuele psychosociale consequenties. Daarnaast speelt dat de therapietrouw aan een exclusieve enterale voeding als primaire therapie gering is, vooral bij poliklinisch behandelde, volwassen ZvC-patiënten. Smaak, de noodzaak tot een neussonde en beperking van sociale activiteiten zijn hier debet aan. Deze overweging laat onverlet dat bij (dreigende) ondervoeding enterale therapie geïndiceerd blijft en ook in de pre- en perioperatieve periode is extra aandacht en eventuele sondevoeding aangewezen (zie CBO-richtlijn Perioperatieve Voeding). Het verschil in therapeutische

strategie tussen kinderen en volwassenen met betrekking tot voeding is naar oordeel van de werkgroep een belangrijk onderdeel van het transitieproces (zie hoofdstuk 14).
In de studies is gebruik gemaakt van uitsluitend sondevoeding; orale voeding is niet toegestaan. Gebruik van volledige drinkvoeding is niet onderzocht, maar gezien de nagenoeg gelijke samenstelling als sondevoeding is het te verwachten effect hetzelfde. In de meta-analyses zijn zowel kinderen als volwassenen bestudeerd, wat het effect van enterale voeding bij uitsluitend volwassenen moeilijker te interpreteren maakt.
Vergoeding door de zorgverzekeraar van (supplementaire) dieetpreparaten in de thuissituatie stuit soms nog steeds op problemen; in de overwegingen over te gaan op aanvullende voedingstherapie moet hiermee rekening gehouden worden.
Elementaire voedingen in parenterale vorm (TPV) hebben geen meerwaarde (Dickinson, 1980; Mc Intyre, 1986), maar wel meer risico op complicaties. Met het gebruik van TPV is men daarom terughoudend. Voor het gebruik van TPV als therapeutische optie is geen wetenschappelijk basis.
Recidieven van de ZvC komen vaak voor na het herstarten van normale voeding. Er is onvoldoende onderzocht wat de vervolgbehandeling na een inductietherapie door enterale voeding moet zijn, zeker in de volwassen populatie.
De gunstigste samenstelling van voeding in actieve en rustige IBD is onvoldoende onderzocht, zodat de werkgroep toepassing van algemene voedingsrichtlijnen bij ziekte en gezondheid voor IBD patiënten aanbeveelt. Dit geldt voor energie-, eiwit- en micro-nutriëntgebruik, waarbij specifieke aandacht voor eventueel enterale verliezen en resorptieproblematiek nodig is. Het omzetten van sondevoeding naar gewone voeding kan eveneens volgens gebruikelijke patronen; er bestaat onvoldoende onderbouwing voor het aanbevelen van exclusie of mijden van bepaald voedsel of specifieke voedingscomponenten.
Het is niet eenduidig wat de therapeutisch meest effectieve vetzuursamenstelling (van sondevoeding) in geval van IBD is; waar de één een gunstige bijdrage door een specifieke vetzuursamenstelling vindt (Gassull, 2002), kan dat door anderen niet gereproduceerd worden (Leiper, 2001). Sakurai et al. (2002) hebben aannemelijk gemaakt dat de hoeveelheid vet in sondevoeding geen verschil maakt in therapeutische effectiviteit, althans in patiënten met de ZvC (zie verder paragraaf 6.3).

Aanbevelingen

Volledige enterale voeding is geen primaire therapie bij volwassenen met de ZvC. Dit dient onderdeel te zijn van de voorlichting aan kinderen en ouders tijdens het transitieproces. Primaire voedingstherapie kan verlaten worden indien de lengtegroei is afgesloten.

Een adequate voedingstoestand bevordert een gunstig beloop van chronische ontstekingsziekten, zoals IBD, en wordt derhalve nagestreefd, zowel in actieve als rustige fase van IBD. Enterale voeding kan hierin een rol spelen.

Volledige, polymere enterale voeding (in vorm van zowel sondevoeding dan wel drinkvoeding) zonder orale intake van vaste voeding kan overwogen worden als ondersteuning van de medicamenteuze behandeling voor het verkrijgen van remissie bij patiënten met de ZvC.

Parenterale voeding dient beperkt te worden tot IBD-patiënten die niet of onvoldoende enteraal gevoed kunnen worden.

6.2. Rol van voedingstoestand op macro- en microniveau bij de behandeling van volwassenen met CU en de ZvC

Darminhoud en de immunologische reactie daarop spelen een belangrijke rol in de hypotheses betreffende ontstaan en beloop van IBD, waardoor voeding in directe belangstelling staat, niet in de laatste plaats bij de patiënt. Spiermassa- en gewichtsverlies - als klinische manifestatie van eiwit- en energieondervoeding- komen frequent voor bij IBD-patiënten. Oorzaken liggen in verminderde voedselinname, verhoogde energiebehoefte ten gevolge van chronische ziekte en bij een soms incomplete vertering met klinisch relevante malabsorptie. Bij ernstige en uitgebreide slijmvliesulceraties in het kader van IBD kan ook eiwit- of calorieverlies optreden dat kan bijdragen aan een negatieve eiwit- dan wel energiebalans.

In de klinische praktijk worden frequent adviezen gegeven aan IBD-patiënten over voeding(selementen), additieven of electieve diëten. Het is niet bekend welke invloed ziekte heeft op de behoefte aan vitaminen en mineralen. In het algemeen gaat een slechte voedingstoestand gepaard met een verhoogd risico op verminderde kwaliteit van leven, verminderde weerstand en vertraagde wondgenezing (Stratton, 2003; Green, 1999).

Door ziekteactiviteit, eventueel in combinatie met (herhaalde) resectie van darmgedeelte(s), kan het resorberend oppervlakte van de darm zodanig afnemen dat een opnameprobleem kan ontstaan, het zogeheten intestinaal falen. Intestinaal falen wordt gekarakteriseerd door de onmogelijkheid om eiwit-, energie-, vocht-, electrolyten- en micronutriënt balans te handhaven door orale intake en wordt gedefinieerd als zo'n verstoorde balans bij een vermindering van absorptie als gevolg van obstructie, dysmotiliteit, chirurgische resecties, congenitaal falen of ziekte geassocieerd functioneel intestinaal oppervlakteverlies (O'Keefe, 2006).

6.2.1. Voedingstoestand

In de literatuur ontbreekt het aan een eenduidige gouden standaard voor definiëren van voedingstoestand. Voor de Nederlandse situatie heeft Kruizenga (2005a, 2005b) in haar studies de volgende praktisch bruikbare definitie gehanteerd:

- Goede voedingstoestand: < 5 % ongewenst gewichtsverlies in het laatste half jaar en Body Mass Index (BMI) >18.5
- Matige voedingstoestand: 5-10% ongewenst gewichtsverlies in het laatste half jaar en BMI >18.5
- Slechte voedingstoestand: > 10 % ongewenst gewichtsverlies in het laatste half jaar, of > 5 % ongewenst gewichtsverlies in de laatste maand dan wel BMI <18.5

In de hieronder beschreven literatuur is evenwel geen gebruik gemaakt van deze definitie wat de interpretatie enigszins bemoeilijkt.

In Canada is het frequent voorkomen van een slechte voedingstoestand gemeld in een groep van 30 actieve ZvC-patiënten, die vervolgens door voedingstherapie (sondevoeding) reversibel bleek (Royall, 1994). Ook in Nederland werd aangetoond dat ZvC-patiënten in remissie (> 10 jaar) een verminderde hamstringkracht en minder vetmassa hebben dan gezonden (Geerling, 1998); in het bijzonder mannen hebben een lager BMI, gewicht en

lichaamsvetpercentage (Geerling, 1999). In een groep recent gediagnosticeerde IBD-patiënten werd een lager gewicht en BMI aangetoond bij CU-patiënten (ten opzichte van gezonden) (Geerling, 2000), terwijl er geen verschil werd gevonden tussen CU- en ZvC-patiënten onderling, hetzij recent gediagnosticeerd dan wel bij patiënten die al langdurig bekend waren met de ziekte (Geerling, 1999).

6.2.2. Voedingsbehoefte

De literatuur is niet eenduidig over de energiebehoefte van IBD-patiënten, waarschijnlijk ten gevolge van niet vergelijkbare patiëntengroepen (Han, 1999). Volgens de ene onderzoeksgroep is het basaalmetabolisme van 35 niet-septische IBD-patiënten en een gewicht lager dan 90% van het ideaal gewicht verhoogd ten opzichte van berekenings-formules (Barot, 1981, 1982) en komt uit op ca 26,5 kcal/kg lichaamsgewicht. Dit werd nadien bevestigd in een kleine studie waarbij een stijging van 19% van het basaal-metabolisme werd gevonden bij 8 patiënten met actieve CU (Klein, 1988). In een volgende studie naar totaal energieverbruik van 13 ZvC-patiënten werd daarentegen gerapporteerd dat het gebruik van 33 kcal/kg vergelijkbaar was met dat van gezonden (Stokes, 1993). Het energiesubstraatverbruik lijkt meer naar lipiden als brandstof te neigen, ongeacht de lichaamssamenstelling (Capristo, 1998; Mingrone, 1999). De energiebehoefte bij IBD-patienten in actieve fase lijkt dus conform die bij andere (zieke) patiënten, terwijl in remissie geen verhoogd verbruik lijkt te bestaan.
Er is geen bewijs gevonden dat de eiwitbehoefte van IBD-patiënten in remissie anders is dan bij gezonden. Echter, in algemene zin induceert actieve inflammatie katabolie als gevolg van endogene proteolyse. Minimaal één, maar eerder 1,5 gram eiwit per kilo lichaamsgewicht lijkt adequaat.

6.2.3. Vitaminen en mineralen

De vitamine- en mineralenstatus van een volwassene is vaak moeilijk vast te stellen. Eenduidige bepalingen zijn nauwelijks beschikbaar. De gevolgen van puntdeficienties zijn evenmin duidelijk omdat zuivere en selectieve puntdeficienties zelden worden vastgesteld, zo ook niet bij IBD-patienten. Veel gevonden tekorten betreffen ijzer- en vitamine B12 tekort, beide het gevolg van de specifieke pathologie van IBD (in het bijzonder de ZvC). In onderstaande wordt de literatuur van puntdeficienties beschreven.
ZvC-patiënten hebben frequent ijzergebreksanemie (1/3 van de patiënten) ten gevolge van inadequate intake of verlies van ijzer (Gasche, 1997, 1999, 2001; Oldenburg, 2001; Sturniolo, 1998). Anemie veroorzaakt een verminderde kwaliteit van leven bij IBD-patiënten en dient daarom bestreden te worden (Wells, 2006). IJzerverlies ten gevolge van bloedverlies komt frequent voor met daarnaast nog hemoglobine-inbouwstoornissen als gevolg van chronisch actieve ziekte. In vitro en in vivo testen associëren oraal dan wel enteraal Fe++ ijzergebruik met een verminderde reductiecapaciteit en verhoogd actieve colitis (Carrier, 2001; Carrier, 2002; Aghdassi, 2001; Erichsen, 2003; Oldenburg, 2000), dat in een kleine studie met 11 ZvC-patiënten en 8 colitis patiënten kon worden bevestigd (Erichsen, 2005). Tekorten worden gevonden bij 40% van ZvC-patiënten en tot 80% bij CU-patiënten. De dagelijkse inname van ijzer bij de ZvC is veelal insufficiënt (Lomer, 2004). Orale suppletie wordt verdragen door 75% van de IBD-patiënten (da Silva, 2003), maar bijwerkingen zijn deels dosisafhankelijk. De dosering varieert afhankelijk van het therapeutisch doel van 1 dd tot 3 dd 200 mg ferrofumaraat of gelijkwaardige ijzerbron.

Idealiter wordt de therapie voortgezet tot een reservevoorraad gevormd is, hetwelk bij orale therapie enige maanden in beslag neemt. Een alternatief is intraveneuze toediening van ijzer, bijvoorbeeld in de vorm van ijzersucrose (Gasche, 1997, 1999, 2001; Schreiber, 1996) waarbij anafylaxis zeer uitzonderlijk is in tegenstelling tot bij oude preparaten voor intraveneuze toediening als ijzerdextraan (Faich, 1999). In refractaire gevallen kan erythropoietine naast intraveneus ijzer aanvullend effectief zijn (Schreiber ,1996; Gasche, 1997). Gangbaar is 200-300 mg ijzersucrose intraveneus 1 a 2 maal per week tot een adequaat Hb is bereikt en een voorraad ijzer is aangelegd. Een en ander staat verder uitgewerkt in internationale richtlijnen (Gasche, 2007) en verder in hoofdstuk 8.4.

Vitamine A (retinol) *behoefte is verhoogd indien er sprake is van vetmalabsorptie, net als bij andere vetoplosbare vitaminen. Dit kan bij IBD optreden door pancreasproblematiek of door intestinaal falen. Intake van vitamine A door ZvC-patiënten (n=18) is verlaagd ten opzichte van controles (Geerling, 1998). Ook werden in Nederland lagere ß B-caroteen concentraties (ook bij recent gediagnosticeerde CU-patiënten, n=46) en bij 32 langdurig zieke ZvC-patiënten gevonden (Geerling, 1998). Verlaagd* ***Vitamine B1 (thiamine)*** is beschreven bij Spaanse IBD-patienten (Fernandez-Banares, 1989). De klinische relevantie voor IBD is onduidelijk. *Van* ***Foliumzuur (vitamine B11)*** zijn tekorten beschreven bij de ZvC, die op de gebruikelijke manier kunnen worden aangevuld. Verlaagd **Vitamine B12 (cyanocobalamine)** gehalte wordt gevonden bij ziekte van het terminale ileum danwel na resectie van dat distale ileum. Tekorten met als gevolg daarvan afwijkende biochemische bepalingen zijn beschreven bij patiënten met de ZvC, ook gecombineerde tekorten met foliumzuur en ijzer (Fernandez-Banares, 1989). Een serum tekort aan vitamine B12 heeft Geerling kunnen aantonen bij recent gediagnosticeerde ZvC-patiënten (n=23), maar niet bij CU-patiënten en langdurig bekende ZvC-patiënten (Geerling, 1998, 2000). Suppletie dient bij voorkeur IM te gebeuren samen met voldoende foliumzuur (arbitrair 0,5-1,0 mg dd) gedurende de eerste 3 maanden bijvoorbeeld volgens schema: 1 x per week 1 mg gedurende 1 maand, 1 x per maand 1 mg gedurende maand 2 en 3, en vervolgens 1 x per 3 maanden 1 mg. Geerling et al rapporteren een verlaagde **vitamine C (ascorbinezuur)** inname bij 46 CU-patiënten tov controles (Geerling, 2000). Er is geen effect van deficiëntie op het klinisch beloop van IBD aangetoond. Voor ZvC-patiënten vond Aghdassi dat bij 57 mild tot actieve ZvC-patiënten vitaminen E en C suppletie een reductie geeft van de oxidatieve stress (gemeten door pentaan en ethaan ademoutput en plasma lipiden peroxide en F2-isoprostaan status). **Vitamine D (calciferol)** tekorten zijn niet specifiek voor IBD, dietaire terughoudendheid, (vet)resorptieproblemen en mijden van zonlicht of hoofd- en huidbedekkende kleding dragen er wel toe bij. De belangrijkste bron van vitamine D in geografische streken als Nederland is aan zonlicht blootgestelde huid (gedurende 15 minuten per dag tijdens het middaguur op gelaat en armen) in de maanden april-september (zie verder osteoporose bij IBD). Dosering vitamine D indien deficiënt dieet: 1000–2000 IE per dag, onderhoudsdosering 400 IE per dag. Bij deficiëntie door malabsorptiesyndroom kan tot aan 10.000–50.000 IE per dag nodig zijn. Tekort aan **vitamine E (alpha-tocoferol)** kan bij IBD optreden daar het voorkomt bij vetverteringsstoornissen (verminderde galzoutpool) en steattorhoe. Vitamine E tabletten (acetaat) kunnen bij deficiëntie therapeutisch worden voorgeschreven in een dosis van 50-200 mg/dag. Er is echter geen effect van deficiëntie op het klinisch beloop van IBD aangetoond. Bij ZvC-patiënten werd aangetoond dat bij 57 mild tot actieve ZvC-patiënten vitaminen E en C suppletie een reductie gaf van oxidatieve stress

(gemeten door pentaan en ethaan ademoutput) (Aghdassi, 2001). Ook **vitamine K (fylochinon)** is vetoplosbaar. Verminderde plasmatische stolling is een belangrijk deficiëntieverschijnsel bij vitamine-K tekort, maar niet bekend bij IBD vaker voor te komen. De invloed van verhoogde bloedingsneiging op ziektebeloop is onduidelijk (zie hoofdstuk 8.3.4). Over de rol van vitamine K tekort bij IBD-geassocieerde osteopenie wordt gediscussieerd (Schoon, 2001). Bij extreme of aanhoudende diarree of een (high output) stoma met name van de dunne darm. Bij IBD-patiënten bestaat een reële kans op een **natrium**tekort ten gevolge van intestinale verliezen. Repletie kan oraal door NaCl-capsules of ORS, of bij ernstige dehydratie door IV-toediening. Dosering geschiedt op geleide van urine-natrium excretie (streven minimaal > 20 mmol.L). Een natriumbeperking, bijvoorbeeld in het kader van een hypertensiebehandeling, is veelal niet geïndiceerd en kan tot nierfunctieverlies leiden. Bij braken, extreme of aanhoudende diarree of een high output stoma met name van de dunne darm bij IBD kan **kalium**tekort ontstaan. Repletie kan oraal door KCl-drank of bij ernstig tekort door IV-toediening volgens de gebruikelijke schema's op geleide van bloedwaarden. Een te lage **calcium**inname is gerapporteerd bij IBD-patiënten in het algemeen (Silvennoinen, 1996) en bij CU-patiënten (n=46) specifiek (Geerling, 2000). Verder kan er een toegenomen intestinaal verlies bestaan. Gezien de verhoogde kans op osteoporose bij patiënten met de ZvC is advisering tot goede calciuminname aangewezen. Toevoegen van calcium, bij voorkeur met vitamine D voor de avond in te nemen, is vaak noodzakelijk (zie verder hoofdstuk 8.4). Ook zijn verlaagde serum **magnesium**waarden beschreven bij 32 ZvC-patiënten (Geerling, 1998) en later bij 46 recent gediagnosticeerde CU-patiënten (Geerling, 2000). Magnesiumtekorten kunnen ook ontstaan door high-output stomata. Intake van **fosfaat** door ZvC-patiënten (n=18) is verlaagd ten opzichte van controles (Geerling, 1998), hetzelfde geldt voor CU-patiënten (n=46) (Geerling, 2000). Er is geen effect van deficiëntie op het klinisch beloop van IBD bekend.
Verlaagde **zink**spiegels zijn eveneens aangetoond bij recent gediagnosticeerde CU-patiënten (Geerling, 2000). Wondgenezing verbetert na zinksuppletie bij zinkdeficiënte personen. Orale suppletie met 110 mg zinksulfaat 3 x daags gedurende 8 weken verminderde de intestinale permeabiliteit bij 12 ZvC-patiënten in niet-actieve fase (Sturniolo, 2001), de klinische betekenis hiervan is onduidelijk. Dosering bij deficiëntie is standaard 200 mg (= 20 ml) driemaal per dag na de maaltijd. Er is geen effect van deficiëntie op het klinisch beloop van IBD aangetoond. Verlaagde **koper**waarden werden niet aangetoond bij CU en ZvC-patiënten (Sturniolo, 1998; Geerling, 1998), daarentegen weer wel verlaagde **selenium**spiegels (24 actieve CU-patiënten vs gezonden en patiënten in remissie (Sturniolo, 1998), 32 langdurig bestaande ZvC-patiënten (Geerling, 1998), 46 recent gediagnosticeerde CU (Geerling, 2000), 40 CU-patiënten en 68 IC-patiënten (Rannem, 1992). Deze lage seleniumwaarden werden toegeschreven aan absorptieafname. Er is geen effect van deficiëntie op het klinisch beloop van IBD aangetoond (Rannem, 1992).

Samenvattend zijn (punt)deficiënties wisselend gedocumenteerd bij IBD-patiënten. In de meeste studies wordt gekeken naar slechts een enkele vitamine concentratie. De pathofysiologische en klinische implicaties van een suboptimale vitaminestatus bij patiënten met actieve en rustige IBD is onbekend.

6.2.4. Hyperhomocysteïnemie

Patiënten met IBD hebben een verhoogd risico op trombose en vitamine deficiënties. In een groep van 231 IBD-patiënten is aangetoond dat hyperhomocysteine een frequent

voorkomend verschijnsel is dat correleert met serum spiegels van foliumzuur, vitamine B12 en vitamine B6 (Oldenburg, 2000). Saibeni heeft in haar studie bij 32 ZvC-patiënten en 29 CU-patiënten gevonden dat vitamine B6 spiegels significant lager zijn dan bij gezonden en significant lager tijdens actieve ziekte vergeleken met remissie fase. Ook kwam hyperhomocysteïnemie frequenter voor bij patiënten met lage vitamine B6 spiegels. Romagnulo (2001) bevestigt het frequenter voorkomen van hyperhomocysteïnemie bij IBD en rapporteert tevens een relatie met verlaagde (niet deficiënte) serum vitamine B12 waarden. Verlaagde foliumzuurwaarden zijn tevens een risicofactor voor hyperhomocysteïnemie. Zo werd gevonden dat 25% van de ZvC-patiënten een verlaagde foliumzuur absorptie hadden vergeleken met gezonden en dat 6 van hen na suppletie met 40 ug/kg foliumzuur nog verlaagde serumwaarden hielden (Steger, 1994). Met name langdurig gebruik van sulfasalazine kan foliumzuurdeficiëntie tot gevolg hebben. De relatie van hyperhomocysteïne en tromboseneiging of hart- en vaatziekten bij IBD-patiënten is minder eenduidig aangetoond (Oldenburg, 2000, 2005). Daarnaast is niet aangetoond dat aanvullen van de tekorten (repletie van foliumzuur, vitaminen B6 en B12) leidt tot betere homocysteïnewaarden bij de ZvC cq verlaagde kans op trombose dan wel hart- en vaatziekten.

Conclusies

Niveau 2	Patiënten met ZvC of CU hebben frequent een slechte voedingstoestand. *B Royall, 1995; Geerling, 1998, 1999, 2000*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat patiënten met IBD een verhoogd risico hebben op vitaminen- en mineralen deficiëntie (zowel gecombineerd als puntdeficiënties). Met name puntdeficiënties (foliumzuur, vitamine B12 en ijzer) zijn bij de ZvC frequent gerapporteerd. Deficiënties (met uitzondering van ijzer) zijn bij CU-patiënten minder te verwachten. *A2 Geerling, 1998, 1999, 2000*

Niveau 3	Specifieke omstandigheden in het bijzonder bij de ZvC, door intestinale resecties, chronisch actieve ziekte, short bowel syndroom/intestinaal falen, pancreasinsufficiëntie en ileostoma verhogen het risico op klinisch relevante deficiënties. *C Royall, 1995*

Overige overwegingen

Patiënten met inactieve ziekte wordt geadviseerd een zo normaal mogelijk dieet te gebruiken dat qua samenstelling niet verschilt van de gebruikelijke adviezen bij ziekte en gezondheid. Er moet wel gecorrigeerd worden voor verhoogde intestinale verliezen, indien aanwezig. Alleen met uitgebreide intestinale stricturen dienen de grove vezels beperkt te worden, een advies dat niet op studies gebaseerd is.

Op internet en in lekenpers worden veel niet gesubstantieerde mededelingen gedaan over voeding en voedingstherapieën voor de behandeling van IBD die niet evidence based zijn. Patiënten met IBD maken veel gebruik van deze bronnen. Zo is er bijvoorbeeld geen

evidence voor het gebruik van Aloë vera produkten of het laag-koolhydraten dieet. Terughoudendheid is dan ook geboden vanwege incomplete samenstelling van het dieet en omdat de eventuele nadelige effecten, bij een a priori al kwetsbaar nutritioneel evenwicht, op de lange termijn niet bekend zijn.

Aanbevelingen

Ondanks de deels incomplete evidence is monitoring van vitaminen, mineralen en spoorelementen aanbevelingswaardig en maakt het gericht onderdeel uit van de evaluatie bij patiënten met het volgende risicoprofiel:

- langdurig actieve IBD ziekte (chronisch actieve ontsteking)
- proximale dunne darm ziekte
- verlaagde voedingsintake ten gevolge van anorexie/ pijn
- verlaagde absorptie als bij short bowel syndroom of versnelde transit
- verhoogde verlies van voedingsstoffen door braken, diarree of high output stoma
- lage BMI op moment van diagnose
- pre-operatieve patiënten

Hierbij worden tijdig vitaminen- en mineralensuppletie gestart teneinde deficiënties te voorkomen cq te behandelen. Aanvulling met vitaminen en mineralen lijkt de ziekte niet ongunstig te beïnvloeden. Het is geïndiceerd en bij IBD-patienten gedocumenteerd in geval van anemie op basis van ijzer, vitamine B12 tekort of in het kader van osteopenie cq osteomalacie.

De behandeling van patiënten met intestinaal falen dan wel short bowel syndroom is zo complex dat de behandeling bij voorkeur in een daartoe toegesneden (gespecialiseerd) multidisciplinair team geschiedt.

6.3. Therapeutische werking van omega-3 vetzuren bij de behandeling van CU en de ZvC

Omega-3 vetzuren (n-3) zijn de semi-essentiële onverzadigde vetzuren eicosapenthaeenzuur (EPA, 20: 5n-3) en docosahexaeenzuur (DHA, 22: 6n-3) die uit alfa-linoleenzuur (ALA) gevormd worden. Het n-6 vetzuur arachidonzuur (AA, 20: 4n-6) is een metaboliet van linolzuur (LA, 18: 2n-6). Eicosanoïden (op te delen in prostanoïden, leucotriënen en hydroxy-vetzuren) zijn derivaten van de essentiële vetzuren di-homo-gamma linoleenzuur, arachidonzuur en alpha-linoleenzuur en worden door monocyten en macrofagen geproduceerd. Eicosanoïden spelen een belangrijke rol bij de fysiologie en pathofysiologie van o.a. inflammatoire en immuunreacties. Indien in het fosfolipiden-membraan meer n-3 vetzuren dan n-6 vetzuren zitten worden voornamelijk eicosanoïden afgegeven (waaronder prostaglandine-3: PGE3) met een minder pro-inflammatoir karakter dan de prostaglandines PGE1 en PGE2, tromboxanen en leucotriënen (LTB4) die bij relatieve n-6 vetzurenovermaat afgegeven worden. PGE3 ontstaat uit EPA en heeft in grote hoeveelheden niet het pathofysiologische, immuunsysteemonderdrukkende effect van PGE2. Inname van EPA en DHA leidt tot verminderde AA beschikbaarheid en remming van PGE2 productie.

Verhoogde AA-waarden in de colonmucosa zijn gerapporteerd bij CU-patiënten. Remming van het AA-metabolisme zou gunstig zijn voor deze patiënten. Patiënten met actieve CU hebben tevens verhoogde waarden van leucotriënen B4 (LTB4) in de rectale mucosa. Visolie (n-3 vetzuren) remt leucotriëen-synthese en kan mogelijk een gunstig effect hebben. In het dieet is niet alleen de hoeveelheid n-3 vetzuren van belang maar ook de ratio n-3 vetzuren/ n-6 vetzuren.

6.3.1. Colitis ulcerosa

Er is een 9-tal studies gepubliceerd met n-3 vetzuren bij CU-patiënten, waarvan 7 RCT's. Zowel de dosis n-3 vetzuren, als de duur van de interventie, de groepsgrootte en de mate van ziekteactiviteit verschillen. Een dieet verrijkt met n-3 vetzuren draagt bij aan een verlaging van het gehalte LTB4 in rectale mucosa, dat zo –theoretisch- minder geneigd zou zijn tot een inflammatoire reactie (McCall, 1989; Hawthorne, 1992; Stenson, 1992). Dit wordt niet door alle auteurs gevonden (Aslan, 1992). Het effect van n-3 vetzuren op klinische ziekteactiviteit danwel kans op exacerbatie is gunstig (McCall, 1989; Salomon, 1990; Stenson, 1992; Aslan, 1992), hoewel mogelijk alleen op korte termijn (Loeschke, 1996). Anderen vonden geen verbetering van ziekteactiviteit of kans op opvlamming door het gebruik van n-3 vetzuren (Hawthorne, 1992; Midddleton, 2002). Het corticosteroidsparende effect van n-3 vetzuren is eveneens twijfelachtig (zie Aslan, 1992 versus Hawthorne, 2002 en Stenson, 1992). Sulfasalazine is in vergelijkende studie krachtiger dan suppletie van n-3 vetzuren (Dichi, 2000).

6.3.2. Ziekte van Crohn

Bij ZvC-patiënten zijn 3 studies betreffende interventie met n-3 vetzuursuppletie gevonden. In een placebogecontroleerde studie werd geen effect aangetoond van n-3 vetzuur suppletie als onderhoudsbehandeling (Lorenz-Meyer, 1996), ouder werk bevestigend (Lorenz, 1989). Daarentegen werd in Italie op placebogecontroleerde wijze, na 1 jaar gebruik van visolie-capsules een hoger percentage patiënten in remissie vastgesteld (Beluzzi, 1996). Ook Feagan et al. hebben onlangs een tweetal RCT's in grote groepen uitgevoerd waarin geen effect kon worden aangetoond van monotherapie met n-3 vetzuren (suppletie) op de remissiepercentages bij patiënten met de ZvC (Feagan, 2008).

Conclusies

Niveau 2	Suppletie van n-3 vetzuren bij CU-patiënten heeft geen consistent klinisch effect in de behandeling van CU. *B McCall, 1989; Hawthorne, 1992; Stenson, 1992; Aslan, 1992; Loeschke, 1996; Middleton, 2002*

Niveau 3	Er zijn geringe aanwijzingen dat suppletie van n-3 vetzuren bij CU-patiënten geassocieerd is met minder corticosteroïdengebruik. *B Hawthorne, 1992; Stenson, 1992; Aslan, 1992*

Niveau 1	Suppletie van n-3 vetzuren (als monotherapie) bij ZvC-patiënten heeft geen consistent gunstig effect op het in remissie houden van de ZvC. *A2 Feagan, 2008* *C Lorenz-Meyer, 1996; Lorenz, 1989; Beluzzi, 1996*

Overige overwegingen

De meeste tot nu toe gebruikte visolie-capsules hebben vervelende bijwerkingen zoals flatulentie, diarree, ructus, vieze smaak en dergelijke. Gecoate capsules kunnen dit soort problemen verminderen. Dosis, duur en eventuele subgroepen van patiënten zijn onvoldoende bestudeerd. De meest bestudeerde doses liggen tussen de 2 tot 5 gram n-3 vetzuren per dag. De grote hoeveelheid n-3 capsules die men dan moet innemen komt de therapietrouw niet ten goede.

Aanbeveling

Ondanks aanwijzingen dat N-3 vetzuur suppletie mogelijkerwijze een positieve bijdrage zou kunnen leveren aan de inductie- en onderhoudstherapie van CU-patiënten is dit onvoldoende voor een algemene gebruiksaanbeveling.

6.4. Therapeutische werking van probiotica bij de behandeling van de ZvC en CU

Probiotica zijn levende micro-organismen die *per definitie* een positief fysiologisch of therapeutisch effect kunnen hebben voor de gastheer door het veranderen van de intestinale microbiologische balans. De samenstelling van deze flora wordt belangrijk geacht ter preventie van ziekten, zoals gastrointestinale infecties.

Probiotica zouden effect (kunnen) hebben door directe of indirecte modulatie van de intestinale flora of de reactie van het mucosale immunosysteem daar op. Effectiviteit wordt geclaimd bij herstel na infectie met pathogene micro-organismen door competitie in kolonisatie en voeding dat bescschikbaar is voor microben. De ‘gunstige’ micro-organismen worden dan geacht zich tijdelijk aan de mucosale epitheelcellen te hechten en zo –enige tijd- in de darm te overleven.

Volgens de gangbare hypothese hebben patiënten met IBD een (ver)ander(d)e darmflora, een verhoogde darmwandpermeabiliteit en een verhoogde immunorespons gericht op de endogene microflora.. Patiënten met de ZvC, CU en pouchitis hebben een verlaagde fecale concentratie van Bifidobacteriën en Lactobacillen. VSL#3® is een product dat zowel melkzuur bacteriën (in vorm van Lactobacilli (L.acidophilus, L.casei, L.plantarum en L.delbrueckii)) als bifidobacteriën (B.longum, B.infants, en B.breve) en streptococcen (S.salivarius) bevat en is frequent toegepast bij IBD.

6.4.1. Pouchitis

Pouchitis is geassocieerd met bacteriële overgroei en dysbiose waarvoor antibiotica als primaire behandeling worden gestart. Het toedienen van Lactobacilli preparaten en bacteriële mengpreparaten als VSL#3® (Sigma-tau BV) doen het aantal recidieven van pouchitis statistisch significant dalen ten opzichte van placebo. Campieri et al (1999) laten zien dat 7 patiënten die met antibiotische behandeling na pouchitis in remissie komen en vervolgens behandeld zijn met VSL#3® voor tenminste 9 maanden in remissie zijn gebleven.

Alle placebo- patiënten kregen in deze periode wel opnieuw pouchitis. Gionchetti et al hebben bij 20 patiënten met remissie van pouchitis aangetoond dat VSL#3® een statistisch significante relapsdaling laat zien gedurende 9 maanden ten opzichte van de placebogroep (n=2 x 20) (Gionchetti, 2000). In een andere studie hebben zij laten zien dat VSL#3®, startend direct op het aanleggen van de pouch, ook effectief is in preventie van pouchitis, waarbij de kwaliteit van leven voor patiënten verbeterde (Gionchetti, 2003). Zie verder ook hoofdstuk 3.7.3.

6.4.2. Colitis Ulcerosa

In enkele studies is gekeken naar de rol van probiotica bij patiënten met CU. In twintig 5-ASA resistente CU-patiënten werd gedurende 12 maanden VSL#3® gegeven; dit werd goed getolereerd zonder bijwerkingen. Het probiotica mengselpreparaat bleek in staat tot kolonisatie van de darmen en zou mogelijk bruikbaar zijn bij onderhoudsbehandeling, zo concludeerden de auteurs (Venturi, 1999). Guslandi et al. bestudeerden het additionele gebruik van S. boulardii bij 25 patiënten met milde tot ernstige opvlamming van CU. Zeventien van de 24 patiënten die de studie voltooiden raakten in remissie. Geconcludeerd werd dat S. boulardii mogelijk effectief is bij de behandeling van CU (Guslandi, 2003).

6.4.3. Ziekte van Crohn

Weinig studies zijn beschikbaar over het effect van probiotica bij patiënten met de ZvC. Het effect van VSL#3® werd in een gerandomiseerde trial in vergelijk met mesalazine bestudeerd bij 40 patiënten met de ZvC vanaf 1 week na een resectie van het aangedane darmgedeelte. De resultaten laten zien dat de combinatie van antibiotica met VSL#3® ernstige endoscopisch aangetoonde mucosale reactivatie voorkomt (Campieri, 1999). Dit effect kon echter bij ZvC-patiënten met Lactobacillus GG (n=23) ten opzichte van een placebo (n=22) niet worden aangetoond (Prantera, 2002).
In een recente meta-analyse naar het effect van probiotica voor behoud van remissie bij ZvC werden zeven kleine studies gevonden met overigens sterk verschillende populaties (kinderen, volwassenen, medicamenteus- en chirurgisch geïnduceerde remissie), waarin geen rol van betekenis kon worden gevonden in het gepubliceerde materiaal. Enig voorbehoud betreft de geringe statistische basis voor deze conclusie als gevolg van de geringe aantallen geïncludeerden bij de verschillende studies (Rolfe, 2006).

Conclusies

Niveau 1	Ter voorkoming van recidieven van pouchitis en ter voorkoming van pouchitis direct na aanleggen van een ileo-anale pouch zijn probiotica in de vorm van VSL#3® werkzaam. *A2 Campieri, 1999; Gionchetti, 2000; Mimura 2004; Lammers, 2005*

Niveau 3	Mogelijk draagt het gebruik van S. Boulardii bij aan de behandeling van milde tot ernstige opvlammingen van CU. *C Venturi, 1999; Kruis, 2004; Binder, 2000; Rembacken, 1999; Hallert, 2003; Kato, 2004; Gionchetti, 2000; Cui, 2004; Ishikawa, 2003; Folwaczny, 2000; Tromm, 2000*

Niveau 2	Er is wisselende bewijskracht voor de behandeling en preventie van intestinale inflammatie bij de ZvC met probiotica. Een rol van betekenis bij behoud van remissie is niet aangetoond. *B Guslandi, 2003; Prantera, 2002; Gionchetti, 2000; Schultz, 2004; Campieri, 1999; Rolfe, 2006*

Overige overwegingen

De samenstelling van de bacteriële microflora van de mens in gezondheid en ziekte is vooralsnog zeer matig in kaart gebracht. Modificatie van een onbekende microflora door probiotica is dus een axiomatische methode van behandelen. In de diverse studies wordt gebruikt gemaakt van verschillende bacteriestammen en combinaties van bacteriën bij de behandeling of preventie van pouchitis, CU of de ZvC. Het werkingsmechanisme van de probiotica is nog niet volledig opgehelderd en behoeft verdere studie. Ook de invloed van de verschillende toegepaste probiotische preparaten kan nog niet goed worden ingeschat. Onduidelijk is nog welke specifieke pathogenen een rol spelen bij IBD en op welke wijze, met welke bacteriën, in welke aantallen en verhoudingen er een positief effect kan worden bereikt. Onbekend is hoe de normale darmflora gemodificeerd kan worden en welk probioticum doelmatig en effectief is.

Bij het voorschrijven moet men ermee rekening houden dat de probiotica vooralsnog (augustus 2008) als voedseladditieven aangemerkt worden en niet als medicamenten zijn geregistreerd waardoor ze niet vergoed worden door de ziektekostenverzekeraars. Dit geeft in de praktijk praktische bezwaren aangezien de kosten voor het voorgeschreven preparaat door de patiënten zelf gedragen zullen moeten worden. Dit axioma van voedseladditief zou gezien recente bevindingen in vivo en in vitro opnieuw tegen het licht gehouden moeten worden.

Het is belangrijk in de literatuur onderscheid te maken tussen verwante begrippen probiotica, prebiotica en antibiotica, waarbij recent ook turbobiotica zijn ontwikkeld. Prebiotica zijn stoffen die in staat worden geacht de microbiële flora van de darm te beïnvloeden (in gunstige wijze). Meestal betreft het voedingvezels, die op een natuurlijke wijze de niet pathogene bacteriewerking in de darmen stimuleren doordat ze door de bacterie gefermenteerd worden, waardoor een concurrend voordeel voor bepaalde gunstige bacteriesoorten ontstaat. Antibiotica zijn geneesmiddelen gericht tegen microbiële organismen. Antibiotica(-achtige stoffen) kunnen gevormd worden door darmbacteriën en deze zijn dan gericht op het verstoren van de levensfuncties van concurrende (naburige) micro-organismen. Recent zijn ‘turbo-biotica’ ontwikkeld: genetisch gemodificeerde bacteriën die in staat zijn gemaakt menselijke ‘geneesmiddelen’ te produceren in de darm. Zo kan één van deze gemodificeerde bacteriën een ontstekingsremmende cytokine als Il-10 maken. Therapeutische inzetbaarheid is vooralsnog niet onderzocht.

Aanbeveling

Net zoals VSL#3® effectief is bij het voorkomen van pouchitis op korte termijn, kan in potentie ook van andere produkten die op intelligente manier de bacteriële flora beïnvloeden worden verwacht IBD te beïnvloeden: onderzoek hierna wordt aanbevolen.

6.5. Verwijsindicaties voor diëtetiek en mogelijkheden voor poliklinische begeleiding

Ondervoeding, ongewenst gewichtsverlies, verhoogde voedingsbehoefte, verhoogd verlies van voedingsstoffen door braken, diarree en deficiënties van vitaminen of mineralen komen frequent voor bij patiënten met IBD en vereisen voedingstherapie (zie paragraaf 6.2). Bij specifieke deficiënties of voedingsintake problematiek danwel uitgebreide absorptie-problemen heeft gespecialiseerde kennis meerwaarde voor het samenstellen van een volwaardig dieet.

Voor een aantal aandoeningen is diëtistische interventie gunstig gebleken voor het klinisch beloop van patiënten met chronische ziekten (Gaetke, 2006; Lemon, 2004; Holmes, 2005). Er is tevens één studie uitgevoerd in twee academische centra in 400 patiënten waarbij lichamelijk en geestelijk welbevinden en het zich houden aan dieetadviezen gunstiger scoorden na voedingsadvies verkregen door een diëtist (Schiller, 1998). Ook bij patiënten met oncologische aandoeningen (in tractus digestivus en hoofdhalsgebied) is individuele voedingsinterventie door een diëtist gunstig gebleken voor gewichtstoename, voedings-toestand en QOL in vergelijking met patiënten die deze behandeling niet kregen (Isenring, 2004). Zo bestaan voor de oncologische patiënten duidelijke richtlijnen en criteria beschreven voor de verwijzing van de patiënt naar een diëtist (voor diagnostiek, ondervoedingpreventief of therapeutische advisering), criteria die bij IBD-patienten niet voor handen zijn (Champetier, 2000). Er is geen literatuur die verwijsindicaties of criteria beschrijft voor de verwijzing van IBD-patiënten naar gespecialiseerde diëtistische zorg. Wel concludeert Stockdale dat MDL-artsen een belangrijke rol hebben in de voedingszorg van IBD-patiënten, maar de geboden faciliteiten zijn suboptimaal en richtlijnen zijn nodig ter verbetering (Stockdale, 1998). Wolfe pleit voor betrokkenheid van een diëtist die ervaring heeft met complexe voedingsmanipulatie om betere adherentie –iets dat normalerwijze bij ongestruktureerde voedingsadviezen matig is– aan voedingszorg te bereiken (Wolfe, 1995). Imes concludeert ook dat dieetadvisering een belangrijk middel is om voedingsintake van poliklinische ZvC-patiënten te verbeteren naar aanleiding van een gecontroleerde interventiestudie bij 137 patiënten met de ZvC. Ook voor complexe voedingsbehandeling van patiënten met darmfalen en short bowel syndroom is een multidisciplinaire aanpak vereist (Sudan, 2005).

Conclusie

Niveau 3	Gespecialiseerde voedingszorg voor zowel klinische als poliklinische complexe patiënten lijkt zinvol. In geval van IBD is dit slechts beperkt onderzocht. *C Schiller, 1998; Isenring, 2004; Wolfe, 1995; Sudan, 2005; Imes, 1987*

Overige overwegingen

Specifieke deficiënties en short bowel syndroom/intestinaal falen zijn complexe problemen en vereisen specifieke voedingskundige, op het individu afgestemde zorg. Daarnaast is langdurige begeleiding en follow-up door een (medisch) specialist in voedingsproblematiek nodig. Banden met (andere) voedingscentra voor wat betreft dunne darmtransplantaties, TPV-thuis.of andere multidisciplinaire en ziekenhuisontstijgende zorg zijn vaak onontbeerlijk en maken het aannemelijk dat deze specifieke voedingszorg in gespecialiseerde centra moet plaats vinden.

Aanbeveling

Voedingsinterventie is een belangrijke aanvullende therapie bij IBD-patiënten. De correctie en het handhaven van de voedingstoestand moet een integraal onderdeel zijn van de multidisciplinaire behandeling van IBD.
Alhoewel er vooralsnog geen hard wetenschappelijk bewijs voor handen is, lijkt, voor zowel klinische als poliklinische zorg, het toch aannemelijk dat in de specifieke voedings-begeleiding van IBD-patiënten alleen voorzien kan worden door specialistische voedingsdeskundigen. De laatsten zijn bij voorkeur MDLziekten-gespecialiseerde diëtisten of gelijkwaardig geschoolde en klinisch ervaren medewerkers in voedingsproblematiek. Daarnaast kan een diëtist bij specifieke IBD-gerelateerde voedingsproblematiek aanvullende diagnostiek verrichten bij voorbeeld door middel van nutritional assessment metingen naar energieverbruik, knijpkracht, lichaamssamenstelling en kwantificering van malabsorptie, hetgeen als secundaire ziekte-uitkomstpunten cq behandeldoel gebruikt kan worden.

7. ALTERNATIEVE GENEESWIJZEN VOOR INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN

Het gebruik van complementaire en alternatieve geneeswijzen (CAG) is niet ongebruikelijk bij de IBD-populatie; patiënten en artsen worden vaak geconfronteerd met vragen hierover. Volgens de gebruikelijke definities worden complementaire behandelwijzen ingezet naast conventionele geneeskunde, terwijl alternatieve geneeswijzen in plaats van gebruikelijke universitaire geneeskunde worden toegepast. In een Canadees onderzoek gaf 52,5% van alle enquêtedeelnemers aan gebruik te maken van CAG, waarbij het vooral werd toegepast door hoger opgeleiden, patiënten met veel co-morbiditeit, slechtere kwaliteit van leven en hoger inkomen (Ganguli, 2004). In een ander, eveneens Canadees, onderzoek consulteerde 60% van de ondervraagde deelnemers beoefenaars van CAG (Burgmann, 2004).
Als belangrijkste reden bij IBD-patienten om CAG aan te wenden werd ineffectiviteit van conventionele therapie opgegeven. Controle over eigen gezondheid, vertrouwen in CAG, ernstige bijwerkingen van conventionele geneesmiddelen, ontevredenheid over conventionele geneeskunde in het algemeen en ontevredenheid over de benadering door artsen werden daarnaast genoemd (Ganguli, 2004).
Eenduidige wetenschappelijke bewijsvoering voor effectiviteit en kennis over toxiciteit van CAG ontbreken. Verder zijn er nauwelijks wetenschappelijk volwaardige, gecontroleerde studies ten opzichte van standaardbehandeling uitgevoerd.
Zo werd in een clinician-blinded controlled trial bij 50 mild tot matig actieve CU-patiënten Boswellia serrata gomhars (een 5-lipoxygenase inhibitor) 3 dd 350 mg gedurende 6 weken vergeleken met sulfasalazine 3 dd 1g voor inductie van remissie. Er werd geen verschil gevonden tussen beide therapieën (82 versus 75% remissie volgens een gecombineerd klinisch, endoscopisch en histologische schaal) en aldus werd door de onderzoekers geconcludeerd dat Boswellia serrata gomhars niet inferieur is aan conventionele therapie (Gupta, 1997). Voor een non-inferiority design was deze studie echter statistisch onvoldoende groot (underpowered). In een RCT met 44 CU-patiënten werd aloë vera gel gedurende 4 weken met placebo vergeleken voor inductie van remissie. In de aloë vera gel groep werd verlaging in een klinische activiteitsschaal (CAI) bij 30% vastgesteld versus 7% in de placebogroep. Dit was door de grote spreiding niet significant (p=0,09, OR = 5,6, bij CI95% = 0,6-49) (Langmead, 2004). In een RCT met 51 patiënten met een mild-actieve ZvC werd traditionele acupunctuur inclusief moxabranden (=een in acupunctuur gebruikelijke techniek van verbranden van bijvoetkruid, n=27) gedurende 12 weken vergeleken met een controlegroep met schijnacupunctuur (is lukraak oppervlakkig prikken, n=24). De acupunctuurgroep had een significant grotere daling in de CDAI score van 250 naar 163 ten opzichte van de controlegroep (CDAI van 220 naar 181). Complete remissie werd niet bereikt (Joos, 2004). Wel meldde de actief behandelde groep een statistisch significant beter algemeen welzijn (onderdeel van CDAI), p=0,045. In 2006 werd door dezelfde groep bij 15 patiënten met mild tot matig actieve CU opnieuw actieve acupunctuur inclusief moxabranden vergeleken met 14 patiënten die schijnacupunctuur ondergingen. Hierbij toonde de geacupunctuurde groep een iets uitgesprokener verbetering in een klinische activiteitsschaal (CAI), p=0,048 (Joos, 2006). Klinische betekenis van dit verschil is evenwel onduidelijk.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn statistisch niet overtuigende aanwijzingen dat het gebruik van Boswellia serrata gomhars even effectief is als salazopyrine bij de inductie van remissie van mild actieve CU. *C Gupta, 1997*

Niveau 3	Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat het gebruik van Aloe vera gel effectief is bij de inductie van remissie van mild tot matig actieve CU. *B Langmead, 2004*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van acupunctuur enig effect heeft bij een milde tot matig actieve ZvC en CU. Klinische relevantie is miniem en onduidelijk in te schatten. *B Joos, 2004, 2006*

Aanbeveling

Naar de mening van de werkgroep heeft complementaire en alternatieve geneeswijzen geen rol bij de behandeling van patiënten met IBD.

8. EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIES EN COMPLICATIES

8.1. Inleiding

CU en de ZvC zijn geassocieerd met extraintestinale aandoeningen (Greenstein, 1976; Rankin, 1979; Veloso, 1996; Bernstein, 2001b; Su, 2002; Lakatos, 2003; Ricart, 2004; Danese, 2005; Juillerat, 2005; Rothfuss, 2006; Repiso, 2006; Barreiro, 2007). Sommige extraintestinale aandoeningen zijn tijdelijk en andere voortdurend aanwezig waarbij sommige patiënten verschillende extra intestinale verschijnselen tegelijk hebben. De extra-intestinale verschijnselen zijn in te delen in drie groepen (tabel 1).

1. Reactieve condities: een ontstoken darm wordt tegelijkertijd gevonden met (inflammatoire) reacties elders in het lichaam. Acute huidreacties, perifere arthropathie en oogontsteking zijn daar de typische voorbeelden van.
2. Geassocieerde condities: condities die meer voorkomen bij IBD maar niet direct gerelateerd zijn aan een ontstoken darm. Sommige van deze ziektes zoals ankyloserende spondylitis (m Bechterew) en chronische leverziekte kunnen aan IBD voorafgaan.
3. Condities die ontstaan als gevolg van een langer bestaande darmziekte. Dit betreft bijvoorbeeld metabole consequenties, malabsorptie, galstenen, nierstenen en amyloidose.

Afgezien van extraintestinale verschijnselen kunnen patiënten met IBD ook darmklachten hebben die geen uiting zijn van ziekteactiviteit en daarom het beoordelen bemoeilijken. Een bekend probleem is bijvoorbeeld een galzoutendiarree die kan ontstaan na een ileocoecaal resectie. Deze reageert vaak goed op galbinders zoals colestyramine in een lage dosering (2 g) in te nemen een half uur voor de hoofdmaaltijden (Hofmann en Poley 1969). Het beoordelen van ziekteactiveit is ook moeilijk wanneer er pijnklachten of diarree bestaan in het kader van een prikkelbaar darm syndroom (IBS). Er is klinisch een overlap tussen IBS en IBD, veel patiënten krijgen de diagnose IBS voordat de diagnose IBD gesteld wordt en 42-57% van patiënten met IBD in remissie hebben IBS-klachten (Simren, 2002; Minderhoud, 2004; Burgmann, 2006). Alvorens anti-inflammatoire therapie te intensiveren is het daarom aan te bevelen eerst mucosale ontsteking vast te stellen teneinde adequate behandeling in te zetten.

Tabel 1 Indeling van extra-intestinale verschijnselen in drie groepen

1.Reactieve aandoeningen	2. a. Geassocieerde aandoeningen	2.b. Minder vaak voorkomende associaties	3. Metabole en endocriene gevolgen van langdurige darmziekte
Mondholte (granulomen, aften)	Ziekte van Bechterew Spondylarthropathie	Longafwijkingen (fibrose, bronchiëctasieën, alveolitis)	Amyloïdose
Huid (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum)	Sacro-ileitis	Pericarditis	Uraat- en oxalaat nierstenen
Gewrichten (reactieve artritis)	Andere spier-gewrichts aandoeningen (spierpijn, hypertrofische osteoarthropathie)	Hemolytische anemie, trombocytopenie	Galstenen
Ogen (conjunctivitis, episcleritis, iritis/uveitis)	Leverziekten (steatosis, pericholangitis (bij PSC), actieve hepatitis, granulomen, abcessen)	Pancreatitis (niet medicamenteus)	Groei achterstand, verlate menarche, secondaire amenorroe
	Primaire scleroserende cholangitis (PSC)	Trombose	Osteoporose
		Vasculitis	Anemie

8.2. Reactieve aandoeningen

8.2.1. Mond en lippen

Pijnlijke aften in de mond komen bij 20 % van de bevolking voor en zijn meestal idiopatisch (Rennie, 1985). Bij patiënten met recidiverende pijnlijke aften moet echter wel aan IBD gedacht worden omdat dit bij 10 % van de patiënten voorkomt (Veloso, 1996). Screening op ijzer of foliumzuur-tekort, anemie of ontsteking (CRP) is bij deze groep aangewezen. Behandeling bestaat uit locale anesthetica en behandeling van de onderliggende ziekte (Field, 2003).

Thalidomide is beschreven voor behandeling van ernstige en therapierefractaire orale ulceraties (zie hoofdstuk Therapie proximale ZvC). Vanwege het bijwerkingenprofiel (mn ontwikkeling polyneuropathie) wordt dit middel bij voorkeur alleen in specialistische centra toegepast.

Het syndroom van Melkersson-Rosenthal (zwelling tong, facialis parese en orofaciaal oedeem) en Mieschener's cheilitis granulomatosa (zwelling lippen) zijn vormen van niet-infectieuze orofaciale granulomatose (OFG). De prevalentie van symptoomloze IBD bij patiënten met OFG wordt tussen de 10 en 48 % gerapporteerd (Talbot, 1984; Lloyd, 1994; Harms, 2000). Een cheilitis verloopt vaak onafhankelijk van de darmontsteking maar

adequate behandeling van de onderliggende darmziekte is vaak voldoende zodat locale behandeling met corticosteroïden (evt via injectie) of chirurgie bij OFG veelal niet is aangewezen (Dupuy, 1999).
Verder wordt in patiëntenseries op de eventuele effectiviteit van onder andere clofazimine, hydroxychloroquine en sulfasalazine gewezen (de Waal, 2002), en is infliximab hier ook effectief (Ratzinger, 2007).

Conclusies

Niveau 3	Pijnlijke aften in de mond zijn meestal idiopatisch maar komen bij 10 % van de IBD-patiënten voor. De behandeling bestaat uit locaal anesthetica en adequate behandeling van de darmziekte. *C Rennie, 1985; Veloso, 1996*

Niveau 3	Granulomateuze zwelling van lippen, tong of wangen kan aan IBD voorafgaan, de behandeling bestaat uit adequate behandeling van de darmziekte. *C Talbot, 1984; Lloyd, 1994; Harms, 2000, Dupuy, 1999*

Niveau 3	Granulomateuze zwelling van lippen, tong of wangen in het kader van IBD kan verbeteren doorj (co-)therapie met onder andere clofazimine, hydroxychloroquine, sulfasalazine en infliximab. *C van der Waal, 2002; Ratzinger, 2007*

8.2.2. Huidaandoeningen

Erythema nodosum is de meest voorkomende huidafwijking bij IBD (3-20%) en komt vaker voor bij de ZvC (colon lokalisatie) dan bij CU (Orchard, 2002). Ongeveer 5-10 % van patiënten met IBD heeft een periode met erythema nodosum tijdens een exacerbatie (Su, 2002; Orchard, 2002). De diagnose wordt gesteld wanneer karakteristieke verheven, pijnlijke, rood/paarse subcutane verdikkingen met 1-5 cm doorsnede aanwezig zijn. Erythema nodosum is vaak aanwezig op de extensor zijde van de extremiteiten zoals de scheenbenen. De diagnose kan op klinische gronden worden gesteld, een biopsie is zelden nodig. Indien er een biopt wordt verricht vertoond deze vaak een niet specifieke panniculitis (Requena, 2002). Differentiaal diagnostisch kan gedacht worden aan een metastatische ZvC. Dit is een vorm van ZvC waarbij er zich zwerende nodules voordoen waarbij er bij histologie ook niet-verkazende granulomen gevonden kunnen worden (Sutphen, 1984).

Behandeling

De behandeling van erythema nodosum is primair gericht op behandeling van de darmziekte (Requena, 2002). Corticosteroïden zijn effectief als behandeling van erythema nodosum (Winter, 1998). In therapie-resistente gevallen of bij frequente opvlammingen kan hier immunomodulatie met azathioprine of infliximab aan worden toegevoegd (Tremaine, 1998).

Pyoderma gangrenosum is zeldzaam (0,5-20 %) en komt vaker voor bij CU (mn pancolitis) dan bij de ZvC (Tjandra, 1994; Tromm, 2001; Menachem, 2004; Tavarela, 2004). De

correlatie tussen pyoderma en ziekteactiviteit in de darm wisselt (Tavarela, 2004). Pyoderma gangrenosum laesies ontstaan vaak op plaatsen van (eerder) trauma (pathergie). De laesies kunnen overal op het lichaam inclusief de genitalia voorkomen maar bevinden zich het frequentst op de scheenbenen en naast stoma's (Tjandra, 1994). Het begint vaak als een enkele danwel multipele erythemateuze papel of pustel. Vervolgens ontstaat necrose van de dermis en diepe excaverende ulceraties met purulent steriele pus tenzij secundaire impetigisatie optreedt.

Behandeling

De behandeling van pyoderma is afhankelijk van de ernst en begint met locale wondverzorging, het vermijden van trauma en de applicatie van locale corticosteroïden of topicaal tacrolimus (Reich, 1998; Richter-Hintz, 2000; Lyon, 2001; Van Bodegraven, 2003; Ghislain, 2004; Khurrum, 2004; Kontos, 2006). Corticosteroïden zijn effectief bij het behandelen van pyoderma gangrenosum, therapie-resistente gevallen behoeven vaak hoge intraveneuze doseringen (Reichrath, 2005). Intraveneus ciclosporine en tacrolimus zijn ook effectief maar het gebruik wordt beperkt door het bijwerkingprofiel (Reichrath, 2005). In een kleine (13 patiënten) case serie (Regueiro, 2003) en 1 kleine (30 patiënten) placebo gecontroleerde trial werd de effectiviteit van infliximab beschreven (Brooklyn, 2006). Gezien de effectiviteit en het gunstige bijwerkingen-profiel van IFX tov hoge dosis corticosteroïden, ciclosporine of tacrolimus bestaat er voorkeur voor behandeling met IFX.

Conclusies

Niveau 3	De diagnose van cutane manifestaties bij IBD wordt gesteld op klinische gronden op grond van de karakteristieke eigenschappen na uitsluiten van andere oorzaken. Een biopsie is zelden nodig. *C Orchard, 2002; Requena, 2002*

Niveau 3	De behandeling van erythema nodosum is primair gericht op behandeling van de ZvC. Erythema nodosum reageert vaak gunstig op systemische corticosteroïden. *C Winter, 1998*

Niveau 3	Pyoderma gangrenosum kan reageren op lokaal werkzame of systemische corticosteroïden, ciclosporine of (topicaal) tacrolimus. *C Winter, 1998; Reichrath, 2005*

Niveau 3	Pyoderma gangrenosum reageert gunstig op infliximab. *B Brooklyn, 2006* *C Reguiero, 2003*

8.2.3. Perifere arthropathie

Tijdens een actieve colitis in het kader van CU kunnen vooral de gewichtsdragende gewrichten (enkels, knieën, heupen) maar ook polsen, ellebogen en schouders warm en gezwollen zijn. Als het gaat om minder dan 5 gewrichten spreekt men van type 1 artritis. Er is in deze gevallen geen reumafactor aanwezig, de ontsteking ontstaat acuut, kan wel weken tot maanden aanhouden maar is self limiting en beschadigt het gewricht niet (Orchard, 1998). Bij de ZvC komt vaak een type II artritis voor. Hierbij bestaat er artralgie van de kleine gewrichten (polsen, vingers) die maanden kan aanhouden en onafhankelijk van ziekte-activiteit aanwezig kan zijn. De pijn in deze kleine gewrichten kunnen soms de enige tekenen van ziekteactiviteit zijn en komt meer voor wanneer het colon bij de ziekte betrokken is. Beide vormen van arthropathie kunnen gelijktijdig optreden met oogziekte of erythema nodosum. De diagnose wordt gesteld op klinische gronden (pijnlijke gezwollen gewrichten).
Pijnlijke gewrichten zonder tekenen van ontsteking komen vaker voor dan inflammatoire gewrichtspijn. Deze niet inflammatoire gewrichtspijnen komen meer voor bij de ZvC (14,3-35%) dan bij CU (5-16%) en hebben een aanzienlijke invloed op de kwaliteit van leven. (Palm, 2005; Orchard, 1998; de Vlam, 2000).
Differentiaal diagnostisch moet afgezien van een septische artritis of degeneratieve artritis en sero-positieve reuma ook gedacht worden aan gewrichtspijn tgv osteonecrose, azathioprine geïnduceerde arthropathie, infliximab gerelateerde lupus-like syndroom of klachten op basis van het onttrekken van corticosteroïden (Fornaciari, 2001; De Vos, 2004).

Behandeling

Bij de behandeling van type I perifere artritis ligt de nadruk op de behandeling van de onderliggende ziekte met corticosteroïden, immunomodulatoren of anti-TNF middelen. Het gewrichtsspecifieke medicijn voor alle vormen van IBD gerelateerde artritis was vaak sulfasalazine maar voldoende wetenschappelijk bewijs dat deze keuze ondersteunt ontbreekt. Symptomatische therapie bestaat uit simpele analgetica, rust en fysiotherapie (Fornaciari, 2001). Alhoewel NSAID's (conventionele en Cox-2 specifieke) een onderliggende IBD kunnen doen opvlammen of verergeren (Felder, 2000; Matuk, 2004; Takeuchi, 2006) kunnen ze in specifieke gevallen wel worden ingezet. Een averechtse reactie op NSAID treedt vaak binnen enkele weken op. Mochten de darmklachten echter niet toenemen dan kunnen NSAID of Cox-2 remmers kortdurend gebruikt worden (Mahadevan, 2002; Reinisch, 2003; Sandborn, 2006). Injectie van corticosteroïden in de meest betrokken gewrichten kan ook worden toegepast.

Conclusies

Niveau 3	De diagnose van IBD-geassocieerde niet-axiale artritis en arthopathie wordt gesteld op klinische gronden waarbij andere specifiekere vormen worden uitgesloten. Type 1 peri-articulaire artritis betreft de grote gewrichten en gaat vaak samen met ziekteactiviteit in de darm. Type II poly-arthriculaire artritis betreft de kleiner gewrichten en blijkt vaak actief te zijn onafhankelijk van IBD activiteit. *C Orchard, 1998*

Niveau 3	De behandeling van artritis en arthropathie bij IBD is gebaseerd op de behandeling van niet IBD-geassocieerde gewrichtsklachten. Paracetamol, sulfasalazide, NSAID's, locale corticosteroïd injecties en fysiotherapie zijn meestal effectief. Bij type I perifere artritis ligt de nadruk op het behandelen van de onderliggende darmziekte. *C Fornaciari, 2001; Sandborn, 2006*

8.2.4. Oogziektes

Ongeveer 10-15 % van de patiënten met IBD heeft last van conjunctivitis, episcleritis of uveitis. Episcleritis is meestal pijnloos en presenteert zich met hyperemische sclerae en conjunctivae, jeuk en branderigheid (Veloso, 1996; Su, 2002; Mintz, 2004). Uveitis is minder frequent maar heeft potentieel ernstige consequenties. Geassocieerd met de ZvC ontstaat uveitis vaak geleidelijk en bilateraal en is het langdurig aanwezig (Mintz, 2004). De activiteit van de uveitis hangt niet altijd samen met ziekteactiviteit in de darm. Patiënten klagen over oogpijn, wazig zien, fotofobie en hoofdpijn. Wegens de kans op progressief visusverlies is spoedige verwijzing naar de oogarts noodzaak. Met een spleetlamp kan deze differentiëren tussen een anterieure of posterieure uveitis. Een uveitis anterior (iritis) komt in het bijzonder voor bij patiënten met een HLA-B27 genotype en kan aan de ziekte voorafgaan of actief zijn terwijl de darmziekte rustig is.

Behandeling

Episcleritis is meestal self limiting en reageert zo nodig op lokaal werkzame corticosteroïden, simpele analgetica en behandeling van de onderliggende darmziekte (Mintz, 2004). De behandeling van uveitis bestaat uit zowel topicale als systemische corticosteroïden (Mintz, 2004). Door middel van verschillende case reports, retrospectieve studies en in één prospectieve open label studie (Suhler, 2005) is de effectiveit van infliximab (Fries, 2002; Murphy, 2004; Suhler, 2005; Saurenmann, 2006), adalimumab (Biester, 2007) en ook etanercept (Braun, 2005; Saurenmann, 2006) bij autoimmuun uveitis gerapporteerd.

Conclusies

Niveau 3	De diagnose episcleritis wordt op klinische gronden gesteld. Bij twijfel is een oogarts nodig om het onderscheid te maken tussen oppervlakkige of meer diepe ontsteking zoals een uveïtis. *C Veloso, 1996; Su, 2002; Mintz, 2004*

Niveau 3	Episcleritis is vaak selflimiting en reageert goed op lokaal werkzame corticosteroïden. Uveitis wordt behandeld met corticosteroïden. In corticosteroïdresistente gevallen zijn immunomodulatoire middelen waaronder anti-TNF middelen effectief. *C Mintz, 2004; Suhler, 2005*

8.3. Geassocieerde aandoeningen

8.3.1. Ankyloserende spondylitis en Sacroileitis

Axiale artritis bestaat uit sacroileitis en ankyloserende spondylitis (AS, ook wel ziekte van Bechterew). Een asymptomatische sacro-ileitis komt frequent voor; tot 50 % van de IBD-patiënten heeft een afwijkende Technetium botscan zonder klachten (Fornaciari 2001). Symptomatische sacroileitis wordt gekarakteriseerd door lage rugpijn die verbetert na beweging. Deze sacro-ileitis is niet geassocieerd met HLA-B27. Bij een ankyloserende spondylitis staat chronische lage rugpijn op de voorgrond hetgeen vaak onafhankelijk van ziekteactiviteit in de darm aanwezig is. De prevalentie van HLA-B27 positieve en negatieve AS bij IBD is 3-10 % (De Vlam, 2004). De diagnose wordt gesteld op klinische gronden. Bij onderzoek wordt een beperkte spinale flexie en in later stadia een verminderde thorax excursies bij ademen gevonden.In de beginfase zijn conventionele rugfotos vaak normaal. Een CT of technetium botscan zijn sensitiever. De gouden standaard is echter MRI (Puhakka, 2004; Braun, 2004). Een associatie met HLA B-27 is in 50-75 % aanwezig maar heeft geen rol in de behandeling van de individuele patiënt (Bjarnason, 2003; Steer, 2003).

Behandeling

De behandeling van een sacroileitis bestaat uit fysiotherapie, pijnstilling met paracetamol en sulfasalazine (Van Bodegraven 2003). NSAID's vormen de eerste en disease modifying antirreumatic drugs (DMARD) de tweede lijns therapie bij AS alhoewel grote placebogecontroleerde trials ontbreken (Generini, 2002; Dougados, 2002). Sulfasalazine verlaagt de bezinking en verbetert de ochtendstijfheid maar heeft geen invloed op de pijn of het ziektebeloop (Chen, 2005). De effectiviteit van corticosteroïden is slecht gerapporteerd maar intra-articulaire injecties kan in selecteerde gevallen helpen. In een recent review werd geen bewijs gevonden voor het gebruik van methotrexaat bij AS (Chen, 2006). De effectiviteit en veiligheid van infliximab (Braun, 2002; Generini, 2004; van der Heijde, 2005) en adalimumab (Van der Heijde, 2006) bij AS is in gerandomiseerde trials aangetoond, echter niet in een opzet als eerstelijns behandeling.

Conclusies

Niveau 2	Sacroileitis en ankylosing spondylitis wordt gediagnosticeerd op grond van conventionele reumatologische criteria en wordt ondersteund door radiologische veranderingen waarbij de MRI het meest sensitief is. *B Fornaciari, 2001; Puhakka, 2004; Brown, 2004*

Niveau 3	HLA B-27 komt vaak voor bij axiale artritis maar heeft geen diagnostische of therapeutische waarde. *C Bjarnason, 2003; Steer, 2003*

Niveau 2	Bij axiale artritis zijn er argumenten voor intensieve fysiotherapie, sulfasalzine, NSAID's, infliximab en adalimumab. *A2 Chen, 2005; Braun, 2002; Van der Heijde, 2005; Van der Heijde, 2006*

8.3.2. Ander spier-/skeletziekten

Trommelstokvingers komen voor bij een minderheid van de patiënten en dan mn bij de ZvC (Collins, 1993). Andere meer uitgesproken hypertrofische osteoarthropathieen zijn zeldzaam (Shim, 1997). Fibromyalgie komt niet vaker voor bij IBD-patiënten (Palm, 2001).

Conclusie

Niveau 3	Fibromyalgie komt niet frequenter voor bij IBD. *C Palm, 2001*

8.3.3. Leveraandoeningen

Er is een groot aantal leveraandoeningen beschreven bij IBD (Riegler, 1998). Een vette lever kan ontstaan in het kader van ondervoeding en langdurige ziekte (Bargiggia, 2003). In de lever kunnen granulomen maar ook leverabcessen voorkomen in relatie tot een darmontsteking. Pericholangitis, chronische hepatitis, cirrose en het verhoogd voorkomen van galstenen zijn beschreven bij IBD (Parente, 2007). Daarnaast kennen veel medicamenten zoals die gebruikt worden bij IBD hepatotoxische bijwerkingen.
Een primaire scleroserende cholangitis (PSC) is de meest voorkomende biliaire complicatie bij IBD en heeft een slechte prognose. PSC-patiënten hebben vaker CU (71-78%) dan de ZvC (2-13%) (Olsson, 1991; Fausa, 1991; Broome, 1996; Farrant, 1992; Rabinovitz, 1990).Van de patiënten met CU ontwikkelt 2,4-3,7 % een PSC (Shepherd, 1983; Olsson, 1991). PSC kan voorafgaan aan de darmziekte en in veel gevallen is de darmziekte asymptomatisch zodat hier actief naar gezocht moet worden. Bij cholestatische leverproefstoornissen of biliaire klachten kan men laagdrempelig een echografie laten verrichten voor het vaststellen van galstenen, steatosis of cirrosis. Wanneer bij leverproefstoornissen de echografie normaal is, een medicamenteuze oorzaak onwaarschijnlijk wordt geacht en er serologisch geen aanwijzingen zijn voor een virale of autoimmuun hepatitis dient een PSC te worden uitgesloten. Een MRI is de gebruikelijke diagnostische test (Vitellas, 2002; Talwalkar, 2004). Wanneer de MRCP normaal is en de klinische verdenking op small duct disease blijft bestaan is een leverbiopsie mogelijk effectiever dan een ERCP en dus te verkiezen (Talwalkar, 2004; MacFaul, 2006). PSC is geassocieerd met HLA A1-B-8-Dr3, DR 6 en DR2. Een overlap beeld tussen autoimmuun pancreatitis en PSC is geassocieerd met een verhoogde IgG4 (Hirano 2006). Bij een bewezen PSC is het risico op cholangiocarcinoom (10-30%) (Tischendorf, 2007) of coloncarcinoom verhoogd (MacFaul, 2006) en dient surveillance hierop te worden aangepast (zie hoofstuk 10).

Behandeling

Ursodeoxycholzuur (UDCA) in een dosering van tenminste 20 mg/kg is de gebruikelijke therapie bij patiënten met PSC (Cullen, 2006). UDCA verlaagt de leverenzymen maar kan de ziekte niet afremmen (Lindor, 1997; Mitchell, 2001). Behandeling met corticosteroïden heeft tegenstrijdige resultaten laten zien en zowel tacrolimus als infliximab lieten geen histologische verbetering zien. Een overlap beeld met een autoimmuun pancreatitis en PSC reageert goed op corticosteroïden (Erkelens, 1999).
In het geval van een dominante strictuur dient een ERCP met brushcytologie en dilatatie te worden overwogen (Ponsioen, 1998). Een levertransplantatie is de enige optie voor

patiënten met ernstige PSC alhoewel de ziekte nadien in 20-40 % van de gevallen terug kan komen (Bjoro, 2006; Gordon, 2006).

Conclusies

Niveau 3	Bij het ontbreken van een medicamenteuze oorzaak voor gevonden leverproefstoornissen dient eerst gebruikelijke problematiek door middel van echografie (steatosis, galstenen) en serologie (virale of autoimmuun hepatitis) te worden uitgesloten. *C Tischendorf, 2007*

Niveau 2	Een MRI is het eerst uit te voeren diagnostische onderzoek voor detectie van een PSC. *B Vitellas, 2002; Talwalkar, 2004*

Niveau 2	PSC verhoogt het risico op zowel cholangiocarcinoom als coloncarcinoom. *B Tischendorf, 2007, MacFaul, 2006*

Niveau 2	Ursodeoxycholzuur verbetert de leverproeven bij PSC. *A2 Lindor, 1997* *C Bjoro, 2006*

Niveau 2	Een ERCP met dilatatie en kortdurende stenting is de voorkeurtherapie bij een dominante stenose. *B Ponsioen, 1998*

Niveau 3	Een levertransplantatie is aangewezen bij een vergevorderde PSC. *C Bjoro, 2006*

8.3.4. Vataandoeningen

8.3.4.1. Tromboembolie

Bloederige diarree kenmerkt IBD, zeker CU, maar ook de ZvC. Paradoxaal zijn er eveneens vele rapporten, waarvan de eerste al terug gaat tot 1936, die aangeven dat trombo-embolische gebeurtenissen vaker dan gebruikelijk worden aangetroffen bij IBD-patiënten. Het is inderdaad met een veelheid van epidemiologische studieopzetten waarschijnlijk gemaakt dat primair of secundair de stollingscascade wordt geactiveerd bij IBD. Hierbij gaat het om 1. protrombotische metabole veranderingen zoals verhoogde cardiolipine concentraties, hyperhomocysteinemie en zo voorts 2. veranderingen in de stollingscascade en in stollingseiwitten en 3. genetische veranderingen geassocieerd met IBD en verhoogde stollingsneiging. De veranderingen worden zowel bij actieve ontsteking als bij ziekte in

remissie aangetroffen, en lijken –zeker deels- ziektespecifiek (Van Bodegraven, 2003; Vrij, 2003; Twig, 2005).
Het palet aan trombo-embolische verschijnselen betreft (on)gecompliceerde veneuze alsook arteriële trombose, hetgeen wijst op een heterogene ontstaansoorzaak. Tromboveneuze occlusies van kuitvenen of onderste extremiteiten (diepe veneuze trombose), wel of niet met longembolieën, maar ook ongebruikelijker lokalisaties als van bovenste extremiteiten, cerebrale trombose of vena portae trombose, zijn veelvuldig beschreven (Van Bodegraven, 2003; Twig, 2005).
De prevalentie van trombo-embolische processen bij IBD-patiënten varieert van 6 tot 40% in literatuur van de dertiger tot 70-er jaren. De incidentie is in een groot aantal onderzoeken eveneens bestudeerd en varieert van 0,4-7,1 per 100.000 patiënten per jaar. Met name het onderzoek van Bernstein, gebaseerd op de gezondheidszorgdatabase van de provincie Manitoba in Canada heeft de incidentie van trombo-embolische en diepe veneuze trombose goed vastgelegd (Bernstein, 2001a). Afgezet tegen incidentiecijfers in Nederland (Rosendaal 1997) en Amerikaanse populatiegebaseerde gegevens uit Olmstead County (Heit, 2001) uit de niet geselecteerde populaties -incidenties van respectievelijk 0,05% uit de CBS gegevens met betrekking tot ontslagdiagnose uit Nederlandse ziekenhuizen en 0,07% uit de County gemeenschap en 9,6% bij de uit die groep gehospitaliseerde mensen- lijkt deze incidentie dus duidelijk verhoogd.

Screening op risicofactoren en preventie
De incidentie van trombo-(embolische) verschijnselen is niet zo hoog dat primaire screening van IBD-patiënten op risicofactoren van plasmatische, metabole of genetische aard voor trombo-embolieën gerechtvaardigd is. Risicofactoronderzoek lijkt echter wel te overwegen bij een eerste presentatie van een ongebruikelijk of onverklaarbaar trombo-embolische proces, danwel tweede presentatie van een diepe veneuze trombose of longembolie; te denken valt aan screenen op plasmatische, metabole en genetische risicofactoren, omdat zeker bij gehospitaliseerde patiënten trombo-embolische complicaties dreigen (Rosendaal, 1997; Heit, 2002). Dit omdat IBD op zich een risicofactor is, en zeker bij actieve ziekte, velerlei plasmatische veranderingen kunnen bijdragen aan een verhoogde recidiefkans (Twig, 2005). Gunstig effect in de zin van risicoverlaging op recidieftrombose danwel ongunstig effect in de zin van tractus digestivusbloeding of verhoogde kans op opvlamming van antistollingtherapie is niet aangetoond, bij primaire profylaxe evenmin als in secundaire profylactische zin. Acetylsalicylzuur vormt hierop een uitzondering en blijft een relatief gecontraindiceerd geneesmiddel bij IBD-patiënten.
De duur van antistollingtherapie is niet onderzocht, evenmin het effect van met meer dan gebruikelijke voortvarendheid inductietherapieën te starten bij vroege verschijnselen van opvlamming van IBD (door bijvoorbeeld volledige mucosale heling na te streven).

Behandeling
De behandeling van trombo-embolische processen bij IBD is niet anders dan normaal; er zijn geen aanwijzingen dat het beloop van IBD, mits adequaat behandeld, ongunstiger verloopt door antistollingtherapie.
Therapeutische werking van heparine(-derivaten) als monotherapie bij CU of de ZvC mag niet worden verwacht (Koutroubakis, 2005; De Bievre, 2007). In adjuvante setting zou

heparine mogelijk enig therapeutisch effect hebben bij immunosuppressie gebruikende CU-patiënten (Vrij, 2001).

Conclusies

Niveau 2	Trombo-embolische verschijnselen worden bij IBD-patiënten frequenter vastgesteld dan op basis van het achtergrondrisico mag worden verwacht. *C Van Bodegraven, 2003*

Niveau 3	In geval van trombo-embolische complicaties kan antistollingtherapie veilig op de gebruikelijke wijze naast de IBD-therapie worden gegeven. *B Koutroubakis, 2005; De Bievre, 2007*

Aanbevelingen

IBD verhoogt het risico op thrombo-embolische complicaties, derhalve is klinische alertheid op deze extra-intestinale complicatie vereist en dient bij vaststellen van dit verschijnsel op gebruikelijke wijze antistollingtherapie te worden gestart.

Bij ongebruikelijke presentatie van trombose of recidieftrombose valt onderzoek naar protrombotische risicofactoren sterk te overwegen.

Therapeutisch effect mbt IBD is van antistollingtherapie in algemene zin niet te verwachten, positief noch negatief; effectieve IBD-therapie dient derhalve gestart of gecontinueerd naast de therapie tegen trombo-embolische verschijnselen.

8.3.4.2. Vasculitis

Er zijn klassieke vormen van arteritis beschreven bij IBD maar waarschijnlijk betreft dit coïncidentie (Busato, 2000; Levitsky, 2002). Een mazeleninfectie is geponeerd als oorzaak van vasculitis bij de ZvC (Wakefield, 1989; Daszak, 1997). Overtuigend bewijs hiervoor is niet gevonden, integendeel (Pounder, 1995).

Conclusie

Niveau 4	Alhoewel er bij IBD en met name de ZvC zich een vaatontsteking kan voordoen is er geen eenduidige associatie tussen klassieke vasculitiden en IBD. *C Pounder, 1995*

8.3.5. Ongebruikelijke aandoeningen

8.3.5.1. Pulmonale manifestaties

Uit longfunctieonderzoek in cohorten met IBD-patiënten blijkt dat bij een aanzienlijk percentage van hen (tot 50%) afwijkingen gevonden kunnen worden (Godet, 1997) en dat deze afwijkingen lijken te correleren met de ziekteactiviteit (Herrlinger, 2002). Het merendeel

van deze afwijkingen is echter subklinisch en heeft dan ook geen consequenties voor de klinische praktijk.
Klinisch significante pulmonale manifestaties zijn zeldzaam in IBD-patiënten. Bovendien betreft dit een breed spectrum van medicijngeïnduceerde afwijkingen, infectieuze problematiek, autoimmuun manifestaties, tromboembolische complicaties en bronchitis, bronchiectasieen en bronchiolitis obliterans (Storch, 2003). Het zal duidelijk zijn dat een eenduidig advies ten aanzien van diagnostiek of therapie voor een individuele IBD-patiënt met pulmonale klachten onmogelijk is.
Enkele manifestaties, echter, verdienen aandacht gezien feit dat vroegtijdige onderkenning van belang is voor het klinisch beloop. Medicijngeïnduceerde pulmonale problemen worden vooral gezien in relatie met gebruik van mesalazine en sulfasalazine. Het gaat hierbij om de eosinofiele pneumonie, gekenmerkt door eosinofiele infiltraten in de long, al dan niet vergezeld van eosinofilie in het perifere bloed. Het staken van het veroorzakend agens resulteert normaal gesproken in een vlot herstel. Bij twijfel kan een rechallenge worden overwogen (Storch, 2003). In potentie levensbedreigende longschade kan door methotrexaat worden veroorzaakt, alhoewel dit tot op heden eigenlijk alleen beschreven is bij patiënten met reumatoïde artritis (Imokawa, 2000). Indien echter een pneumonitis wordt geconstateerd bij een methotrexaat-gebruikende IBD dient het medicijn zonder uitstel te worden gestopt totdat de toedracht duidelijk is.
Wat infectieuze pulmonale complicaties aangaat: hierbij dient vooral de tuberculose, geassocieerd met het gebruik van anti-TNF medicatie genoemd te worden (Keane, 2001).Vroegtijdige herkenning, behandeling en het staken van het medicament zijn van groot belang. Hiernaast kan immunosuppressie gepaard gaan met opportunistische infecties zoals aspergillose, nocardia en, in geval van ciclosporine gebruik, *Pneumocystis carinii* (Storch, 2003). De overige pulmonale manifestaties bij IBD-patiënten verschillen in presentatie, diagnostiek en behandeling niet wezenlijk van deze longaandoeningen bij niet-IBD-patiënten.

8.3.5.2. Hemolytische anemie
Autoimmuun hemolytische anemie komt vooral voor bij patiënten met CU, met een gerapporteerde prevalentie van ongeveer 1% (Gumaste,1989; Giannadaki, 1997). Het is vooral geassocieerd met ziekteactiviteit en pancolitis. Behandeling van de ziekteactiviteit met corticosteroïden en/of immunosuppressie resulteert veelal in een afname van de anemie. Zelden is een splenectomie noodzakelijk.

Conclusie

Niveau 3	Klinisch relevante pulmonale manifestaties of een hemolytische anemie bij IBD-patiënten zijn zeldzaam. *C Godet, 1997; Gumaste, 1989; Giannadaki, 1997*

Aanbeveling

De behandeling van pulmonale manifestaties is veelal niet anders dan bij niet-IBD-patiënten. In geval van een pneumonitis dient mesalazine, sulfasalazine en/of methotrexaat gestaakt te worden. Ingeval van pulmonale klachten en gebruik van anti-TNF-medicatie dient tuberculose overwogen te worden.

8.4. Aandoeningen (metabool en endocrien) die ontstaan ten gevolge van een langer bestaande darmziekte

De gerapporteerde prevalentie van **anemie** bij IBD-patiënten varieert van 6-74% (Kulnigg, 2006). Dit wordt vooral veroorzaakt door ijzerdeficientie of is secundair aan de chronische ontsteking ("toxisch-infectieuze anemie"), aan vitamine B_{12}-of foliumzuur deficientie danwel het gevolg van het medicijnengebruik. Het feit dat combinaties hiervan ten grondslag liggen aan een anemie maakt herkenning van ijzergebrek in geval van ontstekingsactiviteit soms moeilijk. Het MCV is bij het gebruik van thiopurines vaak verhoogd en daardoor geen goed hulpmiddel. In de literatuur zijn diverse suggesties gedaan om bij patiënten met chronische onstekingsziekten ijzergebrek te diagnostiseren. Over het algemeen wordt het nuttig geacht om aan de hand van het ferritine, de transferrine verzadiging en het CRP, de kans dat er sprake is van ijzergebrek in te schatten. Ferritine alleen heeft een sensitiviteit van 86% om ijzergebrek te voorspellen indien de afkapwaarde op 60 μg/l wordt gesteld (Thomson, 1978). Een combinatie met de transferrine saturatie kan, zeker in geval van ontstekingsactiviteit, de gevoeligheid van de ferritinebepaling verhogen (Weiss, 2005). Vitamine B_{12}- en foliumzuur deficiëntie kan met suppletie worden bestreden. De behandeling van toxisch infectieuze anemie dient gericht te zijn op vermindering van de onderliggende oorzaak, de ontstekingsactiviteit. In geval van ijzergebrek ligt orale suppletie voor de hand, hoewel intoleratie voor orale ijzerpreparaten frequent wordt gemeld (Kulnigg, 2006). Intraveneuze ijzertoediening is veilig en zeer effectief indien een sucrose-verbinding wordt gebruikt (Schroder, 2005; Erichsen, 2005). Falers kunnen behandeld worden met eryhtropoietine (Schreiber ,1996; Gasche, 1997).

Conclusies

Niveau 3	Anemie bij IBD-patiënten komt veelvuldig voor. Het MCV is onbetrouwbaar bij het gebruik van thiopurines. In veel gevallen is een combinatie van ferritine en transferrine verzadiging nodig om de diagnose te stellen. *C Kulnigg, 2006; Weiss, 2005*

Niveau 3	De behandeling van een ijzergebreksanemie met oraal ijzer gaat vaak gepaard met intestinale bijwerkingen. Behandeling met intraveneus ijzer is dan een goed alternatief. *C Kulnigg, 2006; Erichsen, 2005*

Lang bestaande darmontsteking kan leiden tot AA amyloid vorming in de milt, nieren en lever. De concentratie circulerende amyloideiwitten (SAA) is bij de ZvC hoger dan bij colitis zodat **amyloidose** vaker gezien wordt bij deze ziekte (Greenstein, 1992). Met het huidige behandelarsenaal van IBD is amyloidose echter zeldzaam.

Patiënten met IBD hebben om verschillende redenen een verhoogde kans (9-12 %) op **nierstenen** (Shield, 1976; Andersson, 1987; Caudarella, 1993). Uraatstenen ontstaan vooral wanneer er door diarree of een ileostoma veel bicarbonaat verloren gaat. De nier zal dit compenseren door urinezuur uit te scheiden, hetgeen predisponeert tot uraat stenen. Hiernaast kan hyperoxalurie aanleiding geven tot niersteenproblematiek. Oxaalzuur bindt normaal gesproken aan calcium, dit calciumoxalaat kan niet worden opgenomen. Bij

steatorroe bindt vet aan calcium waardoor dit niet meer beschikbaar is voor binding aan het oxaalzuur en dus kan worden opgenomen. De opname vindt plaats in het colon zodat hyperoxalurie vooral voorkomt bij een dunne darmontsteking waarbij het colon nog aanwezig is. Behandeling bestaat uit een oxaalzuurarm dieet, veel drinken en suppletie van oraal calcium.

Groeiachterstand en een **vertraagde menarche** of **secundaire amenorroe** zijn de meest voorkomende problemen bij kinderen en jong volwassenen met IBD (zie richtlijn IBD bij kinderen). Wanneer de darmontsteking goed wordt behandeld kan een groeiachterstand worden ingelopen.

IBD-patiënten met **osteoporose** hebben een verhoogde kans op botfracturen. Er zijn verschillende onderzoeken naar de incidentie / prevalentie van fracturen bij IBD. Bij een retrospectief 13 jarig onderzoek naar de fractuurincidentie (via diagnose registratie systeem) bij 6000 IBD-patiënten en 60.000 gematchde controles werd bij IBD (de ZvC & CU) een verhoogd relatieve fractuurrisico van 40% gevonden (Bernstein, 2000). Significante toenames werden gezien van heupfracturen bij patiënten boven de 60 jaar (60%: incidentie 1.3% gedurende de gehele observatieperiode), wervelfracturen boven de 60 jaar (75%: incidentie 0.6%) en polsfracturen onder de 40 jaar (60%: incidentie 0.3%). De kans op fracturen is dus klein en slechts gering verhoogd bij IBD. In een ander onderzoek werd door middel van een enquête (1000 IBD + 1000 controles) gevraagd naar fracturen. Het relatief risico op fracturen was alleen verhoogd bij vrouwelijke ZvC-patiënten (RR 2.5) in het bijzonder ten gevolge van 'low energy' fracturen van wervel, voet/teen en rib. Bij mannen met IBD en vrouwen met CU was er geen verhoogd fractuur risico. Bij de ZvC, maar niet bij CU, was er een duidelijke relatie met het aantal jaren (m.n. > 5 jr) prednisongebruik (Vestergaard, 2000). Het relatief risico op fracturen is 1,4 tov controles zonder IBD hetgeen pas zichtbaar wordt op oudere leeftijd. Hierbij is er geen verschil tussen mannen en vrouwen of de ZvC en CU. Van Staa et al. verrichtten een nested case-control studie in de eerste lijn; 231,778 patiënten met fracturen werden vergeleken met 231,778 in leeftijd en geslacht gematchte controle groep (Van-Staa, 2003). Patiënten met IBD hadden een verhoogde kans op wervelfracturen (OR 1.72; 95% CI 1.13-2.61) en heup fracturen (OR 1.59; 95% CI 1.14-2.23). Dit risico was groter bij de ZvC dan bij CU (OR 1.86; 95% CI 1.08-3.21 vs OR 1.40; 95% CI, 0.92-2.13) en leek gerelateerd aan ziekteactiviteit en corticosteroïdgebruik. Een Engels onderzoek uit de eerste lijn komt tot soortgelijke conclusies (Card, 2004). Vanuit Olmstead county werd bij de ZvC noch bij CU een verhoogd fractuur risico gerapporteerd (Loftus, 2002, 2003).

Aangezien een verlaagde botdichtheid (T score < -2,5) een risicofactor is voor fracturen wordt een botdichtheidsmeting (BMD) vaak als case finding instrument gebruikt. In Nederland hebben nieuw gediagnosticeerde IBD-patiënten een normale botdichtheid (Schoon, 2000a; de Jong, 2002). Transversale onderzoeken bij patiënten met al langer bestaande IBD laten wisselende resultaten zien (Pigot, 1992; Ghosh, 1994; Abitbol, 1995; Jahnsen, 1997; Schoon, 2000b; Jahnsen, 2004). In ongecontroleerde series (met n>100) is de prevalentie 12 %, in gecontroleerde series (met n>60) is dit percentage 2-16 %. De verdere leeftijdsgeïnduceerde afname van de BMD is conform controles waarbij IBD hooguit 0,5 Z-waarde bijdraagt aan de progressie. Hierbij is er geen verschil tussen mannen en vrouwen of de ZvC en CU (Bernstein, 2003). De afname van de botdichtheid door corticosteroïden is gering en vindt vooral plaats in de eerste maanden van de behandeling (Schoon, 2005). Bij 152 IBD-patiënten en 73 controles werd slechts een 5% verlaagde BMD

zien bij IBD. Er was geen relatie met lokalisatie, ziekteactiviteit, de ZvC of CU. Er is wel een significant verlaagde BMD bij patiënten die cumulatief meer dan 10.000 mg prednison hadden gebruikt (Silvennoinen, 1995).
Bjarnasson vond in een ander onderzoek bij 79 IBD-patiënten bij 22 % osteoporose (T<-2.5). Hij vond geen relatie tussen BMD en lokalisatie, ziekteactiviteit, de ZvC of CU en hoeveelheid corticosteroidgebruik (Bjarnasson, 1997), het welk aan de groepsgrootte kan liggen Andere auteurs vonden alleen bij de ZvC een verlaagde BMD (Jahnsen, 1997).
Het is onduidelijk of osteopenie (T score tussen -1 en -2,5) een risicofactor voor fracturen is, het is mogelijk wel een risicofactor voor het ontwikkelen van osteoporose (Loftus, 2003). Een verlaagd vitamine D gehalte komt regelmatig voor bij patiënten met IBD (Jahnsen, 2002; Pappa, 2006) zodat screening op vitamine D deficiëntie zinvol lijkt, zeker bij bijkomende risicofactoren als donkere huid, weinig zonexpositie, noordelijke breedtegraden, matige voedingstoestand, roken en positieve familieanamnese op osteoporose.

Conclusies

Niveau 2	Het fractuurrisico bij IBD is verhoogd maar vormt qua omvang in de eerste 5 decades geen groot probleem. Er is een relatie met langdurig corticosteroïd-gebruik. *B Bernstein, 2000; Vestergaard, 2000*

Niveau 2	Bij recent ontdekte IBD is er een normale botdichtheid. Er is geen duidelijkheid over de botdichtheid bij patiënten die al langer IBD hebben. Er is mogelijk een relatie met corticosteroïdgebruik waarbij de meeste daling in de eerste maanden van de behandeling plaatsvindt. *B Schoon, 2000; De Jong, 2002*

Niveau 3	Osteopenie is mogelijk een voorspeller voor het ontwikkelen van osteoporose maar gaat niet gepaard met een verhoogd fractuur risico in jongere leeftijdscategorieën. *C Loftus, 2003*

Niveau 2	Vitamine D deficiëntie komt regelmatig voor bij IBD. *B Jahnsen, 2002; Pappa, 2006*

Overige overwegingen

Case finding met een botdichtheidsmeting wordt aanbevolen bij IBD-patiënten met risicofactoren te weten:

1 een fractuur bij inadequaat trauma (conform richtlijn osteoporose) of meervoudig fractuur
2 systemische corticosteroïden niet eerder dan na 1 jaar behandeling met cortico-steroïden waarbij er meer dan 6 maanden meer dan 7,5 mg prednisolonequivalent dagelijks is gebruikt

3 Naast IBD nog 1 extra risico op verlaagde botdichtheid zoals:
- leeftijd: IBD vanaf de kinderleeftijd, postmenopauzale vrouwen, man > 55 jr
- malabsorptie: coeliakie / uitgebreide dunne-darm-ZvC/ short bowel
- overige: langdurige icterus, status na maagresectie, exocriene pancreas-insufficiëntie, langdurig Questran gebruik, lactosebeperkt - cq calciumarm dieet.

4 voor follow up van osteoporose (niet vaker dan om de 2 jaar):
- bij therapie met bisfosfonaat
- bij persisterend fors corticosteroïdgebruik (interval afhankelijk van de BMD afname-snelheid en de T danwel Z-waarde).

Aanbeveling tav diagnostiek

Een botdichtheidsmeting wordt aanbevolen als case finding instrument bij IBD-patiënten met extra risicofactoren zoals een bestaande fractuur, langdurig corticosteroïdgebruik, IBD vanaf de kinderleeftijd, malabsorptie, postmenopauzale vrouwen en mannen >55 jaar. Het is zinvol de 25-OH-D3 spiegel (referentiewaarde >50nmol/l) tenminste eenmalig te controleren in winter of vroeg voorjaar.

Behandeling

Er zijn geen trials t.a.v. fractuurrisicoreductie bij IBD. Er zijn verschillende studies waarbij het effect van een interventie op osteoporose werd beschreven (zie evidence tabel).

In een kleine (n=32) trial waarbij IBD-patiënten met een T<-1 gedurende 1 jaar 10 mg alendronaat of placebo kregen. De BMD nam met 4.6% toe vs –0.9% in de placebo groep (Haderslev, 2000). Alendronaat, en ook risedronaat (Henderson, Hoffman, Prince, 2006), werden goed getolereerd. In postmenopauzale vrouwen met IBD bleek hormonale substitutie therapie effectief in het voorkomen van een achteruitgang in de botdichtheid (Clements, 1993). Vanwege het verhoogde risico op borstkanker en cardiovasculaire events dient bij hormonale substitutie een zorgvuldige risico afweging plaat te vinden en lijkt hier geen plaats voor zo'n therapievorm (Nelson, 2002).Voor de behandeling van osteoporose bij IBD kunnen bekende medicamenten zoals bisfosfonaten, calcitonine en raloxifene volgens de CBO consensus osteoporose gebruikt worden (Hart, 2002; Bernstein, 2003; Stevenson, 2005; Henderson, 2006). Behandeling met vitamine D is alleen nodig bij verlaagde vitamine D spiegels. Er zijn geen studies naar preventie van corticosteroïden geïnduceerde osteoporose bij IBD (Curtis, 2007). Vanwege het geringe risico kan mede uit kosteneffectiviteit overwegingen bij kortdurend (<3 mnd) gebruik van corticosteroïden calcium (500-1200 mg) met vitamine D (400 E) voor de nacht worden aanbevolen (Buckley, 2003).

Conclusie

Niveau 2	Bij de behandeling van osteoporose bij IBD worden de gebruikelijke middelen genoemd in de CBO consensus osteoporose ingezet. *B Haderslev, 2000; Henderson, Hoffman, Prince 2006*

Aanbevelingen

Ter preventie van osteoporose wordt gewichtsdragende lichaamsbeweging (wandelen, traplopen, springen, hardlopen), voorkomen van vallen (medicatie), 1000-1200 mg calcium per dag en vitamine D (bij lage zonexpositie of lage (<50nmol/l) 25-OH-D3 spiegel), stoppen met alcoholgebruik en met roken aanbevolen.

Bij het gebruik van corticosteroïden wordt calcium (500-1200 mg) met vitamine D (400 E) voor de nacht aanbevolen.

9. VERLOSKUNDE EN GYNAECOLOGIE

9.1. Gynaecologie

9.1.1. Inleiding

Aangezien CU en de ZvC ziekten van de tractus digestivus zijn, is het aan te nemen dat CU en ZvC bij vrouwelijke patiënten in negatieve zin zouden kunnen interfereren met fertiliteit, seksualiteit en ook aanleiding zouden kunnen geven tot gynaecologische problemen. Bij literatuuronderzoek via Medline en Embase zijn er opvallend weinig relevante artikelen te vinden. Prospectief onderzoek ontbreekt vrijwel geheel. Het merendeel van deze artikelen gaat over CU in relatie met gynaecologische problematiek.

9.1.2. Algemene gynaecologie

Relevant onderzoek over de invloed van IBD op gynaecologische problemen ontbreekt. De reële verwachting is dat er post-operatief meer ovariële cyste vorming zou zijn en dat een deel van de abdominale klachten van vrouwelijke patiënten met IBD wellicht hierop terug te voeren zou zijn. Voor de klinische praktijk zou dan – bij geen kinderwens – ovariële suppressie aan te bevelen zijn. Wel zijn er aanwijzingen dat vrouwen met CU durante operationem meer ovariële cysten hebben (Thakur, 2003). De oorzaak hiervan is onbekend.

Conclusie

Niveau 4	Bij operatieve ingrepen ivm CU worden in 1/3 van de casus ovariële cysten gevonden. *B Thakur, 2003*

9.1.3. Fertiliteit

De fertiliteit bij vrouwen met IBD, zowel zij met CU als zij met de ZvC, die nooit geopereerd zijn is vergelijkbaar met vrouwen zonder deze aandoening.
Met uitzondering van methotrexaat bij beide geslachten en van sulfasalazine bij mannen is van geen der gebruikelijke medicamenten voor IBD een ongunstige invloed op de fertiliteit bekend (Heetun, 2007).
Na buikoperatie is de fertiliteit afgenomen (Hudson, 1997; Tiainen, 1999; Olsen, 2002; Johnson, 2004; Gorgun, 2004). De meest waarschijnlijke oorzaak hiervoor zijn post-operatieve adhesies en tubaire pathologie. Fertiliteitafname wordt vooral gezien na aanleggen van een ileo-anale pouch chirurgie. In één studie werd een zwangerschapskans na 24 maanden van 27% gerapporteerd na aanleggen van een pouch versus 85% bij niet-geopereerde vrouwen met CU, waarschijnlijk door adhesievorming ten gevolge van de operatie (Olsen, 2002).

Conclusies

Niveau 2	Abdominale chirurgie, vooral de aanleg van een ileo-anale pouch, bij vrouwen met IBD heeft een negatieve invloed op de fertiliteit. *B Olsen, 2002; Gorgun, 2004; Hudson, 1997; Johnson, 2004*

Niveau 2	Vrouwen met IBD, die niet geopereerd zijn in de (onder)buik, hebben een normale fertiliteit. *A1 Tiainen 1999; Heetun 2007*

9.1.4. Seksualiteit

Seksualiteit bij de mens is een complex en multifactorieel bepaald systeem. Hoewel het voor een vrouw met IBD van belang lijkt te weten wat het effect van de ziekte en een eventuele operatie is op haar seksuele leven, is de literatuur dienaangaande beperkt en spreken de bevindingen elkaar tegen. Er zijn aanwijzingen dat dyspareunie toeneemt na abdominale chirugie ivm IBD, terwijl dit geen invloed lijkt te hebben op de kwalitiet van leven (Hueting, 2004). Ook in een andere studie werd gemeld dat er een verbeterd seksueel leven is, ondanks een toegenomen dyspareunie. Verondersteld werd dat die verbetering het gevolg was van een verbeterde algemene gezondheid na de operatie (Tianen, 1999). In een prospectieve studie gaf het merendeel van de vrouwelijke patiënten postoperatief aan tevreden te zijn met hun seksuele leven (Berndtsson, 2004).
Echter een grote review van de literatuur laat zien dat de seksuele dysfunctie toegenomen is van 8 % pre-operatief naar 25 % post-operatief (Cornish, 2007).

Conclusie

Niveau 4	Gezien de conflicterende en beperkte onderzoeksgegevens kunnen er helaas geen conclusies getrokken worden met betrekking tot de seksualiteit en IBD. *D Mening van de werkgroep*

Aanbeveling

Onderzoek naar de invloed van IBD op het seksueel welbevinden en de seksuele satisfactie pre- en post-operatief bij IBD-patiënten wordt aanbevolen.

9.1.5. Anticonceptie

Over de betrouwbaarheid van orale anticonceptie bij vrouwelijke IBD-patiënten is geen relevante informatie beschikbaar. Gesteld kan worden dat indien onvoldoende resorptie van de orale anticonceptiva plaats vindt (bv bij diarree, braken, of na uitgebreide dunne darmresectie) de anticonceptie niet betrouwbaar is. Als anticonceptie moet dan kan het gebruik van mechanische anticonceptie (condoom), een koperhoudende spiraal of een spiraal met progesteronafgifte, een depot preparaat met medroxyprogesteron (“prikpil”), een etonogestrel implantatie stift, of een ringvormig vaginaal doseersysteem met ethinylestradiol en etonogestrel overwogen worden. Er zijn geen aanwijzingen dat hormoontoediening langs andere dan de orale weg minder effectief is bij vrouwen met IBD.

Bij actieve IBD of chirurgische ingrepen is het risico op trombose verhoogd (Irving, 2005; Danese, 2007). Orale anticonceptie verdubbelt de kans op trombose bij operatie (Vessey, 1986; Farmer, 1997). Meestal zal adequate trombose profylaxe bij een operatieve ingreep of immobilisatie wegens ziekte de voorkeur verdienen boven staken van de anticonceptie.
Het gebruik van OAC heeft geen effect op de ziekteactiviteit bij de ZvC (Cosnes, 1999).

Conclusie

Niveau 3	Gebruik van OAC door patiënten met de ZvC heeft geen invloed op de activiteit van de ziekte. *B Cosnes, 1999*

Aanbeveling

Onderzoek naar de betrouwbaarheid van orale anticonceptiva en ovariële cyste vorming bij IBD-patiënten geopereerd ivm IBD wordt aanbevolen. Tevens dient onderzocht te worden of geassisteerde vormen van voortplanting (bv IVF) riskanter zijn bij patiënten met IBD.

9.2. Beleid bij kinderwens van IBD-patiënten

Bij Caucasische vrouwen ontstaat IBD vaak in de tweede en derde levens decade. Dit valt samen met de fertiele periode. De kans op zwangerschap neemt af indien er sprake is van ziekteactiviteit. Studies geven aan dat zwanger worden als de ziekte recent is ontstaan of tijdens een opvlamming niet wordt aangeraden (Fonager, 1998; Norgard, 2000; Dominitz, 2002). Uit deze studies blijkt dat indien er sprake is van een zwangerschapswens pre-conceptioneel beoordeeld moet worden of het nodig is de gebruikte medicatie aan te passen. Foliumzuur suppletie (0.5 mg dd) pre-conceptioneel en tijdens het eerste trimester wordt bij alle vrouwen met kinderwens aanbevolen ter vermindering van het risico op aangeboren afwijkingen(Czeizel, 1997). Bij vrouwen met IBD kan een hogere dosering gebruikt worden bij aanwijzingen voor voedingsdeficiëntie wegens de ziekteactiviteit en bij behandeling met 5 mg sulphasalazine, dat een foliumzuur-antagonistische werking heeft.

Conclusie

Niveau 3	De kans op perinatale complicaties is verhoogd bij vrouwen met IBD als er sprake is van ziekteactiviteit. *C Fonager,1998; Norgard, 2000; Dominitz, 2002*

Aanbevelingen

IBD-patiënten wordt geadviseerd om alleen in een rustige fase van de aandoening zwanger te worden.

Preconceptioneel bespreken van de tijdens de graviditeit noodzakelijke medicatie en van het geadviseerde beleid tijdens zwangerschap, bevalling en kraambed wordt aanbevolen.

Foliumzuursuppletie voorafgaand en tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt aanbevolen.

9.3. Beleid tijdens zwangerschap

9.3.1. Erfelijkheid van de aandoening

Bij de ZvC is een prevalentie van IBD bij 1ste graad verwanten beschreven van 13-36%, bij CU van 4-18% (Oostenbrug, 2003). Onderzoek bij meerlingen, waarvan minstens één van de twee IBD had, bleek bij monozygote gemelli een concordantie van 50-58% voor de ZvC en 18% voor CU, terwijl dit bij dizygote gemelli respectievelijk 0-4 en 0-4.5% was (Halfvarson, 2003; Orholm, 2000; Tysk, 1988).
De kans dat een kind van een ouder met de ZvC een IBD ontwikkeld werd na correctie voor de leeftijd geschat op 13% bij meisje en 8% bij jongens (Peeters, 1996). Bij kinderen van ouders met de ZvC werd in deze studie de ziekte op jongere leeftijd vastgesteld dan bij de ouders. Binnen een generatie bestond wel overeenkomst van de leeftijd, waarop de diagnose gesteld wordt. Studies, die geen leeftijdcorrectie toepasten, kwamen op een lagere incidentie uit.

9.3.2. Kans op aangeboren afwijkingen

De kans op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder aan IBD lijdt lijkt niet verhoogd. In diverse case-control studies kon geen relatie worden gevonden met aangeboren afwijkingen (Baiocco, 1984; Hudson, 1997; Khosla, 1984; Mogadam, 1981; Nielsen, 1983; Nielsen, 1984; Norgard, 2007; Woolfson, 1990). Uit één populatiestudie kwam een verhoogde incidentie van congenitale afwijkingen bij kinderen van moeders met CU naar voren (voor andere relevante factoren gecorrigeerde OR 3.8; 95% CI 1.5-9.8) (Dominitz, 2002). Een grote case-control studie betreffende risicofactoren voor congenitale afwijkingen (Hongaarse case-control registratie van congenitale afwijkingen over 1980-1996) liet geen statistisch significant verhoogd risico zien op congenitale afwijkingen bij kinderen van vrouwen met CU (OR 1.3; 95% CI 0.9-1.8). Wel werd een hogere incidentie gezien van een aantal subgroepen: extremiteit afwijkingen (OR 6.2; 2.9-13.1), obstructieve urologische afwijkingen (OR 3.3; 1.1-9.5) en multipele afwijkingen (OR 2.6; 1.3-5.4) (Norgard, 2003b). De auteurs concludeerden dat verder onderzoek noodzakelijk was om uit te maken of de waargenomen associatie causaal was of veroorzaakt door bias.

9.3.3. Medicatie

Het is een misvatting dat staken van medicatie voorafgaande aan een zwangerschap de kans op complicaties voor het kind kan verminderen, aangezien juist een actieve IBD meer risico's met zich mee brengt (Connell, 1999).
Sulfasalazine, mesalazine en prednison zijn niet geassocieerd met een verhoogde incidentie van congenitale afwijkingen (Czeizel, 1997; Marteau, 1998; Mogadam, 1981; Norgard, 2001; Norgard, 2003a; Norgard, 2007). Aangezien sulfasalazine interfereert met foliumzuur opname wordt foliumzuur suppletie aanbevolen. Sulfasalazine en mesalazine passeren de placenta en serumspiegels van moeder en kind zijn vergelijkbaar (Jarnerot, 1981). Hoewel enige verdringing van aan albumine gebonden bilirubine kan optreden is de kans op kernicterus niet verhoogd bij gebruik voorafgaand aan de geboorte (Esbjorner, 1987).

De meeste gegevens betreffende azathioprine zijn afkomstig uit literatuur betreffende niertransplantatie en reuma, waar de gemiddelde dosering hoger ligt dan die gebruikt wordt bij IBD. In deze literatuur werd geen associatie met congenitale afwijkingen beschreven. De meest gebruikte medicatie bestond uit combinaties van azathioprine en prednison met al of niet ciclosporine (Armenti, 2002, 2004; Roubenoff, 1988). De betreffende studies lieten wel een associatie met laag geboortegewicht en vroeggeboorte zien, hetgeen deels verklaarbaar is door de onderliggende problematiek. De enkele studies, waarin ook follow-up van de kinderen werd verricht, rapporteerden geen nadelige effecten op langere termijn. Bij zwangere vrouwen met IBD werden in een aantal studies eveneens geen perinatale complicaties waargenomen bij azathioprine behandeling; het totaal aantal beschreven patiënten is echter beperkt (Alstead, 1990; Moskovitz, 2004; Polifka, 2002).
Het aantal gerapporteerde zwangerschappen behandeld met mercaptopurine is eveneens gering, maar laat geen verhoogd risico op congenitale afwijkingen of perinatale complicaties zien. (Francella, 2003; Moskovitz, 2004). Een Deense cohortstudie liet een mogelijke associatie van gebruik van azathioprine of mercaptopurine met vroeggeboorte zien bij vrouwen met de ZvC (RR 4.2; 95% CI 1.4-12) (Norgard, 2007). Echter, slechts in 20 van de 900 geregistreerde zwangerschappen was deze medicatie gebruikt en het is onduidelijk of deze groep een vergelijkbaar achtergrondrisico had als de resterende vrouwen.
Thioguanine gebruik in de zwangerschap is sporadisch beschreven, met goede afloop van de zwangerschap. Passage over de placenta is beperkt (1:12 verhouding van concentratie in navelstrengbloed en maternaal bloed) (De Boer, 2005).
Infliximab wordt door de FDA in klasse B geplaatst, hetgeen betekent dat er geen risico lijkt te bestaan voor de zwangerschap. Er is beperkte informatie betreffende gebruik in de zwangerschap, deels afkomstig uit een register van de fabrikant (n=280, deels gepubliceerd (n=106), waarbij geen verhoogde kans miskraam of perinatale complicaties vermeld werd (Caprilli, 2006; Katz, 2004; Mahadevan, 2005) Een case report, waarin bloedspiegels gedurende de eerste 3 maanden 4 x bepaald werden, liet kort na geboorte vergelijkbare spiegels bij moeder en pasgeborene zien en daarna aanwijzingen voor een verlengde halfwaarde tijd bij de pasgeborene.(Vasiliauskas, 2005).
Ciclosporinegebruik in de zwangerschap is voornamelijk beschreven bij patiënten na transplantatie, die ook andere medicatie (prednison, azathioprine) gebruikten. Hierbij werd geen associatie met congenitale afwijkingen beschreven (Armenti, 2002). Uit follow-up van kinderen, die tijdens de zwangerschap zijn bloot gesteld aan ciclosporine, zijn geen nadelige effecten naar voren gekomen (Cochat, 2004; Giudice, 2000). Lange termijn follow-up ontbreekt echter. Ciclosporine is geassocieerd met nefrotoxiciteit, hypertensie, hyper-lipidaemie en convulsies. Het risico hierop kan gereduceerd worden door een dosis te gebruiken van 2mg/kg zonder verlies van effectiviteit. Bij starten van de behandeling laat in de zwangerschap wordt voorzichtigheid geadviseerd in verband met deze bijwerkingen (Alstead, 2003; Dor, 2003).
Methotrexaat is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap wegens associatie met congenitale afwijkingen en ontwikkelingsstoornis van het kind (Lloyd, 1999). Geadviseerd wordt de medicatie 6 maanden voor de conceptie te staken. Bij gebruik tot kort voor conceptie wordt een verhoogde kans op miskraam beschreven, maar geen congenitale afwijkingen (n=9) (Donnenfeld, 1994). Eén studie beschrijft vier patiënten met laag gedoseerd methotrexaat gebruik tot in het eerste trimester. Eén patiënte kreeg een spontane abortus, de andere drie zwangerschappen verliepen ongestoord (Ostensen, 2000).

Tabel 1 Geneesmiddelen bij IBD en zwangerschap of lactatie					
	Zweeds	**Australisch**	**FDA**	**DiP&L**	**werkgroep**
mesalazine	B2	C	B	B	B
sulfasalazine	A	A	B	B	B
prednison (corticosteroïden)	C	A	C	B	C
infliximab	C	C	B	-	B
ciclosporine	B1	C	C	C	C
azathioprine	D	D	D	D	D
6-mercaptopurine	D	D	D	D	D
methotrexaat	X	X	X	D	X
metronidazol	B2	B2	B	B	B
ciprofloxacine	B3	B3	C	C	C
loperamide	B3	B3	C	B	B
colestyramine	B2	B2	C	-	B
		IM	**FDA**	**DiP&L**	**werkgroep**
mesalazine		afwegen	afwegen	afwegen	afwegen
sulfasalazine		afwegen	afwegen	afwegen	afwegen
prednison (corticosteroïden)		handhaven	handhaven	handhaven?	handhaven
infliximab		staken	handhaven?	-	afwegen
ciclosporine		staken	staken?	handhaven?	staken
azathioprine		staken	staken?	-	afwegen
6-mercaptopurine		staken	staken?	-	afwegen
methotrexaat		staken	staken	staken	staken
metronidazol		afwegen	afwegen	afwegen	afwegen
ciprofloxacine		staken	afwegen	staken	staken
loperamide		afwegen	afwegen	afwegen	afwegen
colestyramine		handhaven	afwegen	-	afwegen

Afkortingen

Zweeds Zweedse zwangerschaps categorieën
Australisch Australische zwangerschaps categorieën
FDA Food and Drug Administration
DiP&L Drugs in Pregnancy and Lactation
IM Informatorium Medicamentorum

* Bij zodanige ernstige CU dat ciclosporine nodig is, komt borstvoeding vermoedelijk niet in aanmerking

Zwangerschapscategorieën

A Geneesmiddelen waarvan wordt aangenomen dat zij door een groot aantal zwangere en vruchtbare vrouwen zijn gebruikt zonder dat tot dusver enige vorm van een duidelijke stoornis in het voortplantingsproces is waargenomen, zoals een verhoogde incidentie van misvormingen dan wel andere direct of indirect schadelijke effecten op de foetus.

B Geneesmiddelen waarvan kan worden aangenomen dat zij slechts door een beperkt aantal zwangere en vruchtbare vrouwen zijn gebruikt zonder dat tot dusver enige vorm van een duidelijke stoornis in het voortplantingsproces is waargenomen, zoals een verhoogde incidentie van misvormingen dan wel andere direct of indirect schadelijke effecten op de foetus. Hierbij wordt in het Zweedse en Australische systeem een onderverdeling gemaakt in de categorieën B1, B2 en B3 aan de hand van de volgende definities:

- B1 Toxicologische voortplantingsstudies hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor een verhoogde incidentie van foetale schade of andere nadelige effecten op het voortplantingsproces.
- B2 Toxicologische voortplantingsstudies ontbreken of zijn ontoereikend, maar de beschikbare gegevens wijzen niet op een verhoogde incidentie van foetale schade of andere nadelige effecten op het voortplantingsproces.
- B3 Toxicologische voortplantingsstudies hebben een verhoogde incidentie van foetale schade of andere nadelige effecten op het voortplantingsproces aan het licht gebracht, waarvan de betekenis voor de mens onzeker wordt geacht.

C Geneesmiddelen waarvan bekend is of moet worden vermoed dat zij, zonder rechtstreeks teratogeen te zijn, door hun farmacologische effecten stoornissen in het voortplantingsproces veroorzaken die een risico voor de foetus of de neonaat kunnen inhouden.

D Geneesmiddelen waarvan bekend is of op grond van bijvoorbeeld toxicologische voortplantingsstudies moet worden vermoed dat zij een verhoogde incidentie van foetale misvormingen of andere blijvende schade bij de mens veroorzaken. Deze categorie omvat geneesmiddelen met primaire teratogene effecten. Als het geneesmiddel tevens farmacologische effecten heeft die direct of indirect tot een schadelijke invloed op de foetus leiden, dient dit eveneens te worden vermeld.

X Geneesmiddelen die zo'n groot risico op onherstelbare schade aan de vrucht geven dat ze niet mogen worden gebruikt tijdens de zwangerschap op kans op zwangerschap. Deze categorie wordt alleen bij de Australische indeling toegepast. Het verschil tussen de Australische categorieën D en X is dat middelen uit categorie X onder geen beding mogen worden toegepast, terwijl bij middelen uit categorie D wel een afweging dient plaats te vinden tussen het teratogene risico en het risico als de aandoening onbehandeld blijft.

9.3.4. Beïnvloeding van het beloop van IBD door de zwangerschap

Er zijn aanwijzingen dat een graviditeit een gunstig effect heeft op het verdere beloop van IBD met minder noodzaak tot darmchirurgie (Castiglione, 1996; Nwokolo, 1994). In één studie werd een geringe, statistisch significante, verbetering van ziekteverschijnselen van ZvC, gezien tijdens de zwangerschap in vergelijking met het voorgaande en volgende jaar, met name bij vrouwen die rookten en tijdens de zwangerschap hun tabaksgebruik

reduceerden (Agret, 2005). In een andere studie werd een associatie gezien tussen een discrepantie van HLA2 antigenen tussen moeder en foetus en een verbetering van IBD symptomen (Kane, 2004). Bij een rustige ZvC in het begin van de graviditeit kan bij 20-25% van de vrouwen een verslechtering optreden (Nielsen, 1984; Ravid, 2002; Woolfson, 1990). De kans op opvlamming van CU tijdens de graviditeit is circa 33% (Nielsen, 1983). Bij beide aandoeningen is de recidiefkans tijdens de graviditeit vergelijkbaar met de kans daarbuiten.
Bij een verdenking op opvlamming tijdens een zwangerschap wordt terughoudend omgegaan met een volledige ileocoloscopie (Siddiqui, 2006). Bij een noodzaak voor adequate diagnostiek kan een MRI vervaardigd worden of een sigmoïdoscopie uitgevoerd worden (Birchard, 2005) Chirurgische behandeling tijdens de zwangerschap is zelden noodzakelijk en de indicatiestelling is vergelijkbaar met buiten de zwangerschap (Hill, 1997).
Tijdens de zwangerschap kan een verslechtering van de bekkenbodem functie optreden en toename van fecale incontinentieklachten. Indien een stoma aangelegd is bestaat een verhoogde kans op een slijmvlies prolaps door de toename van de buikomvang, met het risico op een darmobstructie. Dit hoeft bijna nooit chirurgisch te worden opgelost. Vrouwen met een ileo-anale pouch kunnen tijdens de graviditeit een verslechtering van de functie hebben met frequentere ontlasting en meer incontinentie klachten. Deze problemen verbeteren na de graviditeit. De incidentie van pouch complicaties wordt niet beïnvloed door zwangerschap (Juhasz, 1995; Ravid, 2002; Kitayama, 2005).

9.3.5. Beïnvloeding van de zwangerschap door IBD

De ZvC is geassocieerd met vroeggeboorte <37 weken (OR ±2), laag geboortegewicht <2500 gram (OR ±3) en laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur (OR ±2) (Cornish, 2007; Dominitz, 2002; Fonager, 1998). De kans op deze complicaties was hoger bij nullipara en bij geboorte 3 maanden voor tot 1 jaar na klinisch manifest worden van de aandoening (Fonager, 1998). CU is alleen gerelateerd met vroeggeboorte, indien de aandoening in de zwangerschap is ontstaan en de bevalling 0-6 maanden na diagnose plaats vond (OR 3.4, 95% CI 1.8-6.4) (Norgard, 2000). CU is niet gerelateerd met een laag geboortegewicht. Bij beide aandoeningen werd geen verhoogde perinatale sterfte waargenomen. (Dominitz, 2002; Fonager, 1998; Mahadevan, 2007; Norgard, 2000).

9.3.6. Plaats van controle van de zwangerschap en bevalling

De recidiefkans van een opvlamming van IBD in de zwangerschap is afhankelijk van de onderhoudsmedicatie, zonder medicatie wordt deze geschat op 20-30% (Nielsen, 1983; Nielsen, 1984; Woolfson, 1990; Ravid, 2002). Dit is vergelijkbaar met de kans buiten de zwangerschap. Aangezien het lastig kan zijn bij zwangere vrouwen tekenen van een opvlamming vroegtijdig op te sporen wordt geadviseerd controle in de tweede lijn uit te voeren, liefst in samenwerking met een MDL specialist. De gebruikelijke parameters als defaecatie frequentie en CRP kunnen ook in de graviditeit gehanteerd worden. Bij de prenatale controles dient gericht naar klachten te worden gevraagd, zodat bij verergering de behandeling aangepast kan worden. Bij vrouwen met actieve IBD wordt extra echoscopische controle op foetale groei aanbevolen.

Conclusies

Niveau 3	De kans op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder aan IBD lijdt lijkt niet verhoogd. *C Baiocco, 1984; Hudson, 1997; Khosla, 1984; Mogadam, 1981; Nielsen, 1983; Nielsen, 1984; Woolfson, 1990*

Niveau 3	Adequate behandeling voorafgaand aan en tijdens de zwangerschap is van belang, aangezien juist een actieve IBD de kans op perinatale complicaties lijkt te vergroten. *C Connel, 1999*

Niveau 3	De kans op een opvlamming tijdens de zwangerschap is vergelijkbaar met de kans hierop buiten de zwangerschap. Het gebruik van onderhoudsmedicatie tijdens de zwangerschap lijkt de kans op opvlammingen te reduceren. *C Nielsen, 1984; Ravid, 2002; Woolfson, 1990*

Niveau 3	De kans op zwangerschapscomplicaties (vroeggeboorte of foetale groeirestrictie). is waarschijnlijk niet verhoogd indien de IBD in een remissie is. *C Cornish, 2007; Dominitz, 2002; Fonager, 1998; Norgard, 2000*

Aanbeveling

Het wordt geadviseerd bij IBD-patiënten de zwangerschapscontrole in de tweede lijn te laten plaats vinden, liefst in samenwerking met een MDL specialist.

9.4. Vaginale bevalling

Zwangerschap en bevalling zijn gerelateerd met verslechtering van de bekkenbodem functie. Met name forcipale extractie en 4^{e}graads perineum rupturen kunnen aanleiding geven tot faecale incontinentie op lange termijn. Echter, na een sectio is de kans op incontinentie vergelijkbaar met een vaginale baring, mits bovengenoemde risicofactoren niet optraden (Mckinnie, 2005; Macarthur, 2005).

Bij actieve perianale IBD of bij verminderde functie van de bekkenbodem of sfincter ani door fistelvorming of door rectum chirurgie bestaat een voorkeur voor een sectio (Ilnyckyji, 1999). Ook indien een groot deel van de darm is verwijderd en de ontlasting altijd dun is, moet besproken worden dat na een vaginale baring beschadiging van de sfincter kan optreden en daardoor continentie problemen.

Uit een aantal cohortstudies komt naar voren dat op korte termijn ileo-anale pouch gerelateerde complicaties niet gerelateerd zijn met wijze van bevallen, meerlingen, geboortegewicht of duur van de bevalling (Ravid, 2002; Hahnloser, 2004; Kitayama, 2005; Polle, 2006). Twee van deze studies met langere follow-up lieten zien dat een vaginale kunstverlossing, een grote perineumruptuur of een episiotomie de kans op fecale

incontinentieklachten groter maakten dan wanneer deze risicofactoren niet opgetreden waren bij een vaginale partus of indien een primaire sectio was uitgevoerd (Hahnloser, 2004; Polle, 2006). Bij vrouwen met deze risicofactoren bij de partus bleek 10 jaar later een significante verslechtering van de incontinentie score (colorectal functional outcome questionnaire), terwijl dit niet werd waargenomen bij vrouwen na een ongecompliceerde vaginale bevalling of bij vrouwen die nooit zwanger waren geweest (Polle, 2006). De kans dat bij een eerste bevalling de in deze studie genoemde risicofactoren voor later functieverlies van de bekkenbodem optreden is ruim 50%, en bij een volgende bevalling circa 15% (Bais, 2004). Bij nullipara met een ileo-anale pouch of met een grote kans dat op termijn een pouch aangelegd moet worden, verdient een primaire sectio bij 39 weken de voorkeur. Bij vroeggeboorte kan echter een vaginale baring de voorkeur hebben, aangezien een sectio altijd “te vroeg” uitgevoerd wordt en de geringere kinderlijke maten de kans op het optreden van bovenbeschreven risicofactoren voor latere fecale incontinentie verminderen. Als de baring begint voor de geplande sectio datum en bij opname er reeds vergevorderde ontsluiting bestaat met diep ingedaalde foetale schedel kan het voorgenomen beleid heroverwogen worden, omdat hierbij de kans op complicaties door de sectio is toegenomen.

Conclusie

Niveau 3	Vaginale kunstverlossing, een grote perineumruptuur of een episiotomie vergroten de kans op fecale incontinentieklachten op langere termijn bij vrouwen met een ileo-anale pouch. *C Hahnloser, 2004; Polle, 2006*

Aanbevelingen

In het geval van actieve ziekte of fistelvorming bij vrouwelijke IBD-patiënten rond het perineum wordt een sectio geadviseerd.

Het wordt aanbevolen om bij nullipara met een ileo-anale pouch (of de verwachting dat deze op termijn aangelegd moet worden) te bespreken dat na vaginale bevalling een grotere kans bestaat op latere fecale incontinentie dan na geplande sectio. In overige gevallen kan de besluitvorming omtrent het beleid bij de baring afhangen van obstetrische argumenten.

De wijze van bevallen behoort tijdens de zwangerschap zorgvuldig besproken te worden en afspraken moeten in de status genoteerd worden. Overleg tussen de behandelende gynaecoloog en MDL-arts is hierbij noodzakelijk.

9.5. Kraambed en borstvoeding

Het risico op een opvlamming postpartum is alleen verhoogd bij vrouwen met een actieve ZvC of CU in de zwangerschap en alleen bij deze groep is een klinisch kraambed geïndiceerd. Een toename van opvlammingen tijdens het kraambed is ook wel toegeschreven aan het tijdelijk staken van noodzakelijke onderhoudsmedicatie wegens angst voor schadelijke effecten op de baby bij borstvoeding. (Kane, 2005).

Lactatie heeft geen nadelig effect op de ziekteactiviteit. In het algemeen wordt borstvoeding geadviseerd wegens een groot aantal gezondheidsvoordelen, zowel op korte als op lange

termijn (Allen, 2005; Richards, 2002). Of deze gezondheidsfactoren ook worden overgebracht door de moedermelk van vrouwen die IBD onderhoudsmedicatie gebruiken is niet bekend. Er zijn aanwijzingen dat vrouwen, die borstvoeding geven, in het latere leven minder risico hebben om een IBD te krijgen (Klement, 2004).
Mesalazine, sulfasalazine en prednis(ol)on kunnen veilig gecontinueerd worden tijdens borstvoeding (zie tabel 1). Mesalazine concentratie in moedermelk is verwaarloosbaar laag (Klotz, 1993). Een case report beschrijft diarree van het kind geassocieerd met mesalazine (Nelis, 1989). Bij sulfasalazine kunnen incidenteel hoge serumspiegels bij de moeder bestaan. Een case report beschrijft bloederige diarree van het kind in samenhang met sulfasalazine gebruik door de moeder (Branski, 1986).
Bij gebruik van azathioprine, 6-mercaptopurine of ciclosporine werd borstvoeding in principe afgeraden. Echter, een aantal recente studies vermelden geen nadelige effecten.
Eén studie kon geen actieve metabolieten aantonen bij vier pasgeborenen van 3 maanden, die borstvoeding kregen terwijl de moeders azathioprine gebruikten. De moeders hadden een normale thiopurine methyltransferase (TMPT) activiteit en een therapeutisch spiegel van 6-thioguanine nucleotides (6-TGN) (Gardiner, 2006). In een vergelijkbare studie werden bij 10 vrouwen 30 monsters moedermelk onderzocht tussen 3 en 28 dagen postpartum. Bij 2/16 monsters moedermelk, afgenomen binnen 6 uur na medicatie inname, kon 6-mercaptopurine aangetoond worden in lage concentratie, de overige 14 monsters waren negatief. Bij 7 van de 10 kinderen werd bloedonderzoek verricht en kon geen TGN aangetoond worden (Sau, 2007). Bij geen van de 10 kinderen werden negatieve effecten waargenomen. In oudere literatuur werd beschreven dat geen nadelige effecten werden waargenomen bij 9 kinderen, die borstvoeding kregen tijdens gebruik van azathioprine door de moeder (Coulam, 1982; Grekas, 1984).
Bij 7 vrouwen, die behandeld werden met azathioprine en ciclosporine waren de ciclosporine serumspiegels en moedermelkspiegels vergelijkbaar. Bij de kinderen kon geen ciclosporine worden aangetoond (detectiegrens 30 µg/L) en er werden geen negatieve effecten waargenomen (Nyberg, 1998). Een andere studie liet bij één van vijf kinderen vier weken postpartum laag therapeutische ciclosporine spiegels zien, terwijl bij de andere vier de spiegels onder de detectiegrens vielen (Moretti, 2003). Bij geen van de kinderen werden ongewenste bijverschijnselen opgemerkt (follow-up 18 maanden bij het kind met detecteerbare waarde). In twee case reports betreffende borstvoeding bij ciclosporine gebruik kon dit middel niet bij het kind worden aangetoond (Munoz-Flores-Thiagarajan, 2001; Thiru, 1997). In het National Transplantation Pregnancy Registry werden 28 kinderen vermeld die borstvoeding kregen tijdens ciclosporine gerbuik door de moeder zonder nadelige effecten (Armenti, 2004). Borstvoeding tijdens gebruik van thiopurines of ciclosporine heeft waarschijnlijk geen nadelige consequenties voor het kind, maar lange termijneffecten zijn onzeker. Indien in overleg met de moeder besloten wordt tot borstvoeding wordt geadviseerd een enkele maal bloedspiegels en hematologie bij de baby te controleren (Ostensen, 2007). De beschikbare gegevens hebben alleen betrekking op a term geboren kinderen.
In één case report kon infliximab niet aangetoond worden in moedermelk bij een vrouw die dit middel gebruikte (Vasiliauskas, 2005). Meer gegevens over de concentratie van infliximab in moedermelk ontbreken.

Conclusie

Niveau 3	Het risico op een opvlamming postpartum is alleen verhoogd bij vrouwen met een actieve ZvC of CU in de zwangerschap. *C Kane, 2005*

Aanbevelingen

Borstvoeding wordt in het algemeen geadviseerd. Bij gebruik van thiopurines kan in overleg en na afweging van voor en nadelen gekozen worden voor borstvoeding. Er zijn geen nadelige effecten beschreven, echter de beschikbare documentatie is zeer beperkt.

Het wordt ontraden onderhoudsmedicatie te staken vanwege de wens tot borstvoeding.

Een klinisch kraambed wordt alleen geadviseerd bij vrouwen met een actieve IBD in de zwangerschap.

9.6. Mannelijke vruchtbaarheid en IBD-medicatie

Er zijn verschillende, veelal retrospectieve studies gepubliceerd, die een verminderde vruchtbaarheid bij mannen met IBD laten zien (Burnell, 1986). Het is echter maar de vraag of deze verminderde vruchtbaarheid het gevolg is van de aandoening zelf, de gebruikte medicatie of een al dan niet ingegeven verminderde voortplantingswens. Andere studies laten slechts een marginaal effect zien (Narendranathan, 1989). Hieronder is per geneesmiddel(-groep) weergegeven wat er bekend is over de relatie tussen gebruik van een bepaald geneesmiddel en mannelijke vruchtbaarheid.

Corticosteroïden

Er zijn geen expliciete data bij IBD; het lijkt gezien het wijdverbreide gebruik in de vruchtbare periode veilig.

5-Aminosalicylaten

Sulfasalazine

Reeds in de zeventiger jaren werden ziektegeschiedenissen beschreven van mannelijke onvruchtbaarheid gedurende sulfasalazinetherapie (Levi, 1979). In de jaren daarna zijn diverse publicaties verschenen die deze relatie bevestigen (Giwercman, 1986; Hudson, 1982; Moody, 1997). In een studie werd bij 8 mannen met IBD de morfologie van spermatozoa onderzocht en gevonden dat de kop van het spermatozoa veel groter was na enige tijd sulfasalazine te hebben gebruikt (Hudson, 1982). Dit fenomeen bleek, evenals de onvruchtbaarheid, reversibel was na enige tijd (2-3 maanden) staken van de therapie. In een grote retrospectieve studie van Moody et al. waaraan 472 mannen deelnamen werd eveneens aangetoond dat de morfologie van spermatozoa anders was onder sulfasalazine gebruikers. Bovendien werd aangetoond dat de kinderen van mannelijke IBD-patiënten met sulfasalazine significant vaker congenitale afwijkingen vertonen dan in de normale populatie (Moody, 1997). Op grond van deze data moet sulfasalazine gebruik worden ontraden aan mannelijke IBD-patiënten met een kinderwens.

Mesalazine
Mesalazine lijkt een veiliger 5-aminosalicylaat dan sulfasalazine. Er zijn diverse studies gepubliceerd die een succesvolle substitutie naar mesalazine laten zien bij door sulfasalazine geïnduceerde infertiliteit bij mannen (DiPaolo, 2001; Riley, 1987). In een studie met 16 mannen met CU in remissie onder behandeling van sulfasalazine werden bij 9 mannen de medicatie omgezet naar mesalazine; spermatozoa aantal, motiliteit en morfologie verbeterde bij eenieder (Riley, 1987). Vier mannen uit deze studie werden vader, drie mannen bleven echter problemen houden met hun vruchtbaarheid (Riley, 1987). In een andere recent uitgevoerde studie werd een verbetering van zowel tolerantie als de fertiliteit gezien na substitutie van sulfasalazine naar mesalazine (DiPaolo, 2001). Hierdoor lijkt het zeer aannemelijk dat sulfasalazine geïnduceerde onvruchtbaarheid bij mannen geen mesalazineprobleem is, maar wordt veroorzaakt door het sulfonamide-deel van het molecuul (Hudson, 1982).

Thiopurines
Azathioprine, het thiopurinemetabolisme in acht genomen hiermee dus ook 6-mercaptopurine, lijkt geen significante invloed te hebben op spermakwaliteit en vruchtbaarheid bij de man. In een recente studie van Dejaco et al. werd bij 23 mannen sperma dichtheid, motiliteit, morfologie, ejaculatievolume en een totaal spermatozoën aantal onderzocht en vergeleken met de WHO-standaard; de resultaten uitgedrukt in percentage binnen de WHO-standaard waren dichtheid 94%, motiliteit 67%, normale morfologie 67%, ejaculatievolume 89% en een totaal spermatozoa aantal 94% (Dejacco, 2001). Er werd er geen verschil gezien gedurende lange termijn therapie en 6 mannen werden vader van 7 gezonde kinderen. De auteurs concluderen dan ook dat thiopurines op grond van deze data noch spermakwaliteit, noch fertiliteit bij de man beïnvloeden.

Methotrexaat
Er zijn geen expliciete humane data beschikbaar, maar gezien de teratogeniteit moet methotrexaat als gecontraïndiceerd beschouwd worden.

Infliximab
In een studie van Mahadevan et al. werd spermakwaliteit onderzocht in mannen met IBD die infliximab gebruikten als onderhoudsbehandeling (n=7) of voor inductie van remissie (n=3) (Mahadevan, 2005). Er werd een verminderde sperma motiliteit en veranderde spermatozoa morfologie waargenomen, maar er werd in deze studie niet onderzocht of dit een verminderde vruchtbaarheid tot gevolg had. De auteurs adviseren dan ook infliximab te continueren, omdat staken van therapie een grotere kans op opvlammingen en ontwikkeling van antilichamen (zogenaamde ATI's) geeft. Alleen in geval van aangetoonde verminderde vruchtbaarheid bij de man zou moeten worden overwogen therapie met infliximab tijdelijk te onderbreken.

Conclusies

Niveau 4	Er zijn voldoende aanwijzingen dat het gebruik van corticosteroïden de mannelijke vruchtbaarheid niet negatief beïnvloed. *D Mening van de werkgroep*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van sulfasalazine de mannelijke vruchtbaarheid negatief beïnvloed. *B Moody, 1997* *C Hudson, 1982*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van mesalazine de mannelijke vruchtbaarheid niet negatief beïnvloed. *C Di Paolo, 2001; Riley, 1987*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van thiopurines de mannelijke vruchtbaarheid niet negatief beïnvloed. *C Dejaco, 2001*

Niveau 4	Er zijn sterke aanwijzingen dat het gebruik van methotrexaat de mannelijke vruchtbaarheid negatief beïnvloed. *D Mening van de werkgroep*

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van infliximab de mannelijke vruchtbaarheid niet negatief beïnvloed. *C Mahadevan, 2005*

10. RISICO OP MALIGNITEIT EN PREVENTIEVE STRATEGIEËN

10.1. Risico op darmkanker

IBD-patiënten hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van darmkanker. In een veel aangehaalde meta-analyse van 116 studies werd een prevalentie van 3,7 % gerapporteerd voor een willekeurige CU-patiënt en 5,4 % voor patiënten met een pancolitis, terwijl het cumulatieve risico voor het ontstaan van een carcinoom 2, 8 en 18 % na respectievelijk 10, 20 en 30 jaar bleek (Eaden, 2001). Recentere studies laten echter een veel minder hoog risico (Rutter, 2006) of zelfs een vergelijkbare incidentie met de achtergrond populatie zien (Jess, 2006; Langholz, 1992).

Factoren, die het risico op het krijgen van darmkanker verhogen zijn een langer bestaande colitis en een grotere anatomische uitbreiding van de colitis. Zo is proctitis niet met een verhoogd risico geassocieerd, terwijl een linkszijdige colitis en een pancolitis wel leiden tot een verhoogde kanker incidentie (SIR 2,8 (1,6-4,4) en 14,8 (11,4-18,9)). Een positieve familie-anamnese voor colorectaal carcinoom, een diagnose van een primair scleroserende cholangitis (PSC), het debuut van colitis op jonge leeftijd en de ernst van de ontsteking worden alle in wisselende mate in verband gebracht met een verder verhoogd risico (Itzkowitz, 2004; Rutter, 2004; Bansal Gupta, 2007). Zowel voor het debuut op jongere leeftijd als voor PSC zou het hierbij kunnen gaan om een afspiegeling van het feit dat hier sprake is van een langere ziekteduur. De gerapporteerde incidentie bij PSC is echter wel zodanig verhoogd dat het hierbij toch om een onafhankelijke risicofactor zou kunnen gaan (cumulatief risico 9, 31 en 50% na 10, 20 en 25 jaar respectievelijk) (Eaden, 2004, 2005). Ook na levertransplantatie blijft het risico op het ontstaan van darmkanker in deze patiëntengroep verhoogd (Loftus, 1998). Tenslotte is de aanwezigheid van pseudopoliepen geassocieerd met de ontwikkeling van colorectaal carcinomen (Rutter, 2004; Velayos, 2006).
Bij de ZvC is het relatieve risico voor het ontstaan van darmkanker ongeveer 2,5% voor de totale patiëntengroep en 5,6 % voor degenen, waarbij de ziekte alleen gelocaliseerd is in het colon (Ekbom, 1999; Bernstein, 2001). Bovendien bleek de gemiddelde duur van de ziekte voorafgaande aan het carcinoom vergelijkbaar voor de ZvC en CU resp. 15 en 18 jaar (Bernstein, 2001).
De laatste jaren is gebleken dat er ook factoren zijn die een beschermend effect kunnen hebben op het ontstaan van darmkanker. Uiteraard is dit het geval indien profylactisch een proctocolectomie wordt verricht. Endoscopische screening op dysplasie of een coloncarcinoom in een vroeg stadium kan mogelijk leiden tot een lagere mortaliteit door darmkanker, hoewel dit tot op heden niet in een RCT bewezen is en dit naar alle waarschijnlijkheid ook niet gaat gebeuren. Het regelmatig innemen van aminosalicylaten (5-aminosalicylzuur, 5-ASA) zoals salazopyrine of mesalazine doet mogelijk de incidentie van carcinomen dalen, zoals in diverse case-control studies (Pinczowski, 1994; Moody, 1996; Eaden, 2000) en een recente meta-analyse (Velayos, 2005) aannemelijk werd gemaakt. Bij patiënten die 1,2 gr mesalazine gebruikten was dit risico verminderd met 91%. Voor salazopyrine was het beschermende effect alleen aantoonbaar bij een dosis van minstens 2 gr. met een risicovermindering van 59%. Minder data zijn beschikbaar aangaande chemopreventie met folaat (Lashner, 1997; Rutter, 2004), calcium, selenium, aspirine, ursodeoxycholzuur (Tung, 2001; Pardi, 2003), NSAID's en Cox-2-remmers en statines. Op

dit moment lijkt van deze mogelijkheden de onderhoudsbehandeling met ursodeoxycholzuur het meest veelbelovend (Pardi, 2003).

Conclusie

Niveau 2	Het risico op het krijgen van een colorectaal carcinoom is verhoogd voor patiënten met CU of de ZvC. Hierbij is in geval van CU het risico onafhankelijk geassocieerd met de duur en de anatomische uitbreiding van de ziekte, een begeleidende PSC, familair coloncarcinoom of het debuut van de ziekte op jeugdige leeftijd. *B Eaden, 2001; Jess, 2005*

10.2. Indicaties voor het starten van surveillance onderzoek

Surveillance is screenend onderzoek gericht op detectie van een carcinoom dan wel dysplasie in een zo vroeg mogelijk stadium, teneinde een mortaliteitsreductie ofwel betere levensverwachting te realiseren. RCT's die verschillende surveillance protocollen of "surveillance" versus "geen surveillance" vergelijken zijn niet voor handen. Om diverse redenen, waarvan de duur van een dergelijke studie, benodigde patiëntenaantallen, verwachte kosten en ethische overwegingen de belangrijkste zijn, is het niet te verwachten dat een dergelijke RCT ooit verricht zal worden. Afgaande op rapportages van veelal retrospectieve *surveillance-series* lijkt er voldoende indirect bewijs aanwezig om surveillance door middel van coloscopieën te adviseren voor een deel van de patiënten met een colitis (Connell, 1986; Vemulapalli, 1994; Bernstein, 1999; Rutter, 2006). De resultaten van een kosteneffectiviteit analyse waarbij gebruik gemaakt werd van een computermodel lijken dit te onderschrijven: surveillance zou naar schatting 1.2 levensjaren toevoegen in deze patiënten categorie (Provenzale, 1998). Overigens zijn de beschikbare data voor colitis in het kader van de ZvC schaars.

Uitgaande van gepubliceerde CRC incidentie gegevens, komen patiënten met in ieder geval linkszijdige colitis in aanmerking voor screening. Feitelijk komt dit neer op alle patiënten die onstekingsactiviteit hebben (gehad), zich uitbreidend tot aan de flexura lienalis. Hierbij is het van belang om zich te realiseren dat microscopische ontstekingsactiviteit nog al eens uitgebreider is dan endoscopisch waargenomen wordt. Gezien de toename van incidentie van colorectaal carcinoom, 8 tot 10 jaar na het debuut van de klachten, wordt veelal geadviseerd om te starten met de surveillance in geval van een pancolitis na 8 jaar en, in geval van een linkszijdige colitis, na 15 jaar (Eaden, 2001; Lashner, 1999; Greenstein, 1979). De onderbouwing om deze cesuur aan te brengen is echter van matige kwaliteit. Er valt dan ook veel voor te zeggen bij al deze patiënten te starten met surveillance, 8 jaar na het ontstaan van de klachten. Indien er sprake is van PSC lijkt het aangewezen om, onafhankelijk van het debuut van de colitis klachten, te beginnen met een jaarlijkse screening, direct volgend op de diagnose (Shetty, 1999; Lashner, 1999).

De overige risicofactoren (jeugdige leeftijd bij het debuut van de klachten, positieve familie anamnese voor colorectaal carcinoom en ernst van de ontsteking) beïnvloeden het surveillance beleid niet.

Conclusie

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat surveillance door middel van coloscopie van waarde is om vroegtijdig (pre)maligne afwijkingen te ontdekken bij IBD-patiënten. Of een surveillance strategie de levensverwachting beïnvloedt, is niet bekend. *B Connell, 1986; Vemulapalli, 1994; Bernstein, 1999; Rutter, 2006; Eaden, 2001; Lashner, 1999; Greenstein, 1979*

Overige overwegingen

Ondanks het feit dat prospectieve studies ontbreken ten aanzien van de (kosten)effectiviteit van surveillance in geval van langbestaande en uitgebreide colitis, is het advies om deze patiënten op te nemen in een surveillance programma gerechtvaardigd. Deze overweging is gebaseerd op beschikbare data en internationale richtlijnen voor andere patiënt-categorieen, zoals individueen met een gemiddeld CRC risico die ouder dan 50 jaar zijn en in geval van familiair voorkomend CRC. In deze gevallen is de grootte van het risico op het ontstaan van coloncarcinoom kleiner of vergelijkbaar met het risico in geval van een langer bestaande colitis, en wordt surveillance geadviseerd (Winawer, 2003).

Aanbevelingen

Bij patiënten met CU of colitis in het kader van de ZvC, bij wie er uitbreiding van de ziekteactiviteit is (geweest), reikend tot in ieder geval de flexura lienalis, wordt geadviseerd om 8 jaar na het debuut van de klachten te starten met surveillance scopieën. Indien de ziekteactiviteit beperkt is gebleven tot het rectum is surveillance niet geïndiceerd.

IBD-patiënten bij wie ook de diagnose PSC is gesteld dienen meteen volgend op deze diagnosestelling in een surveillanceprogramma te worden opgenomen waarbij een jaarlijkse coloscopische controles dienen plaats te vinden.

10.3. Surveillancebeleid

10.3.1. Aanvang en frequentie

Op basis van de bij vraag 35 gehanteerde argumentatie dient bij colitis patiënten met in ieder geval betrokkenheid van het rectosigmoïd, surveillance gestart te worden 8 jaar na het ontstaan van de *klachten*. Het hanteren van de diagnose als uitgangspunt voor het berekenen van een startdatum kan resulteren in een te late screening waardoor intervalcarcinomen. Gezien het feit dat het risico op colorectaal carcinoom exponentieel toeneemt naarmate de colitis langer bestaat (Lashner, 1988; Eaden, 2001) is een graduele afname van screenings intervallen gerechtvaardigd en lijkt kosten-effectief (Provenzale, 1998). Hierbij zou in de eerste surveillance-decade éénmaal per 3 jaar gescreend moeten worden, in de tweede decade éénmaal per 2 jaar, en hierna jaarlijks. Patiënten met PSC dienen meteen, volgend op de diagnose, in een surveillance programma te worden opgenomen, waarbij jaarlijkse coloscopieën geïndiceerd zijn.

10.3.2. Hoe screenen?

Uitgaande van een *ontsteking-dysplasie-carcinoom sequentie* (min of meer analoog aan de adenoom-carcinoom sequentie in geval van het sporadisch coloncarcinoom), is het in

principe mogelijk om vroeg-diagnostiek te doen en op basis van de aanwezigheid van beginnende dysplastische veranderingen, therapeutische beslissingen te nemen met de bedoeling het klinisch beloop te wijzigen. De hoeksteen van de screening is detectie van dysplasie, hetgeen in de praktijk lastig blijkt. Endoscopisch is dit vaak moeilijk te herkennen omdat de dysplasie, in tegenstelling tot wat gezien wordt bij sporadische vormen van colorectaal kanker, lijkt te ontstaat in mucosa die endoscopisch niet afwijkend is (Morson, 1967; Hulten, 1972). Dit fenomeen heeft er toe geleid dat in richtlijnen geadviseerd wordt om veel *at random* biopten te nemen: 33 of meer biopten geven een berekende kans van meer dan 90 % om aanwezige dysplasie ook werkelijk op te sporen (Fireman, 1989). Veelal wordt geadviseerd om per segment van 10 centimeter, 1 biopt per kwadrant te nemen, hoewel dit nooit in studies onderbouwd is. Hiernaast worden alle endoscopisch zichtbare afwijkingen, zoals verhevenheden of stricturen, eveneens gebiopteerd. Overigens laten de resultaten van enkele recentere studies zien dat dysplasie zonder en met chromoendoscopie in het merendeel van de gevallen wel degelijk detecteerbaar is (Rutter, 2004; Kiesslich, 2003; Rutter, 2004). Naast de endoscopische belemmeringen aangaande het herkennen van dysplasie zijn er ook histologische beperkingen. Sinds 1983 wordt een onderscheid gemaakt tussen laaggradige, hooggradige en “indefinitive” (onzekere) dysplasie (Riddell, 1983). Deze indeling heeft weliswaar tot meer eenduidigheid in de rapportage geleid, maar blijkt voor pathologen moeizaam te hanteren en geeft aanleiding tot een teleurstellend lage consensus ten aanzien van de diagnose dysplasie (Rosenstock, 1985; Melville, 1989). Dit heeft geleid tot de klinische praktijk dat twee ervaren pathologen onafhankelijk van elkaar de diagnose dysplasie dienen te bevestigen voordat aan de uitslag therapeutische consequenties verbonden worden. Ontstekingsactiviteit kan de interpretatie van dysplasie bemoeilijken. Geadviseerd wordt dan ook om patiënten te screenen ten tijde van remissie (Ridell, 1983).

10.3.3. Dysplasie, DALM (dysplasia associated lesion or mass) en carcinoom

Uit verschillende publicaties wordt duidelijk dat zowel hooggradige dysplasie (HGD) als laaggradige dysplasie (LGD) een hoge voorspellende waarde hebben aangaande een op dat moment reeds aanwezige of nog te ontwikkelen uitgebreidere neoplastische afwijking. In een review van 10 prospectieve surveillance programma’s werd bij 10 van de 24 van de patiënten met HGD een carcinoom gevonden indien direct een colectomie werd verricht, terwijl van de patiënten met HGD die op een later tijdstip geopereerd werden 32% (15 van de 47) een carcinoom bleek te hebben. In geval van LGD, toonde 3 van de 19 van de colectomie-preparaten reeds een carcinoom, terwijl 8% (17 van de 204) een carcinoom ontwikkeld had bij colectomie op een later tijdstip (Bernstein, 1994). In een prospectieve studie schatten Rutter et al. (2006) de kans op een colorectaal carcinoom indien geopereerd wordt in verband met LGD of HGD op 21.4% respectievelijk 37.5%. Van de 36 patiënten met LGD die niet geopereerd werden, ontwikkelde 9 patiënten HGD na een mediaan van 2.4 jaar en 3 een colorectaal carcinoom na een mediaan van 3.7 jaar. Van de 19 patiënten met de initiële diagnose HGD, wilden 8 niet geopereerd worden. Eén van hen ontwikkelde een colorectaal carcinoom, terwijl bij 6 hernieuwd HGD gevonden werd hetgeen alsnog aanleiding was voor een colectomie. Dit is de reden dat, indien er sprake is van een door twee pathologen bevestigde HGD, geadviseerd wordt om een colectomie te laten verrichten.
DALM is een polypoide of nodulaire verhevenheid, soms bestaande uit een veldje poliepen, waarin histologisch dysplasie wordt gevonden en waar omheen, in de normaal ogende mucosa, eveneens dysplasie aanwezig blijkt. Oorspronkelijk werd een DALM beschouwd als

een absolute operatie indicatie, temeer daar de aanwezigheid van een DALM geassocieerd bleek met de aanwezigheid van coloncarcinomen in 31 tot 43% van de gevallen (Bernstein, 2004; Rutter, 2006). In de dagelijkse praktijk blijkt het echter vaak buitengewoon moeilijk om een DALM te onderscheiden van een gewoon sporadisch adenoom. Rubin (1999) en Engelsgjerd (1999) rapporteerden bovendien dat verheven dysplastische laesies behandeld kunnen worden als sporadische adenomen, indien minstens 4 biopten van de omgevende, normaal ogende mucosa, geen dysplasie oplevert. Ruim 50% van deze patiënten ontwikkelde echter wederom verheven dysplastische afwijkingen hetgeen frequente endoscopische follow-up noodzakelijk maakt (bijvoorbeeld na 3 maanden, hierna halfjaarlijks).

Conclusies

Niveau 3	Detectie van dysplasie is belangrijk bij surveillance van IBD-patiënten. De kans om aanwezige dysplasie op te sporen met het nemen van 33 of meer “at random’ biopten” wordt geschat op ruim 90%. *C Fireman, 1998*

Niveau 2	Een totale colectomie is aangewezen bij IBD-patiënten in geval van een bij coloscopie vastgesteld carcinoom, een bewezen DALM of een HGD. *C Bernstein, 2004; Rutter, 2006*

Overige overwegingen

Het routinematige gebruik van chromoendoscopie, zoals met methyleenblauw, kan de opbrengst van de biopten bij surveillance endoscopieën verhogen waarbij wel rekening gehouden moet worden met een langere endoscopietijd (gemiddeld 10 minuten). In geval van ziekteactiviteit is histologische classificatie moeilijker. Bij twijfel moet de surveillance endoscopie herhaald worden nadat de colitis in remissie gebracht is. Beoordeling van de biopten dient te worden verricht door een hierin ervaren patholoog. Bij aanwezigheid van dysplasie is bevestiging noodzakelijk door een onafhankelijk, maar eveneens ervaren, tweede patholoog.

Het is de vraag op welk moment gestopt kan worden met surveillance scopieën. Het is het overwegen waard om bij patiënten boven een bepaalde (biologische) leeftijd, bijvoorbeeld 70 jaar of met significante co-morbiditeit, geen surveillance meer te verrichten. Hoewel het niet onlogisch lijkt om de surveillance te staken indien bij eerder onderzoek geen endoscopische of histologische afwijkingen aangetroffen werden, kan dit om reden van ontbrekende literatuur (nog) niet geadviseerd worden.

Aanbevelingen

Patiënten met CU bij wie een linkszijdige colitis aanwezig is (geweest) of patiënten met de ZvC met significante betrokkenheid van het colon, worden 8-10 jaar na het begin van de klachten opgenomen in een surveillance programma. In de eerste decade van surveillance geschiedt screening eens per drie jaar, in de tweede decade eens in de twee jaar en daarna jaarlijks.

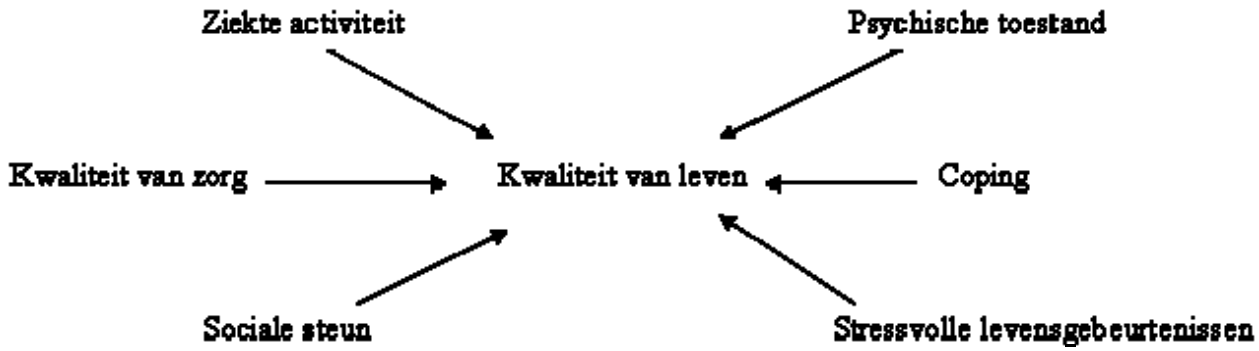
Bij de coloscopie worden om de 10 cm *at random* 4 biopten genomen op minimaal 9 plaatsen vanaf het coecum tot en met het rectum. Daarbij wordt nauwkeurig gekeken naar locale afwijkingen en poliepen, die apart worden gebiopteerd. Het verhogen van de opbrengst met chromoendoscopie of narrow band imaging verdient aanbeveling.

Wanneer er bij coloscopie een carcinoom, een DALM, of een HGD wordt vastgesteld, is er een indicatie voor proctocolectomie. In geval van polipeuze afwijking met het aspect van een sporadisch adenoom kan deze verwijderd worden waarna initieel frequente nacontroles dienen plaats te vinden. Hierbij mag geen dysplasie in de omgevende normaal uitziende mucosa aanwezig zijn: dan is er waarschijnlijk toch sprake van een DALM.

11. PSYCHOLOGIE

11.1. Inleiding

De tijd dat maagzweren en CU werden beschouwd als bij uitstek psychosomatische ziekten ligt al weer enkele decennia achter ons. Inmiddels worden psychiatrische en psychologische cq. persoonlijkheidsfactoren niet langer gezien als (mede-)veroorzakers van IBD, maar wel als variabelen die –resulterend in de factor 'Psychische toestand'- net als (stressvolle) levensgebeurtenissen ('life events'), 'Coping' stijl en Sociale steun het beloop en de ernst van IBD mee kunnen kleuren en compliceren (North, 1994; Schwartz, 1993; Selby, 1997; Vallis, 2004). Voorop hierbij staat hoe actief de ziekte is en met welke kwaliteit van zorg -die ook via bejegening door hulpverleners en informatie verstrekking naar de patiënt toe gestalte krijgt- de kwaliteit van leven van de patiënt kan worden verbeterd. Een en ander komt overeen met een conceptueel model van IBD, waarin kwaliteit van leven als resultante van een zestal factoren centraal staat (Van der Eijk, 2004) en waarbij tevens verwezen mag worden naar de International Classification of Function (ICF):



11.2. Psychosociale hulpvragen

Enck en Schafer (1996) hebben een overzicht gewijd aan meer dan 50 jaar psychosomatisch onderzoek naar de ZvC, maar vonden geen aanwijzingen voor ziektespecifieke persoonlijkheidsfactoren en ook konden zij geen belangrijke rol aantonen van psychiatrische of persoonlijkheidsfactoren bij het ontstaan van de ziekte. Zij veronderstellen, dat het chronische karakter van de ziekte verantwoordelijk zou kunnen zijn voor psychiatrische ofwel psychopathologische factoren en dat een gebrekkige hantering ('coping') van de gewone dagelijkse beslommeringen daarbij een grote rol zou kunnen spelen. De invloed van IBD als een chronische ziekte wordt in belangrijke mate niet alleen bepaald door fysieke symptomen, maar ook door psychosociale factoren (De Rooy, 2001). Problemen die IBD-patiënten aangeven betreffen: verlies van energie, verlies van controle, negatief lichaamsbeeld, sociaal isolement en vrees, het gevoel tekort te schieten, zich vies voelen, gebrek aan informatie van de kant van hulpverleners (Casati, 2000). Volgens Searle en Bennett (2001) -in hun overzicht van de Engelstalige literatuur die tussen 1990 en 2000 is gepubliceerd over

psychologische factoren en het beloop van IBD- kunnen drie hoofdthema's worden onderscheiden:

- psychologische stress en verergering of terugval van IBD
- psychische nood (i.e. angst en / of depressie) en IBD symptomen
- het effect van psychologische behandeling op IBD

Searle en Bennett concluderen dat deze dagelijkse beslommeringen nog meer van invloed kunnen zijn op de ziekteactiviteit dan substantiële levensgebeurtenissen en dat mogelijk ook stemming (angst en depressie) op haar beurt door dergelijke verergeringen van het ziektebeeld kan worden beïnvloed. Mittermaier en zijn collega's (2004) zijn van mening dat depressie en angst aan het begin van de ziekte een voorspeller kunnen zijn van terugval in de toekomst (Mussell, 2004). Wanneer IBD in zijn beginstadium is, valt er nog veel te winnen door het tijdig onderkennen van de risicofactoren waardoor het ontstaan van 'psychological distress' kan worden voorkomen (Dudley Brown, 2002). Het leren accepteren van het chronisch karakter van een ziekte als IBD en de beperkingen die dit oplegt evenals de noodzaak hulp en steun van anderen hierbij te aanvaarden kunnen een belangrijke opgave zijn in de opeenvolgende fasen van de ziekte (Krause, 2003).

Conclusie

Niveau 2	Uit de literatuur komen als belangrijke klachten cq. hulpvragen van patiënten met IBD naar voren de negatieve gevolgen voor de kwaliteit van leven van de factoren: ziekteactiviteit (ernst, etc.), kwaliteit van zorg (waaronder begrepen communicatie en informatie van de kant van hulpverleners), (de kwaliteit van de) sociale steun, stress ('life events' maar ook 'daily hassles'), psychische toestand (met name angst en depressie) en het hanteren van dit alles en van IBD als chronische ziekte. *B Albersnagel, 2007*

Overige overwegingen

Patiënten die op de hoogte zijn van de beschikbare mogelijkheden om paramedische hulp in te (laten) roepen, kunnen zelf beter aangeven wat hun wensen, behoeften en verwachtingen zijn. Dit zal hun tevredenheid over de geboden zorg en hun therapietrouw ten goede kunnen komen.

Aanbeveling

De diversiteit aan klachten maakt het zeer wenselijk aan patiënten informatie te verschaffen over wat voor soort hulp, steun of begeleiding mogelijk is en wie dit kan bieden: diëtist, fysiotherapeut, medisch maatschappelijk werker, klinisch psycholoog , geestelijk verzorger etc. De in eerste instantie mondelinge informatie kan door geschreven of audio-visueel materiaal worden ondersteund. Juist voor patiënten die recent als zodanig bekend zijn geworden – vaak jonge mensen dus – is het bieden van geëigende informatie van groot belang. Psychologische hulp is met name dan aangewezen wanneer sprake is van geringe ziekteacceptatie en bij gevoelens van hulpeloosheid; dergelijke hulp kan de ervaren kwaliteit van leven helpen bevorderen.

11.3. Voorkeursbehandeling bij ziektespecifieke psychosociale hulpvragen

Therapieën van psychosociale signatuur zijn even divers als de klachten, problemen of hulpvragen van IBD-patiënten en ook qua geboekte resultaten is er de nodige variatie (Peters, 2004). Zo stelt Whitehead dat de met 'stress management training' behaalde resultaten inconsistent zijn (Whitehead, 1992), waar Garcia-Vega en Fernandez-Rodriguez heel recent zowel met een 'stress management' aanpak als met een 'self-directed stress management' aanpak positieve effecten claimen, onder meer wat betreft moeheid en buikpijn, ook bij één jaar follow-up (Garcia-Vega, 2004). Kennedy en medeonderzoekers gingen in een grootschalig onderzoek in het noordwesten van Engeland, waarbij maar liefst 19 ziekenhuizen en 700 poliklinische patiënten betrokken waren, het effect na van 'self-management' en concludeerden dat deze bijdroegen aan positieve zorgresultaten en kosteneffectiviteit (Kennedy, 2003).

Waar in het onderzoek van Kennedy communicatie en voorlichting een belangrijke (en positieve) rol speelde (er werd onder meer gewerkt met 'guidebooks'), is in het algemeen het nut van psycho-educatie nog niet geheel uitgekristalliseerd (Husain, 2004; Lange, 1996; Larsson, 2003). Informatieverstrekking zou zelfs schadelijk kunnen zijn (Borgaonkar, 2002).

Psychotherapie bleek het beloop bij de ZvC niet positief te beïnvloeden (Jantschek, 1998). Psychodynamische therapie en relaxatie hadden weinig of geen positieve effecten voor onder meer angst en depressie in een multicenter behandelingsstudie (Keller, 2004). Tegen de achtergrond van de recent in ons land tot stand gekomen richtlijnen voor angst en depressie is dit ook niet verwonderlijk, aangezien (cognitieve) gedragstherapie, voor deze problemen, de behandeling van eerste keus is.

Conclusie

Niveau 3	Het is nog geen uitgemaakte zaak wat de effecten zijn van ('self-directed') 'stress management'. Ook over de verhoopt positieve rol van voorlichting, communicatie, psycho-educatie, etc.is nog geen duidelijkheid. Wat betreft de behandeling van frequent in samenhang met IBD optredende angst- en depressieve klachten zijn er vooralsnog geen aanwijzingen dat moet worden afgeweken van de psychotherapeutische behandeling van deze zoals die -los van lichamelijke ziekten – is ontwikkeld en in Richtlijnen is vastgelegd. *B Albersnagel, 2007*

Overige overwegingen

Al zijn over de rol van stressmanagement, informatieverstrekking en psycho-eductie de boeken nog niet gesloten, van het versterken van de zelf-zorg-mogelijkheden van de patiënt ('self empowerment') wordt een positief effect verwacht. Deze (self-)empowerment kan op afstand via telefoon of mail (Schilstra, 2004) of in het kader van gedragstherapeutische aanpak gestalte krijgen.

Aanbeveling

Vervolgonderzoek naar de mogelijkheden tot verbetering van zelfzorg (self empowerment) is gewenst.

11.4. Bevordering therapietrouw

Diverse factoren lijken in verband met therapietrouw een rol te kunnen spelen en met deze factoren zou bij het bevorderen van therapietrouw dan ook rekening moeten worden gehouden. Te denken valt aan: de actuele kenmerken van de ziekte (IBD), de ernst er van en de invloed op lichamelijk en psychisch functioneren, maar ook: persoonlijkheids-kenmerken van de patiënt; de mate waarin de patiënt op de hoogte is van IBD in het algemeen en zijn eigen ziekte en prognose en het optimaal er mee omgaan in het bijzonder; de kwaliteit van zorg en de samenwerkingsrelatie van patiënt en zijn hulpverleners; het medisch beleid en de belasting die dit met zich meebrengt voor patiënt en evt. diens omgeving; de steun die de patiënt krijgt resp. ervaart van de kant van zijn omgeving; de mate waarin de patiënt zijn ziekte accepteert en zich kan vinden in het medisch beleid (cf. het bij 11.1. gepresenteerde model). 'Compliantie' (therapietrouw, de patiënt richt zich naar de dokter) of - het meer moderne begrip- 'adherentie' (dokter en patiënt hebben een samenwerkingsrelatie) resp. non-compliantie en non-adherentie zijn termen die zich niet beperken tot medicatie (zie vraag 13), maar kunnen ook slaan op het zich (niet) houden aan een dieet, het (niet-) nakomen van afspraken voor polikliniekbezoek of onderzoek (bijvoorbeeld endoscopie), het doorgaan met roken (zie vraag 41), etc. Non-adherentie komt op grote schaal voor (vaak rond 50 % en soms wel oplopend tot 90 % (Kane, 2005) en vormt een belangrijke reden voor terugval (zoals, omgekeerd -in het individuele geval- een historie van steeds maar weer terugvallen een predictor is van non-adherentie). Er bestaan grote culturele verschillen qua non-compliantie, variërend van 13 % in Frankrijk, 26 % in Italië, 33 % in het Verenigd Koninkrijk tot 46 % in Duitsland. In wat nu volgt zal in hoge mate worden geput uit het zeer recente overzicht van Robinson (2005), waarin weliswaar vooral wordt ingegaan op non-adherentie in verband met medicatie, maar dat ook veel praktisch bruikbare tips bevat voor het stimuleren van therapietrouw in het algemeen.

Teneinde therapietrouw te bevorderen is het allereerst zaak non-adherentie tijdig te herkennen of –nog beter- er zo veel mogelijk voor te zorgen dat het zover niet komt! Hoe kan non-adherentie worden vastgesteld? Rechtstreeks vragen is de kortste weg, maar is niet altijd even betrouwbaar. Als het om medicatie gaat, kan het bijvoorbeeld meer opleveren om te vragen naar (bekende) bijverschijnselen. Worden deze door de patiënt ontkend, dan is mogelijk sprake van het niet adequaat innemen van medicijnen. Ook via anderen (partner, medebehandelend verpleegkundige, etc.) is navraag te doen. Patiënten die zich zorgen maken over hun conditie slikken over het algemeen, zelfs los van de mate waarin hun ziekte (naar meer objectieve medische maatstaven) actief is, trouw hun medicijnen. Daarentegen loopt therapietrouw juist gevaar: wanneer patiënten zich goed voelen (hoewel hun medische conditie te wensen overlaat), bij patiënten waarbij de voordelen van de behandeling niet opwegen tegen de nadelen (nare bijverschijselen, bijvoorbeeld) of bij patiënten waarbij de behandeling niet (voldoende) helpt. Ook dit kan dus een ingang zijn om er achter te komen of er sprake is van (non-)adherentie. De hulpverlener kan bijvoorbeeld vragen:

- Hoe voelt u zich?
- Hoe ziet u zelf uw ziekte toestand op dit moment?
- Wat vindt u van de resultaten van de behandeling tot dusver?
- In welke mate hebt u last van bijverschijnselen van de behandeling?

De kans op therapietrouw is groter als de patiënt op de hoogte is van zijn ziektetoestand, bekend is met de redenen voor het medische beleid en ook weet hoe dit correct op te volgen. Aan informatie en (psycho-)educatie ontbreekt wel eens wat, waardoor de patiënt

zich matig- of slecht-geïnformeerd, niet (helemaal) begrepen of niet-serieus genomen kan voelen. Zo kan het van belang zijn dat de hulpverlener zich bijvoorbeeld realiseert dat er naast overeenkomsten ook pregnante verschillen kunnen zijn tussen vrouwen en mannen, wat betreft de vragen die hen in verband met hun IBD bezig houden. Zich zorgen maken over: gebrek aan energie, effecten van medicatie, beloop van de ziekte, operaties, stoma, het onder het eigen optimum leven en het anderen tot last zijn, komt bij beide geslachten voor. Over kinderen krijgen, het er onaantrekkelijk uitzien, lichaamsbeleving, eenzaamheidsgevoelens, intimiteit en presteren op seksueel gebied, maken vrouwen zich meer zorgen. Daar komt bij, dat patiënten uit sommige bevolkingscategorieën minder geneigd lijken hun zorgen en wensen (spontaan) te uiten: jongeren, niet-blanken, vrouwen, ongehuwden. Als hulpverlener zal men dezen dus de helpende hand moeten reiken, wil men zaken bespreekbaar krijgen. Andere patiënt-gerelateerde factoren die van invloed kunnen zijn op non-adherentie zijn: behoren tot een lagere sociaal-economische klasse, jong zijn, man zijn, ongehuwd zijn, een psychiatrische stoornis hebben.
Hoe kan therapietrouw worden verbeterd? Robinson e.a. bepleiten naar aanleiding van een internationale consensusbijeenkomst een op de individuele patiënt toegesneden benadering (maatwerk vs confectie), vervat in het acroniem C.O.P.E.:

- *C*ommuniceer met de patiënt; toon interesse en begrip, in een open dialoog; realiseer met name dat bij patiënten die er slecht aan toe zijn geboden informatie niet altijd goed dóórkomt, tenzij er veel aandacht aan wordt besteed om de effectiviteit van de communicatie zeker te stellen;
- *O*pteer voor de medewerking van de patiënt aan therapeutische doelen;

(anders gezegd: **O*verhalen van de patiënt om mee te doen aan therapeutische doelstellingen); bevordering van zelfcontrole van de patiënt centraal: empowerment;

- *P*romoot / bevorder emotionele / psychologische ondersteuning;
- *E*ducatie van patiënt en zijn familie; informeer mondeling, via folders en brochures, attendeer op patiënten vereniging en internet sites, etc.;

Conclusie

Niveau 3	Adherentie (therapietrouw) is van groot belang voor het effectueren van medisch beleid en het verbeteren van de kwaliteit van leven van de IBD-patiënt. Een goede hulpverlener-patiënt relatie is een eerste vereiste en verdient daarom veel aandacht te krijgen. Sleutelwoorden zijn: wederzijds respect, communicatie, informatie, psycho-educatie. *B Albersnagel, 2007; Robinson, 2005*

Overige overwegingen

Gezien de huidige mogelijkheden van medicamenteuze inzet, dient een gesprek tussen behandelaar en patiënt gehouden te worden bij vermoeden op therapieontrouw. Betrokkenen dienen in het belang van hun kwaliteit van leven, gestimuleerd te worden de medicatie te (blijven) gebruiken. Van belang daarbij is te benadrukken dat het bij IBD om chronische ziekten gaat die een levenslange therapietrouw vergen, dus niet alleen als de ziekte actief is, maar ook om opvlammingen vóór te zijn en vanuit het oogpunt van opvlamming- en kanker-preventie.

Aanbeveling

Zoals bij alle chronische patiënten, en dus ook bij de IBD-patiënt is het sterk aan te bevelen steeds alert blijven op mogelijke therapieontrouw.

11.5. Vermoeidheid

De literatuursearch in deze leverde maar weinig en ook nog deels tegenstrijdige resultaten op. Vermoeidheid treedt vaak op (Schilstra, 2004). Zo blijkt dat moeheid een belangrijk verschijnsel is in verband met IBD (ook in remissie) en dat deze vermoeidheid in negatieve zin van invloed is op de kwaliteit van leven van patiënten (Minderhoud, 2003). Anderen betwijfelen daarentegen of moeheid wel een specifiek symptoom is van IBD-patiënten (Björnsson, 2004). In hun onderzoek bij onder meer 77 IBD-patiënten bleken deze zelfs lagere scores voor vermoeidheid te hebben dan mensen uit de algemene populatie. Volgens ideeën ontstaan vanuit de (cognitieve) gedragstherapie zijn hiervoor de afgelopen jaren diverse behandelingsmogelijkheden ontwikkeld waarnaar hier kortheidshalve wordt verwezen (Bleijenberg, 2001; Deale, 2004).

Conclusie

Niveau 3	Vanuit de klinische praktijk van alledag is vermoeidheid een robuust fenomeen. In de researchliteratuur is geen sprake van eenduidigheid. Mogelijk kan voor de behandeling (deels) worden aangesloten bij de voor (chronische) vermoeidheid ontwikkelde protocollen. Deze dienen echter nog wel op hun bruikbaarheid voor IBD te worden onderzocht. *C Albersnagel, 2007*

Overige overwegingen

Wat de psychosociale interventies betreft kan bij vermoeidheid bij de IBD-patiënt, worden aangesloten bij de inmiddels ruimschoots beschikbare, ook protocollaire, behandelings-mogelijkheden. Te overwegen valt deze behandelingsmethoden dan ook gericht voor de IBD-patiënt in te zetten.

Aanbeveling

Protocollair behandeling bij vermoeidheid bij IBD-patiénten verdient nader onderzoek.

11.6. Stoppen met roken

De relatie tussen roken en IBD is een gecompliceerde. Uit verschillende epidemiologische studies komt naar voren dat patiënten met CU minder vaak roken dan patiënten met de ZvC of gematchte controles (Harries, 1982; Cosnes, 2004). Patiënten met de ZvC roken juist vaker dan gematchte controles (Sommerville, 1984; Jick,1983; Tobin, 1987; Calkins, 1989). Roken lijkt dus een risicofactor voor de ontwikkeling van de ZvC, terwijl roken tegen de ontwikkeling van CU lijkt te beschermen. Afgezien van de associatie tussen het wel of niet roken en het ontstaan van IBD speelt roken ook een rol bij het verdere beloop van de ziekte. Roken is daarnaast een bekende etiologische factor bij diverse vormen van kanker: long-, slokdarm-, maag-, alvleesklier-, lever- en colon-carcinoom (Goischke, 2003). Nicotine en

tabaksgebruik zijn echter niet alleen van negatieve invloed. Er bestaan ook aanwijzingen voor mogelijk positieve gevolgen voor allerlei ziektebeelden: schizofrenie, M. Alzheimer, Parkinson, Gilles de la Tourette, ADD, het slaap apnoe syndroom en CU (Benowitz, 1996; Perkins, 1996; Pullan, 1996). Patiënten met CU die blijven roken hebben minder vaak opvlammingen (Boyko, 1988), hebben minder vaak corticosteroïden nodig (Mokbel, 1998) worden minder vaak opgenomen (Boyko, 1998; Odes, 2001) en raken minder vaak hun colon kwijt (Odes, 2001; Cosnes, 2004) dan niet-rokers. Gezien de gezondheidsrisico's in het algemeen in verband met roken gaat het echter te ver om patiënten met CU aan te raden te gaan of te blijven roken (Dietric, 2002). Het effect van roken op het beloop van de ZvC is minder duidelijk. Enerzijds zijn er studies die (mn bij rokende vrouwen met ziekte in het terminale ileum) meer opvlammingen (Cosnes, 1999; Lindberg, 1992; Timmer, 1998), corticosteroïdgebruik (Cosnes, 1999) en operaties (Sutherland, 1990; Cottone, 1994) alsmede minder reactie op thiopurines of infliximab beschrijven (Cosnes, 1996; Russel, 1998; Cosnes, 1999; Parsi, 2002; Arnott, 2003). Anderzijds zijn echter verschillende onderzoeksresultaten die dit voor al deze onderdelen niet bevestigen (Fidder, 2003; Odes, 2001; Fraga, 1997; Moum, 1997; Medina, 1998; Vermeire, 2002; Orlando, 2004; Fefferman, 2005). Recentelijk bleek roken geen invloed te hebben op de effectmaat in de step-up of step-down strategie (D'Haens, 2008) of op de respons van nieuwere anti-TNF middelen zoals certolizumab. Dat roken ongezond is en het risco op long- en hart- en vaatziekten vergroot is algemeen bekend. Dit benadrukt het belang van het geven van informatie en van psycho-educatie met name bij patiënten uit lagere socio-economische lagen van de bevolking (Ryan, 2003; Goischke, 2003). Daarnaast is een direct op gedragsverandering gerichte aanpak een mogelijkheid. Naast ondersteuning, via farmacotherapie in de vorm van het middel bupropion, van nicotine pleisters, kauwgum of neusspray, kan (cognitieve) gedragstherapie of counseling worden ingezet om hulp te bieden bij het afkicken van de afhankelijkheid van of verslaving van nicotine & roken (Hilsden, 2000; Challis, 2004; Aveyard, 2007). Meer gecontroleerd onderzoek naar de beste interventiestrategieën is hier op zijn plaats.

Conclusies

Niveau 2	Patiënten met de ZvC roken vaker en patiënten met CU zijn vaker exrokers dan gematchte controles. *B Cosnes, 2004; Sommerville, 1984; Jick, 1983; Tobin, 1987; Calkins, 1989*

Niveau 2	Patiënten met CU die blijven roken hebben minder vaak opvlammingen, hebben minder vaak corticosteroïden nodig, worden minder vaak opgenomen en ondergaan minder vaak een colectomie dan niet-rokers. *B Boyko, 1988; Mokbel, 1998; Odes, 2001; Cosnes, 2004*

Niveau 2	Bij patiënten met de ZvC is het effect van roken op het ziektebeloop en de reactie op medicatie niet eenduidig. *B* *Cosnes, 1996; Cosnes, 1999; Lindberg, 1992; Timmer, 1998; Sutherland, 1990; Cottone, 1994; Russel, 1998; Parsi, 2002; Arnott, 2003; Fidder, 2003; Odes, 2001; Fraga, 1997; Moum, 1997; Medina, 1998; Vermeire, 2002; Orlando, 2004; Fefferman, 2005*

Overige overwegingen

Cognitieve gedragstherapie, al dan niet in combinatie met psycho-farmacotherapeutische ondersteuning, lijkt op dit moment een redelijke kans van slagen te hebben in de hulp bij het stoppen met roken. Tabaksverslaving kan echter zeer hardnekkig zijn en de kans op terugval (met 'stress' als antecedent van het weer beginnen) ligt lang op de loer. Er zijn ook allerlei alternatieve (& commerciële) behandelmogelijkheden, onder meer in de vorm van bibliotherapie en psycho-educatie. Ook hierover zijn de boeken nog niet gesloten (Aveyard, 2007).

Aanbevelingen

Gezien de gezondheidsrisico's in het algemeen wordt stoppen met roken voor alle IBD-patiënten aanbevolen.

Onderzoek naar de beste strategie om te stoppen met roken bij IBD-patiënten is gewenst. Tevens is aan te raden meer onderzoek te verrichten naar zowel de gunstige als ongunstige effecten van roken en het stoppen met roken op IBD.

12. ARBEID EN MAATSCHAPPIJ

12.1. Beperkingen en verlies van arbeidsvermogen

De mate van beperkingen veroorzaakt door IBD is vooral afhankelijk van de klachten ten gevolge van de ziekteactiviteit, de mogelijke extra-intestinale verschijnselen, de (bij)-effecten van de noodzakelijke behandelingen, de onzekerheid over het beloop van de ziekte, de sociaal-maatschappelijke consequenties van één en ander en zoals dat ook bij andere (chronische) ziekten het geval is, van de manier waarop men in staat is met deze problematiek om te gaan. Ook afhankelijk van het sociale stelsel zal een door betrokkene ervaren verlies van arbeidsvermogen, uiteindelijk door de uitvoerende instanties (in Nederland: de Uitvoeringsinstelling Werknemers Verzekeringen UWV) geobjectiveerd en al dan niet (gedeeltelijk) geaccepteerd worden.

Indien nieuwe behandelmogelijkheden succesvol zijn zullen de beperkingen verminderen met potentieel een verminderd verlies van arbeidsvermogen. En aangezien de mate van het geaccepteerde verlies aan arbeidsvermogen en de daaruit bij onderzoek voortvloeiende gegevens, nauw verband houden met het sociale stelsel, zijn data daarover uit andere landen, niet overdraagbaar.

Boonen et al. (2002) beschrijven in een case control onderzoek, getrokken uit de grote Maastrichtse cohortstudie voor de (zuid) Nederlandse setting de gevolgen van IBD op de arbeidsparticipatie. Vergeleken met de controlegroep bleek de arbeidsparticipatie bij IBD-patiënten 6,5% lager te liggen (95% CI: 4.0 – 9.0) en langdurige arbeidsongeschiktheid 17,1% hoger (95% CI: 15.1-19.1). Bij patiënten met de ZvC bleken deze effecten meer uitgesproken te zijn dan bij patiënten met CU. Bij degenen met een betaalde baan had 62% van de patiënten vergeleken met 53% van de controles zich in het afgelopen jaar ziek gemeld (p=0.002) gedurende een of meer episodes. Dit resulteerde in 19.2 dagen (patiënten) versus 11.8 dagen (controles) ziekteverlof per persoon per jaar. Ten opzichte van de controles was het risico op langdurige arbeidsongeschiktheid hoger op jeugdige leeftijd (p=0.02) en bij hoog opgeleid zijn (p= 0.02). Het risico op langdurige arbeidsongeschiktheid en ziekmelding was bij patiënten met de ZvC hoger dan die met CU. Hoe ernstiger het ziektebeeld, hoe groter de kans op ziekmelding en arbeidsongeschiktheid. Uit een Amerikaans onderzoek van Longobardi et al. (2003) kwam naar voren dat een IBD populatie met klachten een twee maal grotere kans had om niet te kunnen werken (OR=2.14; 95% CI = 1.38%-3.32%).

Conclusie

Niveau 3	De mate van door IBD veroorzaakte beperkingen is afhankelijk van de mate van ziekteactiviteit. IBD leidt tot een lagere arbeidsparticipatie en een hogere kans op arbeidsongeschiktheid, in geval van de ZvC meer dan bij CU. *B Boonen, 2002* *C Longobardi, 2003*

12.2. Verzuim en arbeidsongeschiktheid als maatschappelijk probleem

Het hebben van een chronische ziekte die in remissies en opvlammingen verloopt, vormt zowel uit privé, sociaal en maatschappelijk oogpunt een grote belasting. Indien we onder "maatschappelijk probleem" verstaan de directe (zijnde medische/paramedische kosten) en indirecte (zijnde kosten die met verzuim en arbeidsongeschiktheid te maken hebben) die met de IBD problematiek gepaard gaan, moeten deze kosten gerelateerd worden aan de economische status van het land waar de IBD-patiënt werkt/woont dan wel behandeld wordt.
Voor de bepaling van indirecte kosten waar de gemeenschap als geheel mee te maken heeft gaat het onder andere om sociale verzekeringskosten zoals arbeidsongeschiktheidskosten. Nu is sinds enkele jaren de sociale wetgeving ingrijpend veranderd: werkgever en werknemer worden toenemend zelf verantwoordelijk voor de reïntegratie van de ziekgemelde werknemer en de kosten van (gedeeltelijke) arbeidsongeschiktheid liggen ook toenemend op het bord van werkgever. Zo is sinds enkele jaren de Wet verbetering Poortwachter in werking getreden waarbij aanvankelijk na 1 jaar ziekte een WAO beoordeling werd gegeven. Per 29-12-2005 geldt de nieuwe Wet Werk en Inkomen naar Arbeidsvermogen (WIA) waarbij de WAO op termijn zal gaan verdwijnen. Hierbij zijn de regels alvorens tot een vorm van uitkering over wordt gegaan nog verder aangescherpt (zie daartoe www.uwv.nl).
Om nu een indruk te krijgen om welke aantallen IBD-WAO-ers het gaat, werden gegevens van de uitvoeringsinstelling werknemers verzekeringen (UWV) hoofdkantoor te Amsterdam, opgevraagd. In tabel 1 zijn de gegevens verzameld met betrekking tot de instroom in 2004 en zittend bestand tot eind juni 2005 betreffende de diagnoses CvZ en CU naar geslacht en leeftijdscohorten. Gecodeerd werd op hoofddiagnoses, er zijn derhalve waarschijnlijk meer mensen met deze diagnoses bij het UWV bekend maar die zijn i.v.m. comorbiditeit onder een andere diagnose geregistreerd.

Tabel 1: Aantal patiënten die met de diagnoses ZvC en CU naar geslacht en leeftijdscohortenzoals zoals die bekend zijn bij de UWV te Amsterdam vanaf 2004 tot en met eind juni 2005.

Instroom in WAO in 2004			
Totaal			
leeftijd klasse	Man	Vrouw	totaal
tot 25 jaar	838	1.426	2.264
25 tot 35 jaar	4.356	6.665	11.021
35 tot 45 jaar	7.652	8.602	16.254
45 tot 55 jaar	9.596	9.380	18.976
55 jaar en ouder	6.688	3.964	10.652
Totaal	29.130	30.037	59.167
hiervan:			
Instroom in 2004 als gevolg van de ZvC			
leeftijd klasse	Man	vrouw	totaal
tot 25 jaar	9	15	24
25 tot 35 jaar	26	49	75
35 tot 45 jaar	20	26	46
45 tot 55 jaar	18	27	45
55 jaar en ouder	8	8	16
Totaal	81	125	206
Instroom in 2004 als gevolg van CU			
leeftijd klasse	Man	vrouw	totaal
tot 25 jaar	2	6	8
25 tot 35 jaar	13	26	39
35 tot 45 jaar	28	21	49
45 tot 55 jaar	20	15	35
55 jaar en ouder	7	3	10
Totaal	70	71	141

Uit bovenstaande gegevens blijkt dat, met in achtneming van de problematiek rondom registratie bij comorbiditeit, IBD (tenminste) 0,58% uitmaakt van de totale WAO instroom. Gezien de bovengenoemde aanscherping van de sociale verzekeringswetgeving, is de verwachting gerechtvaardigd dat de WIA (voorheen WAO) instroom zeker niet zal stijgen.

Recente buitenlandse literatuur (Longobardi, 2003) laat het volgende zien: gedurende het gehele (werkzame) leven kunnen betrokkenen episoden van verergerende klachten ervaren. Dit resulteert in directe kosten en indirecte kosten. Deze indirecte kosten werden in 1998/1999 in de Verenigde Staten op 5228 Dollar per IBD-patiënt met klachten becijferd.

Conclusies

Niveau 3	Bij IBD-patiënten met klachten vormen ook de indirecte kosten ten gevolge van ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid een maatschappelijk probleem. *B Boonen, 2002* *C Longobardi, 2003*

Niveau 4	IBD patienten maakten in 2004 tenminste 0,58% uit van de totale WAO instroom. *D UWV-gegevens 2004*

Overige overwegingen

Of verzuim en arbeidsongeschiktheid en in welke mate, en of dat veel of weinig geacht wordt, een belangrijk maatschappelijk probleem vormt, is afhankelijk van de mogelijkheid de patiënt met IBD zodanig te behandelen dat een duurzame remissie optreedt. Maatschappelijk gezien zijn er zowel directe als indirecte kosten verbonden aan ziekte en arbeidsongeschiktheid. Afhankelijk van de economische situatie van het land en van de kostenposten, kan een oriënterende berekening gemaakt worden van de financiële impact van patiënten met IBD. Blijft een probleem dat vergelijkingen van groepen waarbij de parameter: “betaald werk” is en tevens de gegevens daarover retrospectief zijn en door betrokkenen zelf in een vragenlijst ingevuld, een grove maat blijft. Immers: bij betaald werk kan het gaan om eigen werk (de “bedongen arbeid”), aangepast eigen werk of voorlopig ander werk. Waarbij het dan tevens de vraag is of, en zo ja welke loonwaarde de “output” genereert. En de economische waarde die werkzaamheden die op arbeidstherapeutische basis worden verricht mogelijk toch genereren (waarbij betrokkene dus nog wel ziek gemeld blijft), worden in de berekeningen evenmin meegenomen.

Aanbeveling

De doelstelling ‘duurzame remissie’ zal zijn gunstige effect hebben op zowel betrokkene zelf, de mate van arbeidsgeschiktheid en de kosten die de maatschappij te dragen heeft voor deze categorie patiënten. Dat laat onverlet dat werkgever en werknemer gehouden zijn om los van welke medische diagnose dan ook, te bezien wat qua arbeidsinzet WEL mogelijk is en wat er voor nodig is die mogelijkheden verder uit te breiden zonder dat dit leidt tot gezondheidsschade.

12.3. Werken als probleem

Uit verzuim- en arbeidsongeschiktheidscijfers en gegevens over de arbeidsbelasting (Boonen, 2002) blijkt dat IBD-patiënten met werken kennelijk een probleem ervaren. Er zijn niet veel recente onderzoeken bekend naar de subjectieve beleving van het werk door IBD-patiënten. In een al wat ouder case control onderzoek onder jongeren met de ZvC van

Mayberry et al. (1992) gaf 43% van de deelnemers aan dat ze ten gevolge van hun aandoening geen promotie in het werk hadden nagestreefd en 37% gaf aan dat bij hen daardoor een promotie niet was doorgegaan.
Moody (1992) deed in Leicester en Cardiff onderzoek naar de houding van werkgevers ten opzichte van werknemers met IBD. De response rate bij werkgevers was slechts 27% Toch wordt in deze research note gesteld dat er bij werkgevers ten aanzien van IBD-patiënten een minder negatieve houding is aangaande mogelijkheden voor promotiekansen in het werk dan ten opzichte van werknemers met chronische ziekten zoals epilepsie, multiple sclerose of leverziekte.

Conclusie

Niveau 3	Er wordt wisselend gedacht over de belemmeringen die het hebben van IBD in het werk oplevert. Hier is slechts weinig literatuur beschikbaar. *B Boonen, 2002* *C Mayberry, 1992; Moody, 1992*

Aanbevelingen

Gegeven het huidige sociale stelsel in Nederland en bij optimale behandeling van de IBD, is de werkgroep van mening dat problemen in het werk verminderd kunnen worden indien de verwachtingspatronen van werkgever en werknemer zo naadloos mogelijk op elkaar kunnen worden afgestemd. Er zal rekening gehouden moeten worden met de individuele belasting en belastbaarheid. Dat betekent dat een adequate informatie van partijen, een goede communicatie tussen partijen en wederzijds begrip, essentieel zijn voor de mogelijkheid van een goede arbeidsrelatie en -prestatie maar ook voor een potentiële duurzame inzet-baarheid.

Ook vanuit sociaalgeneeskundig oogpunt dient de doelstelling van de medische behandeling een duurzame remissie te zijn.

12.3.1. Levensverwachting bij IBD

Levensverwachting en mortaliteit
Er zijn meerdere, recente, grote en kwalitatief hoogwaardige, populatiegebaseerde studies beschikbaar als het gaat om mortaliteit en de levensverwachting van patiënten met colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. In een meta-analyse waarbij de mortaliteit bij patiënten met colitis ulcerosa werd geëvalueerd, bleek dat deze niet verhoogd is, vergeleken met de referentie populatie (SMR 1.1, 95%CI 0.9-1.2, p=0,42) (Jess, 2007). De overlijdensoorzaken verschillen echter wel: colitis ulcerosa patiënten overlijden vaker aan gastro-intestinale aandoeningen, longembolieën, niet alcoholgerelateerde leverziekten en respiratoire aandoeningen en minder vaak aan longkanker. Dit werd recent bevestigd in een grote retrospectieve populatiestudie vanuit de VS door Hutfless et al., waarbij een SMR van 1.0 werd gevonden (95% CI 0.9-1.2). Ook in deze studie kwam de overlijdensoorzaak niet volledig overeen met de referentiepopulatie: vooral mannen met colitis ulcerosa stierven vaker door colorectaal carcinomen. Hiernaast zijn er aanwijzingen dat colitis ulcerosa patiënten, ouder dan 50 jaar met ontstekingsactiviteit die zich tot proximaal van de flexura lienalis uitbreidt in de eerste 2 jaar na diagnosestelling vaker overlijden op basis van

postoperatieve complicaties en comorbiditeit (Winther, 2003). Mogelijk beschermt colitis ulcerosa wel tegen hart en vaatziekten (Jess, 2006). In geval van de ZvC is er wel degelijk sprake van een toegenomen mortaliteit (SMR 1.52, 95%CI 1.32-1.74), zoals blijkt uit een recent uitgevoerde meta-analyse (Canavan, 2007). Huftless et al. bevestigen deze constatering (SMR 1.4, 95%CI 1.2-1.6) in een Amerikaans cohort (Hutfless, 2007). De oversterfte bij patiënten met de ZvC blijkt vooral te worden veroorzaakt door infecties en gastro-intestinale aandoeningen, anders dan de IBD, waarbij wederom in geval van het mannelijke geslacht colorectale carcinomen een rol speelden. Of introductie van nieuwe therapeutische opties in de laatste 10 jaar effect heeft op mortaliteit en levensverwachting moet nog blijken.

Conclusies

Niveau 2	De levensverwachting voor de totale groep patienten met CU is normaal. *A2 Winther, 2003; Jess, 2007; Hutfless, 2007*

Niveau 2	De levensverwachting voor de totale groep patienten met de ZvC is licht verlaagd. *A2 Wolters, 2006; Hutfless, 2007; Canavan, 2007*

Niveau 2	De sterfte ten gevolge van colorectaal carcinoom is bij patienten met CU en de ZvC hoger, **wordt vooral gezien bij mannen** en treedt op jongere leeftijd op maar de totale sterfte aan carcinomen is niet verhoogd. *A2 Hutfless, 2007; Stewenius, 1995; Canavan, 2007*

12.3.2. Verzekeringen

Moody (1996) ging na hoeveel hinder en schade IBD-patiënten in Engeland ondervinden bij het afsluiten van een levensverzekering ten behoeve van een hypotheek. Van de 100 aangeschreven patiënten antwoordden 69%. Meer dan de helft (54%) had een verzekering aangevraagd. Bij meer dan een derde van de patiënten werd er door de verzekeringsmaatschappij gevraagd naar een nader medisch onderzoek (36%), of om een rapport van hun huisarts (41%) voordat de vraag geaccepteerd werd. 39% van de patiënten kreeg vanwege IBD een verhoging van de premie op hun polis. In deze groep van 39% waren er ook twee patiënten die voor de verzekering geweigerd werden. Moody concludeert dat er een aanpassing dient te komen op de door verzekeringsmaatschappijen gehanteerde tabellen. Daarin moeten dan de de gepubliceerde gegevens worden verwerkt van de lage mortaliteit bij IBD-patiënten.

Door Russel et al. (2003) werd in Nederland een population based case-control studie gedaan. Uitgangspunt was dat het merendeel van patiënten met IBD een normale levensverwachting heeft en daarom geen premieverhoging zou moeten krijgen wanneer ze een levensverzekering willen afsluiten. Door middel van vragenlijsten werden de gegevens van 1126 IBD-patiënten met die van 1723 controles vergeleken. Het bleek dat IBD-patiënten een 87-voudig verhoogd risico lopen op problemen indien zij zich voor een levensverzekering aanmelden (OR 87 95% CI 31-246) waarbij een verhoogde premie het

meest voorkomende probleem was. Patiënten met een hogere opleiding, bij wie er steeds ziekteactiviteit was en die rookten, hadden de hoogste kans om zulke problemen tegen te komen. Problemen met de ziektekostenverzekeraar kwamen bij de IBD-patiënten 5 x vaker voor dan bij de controlepatiënten (OR 5.4 (95% CI 2.3-13). Russel et al stellen dan ook dat met het oog op de recente verbeteringen in de therapeutische mogelijkheden en de betere overlevingskansen bij IBD-patiënten, evidence based richtlijnen voor risicobepaling bij IBD-patiënten door verzekeringsmaatschappijen gemaakt zouden moeten worden. Hierdoor kan dan mogelijke discriminatie op grond van IBD worden voorkomen.
Op grond van recente cijfers over levensverwachting van patiënten met IBD komt Travis (1997) tot de conclusie dat bij verzekeringen de risicobeoordeling op een individuele basis geëvalueerd moet worden nadat de details van de uitgebreidheid en het ziektepatroon bekend zijn. Hiermee kunnen vele patiënten geïdentificeerd worden die een goede prognose hebben. Daaronder worden verstaan patiënten met proctitis ulcerosa en degenen met een linkszijdige colitis in langdurige remissie (> 12 maanden) en patiënten ouder dan 30 jaar met een beeld van een gelokaliseerde ZvC in het ileum of in het ileocoecale gebied die op therapie heeft gereageerd. Vanuit de gepubliceerde data is het moeilijk om op grond daarvan een verhoogde verzekeringspremie bij dergelijke patiënten te rechtvaardigen.

Conclusie

Niveau 3	Patiënten met IBD ondervinden door hun ziekte problemen bij het aanvragen en aangaan van een levens- of arbeidsongeschiktheidsverzekering die niet in overeenstemming zijn met de huidige inzichten omtrent levensverwachting en risico's. *B Russel, 2003* *C Moody, 1996; Travis, 1997*

Overige overwegingen
Gezien de vrijwel overeenkomende mortaliteit van IBD-patiënten in vergelijk met referentiepopulaties, mogelijkerwijze met uitzondering van kleine subpopulaties zoals jonge vrouwen met ZvC met gecompliceerd beloop of patiënten met IBD bij wie de diagnose op latere leeftijd is gesteld, is het aanpassen (lees; verhogen) van een premie voor een levensverzekering niet gebaseerd op epidemiologische motieven.

Aanbeveling

Er is geen reden waarom levensverzekeringsmaatschappijen structureel hogere premies voor IBD patienten zouden moeten berekenen.

12.4. Specifieke factoren in het werk of werkomstandigheden die tot het opvlammen van IBD kunnen leiden

In de literatuur worden geen gegevens gevonden over een oorzakelijk verband tussen het verergeren van de ziekte IBD en specifieke werkzaamheden en arbeidsomstandigheden.
Dat roken voor iedereen een gezondheidsrisico inhoudt en dat dit bij patiënten met de ZvC nog eens extra een punt van zorg is, mag als bekend worden verondersteld. Over de

mogelijke invloed van stress op het beloop van het ziektebeeld wordt kortheidshalve verwezen naar 11.1. e.v.

Conclusie

Niveau 4	Er zijn geen gegevens bekend over een oorzakelijk verband tussen het verergeren van de IBD en werk of arbeidsomstandigheden. *D Mening van de werkgroep*

Het gegeven dat een stoma moet worden aangelegd en het daarmee moeten leren omgaan, is voor de desbetreffende patiënt een life event en een psychische belasting. Er is geen onderzoek gevonden naar problemen die stomapatiënten in de werksituatie hebben ondervonden. Wel geeft Karsdorp (1999) in het Handboek Arbeid en Belastbaarheid een aantal mogelijke beperkingen voor stomapatiënten:

- tillen, duwen, trekken en dragen van zware voorwerpen
- werken in gebogen houding
- werken met sterke rotatiebelasting
- werken in nauwe ruimten, kruiparbeid, hurken en grondarbeid
- werken in een warme of vochtige omgeving
- werken met werkkleding
- werken in vuile omgeving of met bacteriologische belasting
- werken met vibratiebelasting (schokkende voertuigen, vibrerende werkvloeren e.d.)
- een gedwongen werktempo (wanneer stoma verzorging veel tijd vergt)
- werken in een oncomfortabele zithouding
- langdurig staan en lopen, vooral op ongelijke bodem
- buitenwerk met onvoldoende toiletmogelijkheden (bijvoorbeeld postbode), lange reisafstanden (vrachtwagenchauffeur op internationale routes) enzovoort.

Conclusie

Niveau 4	Er zijn weinig gegevens bekend over de werkgebonden risicofactoren voor stomapatiënten. *D Mening van de werkgroep*

Aanbeveling

Bij arbeid met de bovengenoemde belasting, dient men bij stomapatiënten bedacht te zijn op mogelijke problemen op lichamelijk en of psychisch gebied.

12.5 Specifieke voorzieningen die een werknemer nodig heeft

Hierover zijn in de literatuur geen gegevens gevonden. Doelstelling van de behandeling van patiënten met IBD is een zo groot mogelijke kans op een duurzame remissie. Per individu (waarbij de ziekteactiviteit zo goed mogelijk in remissie zal zijn) zal bij de door betrokkene ervaren beperkingen, steeds worden bezien wat er voor nodig is, deze zo min mogelijk een belasting tijdens het uitoefenen van het werk te laten zijn.

Aanbeveling

Op het werk is het voor de betrokkenen van belang dat goede, snel en makkelijk bereikbare toiletten met adequate hygiënische voorzieningen zijn.

13. ZORGORGANISATIE

13.1. Functie van IBD-verpleegkundige

Sinds enkele jaren zijn er in de Nederlandse ziekenhuizen verpleegkundigen werkzaam die zich hebben gespecialiseerd in de ZvC en CU. IBD-verpleegkundigen zijn voor enkele dagdelen of dagen werkzaam en houden zich bezig met o.a. het geven van voorlichting en begeleiding aan patiënten met IBD.

Het aantal patiënten met IBD groeit, er zijn steeds meer behandelmogelijkheden en bij patiënten blijkt er een toenemende behoefte aan informatie over IBD te bestaan. IBD-verpleegkundigen kunnen de werkdruk van MDL-artsen verlichten door als een eerste aanspreekpunt te fungeren, routine controles uit te voeren bij de behandeling met biologicals en immunosuppresiva en controle van stabiele patiënten over te nemen. Als gevolg hiervan kan de vraag naar IBD-verpleegkundigen toenemen.

In 2000 is er in Engeland onderzoek verricht naar het effect van een gespecialiseerde verpleegkundige voor IBD-patiënten op poliklinische afspraken bij de MDL-arts, opname duur, patiënten in remissie en patiententevredenheid (Nightingale, 2000). Aan deze studie deden 339 patiënten mee, zowel mannen als vrouwen, met zowel CU als de ZvC.

De parameters waren: de laboratoriumwaarden, aantal poliklinische afspraken en opname-dagen. Metingen werden verricht vóór en één jaar na aanstelling van de IBD-verpleegkundige. Door middel van een schriftelijke enquête werd ook kwaliteit van leven en de mate van tevredenheid gemeten.

De resultaten van de studie lieten een vermindering van poliklinische afspraken zien van 38%, een vermindering van opnamedagen van 19% en het aantal patiënten in remissie steeg van 63 naar 69%.

De patiënten tevredenheid was toegenomen, voornamelijk door betere informatievoorziening aan de patiënten over adviezen en leefregels bij IBD.

Conclusie

Niveau 3	Een gespecialiseerde verpleegkundige voor IBD-patiënten kan een verbetering van zorg voor deze patiënten betekenen. *C Nightingale, 2000*

Overige overwegingen

De motivatie van patiënten voor hun behandeling is deels afhankelijk van adequate poliklinische controle afspraken en deskundig advies over hun ziekte.

Voor patiënten met een chronische aandoening zoals IBD, is het belangrijk dat zij de ruimte krijgen om hun zorgen over de ziekte en behandeling en de impact van de ziekte op hun dagelijks leven te bespreken. Hiervoor is tijd nodig en een holistische benadering, waarbij de mens gezien wordt als een socio-psychosomatische eenheid.

Stress-management en patiëntenparticipatie zijn belangrijke factoren tijdens de behandeling waarbij een IBD-verpleegkundige een snelle toegankelijkheid kan bewerkstelligen, wanneer de patiënt advies nodig heeft over zijn ziekte en daarbij behorende klachten.

Nederland kent een toenemend aantal ziekenhuizen met een verpleegkundig spreekuur voor IBD-patiënten. Standaard taken van IBD-verpleegkundigen bestaan uit:

- Geven van advies en voorlichting
- Controle bij de behandeling met biologicals en immunosuppressiva
- Zelfstandig controle van stabiele patiënten

Verder houdt de IBD-verpleegkundige zich bezig met het verbeteren van voorlichting en onderwijs, en is waar mogelijk een laagdrempelig aanspreekpunt bij problemen.

De IBD-verpleegkundige dient BIG geregistreerd te zijn.
Kennis is vereist op HBO-werk en denkniveau aangevuld met een opleiding tot MDL-verpleegkundige. Ook is ervaring met het omgaan van patiënten met een MDL-aandoening noodzakelijk.
Wanneer er behoefte is aan meer gespecialiseerde taken van de IBD-verpleegkundige zal een aanvullende opleiding noodzakelijk zijn zoals bijv. de opleiding tot nurse practitioner.
Er bestaan voor IBD-verpleegkundige geen landelijke competentie profielen en opleidingseisen zoals die wel beschreven zijn voor Reuma verpleegkundige, Diabetes verpleegkundige e.d.
IBD-verpleegkundigen zijn doende zich te organiseren binnen de Vereniging voor Maag-, Darm-, Leververpleegkundigen, gebruikmakend van de faciliteiten van deze Vereniging.
Binnen de Vereniging kan gewerkt worden aan het opstellen van opleidingseisen, aan een competentieprofiel en aan kwaliteitsverbetering dmv het ontwikkelen van evidence based protocollen.

Aanbevelingen

Een IBD-verpleegkundige is een waardevolle en kostenbesparende aanvulling in de MDL praktijk door verbetering van voorlichting/onderwijs en behandeling.
Door het laagdrempelige karakter en snelle toegang voor advies is de IBD-verpleegkundige eerder in staat om knelpunten in de behandeling te inventariseren. Daarnaast kan de patiënten tevredenheid toenemen omdat de IBD-verpleegkundige meer tijd heeft om in te gaan op (de toenemende) behoefte aan informatie over ziekte en behandeling en meer tijd heeft voor begeleiding van patiënt en familie.

Het is nodig om landelijke competentie- en opleidingseisen voor IBD-verpleegkundige te formuleren.

Het is aan te bevelen dat IBD-verpleegkundigen zich organiseren binnen de Vereniging voor maag darm lever verpleegkundigen.

Het maken van landelijke evidence-based protocollen voor IBD-verpleegkundigen kan een bijdrage leveren aan kwaliteitsverbetering, cq –borging.

14. TRANSITIE KINDEREN NAAR VOLWASSENEN

14.1. Transitie van IBD-patiënten van kinderarts naar MDL-arts

Meer dan de helft van de kinderen waarbij vóór de leeftijd van 18 jaar de diagnose IBD wordt gesteld, is tussen 14 en 18 jaar op het moment van de diagnose. Deze adolescenten horen in eerste instantie door de kinderarts-gastroenteroloog gezien te worden voor de diagnostiek en behandeling, net als alle jongere kinderen verdacht van IBD. Wanneer de leeftijd van 18 jaar wordt bereikt, en de patiënt formeel volwassen geworden is, dient deze zorg overgenomen te worden door een MDL-arts. Een plotselinge verwijzing waardoor deze overgang te abrupt verloopt kan voor het kind (maar ook voor de ouders) als zeer onprettig worden ervaren. Jongeren gaan niet graag over naar een arts voor volwassenen omdat de vertrouwensband en de communicatie met de kinderarts onderdeel zijn van hun behandeling. Ouders zien er nogal eens tegen op om hun kind over te laten gaan naar een arts voor volwassenen, omdat zij een persoonlijke band hebben met de kinderarts, die ontstaan is tijdens een crisis en met wie zij hun zorgen hebben gedeeld. Daarnaast voelen ouders zich buitengesloten door de arts voor volwassenen, omdat deze alleen informatie geeft met toestemming van de patiënt. Transitie is dus een familiezaak en om de transitie goed te laten verlopen is het belangrijk een plan op te stellen, met daarin aandacht voor alle betrokkenen.

In de ideale situatie is er sprake van een transitieproces, dat wordt afgesloten met de transfer, het actuele moment van overdracht. Niet alleen bij IBD, maar bij alle kinderen met een chronische aandoening (cystic fibrose, nierinsufficientie, hartafwijkingen, reuma, diabetes) of met een meervoudige handicap, is transitie een actueel onderwerp van onderzoek.

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de keywords “inflammatory bowel disease”, “pediatric”, en “transition” in de leeftijd groepen 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.

Aanbevelingen over de transitie bij kinderen met IBD zijn in verschillende artikelen gepubliceerd door klinische experts in de Verenigde Staten (Baldassano, 2002; Hait, 2006), Canada (Pinzon, 2004; Désir, 2003), en het Verenigd Koninkrijk en Ierland (Davies, 2003) en Nederland (Escher, 2005). Deze aanbevelingen zijn allemaal gebaseerd op eigen ervaringen, en niet op onderzoek. Er worden veel praktische aanwijzingen gegeven, met checklists die afgewerkt kunnen worden gedurende het transitieproces. De belangrijkste factor voor een geslaagde transitie ligt waarschijnlijk in de erkenning van de noodzaak tot het ontwikkelen van een transitieprotocol. Hierbij dienen zowel het kind als de ouders te worden betrokken, is er bij voorkeur een IBD-verpleegkundige die een centrale rol speelt en aandacht heeft voor zaken als school, familieomstandigheden, psychische gesteldheid, zelfredzaamheid, en ziekte-inzicht. Een betrokken kinderarts-gastroenteroloog en MDL-arts dienen samen deze zorg te organiseren, bij voorkeur in een transitie-polikliniek (Davies, 2003). In de meeste centra wordt dit vormgegeven door middel van een gecombineerd spreekuur, waarbij de kinderarts-gastroenteroloog en de MDL-arts beiden aanwezig zijn. In een richtlijn artikel van de North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) wordt geadviseerd om jongeren met IBD te laten bijstaan door

een psycholoog, die er in getraind is om problemen van jongeren te behandelen (Baldassano, 2002). Een belangrijk onderdeel van het transitieproces is het bespreken door de kindergastroenteroloog van het kanker-risico en de hiermee samenhangende aanbeveling tot surveillance wanneer de ziekte langer dan 8 (tot 10) jaar bestaat (Désir, 2003).
In een artikel dat de verschillende fases van transitie beschrijft, wordt geadviseerd al vroeg, vanaf de leeftijd van 11-13 jaar, te beginnen aandacht te besteden aan transitie (Hait, 2006). De feitelijke overgang vindt plaats wanneer de patiënt zelfstandig afspraken kan maken, kan overleggen met de behandelaars over het beleid, eigenhandig de medicatie beheert, en dus voldoende inzicht heeft in de ziekte en de behandeling. Een minstens even belangrijke voorwaarde is dat zowel de MDL-arts als de patiënt zelf een volledige samenvatting hebben van de ziektegeschiedenis (Hait, 2006).

Conclusies

Niveau 4	Het transitieproces kan met opuders en kinderen vanaf de leeftijd van 12 jaar gestart worden *D Hait, 2006*

Niveau 4	Door het ontwikkelen en volgen van een lokaal (of nationaal) transitieprotocol verbetert de klinische zorg voor deze patiënten. *D Davies, 2003; Hait, 2006*

Niveau 4	Een IBD-verpleegkundige is een geschikt persoon dit transitieproces begeleiden. *D Davies, 2003; Hait, 2006*

Niveau 4	Optimale continuïteit wordt gewaarborgd door middel van een transitiepolikliniek, waarbij de kinderarts-gastroenteroloog en de MDL-arts gezamenlijk spreekuur doen. *D Davies, 2003; Escher, 2005; Hait, 2006*

Overige overwegingen
Wanneer bij kinderen tussen de 14 en 18 jaar tijd en aandacht wordt besteed aan transitie, door betrokken specialisten en zo mogelijk een IBD-verpleegkundige, zal dit een aanzienlijke verbetering van zorg tot gevolg hebben. De precieze vorm van het te volgen transitieprotocol is waarschijnlijk van ondergeschikt belang; het gaat om het onderkennen van het probleem.

Aanbevelingen

Voor een serieuze aanpak van transitie bij adolescente IBD-patiënten dient een (lokaal of nationaal) stappenplan ontwikkeld te worden, gericht op het verzelfstandigen van de patiënt.

Vanaf 12 jaar wordt het begrip transitie geïntroduceerd bij het kind en de ouders.

De eerste stap in het transitieproces is het zien van de patiënt zonder de ouders door de kinderarts-gastro-enteroloog.

Een essentiële stap in het transitieproces is de volledige schriftelijke overdracht van gegevens aan de MDL-arts. Ook wordt aan de patiënt een volledig overzicht van de ziektegeschiedenis, diagnostiek, medicamenteuze en chirurgische behandeling verstrekt.

De IBD-verpleegkundige speelt bij de transitie een belangrijke rol in de informatieoverdracht tussen patiënt en de verschillende behandelaars, en zorgt hierbij voor continuïteit en begeleiding.

Voor een geleidelijke overgang in zorg is een transitiepolikliniek essentieel, waarbij de kinderarts-gastroenteroloog en de MDL-arts de patiënt één of verschillende malen gezamenlijk zien.

Indien dit (door lokale omstandigheden) niet mogelijk is, wordt door de kinderarts-gastroenteroloog een MDL-arts benaderd die gemotiveerd is extra zorg te bieden aan jong-volwassenen, en aan wie de patiënt kan worden overgedragen.

Zonodig wordt het multidisciplinaire team van kinderarts/gastro-enteroloog, MDL-arts en IBD-verpleegkundige versterkt door een psycholoog of maatschappelijk werker, of beiden.

Door de kinderarts/gastro-enteroloog wordt het kankerrisico en daarmee samenhangende surveillance met de patiënt besproken.

15. VOORLICHTING

15.1. Patiëntenvoorlichting en wijze van informatieverstrekking

Uit onderzoeken, enquêtes en gesprekken met patiënten blijkt dat het hebben van een chronische darmziekte van grote invloed is op de kwaliteit van leven. 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. IBD-patiënten ervaren pijn en vinden dat hun algemene gezondheidstoestand slechter is dan die van de Nederlandse bevolking (Duijvendijk, 2003). De kwaliteit van leven is gerelateerd aan de kennis die de patiënt heeft over het ziektebeeld en de sociale ondersteuning die de patiënt krijgt (Quan, 2003).

Uit een studie onder 734 patiënten in Amerika 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 gecontroleerde trial (Waters, 2005) blijkt eveneens dat een voorlichtingsprogramma leidt tot meer kennis en meer tevredenheid bij de patiënt. Tevens lijkt er minder behoefte aan zorg, maar er is meer onderzoek nodig om de lange termijn effecten van voorlichtings-programma's te kunnen vaststellen. In deze trial werd informatie gegeven over het ziektebeeld, de behandeling, risico op kanker en nieuwe ontwikkelingen op het gebied van medicatie.

Thans wordt de informatie over IBD veelal gegeven door behandelaars. Patiënten ervaren kwaliteit en kwantiteit van informatie die artsen geven, anders dan de behandelaars, zo blijkt uit een Europese studie in acht landen. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat patiënten met een chronische ziekte een toenemende behoefte hebben aan gedetailleerde informatie over de aard van hun ziekte, de klinische behandeling, sociale consequenties en prognose (Van der Eijk, 2002). Uit een onderzoek onder 64 patiënten (Read, 2000) waarin de vraag werd voorgelegd door wie de informatie dient te worden gegeven, blijkt dat men vaak de voorkeur geeft aan de IBD-verpleegkundige. Maar men bespreekt problemen met IBD, een opvlamming of een verandering in medicatie liever met de dokter. Voor vragen over diëten, conditie, gesprek met familieleden, algemene informatie en een luisterend oor, gaat de voorkeur uit naar de IBD-verpleegkundige, diëtist of psycholoog. Naast informatie blijken patiënten met een ernstig ziektebeeld behoefte te hebben aan een gesprek met een arts en psycholoog (Duijvendijk, 2004).

De vraag hoe, wanneer en door wie de informatieverstrekking mogelijk gemaakt wordt, is niet eenduidig beantwoord in de literatuur.

Conclusies

Niveau 4	IBD-patiënten hebben behoefte aan informatie. Afhankelijk van het ziektebeeld, de aard van de verlangde informatie en de ernst van de ziekte, wordt de informatie verwacht van de arts/behandelaar of de IBD-verpleegkundige. *D Read, 2000*

Niveau 4	Goed geïnformeerde patiënten lijken een betere kwaliteit van leven te hebben en gaan bewuster om met medicatie. *D Duijvendijk, 2004*

Niveau 4	Door zelfmanagementcursussen kunnen de kosten van de zorg naar beneden. *D Waters, 2005*

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat niet alleen artsen, maar ook de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland en de IBD-verpleegkundigen een belangrijke taak hebben in de voorlichting van patiënten en hun omgeving. De informatie dient goed en eenduidig te zijn.

Overige overwegingen

De behoefte aan informatie komt niet alleen naar voren uit wetenschappelijk onderzoek, maar ook uit een enquête onder leden en niet-leden van de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland. De vereniging wordt daarin een belangrijke rol toebedeeld in het geven van informatie en voorlichting. Tevens wordt aangegeven dat men behoefte heeft aan informatie over het ziektebeeld, de medicatie en de gevolgen op lange termijn, nieuwe ontwikkelingen en behandelmethoden, lotgenotencontact en belangenbehartiging.
Tijdens de gesprekken met een aantal patiënten, die zitting hadden in een discussiegroep bij het CBO, werden een aantal knelpunten benoemd met betrekking tot de behandeling van IBD. Een van de knelpunten die wordt benoemd is het gebrek aan informatie over het ziektebeeld, de medicatie en de gevolgen op lange termijn.

Aanbeveling

Voor een goede informatie dan wel informatieverwerking kan het aanbieden van psychosociale hulp zinvol zijn.

Het opzetten van een structuur hoe en door wie de hulpverlening kan worden gegeven kan een waardevolle aanvulling zijn.

15.2. Rol van patiëntenvereniging in informatieverstrekking

Patiënten die goed geïnformeerd zijn, kunnen beter met hun ziekte omgaan en kunnen hun kwaliteit van leven hiermee positief beïnvloeden (Waters, 2005). Patiënten hebben behoefte aan informatie, zowel van de behandelaar als van ervaringsdeskundige. Uit de enquête van het NIPO komt naar voren dat de toegevoegde waarde van de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN) onder andere ligt in het uitwisselen van informatie en ervaringen, lotgenotencontact, belangenbehartiging en ondersteuning (CCUVN, 2003). Het geven van informatie over het ziektebeeld, het op de hoogte houden van nieuwe ontwikkelingen en behandelmethodes en de belangenbehartiging scoren het hoogst. Deze informatie wordt verstrekt via het kwartaalblad, een digitale nieuwsbrief, de website en

folders. Daarnaast biedt de vereniging de mogelijkheid voor persoonlijk contact met ervaringsdeskundigen.
De CCUVN werkt samen met het Initiatief voor Crohn Colitis (ICC), een samenwerkingsverband tussen IBD-gespecialiseerde MDL-artsen. In deze samenwerking worden patiënteninformatiedagen gehouden in de medische centra waarvoor zowel leden van de vereniging als patiënten uit deze centra voor worden uitgenodigd. 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 Verweij Jonker Instituut (mei 2004) geeft in de resultaten van haar onderzoek aan dat patiëntenorganisaties zorg dragen voor zorgvoorzieningen en voor de leefsituatie van patiënten. Hierbij valt te denken aan klachtenopvang, training van hulpverleners en voorlichting.
De Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland heeft een informatielijn, waar leden en niet-leden diverse vragen kunnen stellen. Deze gegevens worden bijgehouden en geevalueerd. De evaluatie van 2005 laat zien dat 48% van alle vragen algemene informatie betreft over de ZvC en CU. De vragen worden gesteld door ZvC-patiënten (36%), colitis-patiënten (30%) en ouders van kinderen (11%). De overige vragen stellers zijn instanties en partners.
Behalve vragen voor informatie over het algemene ziektebeeld, scoren de vragen over voeding, WAO, verzekeringen en second opinion het meest.
Dat de telefoon beantwoord wordt door ervaringsdeskundigen wordt door patiënten als plezierig ervaren; zij vinden een stuk erkenning en herkenning. Dat ook de site aan een behoefte voldoet blijkt uit het aantal bezoekers per maand: in 2007 maandelijks meer dan 15.000 hits.

Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat de CCUVN een belangrijke rol vervult in het verstrekken van informatie naar patiënten. Door het geven van informatie via het kwartaalblad, de website en folders kunnen patiënten van zowel specifieke, als ook over algemene informatie op de hoogte worden gehouden. *D Mening van de werkgroep*

Niveau 4	De samenwerking tussen de CCUVN met IBD-gespecialiseerde MDL-artsen (ICC) lijkt aan de behoefte van de patiënt te voldoen. *D Mening van de werkgroep*

15.3. Rol van patiëntenbeweging bij onderwijs

Er is geen literatuur gevonden over deze vraagstelling. De Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN) is één van de gesprekspartners van Crohn en CU-patiënten. Patiënten delen hun informatie, zorgen en vragen met de CCUVN. Data worden door de CCUVN opgeslagen en kunnen, binnen de daarvoor gegeven kaders, worden gebruikt. Ook voor behandelaren kunnen deze data van belang zijn.
De CCUVN geeft regelmatig lezingen voor MDL-verpleegkundigen en voor apothekers. Tevens kan zij, bijvoorbeeld ook op symposia, het perspectief van de IBD-patiënt vertegenwoordigen.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat de CCUVN ook een rol zou kunnen vervullen bij de opleiding van bijvoorbeeld MDL-verpleegkundigen en in (delen van) de opleiding tot (MDL) arts.

De werkgroep ondersteunt de visie dat patiënten het spilpunt van behandeling vormen. Zij ondersteunt daarom dat de CCUVN in de toekomst het patiëntenperspectief nog meer bij artsen en andere behandelaren onder de aandacht brengt.

LITERATUURLIJST

1. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol 1995; 108: 417-422.
2. Aghdassi E, Carrier J, Cullen J, Tischler M, Allard JP. Effect of iron supplementation on oxidative stress and intestinal inflammation in rats with acute colitis. Dig Dis Sci. 2001 46: 1088-94.
3. Agret, F, Cosnes, J, Hassani, Z, Gornet, J. M, Gendre, J. P, Lemann, M, and Beaugerie, L. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. Aliment.Pharmacol.Ther. 2005; 21: 509-13.
4. Ajaj WM, Lauenstein TC, Pelster G, et al. Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: quantifying the inflammatory activity. Gut 2005; 54: 257-63.
5. Alabaz O, Iroatulam AJ, Nessim A, et al. Comparison of laparoscopically assisted and conventional ileocolic resection for Crohn's disease. Eur J Surg 2000; 166: 213-217.
6. Albersnagel FA, Dijkstra G Inflammatoire darmziekten. Medische en psychologische aspecten. Tijdschrift Psychologie en Gezondheid, 2007; 35: 24-35.
7. Albert JG, Martiny F, Krummenerl A, et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. Gut 2005; 54: 1721-7.
8. Alcantara M, Rodriguez R, Potenciano JL, Carrobles JL, Gomez R.Endoscopic and bioptic findings in the upper gastrointestinal tract in patients with Crohn's disease. Endoscopy. 1993; 25: 282-6.
9. Allan A, Andrews H, Hilton CJ, et al. Segmental colonic resection is an appropriate operation for short skip lesions due to Crohn's disease in the colon. World J Surg 1989; 13: 611-4; discussion 615-6.
10. Allen J, Hector, D. Benefits of breastfeeding. N.S.W.Public Health Bull. 2005; 16: 42-6.
11. Alstead, E. M. and Nelson-Piercy, C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Gut 2003; 52: 159-61.
12. Alstead, E. M, Ritchie, J. K, Lennard-Jones, J. E, Farthing, M. J, Clark, M. L. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. Gastroenterol 1990; 99: 443-6.
13. Anderson ML, Pasha TM, Leighton JA. Endoscopic perforation of the colon: lessons from a 10-year study. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3418-22.
14. Andersson H, Bosaeus I, Fasth S, Hellberg R, Hulten L. Cholelithiasis and urolithiasis in Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1987; 22: 253-256.
15. Andersson P, Olaison G, Hallbook O, Sjodahl R. Segmental resection or subtotal colectomy in Crohn's colitis? Dis Colon Rectum 2002; 45: 47-53.
16. Andreoli A, Cerro P, Falasco G, Giglio LA, Prantera C. Role of ultrasonography in the diagnosis of postsurgical recurrence of Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1117-21.
17. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroïd dependent ulcerative colitis. Gut. 2006; 55: 47-53.

18. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, Imbesi V, Molteni M, Danelli PG, Taschieri AM, Bianchi Porro G. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. Gastroenterology. 2004; 127: 730-40.
19. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, Bollani S, Bianchi Porro G. Azathioprine in steroïd-resistant and steroïd-dependent ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1997; 25: 330-3.
20. Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. Drugs 2002; 62: 2361-75.
21. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Hecker WP, Lavelanet A, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. Clin.Transpl. 2004; 103-14.
22. Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003 15; 17: 1451-7.
23. Arora S, Katkov W, Cooley J, Kemp JA, Johnston DE, Schapiro RH, Podolsky D. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hepatogastroenterology. 1999; 46: 1724-9.
24. Arseneau KO, Sultan S, Provenzale DT, Onken J, Bickston SJ, Foley E, Connors AF Jr, Cominelli F. Do patiënt preferences influence decisions on treatment for patients with steroïd-refractory ulcerative colitis? Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1135-42.
25. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D'Hoore A, Penninckx F, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2004; 10: 73-8.
26. Aslan A, Triadafilopoulos G. Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double blind, placebo-controlled, crossover study. Am J Gastroenterol, 1992; 87: 432-7.
27. Assche G van, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous ciclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2003; 125: 1025-31.
28. Assche G van, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, Ternant D, Watier H, Paintaud G, Rutgeerts P. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. Gastroenterology. 2008; 134: 1861-8.
29. Assche G van, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, D'Hoore A, Penninckx F, Marchal G, Cornillie F, Rutgeerts P. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2003; 98: 332-9.
30. Ausch C, Madoff RD, Gnant M, Rosen HR, Garcia-Aguilar J, Holbling N, Herbst F, Buxhofer V, Holzer B, Rothenberger DA, Schiessel R. Aetiology and surgical management of toxic megacolon. Colorectal Dis. 2006; 8: 195-201.
31. Aveyard P, West R. Managing smoking cessation. Britisch Medical Journal, 2007 7; 335 (7609): 37-41.
32. Bach SP, Mortensen NJ. Revolution and evolution: 30 years of ileoanal pouch surgery. Inflamm Bowel Dis. 2006; 12: 131-45.

33. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med 2003; 348: 601-8.
34. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med 2003; 348: 601-8.
35. Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. Gastroenterol 1999; 116: 22-8.
36. Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. J.Clin.Gastroenterol 1984; 6: 211-6.
37. Bais JM, Eskes M, Bonsel GJ. Determinanten van de hoge Nederlandse perinatale sterfte in Nederland in een volledig regional cohort. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004 Sep 18; 148 (38): 1873-8.
38. Baldassano R, Ferry G, Griffiths A, Mack D, Markowitz J, Winter H. Transition of the patiënt with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34: 245-8.
39. Ball EM. The nurse who is the patiënt: a personal perspective. Gastroenterol Nurs. 1997; 20: 129-35.
40. Bansal Gupta R, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inlammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. Gastroenterol 2007; 133: 1099-1105.
41. Barbosa DS, Cecchini R, Zebian M, et al. Decreased oxidative stress in patients with ulcerative colitis supplemented with fish oil omega-3 fatty acids. Nutrition, 2003; 19: 837-42.
42. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 417-420.
43. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. Gastroenterol 1998; 115: 835-40.
44. Barot LR, Rombeau JL, Feurer ID, Mullen JL. Caloric requirements in patients with inflammatory bowel disease. Ann Surg. 1982; 195: 214-8.
45. Barot LR, Rombeau JL, Steinberg JJ, Crosby LO, Feurer ID, Mullen JL. Energy expenditure in patients with inflammatory bowel disease. Arch Surg. 1981; 116: 460-2.
46. Barreiro-de AM, Dominguez-Munoz JE, Nunez-Pardo de Vera MC, Lozano-Leon A, Lorenzo A, Pena S. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19: 73-78.
47. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Francis RM, Thompson NP. A randomized controlled trial of calcium with vitamin D, alone or in combination with intravenous pamidronate, for the treatment of low bone mineral density associated with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18 (11-12): 1121-1127.
48. Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroïd-refractory or steroïd-dependent

inflammatory bowel disease--a long-term follow-up. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1048-56.
49. Belaiche J, Desager JP, Horsmans Y, Louis E. Therapeutic drug monitoring of azathioprine and 6-mercaptopurine metabolites in Crohn disease. Scan J Gastroenterol 2001; 36: 71-6.
50. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. Aliment.Pharmacol.Ther. 2003, 17[9], 1145-51.
51. Beluzzi A, Brignola C, Campieri M, et al. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. New Engl J Medicine, 1996; 334: 1557-60.
52. Bemelman WA, Slors JF, Dunker MS, et al. Laparoscopic-assisted vs. open ileocolic resection for Crohn's disease. A comparative study. Surg Endosc 2000; 14: 721-725.
53. Benoist S, Panis Y, Beaufour A, et al. Laparoscopic ileocecal resection in Crohn's disease: a case-matched comparison with open resection. Surg Endosc 2003; 17: 814-8.
54. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: Addiction and therapeutics. Annual Review Pharmacol Toxicol 1996; 36: 597-613.
55. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. Am J Surg 2002, 184: 45-51.
56. Bergh FA van den, Kolkman JJ, Russel MG, Vlaskamp RT, Vermes I.Calprotectin: a fecal marker for diagnosis and follow-up in patients with chronic inflammatory bowel disease. Ned Tijdschr Geneeskd. 2003; 147: 2360-5.
57. Berndtsson I, Öresland T, Hultén L. Sexuality in patients with ulcerative colitis before and after restorative protocolectomy: a prospective study. Scand J Gastroenterol 2004; 39: 374-9.
58. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Recurrence after colectomy in Crohn's colitis. Dis Colon Rectum 2001; 44: 647-54; discussion 654.
59. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. Thrombosis and Haemostasis 2001; 85: 430-434.
60. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer A, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. Cancer 2001; 91: 854-62.
61. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. Ann Intern Med 2000; 133: 795-9.
62. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1116-22.
63. Bernstein CN, Eaden J, Steinhart AH, Munkholm P, Gordon PH. Cancer prevention in inflammatory bowel disease and the chemoprophylactic potential of 5-aminosalicylic acid. Inflamm Bowel Dis. 2002; 8: 365-61.
64. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterol 2003; 124: 795-841.
65. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroïd-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10: 777-786.

66. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis. Lancet 1994; 343: 71-4.
67. Bernstein CN, Walker JR, Graff LA. On studying the connection between stress and IBD. Am J Gastroenterol 2006; 101: 782-5.
68. Bernstein CN. Cancer surveillance in inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep 1999; 496-504.
69. Bernstein CN. Ulcerative colitis with low-grade dysplasia. Gastroenterol 2004; 127: 950-6.
70. Berstein LH, Frank MS, Brandt LJ, et al. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. Gastroenterol 1980; 79: 357–65.
71. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterol 1976; 70: 439-4.
72. Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT, McPhee MS, Miner PB Jr. 5-Aminosalicylic acid enemas: effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis. Gastroenterology. 1988; 94: 1075-9.
73. Biddle WL, Miner PB. Long-term use of mesalamine enemas to induce remission in ulcerative colitis. Gastroenterology. 1990; 99: 113-8.
74. Biester S, Deuter C, Michels H, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. Br J Ophthalmol 2007; 91: 319-324.
75. Bievre MA de, Vrij AA, Schoon EJ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of low molecular weight heparin in active ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2007; 13: 753-758.
76. Binder HJ. Probiotic therapy with E.coli for ulceratieve colitis: take the good with the bad. Gastroenterol 2000; 118: 630-5.
77. Birchard, K. R, Brown, M. A, Hyslop, W. B, Firat, Z, and Semelka, R. C. MRI of acute abdominal and pelvic pain in pregnant patients. AJR Am.J.Roentgenol. 2005; 184: 452-8.
78. Bjarnason I, Helgason KO, Geirsson AJ, et al. Subclinical intestinal inflammation and sacroiliac changes in relatives of patients with ankylosing spondylitis. Gastroenterol 2003; 125: 1598-1605.
79. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1997; 40: 228-233.
80. Björnsson E, Simren M, Olsson R, Chapman RW. Fatigue in patients with primary sclerosing cholangitis. Scand J Gastroenterol 2004; 10: 961-8.
81. Bjoro K, Brandsaeter B, Foss A, Schrumpf E. Liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. Semin Liver Dis 2006; 26: 69-79.
82. Bleijenberg G, Bazelmans E, Prins J. Chronisch vermoeidheidssyndroom. Houten / Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 2001.
83. Block G, Schraut W. The operative treatment of Crohn's enteritis complicated by ileosigmoïd fistula. Ann Surg 1982; 196: 356–60.
84. Bodegraven AA van, Boer RO, Lourens J, Tuynman HA, Sindram JW. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 1996; 10: 327-32.

85. Bodegraven AA van, Linskens RK, van Haelst IM, Sindram JW, Tuynman HA. Addition of low-dose oral ciclosporine in severe ulcerative colitis--pharmacokinetics and clinical outcome report of twelve cases. J Clin Gastroenterol 1998; 27: 72-3.
86. Bodegraven AA van, Pena AS. Treatment of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. Curr Treat Options Gastroenterol 2003; 6: 201-12.
87. Bodegraven AA van, Poen AC, Bakker EN. Tacrolimus suppositories in therapy-refractory ulcerative proctitis. Gastroenterol 2005; 128: A588.
88. Bodegraven AA van, Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Meuwissen SG. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. Dis Colon Rectum. 2002; 45: 39-45; discussion 45-6.
89. Bodegraven AA van. Haemostasis in inflammatory bowel diseases: clinical relevance. Scand J Gastroenterol Suppl 2003; (239): 51-62.
90. Bodemar G, Kechagias S, Almer S, Danielson BG. Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. Scand J Gastroenterol 2004; 39: 454-8.
91. Boer NK de, Derijks LJ, Gilissen LP, Hommes DW, Engels LG, de-Boer SY, den Hartog G, Hooymans PM, Makelburg AB, Westerveld BD, Naber AH, Mulder CJ, de Jong DJ. On tolerability and safety of a maintenance treatment with 6-thioguanine in azathioprine or 6-mercaptopurine intolerant IBD-patients. World J Gastroenterol 2005; 11: 5540-4.
92. Boer NK de, Elburg RM van, Wilhelm AJ, Remmink AJ, Van Vugt JM, Mulder CJ, Bodegraven AA van. 6-Thioguanine for Crohn's disease during pregnancy: thiopurine metabolite measurements in both mother and child. Scand.J Gastroenterol 2005; 40: 1374-7.
93. Boer NK de, Reinisch W, Teml A, van Bodegraven AA, Schwab M, Lukas M, Ochsenkuhn T, Petritsch W, Knoflach P, Almer S, van der Merwe SW, Herrlinger KR, Seiderer J, Vogelsang H, Mulder CJ; Dutch 6-TG working group. 6-Thioguanine treatment in inflammatory bowel disease: a critical appraisal by a European 6-TG working party. Digestion. 2006; 73: 25-31.
94. Boer NK de, Wong DR, Jharap B, de Graaf P, Hooymans PM, Mulder CJ, Rijmen F, Engels LG, van Bodegraven AA. Dose-dependent influence of 5-aminosalicylates on thiopurine metabolism. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 2747-53.
95. Boonen A, Dagnelie PC, Felius A, Hesselink MA, Muris JW, Stockbrugger RW, Russel MG. The Impact of inflammatory Bowel Disease on Labor Force Participation: Results of a Population Sampled Case-Control Study. Inflammat Bowel Dis 2002; 8: 382-9.
96. Borgaonkar M, MacIntosh D, Fardy J, Simms L. Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2000; 2: CD000299.
97. Borgaonkar MR, Townson G, Donnelly M, Irvine EJ. Providing disease-related information worsens health-related quality of life in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2002; 8: 264-9.
98. Borgiani P, Perricone C, Ciccacci C, Romano S, elli G, Biancone L, Petruzziello C, Pallone F. Interleukin-23R Arg381Gln is associated with susceptibility to Crohn's disease but not with phenotype in an Italian population. Gastroenterol 2007; 133: 1049-51.
99. Borley NR, Mortensen NJ, Chaudry MA, Mohammed S, Warren BF, George BD, Clark T, Jewell DP, Kettlewell MG. Recurrence after abdominal surgery for Crohn's disease:

relationship to disease site and surgical procedure. Dis Colon Rectum. 2002; 45: 377-83.
100. Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP. Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. Br J Surg. 1997 ; 84: 1493-502.
101. Bosch van den BF, Kruithof E, Baeten D, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. Artritis Rheum 2002; 46: 755-65.
102. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, Modigliani R, Rambaud JC. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. Lancet. 1996; 347: 215-9.
103. Brandt LJ, Berstein LH, Boley SJ, et al. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. Gastroenterol 1982; 83: 383–7.
104. Branski, D, Kerem, E, Gross-Kieselstein, E, Hurvitz, H, Litt, R, and Abrahamov, A. Bloody diarrhea--a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk. J Pediatr.GastroenterolNutr. 1986; 5: 316-7.
105. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. Ann Rheum Dis 2004; 63: 1046-55.
106. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. Artritis Rheum 2005; 52: 2447-51.
107. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. Lancet 2002; 359 (9313): 1187-93.
108. Breuer-Katschinski BD, Hollander N, Goebell H. Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 225-8.
109. Brignola C, De Simone G, Belloli C, et al. Steroïd treatment in active Crohn's disease: a comparison between two regimens of different duration. Aliment Pharmacol Ther. 1994; 8: 465-8.
110. Broe P, Cameron J. Surgical management of ileosigmoïd fistulas in Crohn's disease. Am J Surg 1982; 143: 611–3.
111. Broering DC, Eisenberger CF, Koch A, et al. Strictureplasty for large bowel stenosis in Crohn's disease: quality of life after surgical therapy. Int J Colorectal Dis 2001; 16: 81-7.
112. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. Gut 2006; 55: 505-9.
113. Broomé U, Olsson R, Lööf L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, Prytz H,Sandberg-Gertzén H, Wallerstedt S, Lindberg G.Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. Gut. 1996; 38: 610-5.
114. Buchanan G, Halligan S, Williams, et al. Effect of MRI on clinical outcome of recurrent fistula-in-ano. Lancet 2002; 360: 1661-2.
115. Buchanan GN, Bartram CI, Williams AB, Halligan S, Cohen CR. Value of hydrogen peroxide enhancement of three-dimensional endoanal ultrasound in fistula-in-ano. Dis Colon Rectum 2005; 48: 141-7.

116. Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, et al. Clinical Examination, Endosonography, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Fistula in Ano: Comparison with Outcome-based Reference Standard. Radiology 2004; 233: 674-681.
117. Buchman AL, et al. Videocapsule endoscopy versus barium contrast studies for the diagnosis of Crohn's disease recurrence involving the small intestine. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2171-7.
118. Buckley LM, Hillner BE. A cost effectiveness analysis of calcium and vitamin D supplementation, etidronate, and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids. J Reumatol 2003; 30: 132-8.
119. Büning C, Schmidt HH, Molnar T, De Jong DJ, Fiedler T, Bühner S, Sturm A, Baumgart DC, Nagy F, Lonovics J, Drenth JP, Landt O, Nickel R, Büttner J, Lochs H, Witt H. Heterozygosity for IL23R p.Arg381Gln confers a protective effect not only against Crohn's disease but also ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 1025-33.
120. Burakoff R. Indeterminate colitis: clinical spectrum of disease. J Clin Gastroenterol 2004; 38 (5 suppl): 41-3.
121. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 614-20.
122. Burgmann T, Rawsthorne P, Bernstein CN. Predictors of alternative and complementary medicine use in inflammatory bowel disease: do measures of conventional health care utilization relate to use? Am J Gastroenterol 2004; 99: 889-93.
123. Burnell D, Mayberry J, Calcraft BJ, Morris JS, Rhodes J. Male fertility in Crohn's disease. Postgrad Med J 1986; 62: 269-72.
124. Busato F, Alric L, Kamar N, Reynaud D, Bossavy JP, Duffaut M. Takayasu's arteritis and ulcerative colitis [3]. Revue de Medecine Interne 2000; 21: 907-909.
125. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1989; 34: 1841-54.
126. Callahan MA, Christos PJ, Gold HT, Mushlin AI, Daly JM. Influence of surgical subspecialty training on in-hospital mortality for gastrectomy and colectomy patients. Ann Surg. 2003; 238: 629-36; discussion 636-9.
127. Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. Gastroenterol 1997; 113: 1465-73 [PMID: 9352848].
128. Campbell S, Travis S, Jewell D. Ciclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 79-84.
129. Campieri M, Adamo S, Valpiani D, D'Arienzo A, D'Albasio G, Pitzalis M, Cesari P, Casetti T, Castiglione GN, Rizzello F, Manguso F, Varoli G, Gionchetti P. Oral beclometasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 17: 1471-80.
130. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. Gut 1997; 41: 209-14.
131. Campieri M, Gionchetti P. Probiotics in inflammatory bowel disease: new insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative? Gastroenterol 1999; 116: 1246-9.

132. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 861-70.
133. Caprilli R, Angelucci E, Cocco A, et al. Appropriateness of immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease assessed by RAND method: Italian Group for IBD position statement Dig Liver Dis 2005; 37: 407-417.
134. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, Hommes DW, Lochs H, Angelucci E ea, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : special situations. Gut 2006; 55 Suppl 1: i36-i58.
135. Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, Greco AV, Gasbarrini G. Effect of disease localization on the anthropometric and metabolic features of Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2411-9.
136. Card T, West J, Hubbard R, Logan RFA. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroïd use: A population based cohort study. Gut 2004; 53: 251-255.
137. Carrier J, Aghdassi E, Cullen J, Allard JP. Iron supplementation increases disease activity and vitamin E ameliorates the effect in rats with dextran sulfate sodium-induced colitis. J Nutr. 2002; 132: 3146-50.
138. Carrier J, Aghdassi E, Platt I, Cullen J, Allard JP. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15: 1989-99.
139. Carter FM, McLeod RS, Cohen Z. Subtotal colectomy for ulcerative colitis: complications related to the rectal remnant. Dis Colon Rectum. 1991 ; 34: 1005-9.
140. Casati J, Toner BB, De-Rooy EC, Drossman DA, Maunder RG. Concerns of patients with inflammatory bowel disease: A review of emerging themes. Digestive Diseases and Sciences 2000; 45: 26-31.
141. Castiglione, F, Pignata, S, Morace, F, Sarubbi, A, Baratta, M. A, D'Agostino, L, D'Arienzo, A, and Mazzacca, G. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. Ital J Gastroenterol 1996; 28: 199-204.
142. Castillo E, et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. Gastroenterol 2003: 999.
143. Castillo E, Thomassie LM, Whitlow CB, Margolin DA, Malcolm J, Beck DE. Continent ileostomy: current experience. Dis Colon Rectum. 2005; 48: 1263-8.
144. Caudarella R, Rizzoli E, Pironi L, et al. Renal stone formation in patients with inflammatory bowel disease. Scanning Microsc 1993; 7: 371-379.
145. Cazzato IA, Cammarota G, Nista EC, Cesaro P, Sparano L, Bonomo V, Gasbarrini GB, Gasbarrini A. Diagnostic and therapeutic impact of double-balloon enteroscopy (DBE) in a series of 100 patients with suspected small bowel diseases. Dig Liver Dis 2007; 39: 483-7.
146. Challis S, Surgenor S. Helping patients with Crohn's disease to stop smoking. Prof Nurse 2004; 19: 386-9.
147. Champetier S, Bataillard A, Lallemand Y, et al. Good clinical practice in the dietetic management of cancer patients. Bull Cancer 2000; 87: 917-26.
148. Chapman AE, Levitt MD, Hewett P, et al. Laparoscopic-assisted resection of colorectal malignancies: a systematic review. Ann Surg 2001; 234: 590-606.

149. Charnock D, Sheppard S, Needham G and Gann R. An instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. J Epidemiol Communitay Health 1999: 53-105-111.
150. Chebli JM, Gaburri PD, De Souza AF, Pinto AL, Chebli LA, Felga GE, Forn CG, Pimentel CF. Long-term results with azathioprine therapy in patients with corticosteroïd-dependent Crohn's disease: open-label prospective study. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 268-74.
151. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev 2006; : CD004524.
152. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD004800.
153. Cherian S, Singh P. Is routine Ileoscopy useful? An observational study of procedure times, diagnostic yield, and learning curve. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2324-9.
154. Choen S, Tsunoda A, Nicholls RJ. Prospective randomized trial comparing anal function after hand sewn ileoanal anastomosis with mucosectomy versus stapled ileoanal anastomosis without mucosectomy in restorative proctocolectomy. Br J Surg. 1991; 78: 430-4.
155. Chong AK, Taylor A, Miller A, Hennessy O, Connell W, Desmond P. Capsule endoscopy vs. push enteroscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease. Gastrointest Endosc 2005 ; 61: 255-61.
156. Cima RR, Pemberton JH. Medical and Surgical Management of Chronic Ulcerative Colitis. Arch Surg. 2005; 140: 300-10.
157. Cittadini G, Giasotto V, Garlaschi G, De Cicco E, Gallo A, Cittadini G. transabdominal ultrasonography of the small bowel after oral administration of a non-absorbable anechoic solution: comparison with barium enteroclysis. Clin Radiol 2001; 56: 225-30.
158. Clements D, Compston JE, Evans WD, Rhodes J. Hormone replacement therapy prevents bone loss in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1993; 34: 1543-6.
159. Cochat, P, Decramer, S, Robert-Gnansia, E, Dubourg, L, and Audra, P. Renal outcome of children exposed to ciclosporine in utero. Transplant.Proc. 2004; 36: 208S-210S.
160. Cohen RD, Brodsky AL, Hanauer SB A comparison of the quality of life in patients with severe ulcerative colitis after total colectomy versus medical treatment with intravenous ciclosporine. Inflamm Bowel Dis. 1999; 5: 1-10.
161. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1263-76.
162. Collins CE, Cahill MR, Rampton DS. Clubbing in Crohn's disease. BMJ 1993; 307 (6902): 508.
163. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. Gastroenterol 2000; 118: 1025-30.
164. Colombel JF, Ricart E, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Young-Fadok T, Dozois EJ, Wolff BG, Devine R, Pemberton JH, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease of the ileoanal pouch with infliximab. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2239-44.
165. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of

clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007; 132: 52-65. Epub 2006 29.
166. Connell W, Miller A. Treating inflammatory bowel disease during pregnancy: risks and safety of drug therapy. Drug Saf 1999; 21: 311-23.
167. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. Gastroenterol 1994; 107: 934-44.
168. Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Darzi AW, Paraskevas P, Clark SK, Tekkis PP. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. Dis Colon Rectum 2007; 50: 1128-1138.
169. Cornish, J, Tan, E, Teare, J, Teoh, T. G, Rai, R, Clark, S. K, and Tekkis, P. P. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. Gut 2007; 56: 830-7.
170. Cortot A, Colombel JF, Rutgeerts P, et al. Switch from systemic steroïds to budesonide in steroïd dependent patients with inactive Crohn's disease. Gut 2001; 48: 186-90.
171. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. Gastroenterology. 1996; 110: 424-31.
172. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Gendre JP. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn’s disease: a prospective cohort study. Gut 1999; 45 : 165-6.
173. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, et al. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1403-11.
174. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004; 18: 481–96.
175. Costamagna G, et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. Gastroenterol 2002; 123: 999-1005.
176. Cottone M, Camma C. Mesalamine and relapse prevention in Crohn's disease. Gastroenterol 2000; 119: 597 [PMID: 10960274].
177. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. Gastroenterol 1994; 106: 643-8.
178. Coulam, C. B, Moyer, T. P, Jiang, N. S, and Zincke, H. Breast-feeding after renal transplantation. Transplant.Proc. 1982; 14: 605-9.
179. Coull DB, Lee FD, Henderson AP, Anderson JH, McKee RF, Finlay IG. Risk of dysplasia in the columnar cuff after stapled restorative proctocolectomy. Br J Surg. 2003; 90: 72-5.
180. Croog VJ, Ullman TA, Itzkowitz. Chemoprevention of colorectal cancer in ulcerative colitis. Int J Colorectal Dis 2003; 18: 392-400.
181. Cuffari C, Theoret Y, Latour S, Seidman G. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. Gut 1996; 39: 401-6.
182. Cui HH, Chen CL, Wang JD, Yang YJ, Cun Y, Wu JB, Liu YH, Dan HL, Jian YT, Chen XQ. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2004; 10: 1521-5.
183. Cullen SN, Chapman RW. The medical management of primary sclerosing cholangitis. Semin Liver Dis 2006; 26: 52-61.

184. Cummings JR, Herrlinger KR, Travis SP, Gorard DA, McIntyre AS, Jewell DP. Oral methotrexate in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21: 385-9.
185. Curtis JR, Saag KG. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 2007; 5: 14-21.
186. CVZ. Diagnostisch Kompas www.dk.cvz.nl (geraadpleegd 16.9.2005).
187. Czeizel AE, Dudas, I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N.Engl.J Med. 1992; 327: 1832-5.
188. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroïds. Teratology 1997; 56: 335-40.
189. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van de Mierop FJ, Coche JC, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hootegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet 2008; 371: 660-7.
190. D'Haens G, Deventer S van, Van Hogezand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, Braakman T, Schaible T, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. Gastroenterol 1999; 116: 1029-34.
191. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, Peeters M, Vermeire S, Penninckx F, Nevens F, Hiele M, Rutgeerts P. Intravenous ciclosporine versus intravenous corticosteroïds as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. Gastroenterology. 2001; 120: 1323-9.
192. D'Haens G, MacDonald JK, McDonald JW. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007 24: CD006097. Update of: Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: CD006097.
193. d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, Messori A, Trallori G, Bonanomi AG, Bardazzi G, Milla M, Ferrero S, Biagini M, Quaranta S, Amorosi A. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1143-7.
194. Danese S, Motte-Cd CL, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. Am J Gastroenterol 2004; 99: 938-945.
195. Danese S, Papa, A, Saibeni, S, Repici, A, Malesci, A, and Vecchi, M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. Am.J Gastroenterol 2007; 102: 174-186.
196. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2005; 11 (46): 7227-36.
197. Daperno M, Sostegni R, Scaglione N, Ercole E, Rigazio C, Rocca R, Pera A. Outcome of a conservative approach in severe ulcerative colitis. Dig Liver Dis. 2004; 36: 21-8.
198. D'Arienzo A, Manguso F, Castiglione GN, Vicinanza G, Scaglione G, Bennato R, Sanges M, Mazzacca G. Beclomethasone dipropionate (3 mg) enemas combined with oral 5-ASA (2.4 g) in the treatment of ulcerative colitis not responsive to oral 5-ASA alone. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998; 30: 254-7.

199. Daszak P, Purcell M, Lewin J, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Detection and comparative analysis of persistent measles virus infection in Crohn's disease by immunogold electron microscopy. J Clin Pathol 1997; 50: 299-304.
200. Davies IH, Jenkins HR. Transition clinics for adolescents with chronic gastrointestinal disease in the UK and Ireland. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 36: 505-6.
201. Deale A, Chalder T, Wessely SC, Keijsers GPJ, Hoogduin CAL. Protocolaire behandeling van patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom: graduele activering en cognitieve therapie (156-191). Houten / Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 2004.
202. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W.Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2003; 18: 1113-20.
203. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, Gasche C, Waldhoer T, Strohmer H, Moser G. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. Gastroenterol 2001; 121: 1048-53.
204. Delaney CP, Kiran RP, Senagore AJ, et al. Case-matched comparison of clinical and financial outcome after laparoscopic or open colorectal surgery. Ann Surg 2003; 238: 67-72.
205. Derijks LJ, Gilissen LP, Engels LG, Bos LP, Bus PJ, Lohman JJ, Curvers WL, Van Deventer SJ, Hommes DW, Hooymans PM. Pharmacokinetics of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease: implications for therapy. Ther Drug Monit 2004; 26: 311-8.
206. De-Rooy EC, Toner BB, Maunder RG, Greenberg GR, Baron D, Steinhart AH, et al. Concerns of patients with inflammatory bowel disease: results from a clinical population. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1816-21.
207. Désir B, Seidman EG. Transitioning the paediatric IBD-patiënt to adult care. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003; 17: 197-212.
208. Desjeux A, Barthet M, Barthellemy S, Dagorn JC, Hastier P, Heresbach D, Bernard JP, Grimaud JC. Serum measurements of pancreatitis associated protein in active Crohn's disease with ileal location. Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: 23-8.
209. Deventer SJ van, Wedel MK, Baker BF, Xia S, Chuang E, Miner PB Jr. A phase II dose ranging, double-blind, placebo-controlled study of alicaforsen enema in subjects with acute exacerbation of mild to moderate left-sided ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 1415-25.
210. Di Leo V, D'Inca R, Barollo M, Tropea A, Fries W, Mazzon E, Irato P, Cecchetto A, Sturniolo GC. Effect of zinc supplementation on trace elements and intestinal metallothionein concentrations in experimental colitis in the rat. Dig Liver Dis. 2001; 33: 135-9.
211. Di Paolo MC, Paoluzi OA, Pica R, Iacopini F, Crispino P, Rivera M, Spera G, Paoluzi P. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. Dig Liver Dis 2001; 33: 563-9.
212. Dichi I, Frenhane P, Dichi JB, et al. Comparison of omega-3 fatty acids and sulfasalazine in ulcerative colitis. Nutrition, 2000; 16: 87-90.
213. Dickinson RJ, Ashton MG, Axon AT, Smith RC, Yeung CK, Hill GL. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. Gastroenterology, 1980; 79: 1199-204.

214. Dietrich CG, Lammert F. Beeinflusst Rauchen den Verlauf der Colitis ulcerosa? Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 2581-2.
215. Dietz DW, Laureti S, Strong SA, Hull TL, Church J, Remzi FH, Lavery IC, Fazio VW. Safety and longterm efficacy of strictureplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. J Am Coll Surg. 2001; 192: 330-7; discussion 337-8. Dis Colon Rectum. 2003; 46: 6-13.
216. D'Inca R, Sturniolo G, Cassaro M, di-Pace C, Longo G, Callegari I, Rugge M. Prevalence of upper gastrointestinal lesions and Helicobacter pylori infection in Crohn's disease. Dig Dis Sci 1998; 43: 988-92.
217. Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol 2002; 97: 641-8.
218. Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, Schick B, Rose NC, Koren G. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. Teratol 1994; 49: 79-81.
219. Dor, R, Blanshard, C. Caution with the use of cyclosporin in pregnancy [letter]. Gut 2003; 52: 1070.
220. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der LS, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2002; 61 Suppl 3: iii40-iii50.
221. Dubinsky MC, Wang D, Picornell Y, Wrobel I, Katzir L, Quiros A, Dutridge D, Wahbeh G, Silber G, Bahar R, Mengesha E, Targan SR, Taylor KD, Rotter JI; Western Regional Research Alliance for Pediatric IBD. IL-23 receptor (IL-23R) gene protects against pediatric Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2007; 13: 511-5.
222. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol 2002; 122: 904-15.
223. Dudley-Brown S. Prevention of psychological distress in persons with inflammatory bowel disease. Issues Ment Health Nurs. 2002; 23: 403-22.
224. Duepree HJ, Senagore AJ, Delaney CP, et al. Advantages of laparoscopic resection for ileocecal Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2002; 45: 605-610.
225. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science. 2006; 314: 1461-3.
226. Duijvendijk J van. Leven met Inflammatory Bowel Disease. De invloed van Colitis ulcerosa en de Ziekte van Crohn op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven, Groningen, Wetenschapswinkel Geneeskunde en Volksgezondheid, 2004.
227. Duijvendijk J, Leven met IBD. Wetenschapswinkel. 2004 GV: 884.
228. Dunker MS, Bemelman WA, Slors JF, van Hogezand RA, Ringers J, Gouma DJ. Laparoscopic-assisted vs open colectomy for severe acute colitis in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a retrospective study in 42 patients. Surg Endosc. 2000; 14: 911-4.
229. Dunker MS, Stiggelbout AM, Hogezand RA van, et al. Cosmesis and body image after laparoscopic-assisted and open ileocolic resection for Crohn's disease. Surg Endosc 1998; 12: 1334-40.

230. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, Delchier JC, Gendre JP, Cosnes A. Oral Crohn disease: clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. Arch Dermatol 1999; 135: 439-42.
231. Eaden JA, Abrams K, Ekbom A, Jackson A, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 145-53.
232. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2001; 48 , 526-35.
233. Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening and surveillance of asynptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2002; 51 (suppl): 10-2.
234. Eaden JA. Colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2004: 24-30.
235. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous ciclosporine. Am J Gastroenterol 1998; 93: 442-8.
236. Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. Gastroenterol 1999; 117: 1271-7.
237. Eijk I van der, Vllachonikolis IG, Munkholm P, et al. EC-IBD Study Group. The role of quality of care in health-related quality of life in patients with IBD. Inflamm Bowel Dis. 2004; 10: 392-8.
238. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn’s disease with colonic involvement. Lancet 1990; 336: 357-9.
239. El Maghraoui A, Dougados M, Freneaux E, Chaussade S, Amor B, Breban M. Concordance between abdominal scintigraphy using technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime-labelled leucocytes in patients with spondylarthropathies and without clinical evidence of inflammatory bowel disease. Reumatology 1999; 38: 543-6.
240. Eliakim R, et al. Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computerized tomography in patients with suspected Crohn's disease. Eur.J.GastroenterolHepatol 2003; 15: 363-7.
241. Elloumi H, Ben Abdelaziz A, Derbel F, Jmaa A, Lassoued Y, Arfaoui D, Ben Ali A, Letaief R, Hamida RB, Ghannem H, Ajmi S. Predictive factors of glucocorticosteroïd treatment failure in severe acute idiopathic colitis. Acta Gastroenterol Belg. 2005; 68: 226-9.
242. Enck P, Schafer R. Psychosoziale Faktoren beim Crohn-eine Ubersicht. (Psychosocial factors in Crohn‘s disease-an overview). Z Gastroenterol 1996; 34: 708-13.
243. Engel AF, Oomen JL, Knol DL, Cuesta MA. Operative mortality after colorectal resection in the Netherlands. Br J Surg. 2005; 92: 1526-32.
244. Engelsgjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. Gastroenterol 1999; 117: 1288-94.
245. Erichsen K, Hausken T, Ulvik RJ, Svardal A, Berstad A, Berge RK. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease. Scand J Gastroenterol 2003; 38: 543-8.

246. Erichsen KR, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, Berge RK, Hausken T. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2005; 40: 1058-65.
247. Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroïd therapy. Lancet 1999; 354 (9172): 43-4.
248. Esbjorner, E, Jarnerot, G, and Wranne, L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. Acta Paediatr.Scand. 1987; 76: 137-42.
249. Escher JC, Woude CJ van der. Transitie van de adolescent met een chronische inflammatoire darmziekte. Tijdschr Kindergeneeskd 2005; 73: 36-41.
250. Escher JC. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 47-54.
251. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, Pepys MB. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. Eur J Clin Invest 1982; 12: 351-9.
252. Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans. Am J Kidney Dis. 1999; 33: 464-70.
253. Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. Lancet. 1997 11; 349 (9045): 83-8.
254. Farouk R, Dozois RR, Pemberton JH, Larson D. Incidence and subsequent impact of pelvic abscess after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Dis.Colon Rectum 1998; 41: 1239-43.
255. Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, Karani J, Portmann BC, Westaby D, Williams R. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis.Gastroenterology. 1991; 100: 1710-7.
256. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2003; 124: 917-24. Comment in: Gastroenterol 2003; 124: 1140-5. Inflamm Bowel Dis 2003; 9: 339-40.
257. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn’s disease. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3490–7.
258. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroïd therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology. 2001; 121: 255-60. Comment in: Gastroenterol 2002; 123: 393-5; author reply 395.
259. Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. Semin Liver Dis 1991; 11: 31-39.
260. Fazio V. The dilemma of Crohn's disease: ileosigmoïdal fistula complicating Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1977; 20: 381–6.
261. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med. 2000; 342: 1627-32.

262. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, et al. Low-dose ciclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. N Engl J Med 1994; 330: 1846-51.
263. Feagan BG, Sandborn WJ, Lichtenstein G, Radford-Smith G, Patel J, Innes A. A humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, for steroïd-dependent Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23: 617-28.
264. Fearnhead NS, Chowdhury R, Box B, George BD, Jewell DP, Mortensen NJ. Long-term follow-up of strictureplasty for Crohn's disease. Br J Surg 2006; 93: 475-82.
265. Fefferman DS, Lodhavia PJ, Alsahli M, et al. Smoking and immunomodulators do not influence the response or duration of response to infliximab in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 346-51.
266. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroïdal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: A case-control study. American Journal of Gastroenterol 2000; 95: 1949-54.
267. Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, et al. Steroïd-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). Am J Gastroenterol 1998; 93: 1860–6.
268. Fellermann K, Steffen M, Stein J, Raedler A, Hamling J, Ludwig D, Loeschke K, Stange EF. Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14: 171-6.
269. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, Witthoeft T, Homann N, Bruening A, Ludwig D, Stange EF. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). Inflamm Bowel Dis. 2002; 8: 317-24.
270. Felley C, Mottet C, Juillerat P, Froehlich F, Burnand B, Vader JP, Michetti P, Gonvers JJ. Fistulizing Crohn's disease. Digestion. 2005; 71: 26-8.
271. Ferguson A, Campieri M, Doe W, Persson T, Nygard G. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease--results of a 12-month study. Global Budesonide Study Group. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 175-83.
272. Ferlitsch A, Reinisch W, Püspök A, Dejaco C, Schillinger M, Schöfl R, Pötzi R, Gangl A, Vogelsang H. Safety and efficacy of endoscopic balloon dilation for treatment of Crohn's disease strictures. Endoscopy. 2006; 38: 483-7.
273. Fernandez-Banares F, Abad-Lacruz A, Xiol X, Gine JJ, Dolz C, Cabre E, Esteve M, Gonzalez-Huix F, Gassull MA. Vitamin status in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1989; 84: 744-8.
274. Fernandez-Banares F, Cabre E, Esteve-Coma M and Gassull MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. JPEN, 1995; 19: 356-62.
275. Fidder HH, Avidan B, Lahav M, et al. Clinical and demographic characterization of Jewish Crohn's disease patients in Israel. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 8-12.
276. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 949-62.
277. Fielding JF, Toye DK, Beton DC, Cooke WT. Crohn's disease of the stomach and duodenum. Gut. 1970; 11: 1001-6.

278. Fireman Z, Grossman A, Lilos P, et al. Intestinal cancer in patients with Crohn's disease: a population study in central Israel. Scand J Gastroenterol 1989; 24: 346-50.
279. Fisher T. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 1996 7; 334: 619-23.
280. Fix OK, Soto JA, Andrews CW, Farraye FA. Gastroduodenal Crohn's disease. Gastrointest.Endosc. 2004; 60: 985.
281. Folvik G, Bjerke-Larssen T, Ødegaard S, Hausken T, Gilja OH, Berstad A. Hydrosonography of the small intestine: comparison with radiologic barium study. Scand J Gastroenterol 1999; 12: 1247-52.
282. Folwaczny C. Probiotics for prevention of ulcerative colitis recurrence: alternative medicine added to standard treatment? Z Gastroenterol 2000; 38: 547-50.
283. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2426-30.
284. Ford AC, Towler RJ, Moayyedi P, Chalmers DM, Axon AT. Mycophenolate mofetil in refractory inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 17: 1365-9.
285. Fornaciari G, Salvarani C, Beltrami M, Macchioni P, Stockbrugger RW, Russel MG. Muscoloskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. Can J Gastroenterol 2001; 15: 399-403.
286. Francella, A, Dyan, A, Bodian, C, Rubin, P, Chapman, M, and Present, D. H. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. Gastroenterol 2003; 124: 9-17.
287. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. Radiology 2005; 236: 95-101.
288. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. Gut. 2002; 50: 485-9.
289. Friedman S, Odze D, Farraye FA. Management of neoplastic polyps in inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Disease 2003; 9: 260-6.
290. Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M, Palumbo G, Passacantando A, Pantaleoni G, Caprilli R. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. Gut 2000; 47: 410-4.
291. Frieri G, Pimpo MT, Palumbo GC, Onori L, Viscido A, Latella G, Galletti B, Pantaleoni GC, Caprilli R. Rectal and colonic mesalazine concentration in ulcerative colitis: oral vs. Oral plus topical treatment. Aliment Pharmacol Ther. 1999: 1413-7.
292. Fries W, Giofre MR, Catanoso M, Lo-Gullo R. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. Am J Gastroenterol 2002; 97: 499-500.
293. Froehlich F, Juillerat P, Mottet C, Felley C, Vader JP, Burnand B, Gonvers JJ, Michetti P. Obstructive fibrostenotic Crohn's disease. Digestion. 2005; 71: 29-30.
294. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort.Gastroenterology. 2007 Aug;133(2):412-22.
295. .Fukushima T, Sugita A, Koganei K, Shinozaki M. The incidence and outcome of pelvic sepsis following handsewn and stapled ileal pouch anal anastomoses.Surg Today. 2000; 30: 223-7.

296. Gaetke LM, Stuart MA, Truszczynska H. A single nutrition counseling session with a registered dietitian improves short-term clinical outcomes for rural Kentucky patients with chronic diseases.J Am Diet Assoc 2006; 106: 109-12.
297. Ganguli SC, Cawdron R, Irvine EJ. Alternative medicine use by Canadian ambulatory gastroenterology patients: secular trend or epidemic? Am J Gastroenterol 2004; 99: 319-26.
298. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, Topazian M. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. J Clin Gastroenterol 2001; 32: 409-12.
299. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. Aliment Pharmacol Ther 2005, 22, 309-15.
300. Garcia-Vega E, Fernandez-Rodriguez C. A stress management programme for Crohn's disease. Behav Res Ther 2004; 42: 367-83.
301. Gardiner SJ, Gearry RB, Roberts RL, Zhang M, Barclay ML, Begg EJ. Exposure to thiopurine drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother-infant pairs. Br J Clin Pharmacol 2006; 62: 453-6.
302. Gasche C, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. Inflamm Bowel Dis. 2000; 6: 8-15.
303. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, Tillinger W, Waldhoer T, Fueger GF, Lochs H, Gangl A. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. Digestion. 1999; 60: 262-7.
304. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, Gangl A, Lochs H. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1997; 126: 782-7.
305. Gasche C, Moser G, Tiretschek K, Schober E, Moeschl P, Oberhuber G. Transabdominal bowel sonography for the detection of intestinal complications in Crohn's disease. Gut 1999; 44: 112-7.
306. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ, Sutherland LR. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. Inflamm Bowel Dis. 2000; 6: 8-15.
307. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, Male C, Mayer A, Mittermaier C, Petritsch W; Austrian Inflammatory Bowel Diseases Study Group. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2382-7.
308. Gassull MA, Fernandez-Banares F, Cabre E, Papo M, Giaffer MH, Sanchez-Lombrana JL, Richart C, Malchow H, Gonzalez-Huix F, Esteve M; Eurpoean Group on Enteral Nutrition in Crohn's Disease. Fat composition may be a clue to explain the primary therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease: results of a double blind randomised multicentre European trial. Gut. 2002; 51: 164-8.
309. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? Lancet 2006 ; 367: 1271-84.
310. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. Am J Clin Nutr. 1998; 67: 919-26.

311. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. Eur J Clin Nutr. 2000; 54: 514-21.
312. Geerling BJ, Lichtenbelt WD, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Gender specific alterations of body composition in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. Eur J Clin Nutr. 1999; 53: 479-85.
313. Generini S, Fiori G, Matucci-Cerinic M. Therapy of spondylarthropathy in inflammatory bowel disease. Clin Exp Reumatol 2002; 20 (6 Suppl 28): S88-S94.
314. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, et al. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. Ann Rheum Dis 2004; 63: 1664-9.
315. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, Mueller PR. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. Radiology 2002; 222: 645-51.
316. Ghislain PD, De D, I, Lachapelle JM. Efficacy and systemic absorption of topical tacrolimus used in pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol 2004; 150: 1052-3.
317. Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. Gastroenterol 1994; 107: 1031-9.
318. Giaffer MH, Cann P, Holdsworth CD. Long-term effects of elemental and exclusion diets for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 1991; 5: 115-25.
319. Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Kyriakou D, Fragkiadakis N, Mahousos ON. Autoimmune hemolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. American Journal of Gastroenterol 1997; 92: 1872-4.
320. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2003; 124: 1202-9.
321. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzi D, Bazzocchi G, Poggioli G, Miglioli M and Campieri M. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology, 2000; 119: 305-9.
322. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Campieri M. Probiotics in infective diarrhoea and inflammatory bowel diseases. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15: 489-93.
323. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ugolini F, Rossi M, Brigidi P, Johansson R, Ferrieri A, Poggioli G, Campieri M. Review--antibiotic treatment in inflammatory bowel disease: rifaximin, a new possible approach. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 1999; 3: 27-30.
324. Giudice PL, Dubourg L, Hadj-Aissa A, Said MH, Claris O, Audra P, Martin X, Cochat P. Renal function of children exposed to cyclosporin in utero. Nephrol.Dial.Transplant. 2000; 15: 1575-9.
325. Giwercman A, Skakkebaek NE. The effect of salicylazosulphapyridine (sulphasalazine) on male fertility. A review. Int J Androl 1986; 9: 38-52.
326. Godet PG, Cowie R, Woodman RC, Sutherland LR. Pulmonary function abnormalities in patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1154-6.
327. Goischke HK. Thematisierung des Nikotinabusus durch den Gastroenterologen – welcher Benefit ist von einer engagierten Raucherentwönung zu erwarten – insbesondere bei Crohn? Prävention und Rehabilitation 2003; 16: 164-74.

328. Gonzales-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, Abad-Lacruz A, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. Am J Gastroenterol, 1993; 88: 227-32.
329. Gonzalez-Lama Y, Gisbert JP, Mate J. The role of tacrolimus in inflammatory bowel disease: a systematic review. Dig Dis Sci. 2006; 51: 1833-40.
330. Gordon F. Recurrent primary sclerosing cholangitis: Clinical diagnosis and long-term management issues. Liver Transpl 2006; 12 (11 Suppl 2): S73-S75.
331. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, Thornton J, Bast J, Hull Tl, Loparo B, Fazio VW. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. Surgery 2004; 136: 795-803.
332. Gozzetti G, Poggioli G, Marchetti F, Laureti S, Grazi GL, Mastrorilli M, Selleri S, Stocchi L, Di Simone M. Functional outcome in handsewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis. Am J Surg. 1994; 168: 325-9.
333. Graff LA, Walker JR, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, Jakul L, McPhail C, Ediger J, Bernstein CN. The relationship of inflammatory bowel disease type and activity to psychological functioning and quality of life. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1491-1501.
334. Green CJ. Existence, causes and consequences of disease related malnutrition in the hospital and the community, and clinical and financial benefits of nutritional intervention. Clinical Nutrition 1999; 18 (suppl 2): 3-28.
335. Green JR, Lobo AJ, Giaffer M, Travis SPL, Watkins HC. Maintenance of Crohn's disease over 12 months: fixed versus flexible dosing regimen using budesonide controlled ileal release capsules. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1331-41.
336. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 836-41.
337. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. Gastroenterol 1996; 110: 45-51.
338. Greenstein AJ, Horowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. Medicine (Baltimore) 1976; 55: 401-12.
339. Greenstein AJ, Present D, Sachar D, et al. Gastric fistulas in Crohn's disease. Report of cases. Dis Colon Rectum 1989; 32: 888–9218.
340. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. Medicine (Baltimore) 1992; 71: 261-270.
341. Grekas, D. M, Vasiliou, S. S, and Lazarides, A. N. Immunosuppressive therapy and breast-feeding after renal transplantation [letter]. Nephron 1984; 37: 68.
342. Griffiths AM, Alemayehu E, Sherman P. Clinical features of gastroduodenal Crohn's disease in adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989; 8: 166-71.
343. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM and Sutherland L. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn’s disease. Gastroenterol 1995; 108: 1056-67.
344. Grobler SP, Hosie KB, Keighley MR. Randomized trial of loop ileostomy in restorative proctocolectomy.Br J Surg. 1992 Sep; 79: 903-6.

345. Gross V, Andus T, Caesar I, et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 905-9.
346. Gross V, Andus T, Ecker KW, et al. Low dose oral pH modified release budesonide for maintenance of steroïd induced remission in Crohn's disease. The Budesonide Study Group. Gut 1998; 42: 493-6.
347. Gumaste V, Greenstein AJ, Meyers R, Sachar DB. Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis. Dig Dis Sci 1989; 34: 1457-61.
348. Gupta I, Parihar A, Malhotra P, et al. Effects of Boswellia serrata gum resin in patients with ulcerative colitis. Eur J Med Res 1997; 2: 37-43.
349. Guslandi M, Giollo P and Testoni PA. A pilot trial of saccharomyces boulardii in ulcerative colitis. Eur J of Gastroenterol and Hepatol, 2003; 15: 697-8.
350. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. Gastroenterol 2000; 119: 639-46.
351. Haggett PJ, Moore NR, Shearman JD, Travis SPL, Jewell DP, Mortensen NJ. Pelvic and perineal complications of Crohn's disease: Assessment using magnetic resonance imaging. Gut 1995; 36: 407-10.
352. Hahnloser, D, Pemberton, J. H, Wolff, B. G, Larson, D, Harrington, J, Farouk, R, and Dozois, R.R. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. Dis.Colon Rectum 2004; 47: 1127-35.
353. Hait E, Arnold JH, Fishman LN. Educate, communicate, anticipate-practical recommendations for transitioning adolescents with IBD to adult health care. Inflamm Bowel Dis. 2006; 12: 70-3.
354. Halfvarson, J, Bodin, L, Tysk, C, Lindberg, E, and Jarnerot, G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. Gastroenterol 2003; 124: 1767-73.
355. Hallert C, Björck I, Nyman M, Ousette A, Grännö C and Svensson H. Increasing fecal butyrate in Ulcerative colitis patients by diet: controlled pilot study. Inflamatory bowel disease, 2003; 9: 116-21.
356. Hallgren TA, Fasth SB, Oresland TO, Hulten LA. Ileal pouch anal function after endoanal mucosectomy and handsewn ileoanal anastomosis compared with stapled anastomosis without mucosectomy. Eur J Surg. 1995; 161: 915-21.
357. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, Frenzel H, King K, Hasselmeyer A, MacPherson AJ, Bridger S, van Deventer S, Forbes A, Nikolaus S, Lennard-Jones JE, Foelsch UR, Krawczak M, Lewis C, Schreiber S, Mathew CG. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. Lancet. 2001; 357: 1925-8.
358. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, Jahnsen J, Moum B, Klump B, Krawczak M, Mirza MM, Foelsch UR, Vatn M, Schreiber S. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. Lancet 2002; 359: 1661-5.
359. Han PD, Burke A, Baldassano RN, Rombeau JL, Lichtenstein GR. Nutrition and inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 1999; 28: 423-43.

360. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet. 2002; 359: 1541-9.
361. Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, Lazenby AJ, Persson T, Nilsson LG, Walton-Bowen K, Haskell LP, Levine JG. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. U.S. Budesonide enema study group. Gastroenterology. 1998; 115: 525-32.
362. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S, Regalli G, Yeh C, Smith-Hall N, Ajayi F. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. Am J Gastroenterol 2005; 100: 85.
363. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Gastroenterology. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. 2006; 130: 323-33; quiz 591. Comment in: Gastroenterology. 2006; 130: 1929-30.
364. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 379-88.
365. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 542-53.
366. Hanauer SB. Dose-ranging study of mesalamine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoïditis: results of a multicentered placebo-controlled trial. The U.S. PENTASA Enema Study Group. Inflamm Bowel Dis. 1998; 4: 79-83.
367. Handelsman JC, Gottlieb LM, Hamilton SR. Crohn's disease as a contraindication to Kock pouch (continent ileostomy). Dis Colon Rectum 1993; 36: 840-3.
368. Hansmann HJ, Kosa R, Düx M, et al. Hydro-MRI of chronic inflammatory bowel disease. Fortschr Röntgenstr 1997; 167: 132-8.
369. Hara AK, Leighton JA, Sharma VK, Heigh RI, Fleischer DE. Imaging of small bowel disease: comparison of capsule endoscopy, standard endoscopy, barium examination, and CT. Radiographics 2005; 25: 697-711.
370. Harms PW, Kardam SH, Elema J, Van-Voorst-Vader PC. Cheilitis granulomatosa: syndroom van Melkersson-Rosenthal versus ziekte van Crohn. [Cheilitis granulomatosa: syndrome of Melkersson-Rosenthal vs. Crohn's disease]. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144 (32): 1562-1563.
371. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 284: 706.
372. Hart W. (The new CBO-guideline 'Osteoporosis' is a broadly supported standard for clinical practice). Ned Tijdschr Geneeskd 2002; 146 (29): 1352-1354.
373. Hashemi M, Ell JR, Lewis AA. Side-to-side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1998; 41: 1293-6.
374. Hassan C, Cerro P, Zullo A, Spina C, Morini S. Computed tomography enteroclysis in comparison with ileoscopy in patients with Crohn’s disease. Int J Colorectal Dis 2003; 18: 121-5.

375. Hawthorne AB, Daneshmend TK, Hawkey CJ, et al. Treatment of ulcerative colitis with fish oil supplementation: a prospective 12 month randomized controlled trial. Gut, 1992; 33: 922-8.
376. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, Scott BB, Lennard-Jones JE. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. BMJ. 1992; 305: 20-2.
377. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2007 15; 26: 513-33.
378. Heijde HD van der, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). Artritis Rheum 2005; 52: 582-591.
379. Heijde HD van der, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Artritis Rheum 2006; 54: 2136-2146.
380. Heinmann T. Surgical management of ileosigmoïd fistulas in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1979; 72: 21–4.
381. Heit JA, Melton LJ, Lohse CM, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. Mayo Clin Proc 2001; 76: 1102-10.
382. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med 2002; 162: 1245-8.
383. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. Gut 1980; 21: 525-7.
384. Henderson S, Hoffman N, Prince R. A double-blind placebo-controlled study of the effects of the bisphosphonate risedronate on bone mass in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: 119-23.
385. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: Results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). Scand J Gastroenterol 2006; 41: 1037-43.
386. Heresbach D, Bretagne JF, Raoul JL, et al. Indium scanning in assessment of acute Crohn’s disease. Dig Dis Sci 1993; 38: 1601-7.
387. Herrlinger KR, Noftz MK, Dalhoff K, Ludwig D, Stange EF, Fellermann K. Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission. Am J Gastroenterol 2002; 97: 377-381.
388. Heuman R, Boeryd B, Bolin T, Sjodahl R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. Br J Surg 1983; 70: 519-21.
389. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. Risk factors for ileoanal J pouch-relatedic complications in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. Ann Surg 2002; 235: 207-16.
390. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Lucas M, Heuschen G, Herfarth C. One- or two-stage procedure for restorative proctocolectomy: rationale for a surgical strategy in ulcerative colitis. Ann Surg. 2001; 234: 788-94.
391. Hill, J, Clark, A, and Scott, N. A. Surgical treatment of acute manifestations of Crohn's disease during pregnancy. J.R.Soc.Med. 1997; 90: 64-6.

392. Hilsden RJ, Hodgins DC, Timmer A, Sutherland LR. Helping patients with Crohn's disease quit smoking. Am J Gastroenterol 2000; 95: 352-8.
393. Hirano K, Kawabe T, Yamamoto N, et al. Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases. Clin Chim Acta 2006; 367 (1-2): 181-4.
394. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroïd therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 319-30.
395. Hofmann AF, Poley JR. Cholestyramine treatment of diarrhea associated with ileal resection. N Engl J Med 1969; 281: 397-402.
396. Holleland G, Schneede J, Ueland PM, Lund PK, Refsum H, Sandberg S. Cobalamin deficiency in general practice. Assessment of the diagnostic utility and cost-benefit analysis of methylmalonic acid determination in relation to current diagnostic strategies. Clin Chem. 1999; 45: 189-98.
397. Holmes AL, Sanderson B, Maisiak R, Brown A, Bittner V. Dietitian services are associated with improved patiënt outcomes and the MEDFICTS dietary assessment questionnaire is a suitable outcome measure in cardiac rehabilitation. J Am Diet Assoc. 2005; 105: 1533-40.
398. Hommes DW, Baert F, Van Assche G, et al. Management of recent onset Crohn´s disease: A controlled, randomized trial comparing Step-up and Top-down therapy. Gastroenterol 2005; 129, 371.
399. Horst HE van der, Meijer JS, Muris JWM, Sprij B, Visser FMPB, Romeijnders ACM, et al. NHG-standaard. Prikkelbaredarmsyndroom. Huisarts Wet 2001; 44: 58-65.
400. Horst HE van der, Muris JWM, Pop P. Chronische buikpijn. Huisarts Wet 2003; 46: 627-32.
401. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. Radiology 2008;247:64-79
402. Hudson E, Dore C, Sowter C, Toovey S, Levi AJ. Sperm size in patients with inflammatory bowel disease on sulfasalazine therapy. Fertil Steril 1982; 38: 77-84.
403. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NAG, Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. Int J Gynecol Obstet 1997; 58: 229-37.
404. Hueting WE, Buskens E, van der Tweel I, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. Dig Surg. 2005; 22 (1-2): 69-79.
405. Hueting WE, Gooszen HG, Laarhoven CJHM van. Sexual function and continence after ileo pouch anal anastomosis: a comparison between a meta-analysis and a questionnaire survey. Int J Colorectal Dis 2004; 19: 215-8.
406. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411: 599-603.
407. Hulten L, Kewenter J, Ahren C. Precancer and carcinoma in chronic ulcerative colitis. A histopathological and clinical investigation. Scand J Gastroenterol 1972; 7: 663-9.
408. Husain A, Triadafilopoulos G. Communicating with patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 444-50.

409. Hutfless SM, Weng X, Liu L, Allison J, Herrinton LJ. Mortality by medication use among patients with inflammatory bowel disease, 1996-2003. Gastroenterology 2007;133:1779-86.
410. Hyder SA, Travis SP, Jewell DP, McC Mortensen NJ, George BD. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. Dis Colon Rectum. 2006; 49: 1837-41.
411. Hyman NH, Cataldo P, Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. Dis Colon Rectum. 2005; 48: 70-3.
412. Hyman NH, Fazio VW, Tuckson WB, Lavery IC. Consequences of ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's colitis. Dis Colon Rectum 1991; 34: 653-7.
413. Ierardi E, Principi M, Rendina M, et al. Oral tacrolimus (FK 506) in Crohn's disease complicated by fistulae of the perineum. J Clin Gastroenterol 2000; 30: 200–2.
414. Ikeuchi H, Kusunoki M, Yamamura T. Long-term results of stapled and hand-sewn anastomoses in patients with Crohn's disease. Dig Surg 2000; 17: 493-6.
415. Ilnyckyji, A, Blanchard, J. F, Rawsthorne, P, and Bernstein, C. N. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3274-8.
416. Imes S, Pinchbeck BR, Thomson AB. Diet counseling modifies nutrient intake of patients with Crohn's disease. J Am Diet Assoc 1987; 87: 457-62.
417. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. Eur Respir J 2000; 15: 373-81.
418. Ingram JR, Rhodes J, Evans BK, Newcombe RG, Thomas GA. Comparative study of enema retention and preference in ulcerative colitis.Postgrad Med J. 2005; 81: 594-8.
419. Ingram JR, Thomas GA, Rhodes J, Green JT, Hawkes ND, Swift JL, Srivastava ED, Evans BK, Williams GT, Newcombe RG, Courtney E, Pillai S. A randomized trial of nicotine enemas for active ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 1107-14.
420. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. Clin.GastroenterolHepatol 2005; 3: 617-628.
421. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. Br J Cancer 2004; 91: 447-52.
422. Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. J Am Coll Nutr. 2003; 22: 56-63.
423. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol 2004; 126: 1634-48.
424. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. Gut 1997; 40: 313-9.
425. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a population-based prospective two-year follow-up study. Scand J Gastroenterol 2004; 39: 145-53.
426. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2002; 37: 192-9.

427. Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. Am J Gastroenterol 1984; 79: 533–40.
428. Jantschek G, Zeitz M, Pritsch M, Wirsching M, Klor HU, Studt HH, et al. Effect of psychotherapy on the course of Crohn's disease. Results of the German Prospective Multicenter Psychotherapy Treatment Study on Crohn's disease. German Study Group on Psychosocial Intervention in Crohn's disease. Scand J Gasttoenterol 1998; 33: 1289-96.
429. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, Vilien M, Strom M, Danielsson A, Verbaan H, Hellstrom PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology. 2005; 128: 1805-11.
430. Jarnerot, G, Into-Malmberg, M. B, and Esbjorner, E. Placental transfer of sulphasalazine and sulphapyridine and some of its metabolites. Scand.J.Gastroenterol 1981; 16: 693-7.
431. Jeshion WC, Larsen KL, Jawad AF, Piccoli DA, Verma R, Maller ES, Baldassano RN. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the treatment of perianal Crohn's disease in children. J. Clin. Gastroenterol 2000; 30: 294-8.
432. Jess T, Gamborg M, Munkholm P, et al. Overall and Cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. Am J Gastroenterol 2007; 102: 609-17.
433. Jess T, Loftus EV, Harmsen WE, et al. Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004. Gut 2006; 55: 1248-54.
434. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease : a population-based study from Olmsted county, Minnesota. Gastroenterol 2006; 130: 1039-46.
435. Jick H, Walker AM. Cigarette smoking and ulcerative colitis. N Engl J Med 1983; 308: 261-3.
436. Johnson P, Richard C, Ravid A, Spencer L, Pinto E, Hanna M, Cohen Z, McLeod R. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 2004; 47: 1119-26.
437. Jones SC, Gallacher B, Lobo A.J., et al. A patiënt knowledge questionnaire in IBD. J. Clin Gastroenterol 1993 ; 17 (a) : 21-4.
438. Jong DJFH de. Corstens L, Mannaerts LG, Rossum van, Naber AH, Corticosteroïd-induced osteoporosis: does it occur in patients with Crohn's disease? Am J Gastroenterol 2002; 97: 2011-5.
439. Joo JS, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Endorectal advancement flap in perianal Crohn's disease. Am.Surg. 1998, 64 (2), 147-50.
440. Joos S, Brinkhaus B, Maluche C, et al. Acupuncture and moxibustion in the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled study. Digestion 2004; 69: 131-9.
441. Joos S, Wildau N, Kohnen R, Szecsenyi J, Schuppan D, Willich SN, Hahn EG,Brinkhaus B. Acupuncture and moxibustion in the treatment of ulcerative colitis: a randomized controlled study. Scand J Gastroenterol 2006; 41: 1056-63.
442. Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR, Ilstrup DM, Nelson H. Ileal pouch-anal anastomosis function following childbirth. An extended evaluation. Dis Colon Rectum 1995; 38: 159-65.

443. Juillerat P, Mottet C, Froehlich F, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. Digestion 2005; 71: 31-36.
444. Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, Dobos GJ, Roth J, Foell D. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. Gut 2007; 56: 1706-13.
445. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2929-33.
446. Kane SV, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. Am J Med 2003; 114: 39-43.
447. Kane SV, Kisiel J, Shih L, Hanauer S. HLA disparity determines disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1523-6.
448. Kane SV, Lemieux N. The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2005; 100: 102-5.
449. Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23: 577-85.
450. Karsdorp NJGH, Koten J.-W. Handboek Arbeid en Belastbaarheid Bohn Stafleu Van Loghum 1999.
451. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishi Y, Imaoka A, Otsuka M, Hasunuma O, Kurihara R, Iwasaki A and Arakawa Y. Alliment pharmacol ther, 2004; 20: 1133-41.
452. Katz, J. A, Antoni, C, Keenan, G. F, Smith, D. E, Jacobs, S. J, and Lichtenstein, G. R. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and reumatoid artritis. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2385-92.
453. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345 (15): 1098-1104.
454. Keller W, Pritsch M, Von Wittersheim J, Scheib P, Osborn W, Balck F, et al. Effect of psychotherapy and relaxation on the psychosocial and somatic course of Crohn’s disease: main results of the German Prospective Multicenter Psychotherapy Treatment Study on Crohn’s disease. J Psychosom Res. 2004; 56: 687-96.
455. Kennedy A, Nelson E, Reeves D, Richardson G, Roberts C, Robinson A, et al. A randomised controlled trial to assess the impact of a package comprising a patiënt-orientated, evidence-based self-help guidebook and patiënt-centered consultations on disease management and satisfaction in inflammatory bowel disease. Health Technol Assess 2003; 7: 1-113.
456. Kennedy A, Robinson A, Hann M, Thompson D. A cluster-randomised controlled trial of a patiënt-centred guidebook for patients with ulcerative colitis: effect on knowledge, anxiety and quality of life. Health Soc Care Community 2003; 11: 64-72.
457. Kerry JE, Marshall C, Griffiths PA, James MW, Scott BB. Comparison between Tc-HMPAO labeled white cells and Tc Leukoscan in the investigation of inflammatory bowel disease. Nucl Med Comm 2005; 26: 245-51.
458. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. Gut 1984; 25: 52-6.
459. Khurrum BM, Marquez H, Nogueras JJ, Weiss EG, Wexner SD. Topical tacrolimus (FK506) in the treatment of recalcitrant parastomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: report of two cases. Colorectal Dis 2004; 6: 250-253.

460. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methlene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and coloncancer in ulcerative colitis. Gastroenterol 2003; 124: 880-8.
461. Kimber RD, Roberts-Thomson IC. Gastrointestinal: Crohn's disease of the oesophagus. J.Gastroenterol Hepatol 2000; 15: 959.
462. Kitayama T, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, Takahashi K, Ogawa H, Ueno T, Hashimoto A, Sasaki I. Anal function during pregnancy and postpartum after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. SurgToday 2005; 35: 211-5.
463. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B and folate. Clin Chem. 2000; 46: 1277-83.
464. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. Am.J.Clin.Nutr. 2004; 80: 1342-52.
465. Klotz U, Harings-Kaim A. Negligible excretion of 5-aminosalicylic acid in breast milk. Lancet 1993; 342: 618-9.
466. Koelbel G, Schmiedl U, Majer MC, et al. Diagnosis of fistulae and sinus tracts in patients with Crohn disease: value of MR imaging. Am J Roentgenol 1989; 152: 999-1003.
467. Koh DM, Miao Y, Chinn RJS, et al. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. AJR 2001; 177: 1325-32.
468. Kohn A, Cerro P, Milite G, De Angelis E, Prantera C. Prospective evaluation of transabdominal bowel sonography in the diagnosis of intestinal obstruction in Crohn's disease: comparison with plain abdominal film and small bowel enteroclysis. Inflamm Bowel Dis 1999; 5: 153-7.
469. Kolkman JJ, Falke THM, Roos JC, et al. Computed tomography and granulocyte scintigraphy in active inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1996; 41: 641-50.
470. Kolkman JJ, Mollmann HW, Mollmann AC, Pena AS, Greinwald R, Tauschel HD, Hochhaus G. Evaluation of oral budesonide in the treatment of active distal ulcerative colitis. Drugs Today (Barc). 2004; 40: 589-601.
471. Kontos AP, Kerr HA, Fivenson DP, Remishofsky C, Jacobsen G. An open-label study of topical tacrolimus ointment 0.1% under occlusion for the treatment of pyoderma gangrenosum. Int J Dermatol 2006; 45: 1383-5.
472. Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA, et al. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1993; 88: 1198–205.
473. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update). Am J Gastroenterol 2004; 99: 1371-85.
474. Koutroubakis IE. Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005; 2: 266-272.
475. Krause M. The transformation of social representations of chronic disease in a self-help group. Journal Health Psychology 2003; 8: 599-615.
476. Kruis W, Bar-Meir S, Feher J, Mickisch O, Mlitz H, Faszczyk M, Chowers Y, Lengyele G, Kovacs A, Lakatos L, Stolte M, Vieth M, Greinwald, R. The optimal dose of 5-aminosalicylic acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1: 36-43.

477. Kruis W, Frič P, Lukáš, Fixa B, Kaščák M, Kamm MA, Beglinger C, Stolte M, Wolff C and Schulze J. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 2004; 53: 1617-23.
478. Kruizenga HM, Seidell JC, De Vet HCW, Wierdsma NJ, Van Bokhorst - de van der Schueren MAE. Development and validation of a hospital screening tool: the Short Nutritional assessment Questionnaire (SNAQ) Clinical Nutrition 2005, 24: 75-82.
479. Kruizenga HM, Tulder MW van, Seidell JC, Thijs A, Ader HJ, Van Bokhorst - de van der Schueren MAE. Effectiveness and cost effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients. The American Journal of Clinical Nutrition 2005; 82: 1082-9.
480. Kubba A, Guillebaud J. Combined oral contraceptives: acceptability and effective use. British Medical Bulletin 1993; 49: 140-57.
481. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease: Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 1507-23.
482. Kung SJ, Choudhary C, McGeady SJ, Cohn JR. Lack of cross-reactivity between 5-aminosalicylic acid-based drugs: a case report and review of the literature.Ann Allergy Asthma Immunol. 2006 Sep;97(3):284-7.
483. Lakatos L, Pandur T, David G, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. World J Gastroenterol 2003; 9: 2300-7.
484. Lammers KM, Vergopoulos A, Babel N, Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Caramelli E, Fiorentino M, d'Errico A, Volk HD, Campieri M. Probiotic therapy in the prevention of pouchitis onset: decreased interleukin-1beta, interleukin-8, and interferon-gamma gene expression. Inflamm Bowel Dis. 2005; 11: 447-54.
485. Lange A, Haslbeck E, Andus T, Bregenzer N, Gross V, Scholmerich J, et al. Ambulante Schulung bei Patiënten mit Crohn/Colitis ulcerosa. (Ambulatory education of patients with Crohn’s disease/ulcerative colitis). Z Gastroenterol 1996; 34: 411-5.
486. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis. A study on the course and prognostic factors. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 260-6.
487. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive Markers in the Assessment of Intestinal Inflammation in Inflammatory Bowel Diseases: Performance of Fecal Lactoferrin, Calprotectin, and PMN-Elastase, CRP, and Clinical Indices. Am J Gastroenterol 2008; 103: 162-9.
488. Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 739-47.
489. Larsson K, Sundberg-Hjelm M, Karlbom U, Nordin K, Anderberg UM, Loof L. A group-based patiënt education programme for high-anxiety patients with Crohn’s disease or ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 2003; 38: 763-9.
490. 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. Gastroenterol 1997; 112: 29-32.
491. Lashner BA, Watson AJ. Colorectal cancer in ulcerative colitis: surveillance. In: McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG, editors. Evidence based gastroenterology and hepatology. London: BMJ Books, 1999: 221-9.

492. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: CD 005112.
493. Lecomte T, Contou JF, Beaugerie L, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-mercaptopurine. Dis. Colon Rectum. 2003 ; 46: 1469-75.
494. Lee BF, Chiu NT, Wu DC, et al. Use of 99mTc(V)DMSA scintigraphy in the detection and localization of intestinal inflammation: comparison of findings at colonoscopy and biopsy. Radiology 2001; 220: 381-5.
495. Leighton JA, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. Gastrointestinal Endoscopy 2006; 63: 558-65.
496. Leiper K, Woolner J, Mullan MC, Parker T, van der Vliet M, Fear S, Rhodes JM and Hunter JO. A randomised controlled trial of high versus low long chain triglyceride whole protein feed in active Crohn's disease. Gut, 2001; 49: 790-4.
497. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Modigliani R, Bouhnik Y; Groupe D'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. Gastroenterology. 2005; 128: 1812-8.
498. Lemann M, Zenjari T, Bouhnik Y, Cosnes J, Mesnard B, Rambaud JC, Modigliani R, Cortot A, Colombel JF. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1730-4.
499. Lemon CC, Lacey K, Lohse B, Hubacher DO, Klawitter B, Palta M. Outcomes monitoring of health, behavior, and quality of life after nutrition intervention in adults with type 2 diabetes. J Am Diet Assoc 2004; 104: 1805-15.
500. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. Gut 2002; 51: 143-6.
501. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CW, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patiënt treatment for ulcerative colitis. Gut 1960; 1: 217-22.
502. Lepisto AH, Jarvinen HJ. Durability of Kock continent ileostomy. Dis Colon Rectum. 2003; 46: 925-8.
503. Lepisto AH, Jarvinen HJ. Fate of the rectum after colectomy with ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. Scand J Surg. 2005; 94: 40-2. 62.
504. Pastore RL, Wolff BG, Hodge D. Total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis for inflammatory bowel disease. Dis Colon Rectum. 1997; 40: 1455-64.
505. Lertsithichai P, Rattanapichart P. Temporary ileostomy versus temporary colostomy: a meta-analysis of complications. Asian J Surg. 2004; 27: 202-10; discussion 211-2.
506. Lesage S, Zouali H, Cézard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain C, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Modigliani R, Gower-Rousseau C, Macry J, Merlin F, Chamaillard M,not AS, Thomas G, Hugot JP; EPWG-IBD Group; EPIMAD Group; GETAID Group. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. Am J Hum Genet. 2002; 70: 845-57.
507. Levi AJ, Fisher AM, Hughes L, Hendry WF. Male infertility due to sulphasalazine. Lancet 1979; 2: 276-8.

508. Levitsky J, Harrison JR, Cohen RD. Crohn's disease and Takayasu's arteritis. J Clin Gastroenterol 2002; 34: 454-456.
509. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 621-30. Erratum in: Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 931.
510. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries and procedures in fistulizing Crohn's disease. Gastroenterol 2005; 128: 862–9.
511. Lim CH, Dixon MF, Vail A, et al. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. Gut 2003; 52: 1127-32.
512. Limberg B, Osswald B. Diagnosis and differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease by hydrocolonic sonography. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1051-7.
513. Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, Mahoney DW, Devens ME, Harrington JJ, Zinsmeister AR. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2831-7.
514. Lindberg E, Jarnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. Gut 1992; 33: 779-82.
515. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med 1997; 336: 691-5.
516. Linskens RK, van Bodegraven AA, Schoorl M, Tuynman HA, Bartels P. Predictive value of inflammatory and coagulation parameters in the course of severe ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 2001; 46: 644-8.
517. Lloyd DA, Payton KB, Guenther L, Frydman W. Melkersson-Rosenthal syndrome and Crohn's disease: one disease or two? Report of a case and discussion of the literature. J Clin Gastroenterol 1994; 18: 213-7.
518. Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. QJM. 1999; 92: 551-63.
519. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. Gastroenterol 2000; 118: 264-73. Erratum in: Gastroenterol 2000 ; 119: 280.
520. Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, Mohamath R, Landers CJ, Targan SR, Fort M, Hershberg RM. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. J Clin Invest 2004; 113: 1296-306.
521. Loeschke K, Ueberschaer B, Peitsch A, et al. N-3 fatty acids only delay early relapse of ulcerative colitis in remission. Dig Dis Sci, 1996; 41: 2087-94.
522. Lofberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E, Schioler R, Danielsson A, Suhr O,Graffner H, Pahlman L, Matzen P, Moller-Petersen JF, et al. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis.Aliment Pharmacol Ther. 1994; 8: 623-9.
523. Lofberg R, Rutgeerts P, Malchow H, et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. Gut 1996; 39: 82-6.

524. Loftus EV, Achenbach SJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Oberg AL, Melton LJ, III. Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1: 465-473.
525. Loftus EV, Aguilar HI, Sandborn WJ, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. Hepatology 1998; 27: 685-90.
526. Loftus EV, Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterol 2002; 123: 468-75.
527. Lomer MC, Kodjabashia K, Hutchinson C, Greenfield SM, Thompson RP, Powell JJ. Intake of dietary iron is low in patients with Crohn's disease: a case-control study. Br J Nutr. 2004; 91: 141-8.
528. Longo WE, Ballantyne GH, Cahow CE. Treatment of Crohn's colitis. Segmental or total colectomy? Arch Surg 1988; 123: 588-90.
529. Longobardi T, Jacobs P, Bernstein CN. Work Losses Related to Inflammatory Bowel Disease in the United States: Results From the National Health Interview Survey. Amer J Gastroenterol 2003; 98: 1064-72.
530. Lorenz Meyer H, Bauer P, Nicolay C, et al. Omega-3 fatty acids and low carbohydrate diet for maintenance of remission in Crohn’s disease. A randomized controlled multi center trial. Study group members. Scand J Gastroenterol, 1996; 31: 778-85.
531. Lorenz R, Weber PC, Szimnau P, et al. Supplementation with n-3 fatty acids from fish oil in chronic inflammatory bowel disease – a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. J Inter Med Suppl, 1989; 731: 225-32.
532. Low RN, Francis IR, Politoske D, Bennett Crohn’s disease evaluation: comparison of contrast-enhanced MR imaging and single-phase helical CT scanning. JMRI 2000; 11: 127-35.
533. Lowry PW, Weaver AL, Tremaine WJ, et al. Combination therapy with oral tacrolimus (FK506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatmentrefractory Crohn’s disease perianal fistulae. Inflamm Bowel Dis 1999; 5: 239–45.
534. Luukkonen P, Jarvinen H. Stapled vs hand-sutured ileoanal anastomosis in restorative proctocolectomy. A prospective, randomized study. Arch Surg. 1993; 128: 437-40.
535. Lyon CC, Stapleton M, Smith AJ, Mendelsohn S, Beck MH, Griffiths CE. Topical tacrolimus in the management of peristomal pyoderma gangrenosum. J Dermatolog Treat 2001; 12: 13-7.
536. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, Cuesta MA, Gouma DJ, van Deventer SJ, van Bodegraven AA, Bemelman WA. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. Ann Surg 2004; 240: 984-91; discussion 991-2.
537. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, Cuesta MA, Pierik EGJM, Gouma DJ, Hommes DW, Sprangers MA, Bemelman WA. Laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn’s disease. A randomized trial. Ann Surg 2006; 243: 143-9; discussion 150-3.
538. Macarthur C, Glazener C, Lancashire R, Herbison P, Wilson D, Grant A. Faecal incontinence and mode of first and subsequent delivery: a six-year longitudinal study. BJOG 2005; 112: 1075-82.
539. MacFaul GR, Chapman RW. Sclerosing cholangitis. Curr Opin Gastroenterol 2006; 22: 288-293.

540. Mack LA, Temple WJ. Education is the key to quality of surgery for rectal cancer. Eur J Surg Oncol. 2005; 31: 636-44.
541. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007; 44: 265-7.
542. Maconi G, Bollani S, Bianchi Porro G. Ultrasonographic detection of intestinal complications in Crohn's disease. Dig Dis Sci 1996; 41: 1643-8.
543. Maconi G, Sampietro GM, Parente F, et al. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1545-55.
544. Mahadevan U, Kane, S, Sandborn, W. J, Cohen, R. D, Hanson, K, Terdiman, J. P, and Binion, D. G. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. Aliment.Pharmacol.Ther. 2005; 21: 733-8.
545. Mahadevan U, Loftus E-VJ, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2002; 97: 910-4.
546. Mahadevan U, Marion JF, Present DH . Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. Aliment. Pharmacol. Ther. 2003; 15 (18): 1003-8.
547. Mahadevan U, Sandborn, WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. Gastroenterol 2007; 133: 1106-12.
548. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 395-9.
549. Maier AG, Funovics MA, Kreuzer SH, et al. Evaluation of perianal sepsis: comparison of anal endosonography and magnetic resonance imaging. JMRI 2001; 14: 254-60.
550. Makowiec F, Jehle EC, Starlinger M. Clinical course of perianal fistulas in Crohn's disease. Gut 1995, 37, 696-701.
551. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet 1998 14; 351: 805-6.
552. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. Gastroenterol 1984; 86: 249-66.
553. Malchow H, Gertz B, CLAFOAM Study group. A new mesalazine foam enema (Claversal Foam) compared with a standard liquid enema in patients with active distal ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 415-23.
554. Mallant-Hent RCh, Bodegraven AA van, Meuwissen SG, Manoliu RA. Alternative approach to massive gastrointestinal bleeding in ulcerative colitis: highly selective transcatheter embolization. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 189-93.
555. Marakhouski Y, Fixa B, Holoman J, Hulek P, Lukas M, Batovsky M, Rumyantsev VG, Grigoryeva G, Stolte M, Vieth M, Greinwald R; The International Salofalk Study Group. A double-blind dose-escalating trial comparing el mesalazine pellets with mesalazine tablets in active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 15 (21): 133-40.
556. Marcello PW, Milsom JW, Wong SK, Brady K, Goormastic M, Fazio VW. Laparoscopic total colectomy for acute colitis: a case-control study. Dis Colon Rectum. 2001; 44: 1441-5.

557. Marcello PW, Milsom JW, Wong SK, Hammerhofer KA, Goormastic M, Church JM, Fazio VW. Laparoscopic restorative proctocolectomy: case-matched comparative study with open restorative proctocolectomy. Dis Colon Rectum. 2000; 43: 604-8.
558. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, Siani A, Catalano O, Cipolletta L.. Capsule endoscopy versusenteroclysis in the detection of small-bowel involvement in Crohn's disease: a prospective trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 772-7.
559. Hara AK, Leighton JA, Heigh RI, Sharma VK, Silva AC, De Petris G, Hentz JG, Fleischer DE. Crohn's disease of the small bowel: preliminary comparison among CT enterography, capsule endoscopy, small-bowel follow-through, and ileoscopy. Radiology 2006; 238: 128-34.
560. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroïds versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis.Gut. 1997; 40: 775-81.
561. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, Befrits R, Midhagen G, Rademaker J, Foldager M. 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; 54: 960-5.
562. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lemann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 1101-8.
563. Matuk R, Crawford J, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA, Papadakis KA. The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Diseases 2004; 10: 352-6.
564. Mayberrey JF. The diagnosis of inflammatory bwel disease-What schould we tell te patiënt? Ital J. Gastroenterol Hepatol 1997; 29-483-6.
565. Mayberry MK, Probert C, Srivastava E, Rhodes J, Mayberry JF. Perceived discrimination in education and employment by people with Crohn's disease: a case control study od educational achievement and employment. Gut 1992; 33: 312-4.
566. Mazzeo S, Caramella D, Battolla L, et al. Crohn disease of the small bowel: spiral CT evaluation after oral hyperhydration with isotonic solution. J Comput Assist Tomogr. 2001; 25: 612-6.
567. Mc Intyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, Lennard-Jones JD, Lerebours E, Hecketsweiler P, Galmiche JP, Colin R. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. Gut, 1986; 27: 481-5.
568. McCall TB, O'Leary D, Bloomfield J, O'Morain CA. Therapeutic potential of fish oil in the treatment of ulcerative colitis. Alliment Pharmacol Ther, 1989; 3: 415-24.
569. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Ciclosporine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD000297.
570. McGrath J, McDonald JW, Macdonald JK. Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2004; 4: CD004722.
571. McGrath J, McDonald JW, Macdonald JK. Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2004; 18: CD 004722.
572. McKee RF, Keenan RA, Munro A. Colectomy for acute colitis: is it safe to close the rectal stump? Int J Colorectal Dis 1995; 10: 222-4.

573. McKinnie, V, Swift, S. E, Wang, W, Woodman, P, O'Boyle, A, Kahn, M, Valley, M, Bland, D, and Schaffer, J. The effect of pregnancy and mode of delivery on the prevalence of urinary and fecal incontinence. Am.J Obstet Gynecol. 2005; 193: 512-7.
574. McNamara M. Surgical treatment of enterovesical fistulas in Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1990; 33: 271–6.
575. Melville DM, Jass JR, Morson BC, et al. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparison with clinical outcome. Hum Pathol 1989; 20: 1008-14.
576. Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. Isr Med Assoc J 2004; 6: 88-90.
577. Messori A, Trallori G, D'Albasio G, Milla M, Vannozzi G and Pacini F. Sand J Gastroenterol, 1996; 31: 267-72.
578. Miao YM, Koh DM, Amin Z, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging assessment of active bowel segments in Crohn's disease. Clinical Radiology 2002; 57: 913-8.
579. Michelassi F, Hurst RD, Melis M, Rubin M, Cohen R, Gasparitis A, Hanauer SB, Hart J. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in extensive Crohn's disease: a prospective longitudinal study. Ann Surg. 2000, Sep; 232: 401-8.
580. Michelassi F, Melis M, Rubin M, Hurst RD. Surgical treatment of anorectal complications in Crohn's disease. Surgery 2000; 128 (4), 597-603.
581. Michelassi F, Upadhyay GA. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in the treatment of extensive Crohn's disease. J Surg Res 2004; 117: 71-8.
582. Middleton SJ, Li D, Wharton S, et al. Validation of 99Tc-HMPAO leucocyte scintigraphy in ulcerative colitis by comparison with histology. Brit J Radiol 1995; 68: 1061-6.
583. Middleton SJ, Naylor S, Woolner J, Hunter JO. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in the maintenance of remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1131-5.
584. Miehsler W, Puspok A, Oberhuber T, Vogelsang H. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. Inflamm Bowel Dis 2001; 7: 99-105.
585. Miller GV, Finan PJ. Flap advancement and core fistulectomy for complex rectal fistula. Br.J.Surg. 1998, 85 (1), 108-10.
586. Miller L, Caton S, Lynch D. Telephone clinic improves quality of follw-up care for chronic bowel disease. Nurs Times 2002; 98 (31): 36-8.
587. Miller TS. From illness comes strength. A nursing student with Crohn's disease tells her story. Imprint 2001; 48: 45-75.
588. Milsom JW, Hammerhofer KA, Böhm B, et al. Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs. conventional surgery for refractory ileocolic crohn's disease. Dis Colon Rectum 2001; 44: 1-9.
589. Mimura T, Rizello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Gioncetti P, Campieri M and Kamm MA. Once daily high dose probiotic therapy for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. Gut, 2004; 53: 108-14.
590. Minderhoud IM, Oldenburg B, Van Dam S, Berge Henegouwen GP van. High prevalence of fatigue in quiescent inflammatory bowel disease is not related to adrenocortical insufficiency. Amer J Gastroenterol 2003; 98: 1088-93.

591. Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. Dig Dis Sci 2004; 49: 469-74.
592. Mingrone G, Capristo E, Greco AV, Benedetti G, De Gaetano A, Tataranni PA, Gasbarrini G. Elevated diet-induced thermogenesis and lipid oxidation rate in Crohn disease. Am J Clin Nutr. 1999; 69: 325-30.
593. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Diseases 2004; 10: 135-9.
594. Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Von BK, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterol 2001; 121: 900-7.
595. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefferlbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: A prospective 18-month follow-up study. Psychosomatic Medicine 2004; 66: 79-84.
596. Mizrahi N, Wexner SD, Zmora O, Da-Silva G, Efron J, Weiss EG, et al. Endorectal advancement flap: are there predictors of failure? Dis.Colon Rectum 2002; 45(12): 1616-21.
597. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterol 1990; 98: 811-8.
598. Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroïds on fetal outcome. Gastroenterol 1981; 80: 72-6.
599. Mólnar T, Papós M, Gyulai C, et al. Clinical value of technetium 99m-HMPAO-labeled leucocyte scintigraphy and spiral computed tomography in active Crohn’s disease. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1517-21.
600. Monkemuller K, Weigt J, Treiber G, et al. Diagnostic and therapeutic impact of double-balloon enteroscopy. Endoscopy 2006; 38: 67-72.
601. Moody GA, Jayanihi V, Probert CSJ, Makay H, Mayberry JF. Longterm therapy with sulfasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 1179-93.
602. Moody GA, Mayberry JF. Life insurance and inflammatory bowel disease: is there discrimination against patients? Int J Colorectal Dis 1996; 11: 276-8.
603. Moody GA, Probert C, Jayanthi V, Mayberry JF. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. Int J Colorectal Dis 1997; 12: 220-4.
604. Moody GA, Probert CSJ, Jayanthi V Mayberry JF. The attitude of employers to people with inflammatory bowel disease. Soc Sct Med 1992; 34: 459-60.
605. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, Woolgar MJ, Taddio A, Verjee Z, Giesbrecht E, Koren G, Ito S. Ciclosporine excretion into breast milk. Transplantation 2003; 75: 2144-6.
606. Morson BC, Pang LS. Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. Gut 1967; 8: 423-34.
607. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, Present DH. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. Am J Gastroenterol 2004; 99: 656-61.

608. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, Rutgeerts P. Incidence of colectomy during long-term follow-up after ciclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 760-5.
609. Moum B, et al. Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. Gut 1997; 40: 328-32.
610. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 549-53.
611. Mulder CJ, Tytgat GN, Wiltink EH, Houthoff HJ. Comparison of 5-aminosalicylic acid (3 g) and prednisolone phosphate sodium enemas (30 mg) in the treatment of distal ulcerative colitis. A prospective, randomized, double-blind trial. Scand J Gastroenterol 1988; 23: 1005-8.
612. Mulder CJ, van den Hazel SJ. Drug therapy: dose-response relationship of oral mesalazine in inflammatory bowel disease. Mediators Inflamm 1998; 7: 135-6.
613. Munkholm Larsen P, Rasmussen D, Rønn B, Munck O, Elmgreen J, Binder V. Elemental diet: A therapeutic approach in chronic inflammatory bowel disease. J Intern Med 1989; 225: 325-31.
614. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. Scand J Gastroenterol 1992; 27: 609-14.
615. Munkholm P. Crohn's disease--occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort-study. Dan Med Bull 1997; 44: 287-302.
616. Munoz-Flores-Thiagarajan KD, Easterling T, Davis C, Bond EF. Breast-feeding by a ciclosporine-treated mother. Obstet.Gynecol. 2001; 97: 816-8.
617. Munoz-Juarez M, Yamamoto T, Wolff BG, Keighley MR. Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2001; 44: 20-5; discussion 25-6.
618. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Makanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. Ophthalmology 2004; 111: 352-356.
619. Mussell M, Bocker U, Nagel N, Singer MV. Predictors of disease-related concerns and other aspects of health-related quality of life in outpatients with inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 1273-80.
620. Mylonakis E, Allan RN, Keighley MR. How does pouch construction for a final diagnosis of Crohn's disease compare with ileoproctostomy for established Crohn's proctocolitis? Dis Colon Rectum 2001; 44: 1137-42; discussion 1142-3.
621. Myrelid P, Andersson P, Sjödahl R, Olaison G. Immunosuppression for Crohn´s disease is associated with increased frequency of anastomotic complications. Colorectal Disease 2004; 6: 26.
622. Naber AH, Jong DJ de. Assessment of disease activity in inflammatory bowel disease; relevance for clinical trials.Neth J Med. 2003; 61: 105-10.
623. Narendranathan M, Sandler RS, Suchindran CM, Savitz DA. Male infertility in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1989; 11: 403-6.
624. Nelis, G. F. Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk [letter]. Lancet 1989; 1: 383.

625. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002; 288: 872-81.
626. Nessar G, Fazio VW, Tekkis P, Connor J, Wu J, Bast J, Borkowski A, Delaney CP, Remzi FH. Long-term outcome and quality of life after continent ileostomy. Dis Colon Rectum 2006; 49: 336-44.
627. Neye H, Voderholzer W, Rickes S, Weber J, Wermke W, Lochs H. Evaluation of criteria for the activity of Crohn's disease by power Doppler sonography. Dig Dis 2004; 22: 67-72.
628. Ng SC, Arebi N, Kamm MA. Medium-term results of oral tacrolimus treatment in refractory inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2007; 13: 129-34.
629. Ng RL, Davies AH, Grace RH, Mortensen NJ. Subcutaneous rectal stump closure after emergency subtotal colectomy. Br J Surg. 1992; 79: 701-3.
630. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. Scand.J.Gastroenterol 1983; 18: 735-42.
631. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jacobsen O, Jarnum S. Pregnancy in Crohn's disease. Scand.J.Gastroenterol 1984; 19: 724-32.
632. Nightingale AJ, Middleton W, Middleton SJ, Hunter JO. Evaluation of the effectiveness of a specialist nurse in the management of inflammatory bowel disease (IBD). Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 967-73.
633. NIPO enquete CCUVN. Uit: Op eigen kracht resultaten onderzoeken onder patiënten met de ziekte van Crohn of Colitis Ulcerosa van E. van der Storm 2007.
634. Quan H, Present JW, Sutherland LR, Evaluation of Educational Programs in Inflammatory Bowel Disease. Crohn's & Colitis Foundation of America: 2003; IBD 9: 356-362.
635. Norgard, B, Czeizel, A. E, Rockenbauer, M, Olsen, J, and Sorensen, H. T. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. Aliment.Pharmacol.Ther. 2001; 15: 483-6.
636. Norgard B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sorensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. Gut 2003a; 52: 243-7.
637. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3165-70.
638. Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, Sorensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. Am.J Gastroenterol 2007; 102: 1406-13.
639. Norgard B, Puho E, Pedersen L, Czeizel AE, Sorensen HT. Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. Am J Gastroenterol 2003b; 98: 2006-10.
640. North CS, Alpers DH. A review of studies of psychiatric factors in Crohn's disease: Etiologic implications. Ann Clinical Psychiatry 1994; 6: 117-24.
641. Nugent FW, Roy MA. Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases. Am J Gastroenterol 1989; 84: 249-54.
642. Nwokolo CU, Tan, WC, Andrews, HA, Allan, RN. Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease. Gut 1994; 35: 220-223.
643. Nyberg G, Haljamae U, Frisenette-Fich C, Wennergren M, Kjellmer I. Breast-feeding during treatment with ciclosporine. Transplantation 1998; 65: 253-5.

644. Oberhuber G, Hirsch M, Stolte M.High incidence of upper gastrointestinal tract involvement in Crohn's disease. Virchows Arch. 1998; 432: 49-52.
645. Oberhuber G, Püspök A, Oesterreicher C, Novacek G, Zauner C, Burghuber M, et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. Gastroenterology. 1997; 112: 698-706.
646. Oca J de, Sanchez-Santos R, Rague JM, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2003; 9: 171-5.
647. Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, Hornick J. Long term outcome confirms that polypectomy is an adequate treatment for adenoma-like DALMs in ulcerative colitis. Clinical Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 534-41.
648. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, Hibi T. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. Gut. 2006; 55: 1255-62.
649. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411: 603-6.
650. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 6-10.
651. Olaison G, Sjodahl R, Tagesson C. Glucocorticoid treatment in ileal Crohn's disease: relief of symptoms but not of endoscopically viewed inflammation. Gut 1990; 31: 325-8.
652. Oldenburg B, Fijnheer R, van der Griend R, vanBerge-Henegouwen GP, Koningsberger JC. Homocysteine in inflammatory bowel disease: a risk factor for thromboembolic complications? Am J Gastroenterol 2000; 95: 2825-30.
653. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15: 429-38.
654. Oldenburg B, Berge Henegouwen GP van, Rennick D, Asbeck BS van, Koningsberger JC. Iron supplementation affects the production of pro-inflammatory cytokines in IL-10 deficient mice. Eur J Clin Invest. 2000; 30: 505-10.
655. Oldenburg B, Tuyl BA van, Griend R van der, Fijnheer R, Berge Henegouwen GP van. Risk factors for thromboembolic complications in inflammatory bowel disease: the role of hyperhomocysteinaemia. Dig Dis Sci. 2005; 50: 235-40.
656. Olsen KØ, Juul S, Berndtsson I, Öresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. Gastroenterol 2002; 122: 15-9.
657. Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. Gastroenterol 1991; 100: 1319-23.
658. Oostayen JA van, Wasser MNJM, Griffioen G, Van Hoogezand RA, Lamers CBHW, De Roos A. Diagnosis of Crohn’s ileitis and monitoring of disease activity: value of Doppler ultrasound of superior mesenteric artery flow. Am J Gastroenterol 1998; 93: 88-91.
659. Oostenbrug LE, Dullemen HM van, Meerman GJ te, Jansen PL. IBD and genetics: new developments. Scand J Gastroenterol Suppl 2003;(239):63-8.
660. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. Gastroenterol 2002; 123: 714-8.

661. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. Gut 1998; 42: 387-91.
662. Orholm, M, Binder, V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. Scand.J.Gastroenterol 2000; 35: 1075-81.
663. Orlando A, Colombo E, Kohn A, Biancone L, Rizzello F, Viscido A, Sostegni R,Benazzato L, Castiglione F, Papi C, Meucci G, Riegler G, Mocciaro F, Cassinotti,A, Cosintino R, Geremia A, Morselli C, Angelucci E, Lavagna A, Rispo A, Bossa F, Scimeca D, Cottone M; Infliximab in the treatment of Crohn's disease: predictors of response in an Italian multicentric open study. Dig Liver Dis. 2005; 37: 577-83.
664. Orsoni P, Barthet M, Portier F, Panuel M, Desjeux A, Grimaud JC. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. Br J Surg 1999; 86: 360-4.
665. Oshitani N, Yukawa T, Yamagami H, Inagawa M, Kamata N, Watanabe K, Jinno Y, Fujiwara Y, Higuchi K, Arakawa T. Evaluation of deep small bowel involvement by double-balloon enteroscopy in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1484-9.
666. Ostensen M, Hartmann H, Salvesen K. Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature. J Reumatol. 2000; 27: 1872-5.
667. Ostensen M, Motta M. Therapy insight: the use of antireumatic drugs during nursing. Nat Clin Pract Reumatol 2007; 3: 400-6.
668. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2005; : CD000296.
669. Ozuner G, Fazio VW, Lavery IC, Church JM, Hull TL. How safe is strictureplasty in the management of Crohn's disease? Am J Surg. 1996; 171: 57-60; discussion 60-1.
670. Ozuner G, Hull TL, Cartmill J, Fazio VW. Long-term analysis of the use of transanal rectal advancement flaps for complicated anorectal/vaginal fistulas.Dis Colon Rectum. 1996; 39: 10-4.
671. Ozuner G, Strong SA, Fazio VW. Effect of rectosigmoïd stump length on restorative proctocolectomy after subtotal colectomy. Dis Colon Rectum. 1995; 38: 1039-42.
672. Pahlman L, Gunnarsson U, Karlbom U.The influence on treatment outcome of structuring rectal cancer care. Eur J Surg Oncol. 2005; 31: 645-9.
673. Pallotta N, Tomei E, Viscido A, et al. Small intestine contrast ultrasonography. An alternative to radiology in the assessment of small bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 146-53.
674. Palm Ø, Bernklev T, Moum B, Gran JT. Non-inflammatory joint pain in patients with inflammatory bowel disease is prevalent and has a significant impact on health related quality of life. J Reumatol. 2005; 32: 1755-9.
675. Palm Ø, Moum B, Jahnsen J, Gran JT. Fibromyalgia and chronic widespread pain in patients with inflammatory bowel disease: a cross sectional population survey. J Reumatol 2001; 28: 590-594.
676. Panis Y, Poupard B, Nemeth J, et al. Ileal pouch/anal anastomosis for Crohn's disease. Lancet 1996; 347: 854-7.
677. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, Crispino P, Iacopini F, Iannoni C, Rivera M, Paoluzi P. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroïd-dependent or steroïd-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on

efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1751-9.
678. Papi C, Festa V, Leandro G, Moretti A, Tanga M, Koch M, Capurso L. Long-term outcome of Crohn's disease following corticosteroïd-induced remission. Am J Gastroenterol 2007; 102: 814-9.
679. Papós M, Nagy F, Nárai G, et al. Anti-granulocyte immunoscintigraphy and 99mTc Hexamethylpropyleneamine-Oxime-labeled leukocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1996; 41: 412-20.
680. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. Pediatrics 2006; 118: 1950-61.
681. Pardi DS, Loftus EV, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Gastroenterol 2003; 124: 889-93.
682. Pardi DS, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Alexander GL, Balm RK and Gostout CJ. Acute major gastrointestinal hemorrhage in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc 1999; 49: 153-7.
683. Pardi DS, Tremaine W, Sandborn W, et al. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1998; 93: 504–14.
684. Parente F, Cucino C, Bollani S, Imbesi V, Maconi G, Bonetto S, Vago L, Porro GB. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. Am J Gastroenterol 2000; 95: 705-11.
685. Parente F, Greco S, Molteni M, et al. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn’s disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x-ray studies, and ileocolonoscopy. Gut 2004; 53: 1652-7.
686. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. Hepatology 2007; 45: 1267-74.
687. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. Gastroenterol 2002; 123: 707-13.
688. Pearson DC, May GR, Fick GH, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn’s disease. A meta-analysis. Ann Intern Med 1995; 122: 132–42.
689. Peeters, M, Nevens, H, Baert, F, Hiele, M, de Meyer, A. M, Vlietinck, R, and Rutgeerts, P. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. Gastroenterol 1996; 111: 597-603.
690. Perkins KA, Benowitz N, Henningfield J, Newhouse P. Society for Research on Nicotine and Tobacco: A conference summary. Addiction 1996; 91: 129-37.
691. Peters F, Albersnagel F, Reitsma B. Maag-, Darm-, en Leveraandoeningen. In G Pool, F Heuvel, AV Ranchor en R Sanderman (Red.), Handboek Psychologische Interventies bij Chronisch-Somatische Aandoeningen. Assen: Van Gorcum, 2004.
692. Pica RPO, Iacopini F, Marcheggiano A, Crispino P, Rivera M, Bella A, Consolazio A, Paoluzi P. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative proctitis. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 731-6.
693. Pigot F, Roux C, Chaussade S, et al. Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1992; 37: 1396-1403.

694. Pinczowski D,Ekbom A, Baron J, Yuen J, Adami HO. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case control study. Gastroenterol 1994; 107: 117-20.
695. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2002; 347: 417-9.
696. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, Ugolini F. A new model of strictureplasty for multiple and long stenoses in Crohn's ileitis: side-to-side diseased to disease-free anastomosis. Dis Colon Rectum 2003; 46: 127-30.
697. Pokrotnieks J, Marlicz K, Paradowski L, Margus B, Zaborowski P, Greinwald R. Efficacy and tolerability of mesalazine foam enema (Salofalk foam) for distal ulcerative colitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1191-8.
698. Polifka, J. E. and Friedman, J. M. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. Teratology 2002; 65: 240-61.
699. Polle SW, Slors JF, Weverling GJ, Gouma DJ, Hommes DW, Bemelman WA. Recurrence after segmental resection for colonic Crohn's disease. Br J Surg. 2005; 92: 1143-9.
700. Polle SW, Vlug MS, Slors JF, Zwinderman AH, Hoop AG van der, Cuesta MA, Gouma DJ, Bemelman, WA. Effect of vaginal delivery on long-term pouch function. Br.J.Surg. 2006; 93: 1394-1401.
701. Polle SW, Wind J, Ubbink DT, Hommes DW, Gouma DJ, Bemelman WA. Short-term outcomes after laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease. A systematic review. Dig Surg. 2006; 23 (5-6): 346-57.
702. Ponsioen CIJ, Tytgat GNJ. Primary sclerosing cholangitis: a clinical review; Am J Gastor-Enterol 1998; 93: 515-23.
703. Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. Dis.Colon Rectum 2002, 45, 771-5.
704. Post S, Herfarth C, Bohm E, Timmermanns G, Schumacher H, Schurmann G, Golling M.The impact of disease pattern, surgical management, and individual surgeons on the risk for relaparotomy for recurrent Crohn's disease. Ann Surg. 1996; 223: 253-60.
705. Pounder RE. Measles virus and Crohn's disease: research from the Royal Free Hospital in London. J Gastroenterol 1995; 30 Suppl 8: 48-51.
706. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PDR, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. New Eng J of Med 2005; 352: 2184-92.
707. Pradel JA, David XR, Taourel P, Djafari M, Veyrac M, Bruel J-M. Sonographic assessment of the normal and abnormal bowel wall in nondiverticular ileitis and colitis. Abdom Imaging 1997; 22: 167-72.
708. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn’s disease: a randomised controlled trial with Lactobacilles GC. Gut, 2002; 51: 405-9.
709. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DG, Pasternack BS. Treatment of Crohn’s disease with 6 Mercaptopurine. A long term randomized double blind study. N Engl J Med 1980; 302: 981-7.
710. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Hogezand RA van, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med. 1999; 340: 1398-405.
711. Present DH. Toxic megacolon. Med Clin North Am 1993, 77: 1129-48.

712. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease-colitis indeterminate. J Clin Pathol 1978; 31: 567-77.
713. Provenzale D, Wong JB, Onken JE, Lipscomb J. Performing a cost-effectiveness analysis: surveillance of patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1998; 93: 872-80.
714. Prudhomme M, Dozois RR, Godlewski G, Mathison S, Fabbro-Peray P. Anal canal strictures after ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum. 2003; 46: 20-3.
715. Puhakka KB, Jurik AG, Schiottz-Christensen B, et al. MRI abnormalities of sacroiliac joints in early spondylarthropathy: a 1-year follow-up study. Scand J Reumatol 2004; 33: 332-8.
716. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, Mani V, Morris JS, Williams GT, Newcombe RG, Russell MA, Feyerabend C, Thomas GA, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. N Engl J Med. 1994; 330: 811-5.
717. Pullan RD. Colonic mucus, smoking and ulcerative colitis. Ann R Coll Surg Engl 1996; 78: 85-91.
718. Qasim A, McDonald S, Sebastian S, McLoughlin R, Buckley M, O'Connor H, O'Morain C. Efficacy and safety of 6-thioguanine in the management of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 194-9.
719. Quan H, Present JW, Sutherland LR, Evaluation of Educational Programs in Inflammatory Bowel Disease. Crohn’s & Colitis Foundation of America: IBD 9: 356-362.
720. Rabinovitz M, Gavaler JS, Schade RR, Dindzans VJ, Chien MC, Van Thiel DH. Does primary sclerosing cholangitis occurring in association with inflammatory bowel disease differ from that occurring in the absence of inflammatory bowel disease? A study of sixty-six subjects. Hepatology. 1990; 11: 7-11.
721. Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology. 2004; 126: 402-13.
722. Radlmayr M, Török HP, Martin K, Folwaczny C. The c-insertion mutation of the NOD2 gene is associated with fistulizing and fibrostenotic phenotypes in Crohn's disease. Gastroenterol 2002; 122: 2091-2.
723. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML, Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. Gastroenterol 1979; 77: 914-920.
724. Rannem T, Ladefoged K, Hylander E, Hegnhoj J, Jarnum S. Selenium status in patients with Crohn's disease. Am J Clin Nutr. 1992; 56: 933-7.
725. Ratzinger G, Sepp N, Vogetseder W, Tilg H. Cheilitis granulomatosa and Melkersson-Rosenthal syndrome: evaluation of gastrointestinal involvement and therapeutic regimens in a series of 14 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007; 21: 1065-70.
726. Ravid, A, Richard, C. S, Spencer, L. M, O'Connor, B. I, Kennedy, E. D, MacRae, H. M, Cohen, Z, and McLeod, R. S. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Dis.Colon Rectum 2002; 45: 1283-8.
727. Read AM, Mayberry JF. Doctor or nurse? The patients’choice. Postgrad Med J 2000; 76: 212-4.
728. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, Tekkis PP. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear

antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2410-22.
729. Regimbeau JM, Panis Y, Pocard M, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis for colorectal Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2001; 44: 769-78.
730. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. Inflamm Bowel Dis 2003; 9: 98-103.
731. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. Amer J Gastroenterol 2003; 98: 1821-6.
732. Reich K, Vente C, Neumann C. Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol 1998; 139: 755-7.
733. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 273-83.
734. Reilly WT, Pemberton JH, Wolff BG, Nivatvongs S, Devine RM, Litchy WJ, McIntyre PB. Randomized prospective trial comparing ileal pouch-anal anastomosis performed by excising the anal mucosa to ileal pouch-anal anastomosis performed by preserving the anal mucosa. Ann Surg. 1997; 225: 666-76; discussion 676-7.
735. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral artritis and arthralgia. Alimentary Pharmacol Therapeutics 2003; 17: 1371-1380.
736. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM Axon ATR. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. Lancet, 1999; 354: 635-9.
737. Remzi FH, Fazio VW, Delaney CP, Preen M, Ormsby A, Bast J, O'Riordain MG, Strong SA, Church JM, Petras RE, Gramlich T, Lavery IC. Dysplasia of the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis: results of prospective evaluation after a minimum of ten years.
738. Rennie JS, Reade PC, Hay KD, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. Br Dent J 1985; 159: 361-7.
739. Repiso A, Alcantara M, Munoz-Rosas C, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. Rev Esp Enferm Dig 2006; 98: 510-7.
740. Requena L, Requena C. Erythema nodosum. Dermatol Online J 2002; 8: 4.
741. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, et al. Infliximab for Crohn’s disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. Am J Gastroenterol 2001; 96: 722–9.
742. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Jr., et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 207-214.
743. Richards M, Hardy R, Wadsworth ME. Long-term effects of breast-feeding in a national birth cohort: educational attainment and midlife cognitive function. Public Health Nutr. 2002; 5: 631-5.
744. Richter-Hintz D, Schuppe HC, Homey B, Lehmann P, Ruzicka T. Topical tacrolimus (FK 506) is effective in the treatment of pyoderma gangrenosum. J Am Acad Dermatol 2000; 42 (2 Pt 1): 304-5.

745. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. Hum Pathol 1983; 14: 931-968.
746. Rieber A, Aschoff A, Nüssle K, et al. MRI in the diagnosis of small bowel disease: use of positive and negative oral contrast media in combination with enteroclysis. Eur Radiol 2000; 10: 1377-82.
747. Riegler G, D'Inca R, Sturniolo GC, et al. Hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. Caprilli & Gruppo Italiano Studio Colon-Retto. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 93-98.
748. Riley SA, Lecarpentier J, Mani V, Goodman MJ, Mandal BK, Turnberg LA. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution. Gut 1987; 28: 1008-12.
749. Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE, Crampton JR, Davidson AR, Dickinson RJ, Dronfield MW, Fellows IW, Hishon S, Kerrigan GN, et al. Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian multicentre controlled trial. Lancet. 1993; 342: 1131-4.
750. Rispo A, Imbriaco M, Celentano L, et al. Noninvasive diagnosis of small bowel Crohn's disease: combined use of bowel sonography and Tc-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy. Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 376-82.
751. Rispo A, Imbriaco M, Celentano L, et al. Small bowel Crohn's diease: comparison of enteroclysis, bowel sonography and Tc-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy. Eur Rev med Pharmacol Sci. 2004; 8: 219-24.
752. Robinson A, B Bokemeyer, S Cripps, G Frieri, E Langholz, M Lindholm, R Mitchell, A Trachter, S Travis, AA van Bodegraven, and S Kane. Towards better patiënt compliance in IBD: Report of an international compliance consensus meeting. BMJ Gastroenterology & Hepatology 2005; 1: 206-15.
753. Robinson RJ, Krzywicki T, Almond L, et al. Effect of a low-impact exercise program on bone mineral density in Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterol 1998; 115: 36-41.
754. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; 18: CD004826.
755. Romagnuolo J, Fedorak RN, Dias VC, Bamforth F, Teltscher M. Hyperhomocysteinemia and inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in a cross-sectional study. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2143-9.
756. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. Semin Hematol 1997; 34: 171-87.
757. Rosenstock E, Farmer RG, Petras R, et al. Surveillance for colonic carcinoma in ulcerative colitis. Gastroenterol 1985; 89: 1342-46.
758. Røseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1999; 34: 50-4.
759. Rosman AS, Melis M, Fichera A. Metaanalysis of trials comparing laparoscopic and open surgery for Crohn's disease. Surg Endosc. 2005; 19: 1549-55.
760. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2006; 12: 4819-31.

761. Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, Hochberg MC, Hellmann DB. Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. Semin.Artritis Rheum. 1988; 18: 88-110.
762. Rowlinson A. Inflammatory bowel disease. 3: importance of partnership in care. Br J Nurs 1999; 8 (15): 1013-8.
763. Roy MA. Inflammatory bowel disease. Surg Clin North Am 1997, 77: 1419-31.
764. Royall D, Greenberg GR, Allard JP, Baker JP, Jeejeebhoy KN. Total enteral nutrition support improves body composition of patients with active Crohn's disease. J Parenter Enteral Nutr. 1995; 19: 95-9.
765. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. Gastroenterol 1999; 117: 1295-1300.
766. Russel MGVM, Ryan BM, Dagnelie PC, De RM, Sijbrandij J, Feleus A, et al. Insurance problems among inflammatory bowel disease patients: Results of a Dutch population based study. Gut 2003; 52: 358-62.
767. Russel MGVM, Volovics A, Schoon EJ, et al. Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. Inflamm Bowel Dis 1998; 4: 182-6.
768. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogezand RA, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. Gastroenterology. 1999; 117: 761-9.
769. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology. 2004; 126: 402-13.
770. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterol 1990; 99: 956-63.
771. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. Gastroenterology. 1995; 108: 1617-21.
772. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. N Engl J Med 1994; 331: 842-5.
773. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005; 353: 2462-76.
774. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Noman M, Aerden I, De Hertogh G, Geboes K, Hiele M, D'Hoore A, Penninckx F. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2005; 128: 856-61.
775. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, et al. Pancolic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. Gut 2004; 53: 256-60.
776. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterol 2006; 130: 1030-38.

777. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in lonstanding ulcerative colitis: endocopis appearances help to predict cancer risk. Gut 2004; 53: 1813-6.
778. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Kamm MA, Williams CB, Forbes A. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. Gastrointest Endosc 2004; 60 : 334-9.
779. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles Schoffeld G, Kemm M, Williams C, Price A, Talbot I, Forbes A. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasias in ulcerative colitis. Gastroenterology 2004; 126: 451-9.
780. Ryan WR, Ley C, Allan RN, Keighley MR. Patients with Crohn's disease are unaware of the risks that smoking has on their disease. J Gastrointest Surg 2003; 7: 706-11.
781. Ryan BM, Russel MG, Langholz E, Stockbrugger RW. Aminosalicylates and colorectal cancer in IBD: a not so bitter pill to swallow. Am J Gastroenterol 2003; 96: 1682-7.
782. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, Koval G, Nichols T,Targan S, Fleishman C, Wiita B. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1867-71.
783. Sagar PM, Dozois RR, Wolff BG. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1996; 39: 893-8.
784. Sahai A, Belair M, Gianfelice D, Cote S, Gratton J, Lahaie R. Percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: short and long-term outcome. Am J Gastroenterol 1997; 92: 275-8.
785. Sahmoud T, Hoctin-Boes G, Modigliani R, Bitoun A, Colombel JF, Soule JC, Florent C, Gendre JP, Lerebours E, Sylvester R. Identifying patients with a high risk of relapse in quiescent Crohn's disease. The GETAID Group. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gut 1995; 37: 811-8.
786. Saibeni S, Cattaneo M, Vecchi M, Zighetti ML, Lecchi A, Lombardi R, Meucci G, Spina L, de Franchis R. Low vitamin B plasma levels, a risk factor for thrombosis, in inflammatory bowel disease: role of inflammation and correlation with acute phase reactants. Am J Gastroenterol 2003; 98: 112-7.
787. Sakurai T, Matsui T, Yao T, Takagi Y, Hirai F, Aoyagi K and Okada M. Short-term efficacy of enteral nutrition in the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled trial comparing nutrient formulas. JPEN, 2002; 26: 98-103.
788. Salomon P, Kornbluth AA,owitz HD/ Treatment of ulcerative colitis with fish oil n-3 fatty acid: an open trial. J Clin Gastroenterol, 1990; 12: 157-61.
789. Sampietro GM, Sartani A, Danelli P, et al. [Strictureplasty in the surgical treatment of complicated Crohn's disease]. Ann Ital Chir 2003; 74: 659-63.
790. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al Crohn's Disease Study Group. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a'randomized double-blind placebo-controlled trial. Gastroenterol 2001; 120: 1330-8.
791. Sandborn WJ, Feagan BG, Radford-Smith G, Kovacs A, Enns R, Innes A, Patel J. a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. Gut 2004; 53: 1485-93.

792. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. Gut 2007; 56: 1232-9.
793. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2962-72.
794. Sandborn WJ, Löfberg R, Feagan BG, Hanauer SB, Campieri M, Greenberg GR. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1780-7.
795. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. Gastroenterol 2003; 125: 380–8.
796. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, d'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. A randomized trial. Ann Intern Med. 2007; 146: 829-38.
797. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 203-211.
798. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, Lawson GM, Petersen BT, Batts KP, Croghan IT, Dale LC, Schroeder DR, Hurt RD. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1997; 126: 364-71.
799. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, Batts KP, Lawson GM, Steiner BL, Harrison JM, Zinsmeister AR. A placebo-controlled trial of ciclosporine enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis. Gastroenterology. 1994; 106: 1429-35.
800. SandbornWJ. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1997; 92: 876–9.
801. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy. for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004; 350: 876–85.
802. Sands BE, Blank MA, Patel K, et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 912–20.
803. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterol 2004; 126: 1518-32.
804. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006; 55: 749-53.
805. Sau, A, Clarke, S, Bass, J, Kaiser, A, Marinaki, A, and Nelson-Piercy, C. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? BJOG. 2007; 114: 498-501.
806. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, et al. Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. Reumatology (Oxford) 2006; 45: 982-9.
807. Scarpa M, Angriman I, Barollo M, et al. Role of stapled and hand-sewn anastomoses in recurrence of Crohn's disease. HepatoGastroenterol 2004; 51: 1053-7.

808. Schiller MR, Miller M, Moore C, Davis E, Dunn A, Mulligan K, Zeller P. Patients report positive nutrition counseling outcomes. J Am Diet Assoc 1998; 98: 977-84.
809. Schilstra P. Zorg op afstand. Onderzoek onder patiënten met de ziekte van Crohn/colitis ulcerosa naar de tevredenheid met een nieuwe manier van zorgverlening vanuit de Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van het Academisch Ziekenhuis Groningen. Groningen, Wetenschapswinkel Geneeskunde en Volksgezondheid, 2004.
810. Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, Criblez DH, Seibold F. Accuracy of four fecal assays in the diagnosis of colitis. Dis Colon Rectum 2007; 50: 1697-706.
811. Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. Gastroenterol 2000; 119: 1203-8.
812. Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 113-21.
813. Schoon EJ, Muller MC, Vermeer C, Schurgers LJ, Brummer RJ, Stockbrugger RW. Low serum and bone vitamin K status in patients with longstanding Crohn's disease: another pathogenetic factor of osteoporosis in Crohn's disease? Gut. 2001; 48: 473-7. Comment in: Gut. 2001; 48: 448.
814. Schoon EJ, van-Nunen AB, Wouters RS, Stockbrugger RW, Russel MG. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. Scand J Gastroenterol Suppl 2000; 232: 43-47.
815. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus S, Bauditz J, Gasche C, Lochs H, Raedler A. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease: N Engl J Med 1996; 334: 619-23.
816. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, Bernstein CN, Staun M, Thomsen OÃ˜, Innes A; CDP870 Crohn's Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. Gastroenterology. 2005 Sep; 129: 807-18. Erratum in: Gastroenterology. 2005; 129: 1808. dosage error in text. Comment in: Gastroenterol 2005; 129: 1114-6. Gastroenterol 2006; 130: 285-6; author reply 286. Inflamm Bowel Dis 2006; 12: 249.
817. Schreyer AG, Gölder S, Scheibl K, et al. Dark lumen magnetic resonance enteroclysis in combination with MRI colonography for whole bowel assessment in patients with Crohn’s disease: first clinical experience. Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 388-94.
818. Schreyer AG, Rath HC, Kikinis R, et al. Comparison of magnetic resonance imaging colonography with conventional colonoscopy for the assessment of intestinal inflammation in patients with inflammatory bowel disease; a feasibility study. Gut 2005; 54: 250-6.
819. Schroder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, Reinshagen M, Schreiber S,ge U, Schrott M, Stein J. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease--a randomized, controlled, open-label, multicenter study. Am J Gastroenterol 2005; 100: 2503-9.
820. Schultz M, Sartor RB. Probiotics and inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol 2000; 95 (1 Suppl): S19-21.

821. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. BMC Gastroenterol 2004, 15; 4: 5.
822. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterol 2002; 122: 875-80.
823. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. Gastroenterol 2001; 121: 1064-72.
824. Schwartz SP, Blanchard EB, Berreman CF, Scharff L. Psychological aspects of irritable bowel syndrome: Comparisons with inflammatory bowel disease and nonpatiënt controls. Behaviour Research and Therapy 1993; 31: 297-304.
825. Scott HJ, Northover JM. Evaluation of surgery for perianal Crohn's fistulas. Dis.Colon Rectum 1996, 39, 1039-43.
826. Scott NA, Hughes LE. Timing of ileocolonic resection for symptomatic Crohn's disease--the patiënt's view. Gut 1994; 35: 656-7.
827. Scott NA, Sue-Ling HM, Hughes LE. Anastomotic configuration does not affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. Int J Colorectal Dis 1995; 10: 67-9.
828. Searle A, Bennett P. Psychological factors and inflammatory bowel disease: A review of a decade of literature. Psychology, Health and Medicine 2001; 6: 121-35.
829. Selby W. The natural history of ulcerative colitis. Bailliere's Clinical Gastroenterol 1997; 11: 53-64.
830. Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 191-8.
831. Shatari T, Clark MA, Yamamoto T, et al. Long strictureplasty is as safe and effective as short strictureplasty in small-bowel Crohn's disease. Colorectal Dis 2004; 6: 438-41.
832. Shen B, Brzezinski A, Fazio VW, Remzi FH, Achkar JP, Bennett AE, Sherman K, Lashner BA. Maintenance therapy with a probiotic in antibiotic-dependent pouchitis: experience in clinical practice. Aliment Pharmacol Ther 2005 15; 22: 721-8.
833. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Bennett AE, Lopez R, Brzezinski A, Oikonomou I, Sherman KK, Lashner BA. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. Dis Colon Rectum. 2007; 50: 498-508.
834. Sheridan MB, Nicholson DA, Martin DF. Transabdominal ultrasonography as the primary investigation in patients with suspected Crohn's disease or recurrence: a prospective study. Clin Radiol 1993; 48: 402-4.
835. Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. Lancet 1998; 351: 509-12.
836. Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, Cary WD, et al. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1643-9.
837. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Ciclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2005 25; : CD 004277. Cochrane Database Syst Rev. 2005 25; : CD 004277. Review.
838. Shield DE, Lytton B, Weiss RM, Schiff M. Urologic complications of inflammatory bowel disease. J Urol 1976; 115: 701-6.

839. Shim YW, Suh JS. Primary hypertrophic osteoarthropathy accompanied by Crohn's disease: a case report. Yonsei Med J 1997; 38: 319-22.
840. Shoenut JP, Semelka RC, Magro CM, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and endoscopy in distinguishing the type and severity of inflammatory bowel disease. Clin J Gastroenterol 1994; 19: 31-5.
841. Shore G, Gonzalez QH, Bondora A, et al. Laparoscopic vs conventional ileocolectomy for primary Crohn disease. Arch Surg 2003; 138: 76-79.
842. Siddiqui U, Denise PD. Flexible sigmoïdoscopy and colonoscopy during pregnancy. Gastrointest.Endosc.Clin.N.Am. 2006; 16: 59-69.
843. Siffledeen JS, Fedorak RN, Siminoski K, et al. Randomized trial of etidronate plus calcium and vitamin D for treatment of low bone mineral density in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 122-32.
844. Silberer H, Kuppers B, Mickisch O, Baniewicz W, Drescher M, Traber L, Kempf A, Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2005; 11: 707-12.
845. Silva AD de, Mylonaki M, Rampton DS. Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: usage, tolerance, and efficacy. Inflamm Bowel Dis. 2003; 9: 316-20.
846. Silvennoinen J, Lamberg-Allardt C, Karkkainen M, Niemela S, Lehtola J. Dietary calcium intake and its relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. J Intern Med. 1996; 240: 285-92.
847. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, Manelius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1995; 37: 71-76.
848. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein ChN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, ea. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol Vol 19, suppl.A, 2005.
849. Simms L, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 2001; : CD002913.
850. Simren M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Bjornsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. Am J Gastroenterol 2002; 97: 389-96.
851. Singh VV, Draganov P, Valentine J. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic upper and lower gastrointestinal Crohn's disease strictures. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 284-90.
852. Skalej M, Makowiec F, Weinlich M, et al. Magnetic resonance imaging in perianal Crohn's disease. Dtsch Med Wochenschr 1993; 118: 1791-6.
853. Skorpen J, Malterud K. What did the doctor say- what did the patiënt hear? Operational knowledge in clinical communication. Fam Pract. 1997; 14: 382-6.
854. Slors JF, Ponson AE, Taat CW, Bosma A. Risk of residual rectal mucosa after proctocolectomy and ileal pouch-anal reconstruction with the double-stapling technique. Postoperative endoscopic follow-up study. Dis Colon Rectum. 1995; 38: 207-10.

855. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 707-12.
856. Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI, et al. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. Can J Gastroenterol 1993; 7: 571–3.
857. Solvig J, Ekberg O, Lindgren S, Florén C-H, Nilsson P. Ultrasound examination of the small bowel: comparison with enteroclysis in patients with Crohn disease. Abdom Imaging 1995; 20: 323-6.
858. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, et al. Smoking and Crohn's disease. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 289: 954-6.
859. Sonoda T, Hull T, Piedmonte MR, Fazio VW. Outcomes of primary repair of anorectal and rectovaginal fistulas using the endorectal advancement flap. Dis.Colon Rectum 2002, 45, 1622-28.
860. Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. Indian J Gastroenterol 2000; 19: 14-6.
861. Soon SY, Ansari A, Yaneza M, Raoof S, Hirst J, Sanderson JD. Experience with the use of low-dose methotrexate for inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 921-6.
862. Staa TP van, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. Gastroenterol 2003; 125: 1591-7.
863. Ståhlberg D, Veress B, Måre K, et al. Leucocyte migration in acute colonic inflammatory bowel disease: comparison of histological assessment and Tc-99m-HMPAO labeled leucocyte scan. Am J Gastroenterol 1997; 92: 283-8.
864. Stange EF, Modigliani R, Pena AS, Wood AJ, Feutren G, Smith PR. European trial of ciclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. Gastroenterol 1995; 109: 774-82.
865. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Scholmerich J, Reinisch W; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut. 2006; 55 Suppl 1: 11-15.
866. Steer S, Jones H, Hibbert J, et al. Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. J Reumatol 2003; 30: 518-22.
867. Steger GG, Mader RM, Vogelsang H, Schofl R, Lochs H, Ferenci P. Folate absorption in Crohn's disease. Digestion. 1994; 55: 234-8.
868. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroïds for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 4: CD000301.
869. Stenson WF, Cort D, Rodgers J, et al. Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. Ann Int Med, 1992; 116: 609-14.
870. Stevenson M, Lloyd JM, De NE, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess 2005; 9 (22): 1-160.
871. Stewenius J, Adnerhill I, Anderson H, Ekelund GR, Floren CH, Fork FT, et al. Incidence of Colorectal cancer and all cause mortality in non-selected patients with Ulcerative

Colitis and indeterminate colitis in Malmo, Sweden Int J Colorectal Dis 1995; 10: 117-22.
872. Stockdale AC, Williams B, Pennington CR. The role of the gastroenterologist in the provision of artificial nutrition support. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 367-72.
873. Stokes MA, Hill GL. Total energy expenditure in patients with Crohn's disease: measurement by the combined body scan technique. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1993; 17: 3-7.
874. Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2003; 9: 104-15.
875. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Consequences of disease related malnutrition. In: Stratton RJ, Green CJ, Elia M, editors. Disease related malnutrition. 1 ed. Cambridge: CABI Publishing; 2003. p. 113-55.
876. Sturniolo GC, Di Leo V, Ferronato A, D'Odorico A, D'Inca R. Zinc supplementation tightens "leaky gut" in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2001; 7: 94-8.
877. Sturniolo GC, Mestriner C, Lecis PE, D'Odorico A, Venturi C, Irato P, Cecchetto A, Tropea A, Longo G, D'Inca R. Altered plasma and mucosal concentrations of trace elements and antioxidants in active ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 644-9.
878. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2002; 31: 307-27.
879. Sudan D, DiBaise J, Torres C, Thompson J, Raynor S, Gilroy R, Horslen S, Grant W, Botha J, Langnas A. A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. J Gastrointest Surg 2005; 9: 165-77.
880. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. Arch Ophthalmol 2005; 123: 903-12.
881. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterol 1979; 77: 847-69.
882. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2006 9; : CD 000543.Update of: Cochrane Database Syst Rev. 2003; : CD000543.
883. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, et al. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. Gastroenterol 1990; 98: 1123-8.
884. Sutphen JL, Cooper PH, Mackel SE, Nelson DL. Metastatic cutaneous Crohn's disease. Gastroenterol 1984; 86 : 941-4.
885. Sutton CL, Kim J, Yamane A, Dalwadi H, Wei B, Landers C, Targan SR, Braun J. Identification of a el bacterial sequence associated with Crohn's disease. Gastroenterol 2000; 119: 23-31.
886. Svanoni F, Bonassi U, Bagnolo F, Caporuscio S. Effectiveness of ciclosporine A (CsA) in the treatment of active refractory ulcerative colitis (UC). Gastroenterol 1998; 114: A1096.
887. Tabet J, Hong D, Kim CW, et al. Laparoscopic versus open bowel resection for Crohn's disease. Can J Gastroenterol 2001; 15: 237-42.
888. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroïdal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 196-202.

889. Talbot T, Jewell L, Schloss E, Yakimets W, Thomson AB. Cheilitis antedating Crohn's disease: case report and literature update of oral lesions. J Clin Gastroenterol 1984; 6: 349-54.
890. Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, Petersen BT, Lindor KD. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. Hepatol 2004; 40: 39-45.
891. Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. Dis Colon Rectum. 2007; 50: 576-85.
892. 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: 1029-35.
893. Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA, Vasiliauskas E, Elson CO, Hershberg RM. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. Gastroenterol 2005; 128: 2020-8.
894. Tarján Z, Tóth G, Györke T, Mester A, Karlinger K, Makó E. Ultrasound in Crohn's disease of the small bowel. Eur J Radiol 2000; 35: 176-82.
895. Tavarela VF. Review article: Skin complications associated with inflammatory bowel disease. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, Supplement 2004; 20: 50-53.
896. Tay GS, Binion DG, Eastwood D, Otterson MF. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. Surgery 2003; 134: 565-72; discussion 572-3.
897. Tekkis PP, Fazio VW, Lavery IC, Remzi FH, Senagore AJ, Wu JS, Strong SA, Poloneicki JD, Hull TL, Church JM. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. Ann Surg. 2005; 241: 262-8.
898. Teml A, Schwab M, Harrer M, Miehsler W, Schaeffeler E, Dejaco C, Mantl M, Schneider B, Vogelsang H, Reinisch W. A prospective, open-label trial of 6-thioguanine in patients with ulcerative or indeterminate colitis. Scand J Gastroenterol 2005; 40: 1205-13.
899. Tersigni R, Alessandroni L, Barreca M, Piovanello P, Prantera C. Does stapled functional end-to-end anastomosis affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection? HepatoGastroenterol 2003; 50: 1422-5.
900. Thabane M, Newman JR, Irvine EJ, Anand A, Steinhart AH and Marshall JK. Rectal 5ASA to maintain remission of distal ulcerative colitis: a Cochrane collaboration meta-analysis. Gastroenterol 2005; 128 (Suppl.2): A311-2.
901. Thakur A, Yang I, Lin A, Buchmiller-Crair TF, Onkalsrud EW. Management of ovarian cysts in women undergoing restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. American Surgeon 2003; 69: 339-42.
902. Thiru, Y, Bateman, D. N, and Coulthard, M. G. Successful breast feeding while mother was taking cyclosporine [letter]. BMJ 1997; 315: 463.
903. Thompson-Fawcett MW, Marcus V, Redston M, Cohen Z, McLeod RS. Risk of dysplasia in long-term ileal pouches and pouches with chronic pouchitis.Gastroenterology. 2001; 121: 275-81.

904. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. N Engl J Med 1998; 339: 370-4.
905. Thomson AB, Brust R, Ali MA, Mant MJ, Valberg LS, Iron deficiency in inflammatory bowel disease. Diagnostic efficacy of serum ferritin: Am J Dig Dis 1978; 23: 705-9.
906. Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen KM. Ileal J-pouch-anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. Scand J Gastroenterol 1999; 34: 185-8.
907. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I.Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol. 2000; 119: 15-22.
908. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. Gastroenterol. 2002; 123: 450-60.
909. Tibble JA, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. Gut 2000; 47: 506-13.
910. Tichansky D, Cagir B, Yoo E, Marcus SM, Fry RD. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. Dis Colon Rectum 2000; 43: 911-9.
911. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, Nicolaou M, Athanasiou T, Ziprin P, Darzi AW, Tekkis PP. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. Surg Endosc 2006; 20: 1036-44.
912. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn’s disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn’s Disease Study group. Le Gastroenterology 1998; 114: 1143-50.
913. Tirpitz C von, Klaus J, Bruckel J, et al. Increase of bone mineral density with sodium fluoride in patients with Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 19-24.
914. Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. Am J Gastroenterol 2007; 102: 107-114.
915. Tjandra JJ, Fazio VW, Milsom JW, Lavery IC, Oakley JR, Fabre JM. Omission of temporary diversion in restorative proctocolectomy--is it safe?Dis Colon Rectum. 1993 ; 36: 1007-14.
916. Tjandra JJ, Hughes LE. Parastomal pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. Dis Colon Rectum 1994; 37: 938-942.
917. Tobin MV, Logan RF, Langman MJ, et al. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. Gastroenterol 1987; 93: 316-21.
918. Tonelli F, Fedi M, Paroli GM, Fazi M. Indications and results of side-to-side isoperistaltic strictureplasty in Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2004; 47: 494-501.
919. Tonelli F, Paroli GM. Colorectal Crohn's disease: indications to surgical treatment. Ann Ital Chir 2003; 74: 665-72.
920. Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut. 1996; 38: 905-10.
921. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D’Haens G, Kitis G ea, for the European Crohn’s and Colitis Organisation (ECCO). European evidenced based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease : current management. GUT 2006; 55: 16-35.

922. Travis SPL. Review article: insurance risks for patients with ulcerative colitis or Crohns's disease. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 51-9.
923. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1748-54.
924. Tremaine WJ. Treatment of erythema nodosum, aphthous stomatitis, and pyoderma gangrenosum in patients with IBD. Inflamm Bowel Dis 1998; 4: 68-69.
925. Tremelling M, Cummings F, Fisher SA, Mansfield J, Gwilliam R, Keniry A, Nimmo ER, Drummond H, Onnie CM, Prescott NJ, Sanderson J, Bredin F, Berzuini C, Forbes A, Lewis CM, Cardon L, Deloukas P, Jewell D, Mathew CG, Parkes M, Satsangi J .IL23R variation determines susceptibility but not disease phenotype in inflammatory bowel disease. Gastroenterol 2007; 132: 1657-64.
926. Triester, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: 954-64.
927. Tromm A, May D, Almus E, et al. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. Z Gastroenterol 2001; 39: 137-144.
928. Tromm A, Niewerth U, Khoury M, Baestlein E, Wilhelms G, Schulze J, Stolte M. The probiotic E. coli strain Nissle 1917 for the treatment of collagenous colitis: first results of an open-label trial. Z Gastroenterol 2004; 42: 365-9.
929. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial.Br Med J. 1955; 2: 1041-8.
930. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, Brentnall TA. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Ann Int Med 2001; 134: 89-95.
931. Tung J, Loftus EV, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton LJ, HarmsenWS, Sandborn WJ, Faubion WA. A population-based study of the frequency of corticosteroïd resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2006; 12: 1093-1100.
932. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroïds in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 103-10.
933. Twig G, Zandman-Goddard G, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Systemic thromboembolism in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical applications. Ann N Y Acad Sci 2005; 1051: 166-73.
934. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut 1988; 29: 990-6.
935. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. Gastro 2003; 125: 1311-9.
936. Umschaden HW, Szolar D, Gasser J, Umschaden M, Haselbach H. Small-bowel disease: comparison of MR enteroclysis images with conventional enteroclysis and surgical findings. Radiology 2000; 215: 717-25.
937. Vallis TM, Leddin D. What makes Crohn's disease patients difficult to manage? The role of psychosocial factors. J Clin Psychol Med Settings 2004: 11: 325-32.

938. Vasiliauskas E, Dubinsky M, Barry M, Targan S. High Serum Levels of Infliximab Detected in the Newborn of a Mother Receiving Infliximab During Pregnancy [poster]. Gastroenterol 2005; 128 (suppl 2): A26.
939. Vasiliauskas EA, Kam LY, Breu-Martin MT, et al. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroïd-dependent Crohn's disease. Gastroenterol 1999; 117: 1278-87.
940. Vavassori P, Borgiani P, D'Apice MR, De Negris F, Del Vecchio Blanco G, Monteleone I, et al. 3020insC mutation within the NOD2 gene in Crohn's disease: frequency and association with clinical pattern in an Italian population. Dig Liver Dis 2002; 34: 153.
941. Velayos FS, Loftus EV, Jess T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. Gastroenterol 2006; 130: 1941-49.
942. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1345-53.
943. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. J Clin Gastroenterol 1996; 23: 29-34.
944. Vemulapalli R, Lance P. Cancer surveillance in ulcerative colitis: more of the same or progress? Gastroenterol 1994; 107: 1196-9.
945. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Briggidi P, Matteuzzi D, Campieri M. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. Alliment Pharmacol Ther, 1999; 13: 1103-8.
946. Verma S, Brown S, Kirkwood B and Giaffer MH. Polymeric versus elemental diet as primary therapy in active Crohn’s disease: a randomized, double-blind trial. Am J Gastroenterol, 2000; 95: 735-9.
947. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2357-63.
948. Vermeire S, Noman M, Assche G van, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. Gut. 2007 Sep; 56: 1226-31. Epub 2007 17.
949. Vermeire S, Assche G van, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? Gut. 2006; 55: 426-31.
950. Vermeire S. Assche van, G, Rutgeerts, P. C-Reactive Protein as a Marker for Inflammatory Bowel Disease a review. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 661-5.
951. Verzijl JM, Van Dijk A. Plaatsbepaling van orale mesalazinepreparaten bij colitis ulcerosa en ziekte van Crohn. Pharm Weekbl 1991; 126: 232-38.
952. Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. Br Med J 1986; 292: 526.
953. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. Gut 2000; 46: 176-81.
954. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, Norregaard P, Gronbaek K, Fallingborg J. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in

Crohn's disease: increased relapse rate the following year. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 19: 1147-52.
955. Vitellas KM, El-Dieb A, Vaswani KK, et al. MR cholangiopancreatography in patients with primary sclerosing cholangitis: interobserver variability and comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. AJR Am J Roentgenol 2002; 179: 399-407.
956. Vlam K de, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. J Reumatol. 2000; 27: 2860-5.
957. Vos VM de. Review article: Joint involvement in inflammatory bowel disease. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, Supplement 2004; 20: 36-42.
958. Vrij AA, Jansen JM, Schoon EJ, de Bruïne A, Hemker HC, Stockbrügger RW. Low molecular weight heparin treatment in steroïd refractory ulcerative colitis: clinical outcome and influence on mucosal capillary thrombi. Scand J Gastroenterol Suppl 2001; (234): 41-47.
959. Vrij AA, Rijken J, Wersch JW van, Stockbrugger RW. Coagulation and fibrinolysis in inflammatory bowel disease and in giant cell arteritis. Pathophysiol Haemost Thromb 2003; 33: 75-83.
960. Waal RI van der, Schulten EA, Meij EH van der, Scheur MR van de, Starink TM, Waal I van der. Cheilitis granulomatosa: overview of 13 patients with long-term follow-up--results of management. Int J Dermatol. 2002; 41: 225-9.
961. Wagtmans MJ, van Hogezand RA, Griffioen G, Verspaget HW, Lamers CB. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. Neth J Med 1997; 50: S2-7.
962. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezand RA. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1467-71.
963. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, et al. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. Lancet 1989; 2 (8671): 1057-1062.
964. Waters B.M, Jensen L, Fedorak R.N. Effect of formal education for patiënt with inflammatory bowel disease: A randomise controlled trial. Ca J Gastroenterol 2005; 19: 235-244.
965. Weersma RK, van Dullemen HM, Kleibeuker JH, Ploeg RJ, Dijkstra G. Behandeling van ernstige colitis ulcerosa. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006; 150: 12-7.
966. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. Am J Hum Genet 1980; 32: 651-62.
967. Weiss G, Goodnough LT Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352; 1011-23.
968. Wells AD, et al. Natural history of indeterminate colitis. Br J Surg 1991; 78: 179-81.
969. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis. 2006; 12: 123-30.
970. West RL, Dwarkasing S, Felt-Bersma RJ, Schouten WR, Hop WC, Hussain SM, Kuipers EJ. Hydrogen peroxide-enhanced three-dimensional endoanal ultrasonography and endoanal magnetic resonance imaging in evaluating perianal fistulas: agreement and patiënt preference. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 1319-24.

971. West RL, Zimmerman DDE, Dwarkasing S, et al. Prospective comparison of hydrogen peroxide-enhanced three-dimensional endoanal ultrasonography and endoanal magnetic resonance imaging of perianal fistulas. Dis Colon rectum 2003; 46: 1407-15.
972. Weston LA, Roberts PL, Schoetz DJ Jr, Coller JA, Murray JJ, Rusin LC. Ileocolic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. Dis Colon Rectum. 1996; 39: 841-6.
973. Wheeler JM, Banerjee A, Ahuja N, Jewell DP, Mortensen NJ. Long-term function after restorative proctocolectomy. Dis Colon Rectum. 2005; 48: 946-51.
974. Whitehead WE. Behavioral medicine approaches to gastrointestinal disorders. Journal of Consulting and Clinical Psychology 1992; 60: 605-12.
975. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. Gastroenterol2003; 124: 544-60.
976. Winter HS. Treatment of pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, and aphthous ulcerations. Inflamm Bowel Dis 1998; 4: 71.
977. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. Gastroenterol 2003; 125: 1576-82.
978. Wit NJ de, Witteman BJM. Diarree. Huisarts Wet 2002; 45: 478-82.
979. Wold PB, Fletcher JG, Johnson CD, Sandborn WJ. Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy. Feasibility study. Radiology 2003; 229: 275-81.
980. Wolfe SP. 'Prevention programmes'--a dietetic minefield. Eur J Clin Nutr 1995; 49 Suppl 1: S92-9.
981. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. The European Collaborative Study Group on Inflammatory Bowel Disease. Crohn’s disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. Gut 2006; 55: 510-8.
982. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. Gut 2006; 55: 1124-30.
983. Woolfson, K, Cohen, Z, and McLeod, R. S. Crohn's disease and pregnancy. Dis Colon Rectum 1990; 33: 869-873.
984. Wu JS, Birnbaum EH, Kodner IJ, et al. Laparoscopic-assisted ileocolic resections in patients with Crohn's disease: are abscesses, phlegmons, or recurrent disease contraindications? Surgery 1997; 122: 682-8.
985. Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T, et al. The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. J Gastroenterol 2004; 39: 441-8.
986. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S, Ido K, Sugano K. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. Gastrointest Endosc 2001; 53: 216-20.
987. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. Dis Colon Rectum. 2000; 43: 1141-5.
988. Yamamoto T, Bain I, Connolly A, et al. Gastroduodenal fistulas in Crohn's disease: clinical features and management. Dis Colon Rectum 1998; 41: 1287–92.
989. Yamamoto T, Bain IM, Mylonakis E, Allan RN, Keighley MR. Stapled functional end-to-end anastomosis versus sutured end-to-end anastomosis after ileocolonic resection in Crohn disease. Scand J Gastroenterol 1999; 34: 708-13.

990. Yamamoto T, Keighley MR. Proctocolectomy is associated with a higher complication rate but carries a lower recurrence rate than total colectomy and ileorectal anastomosis in Crohn colitis. Scand J Gastroenterol 1999; 34: 1212-5.
991. Yamamoto T, Mylonakis E, Keighley MR. Omentoplasty for persistent perineal sinus after proctectomy for Crohn's disease. Am J Surg. 2001; 181: 265-7.
992. Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. Histopathology 2006; 48: 116-132.
993. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL, Pui CH, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. Ann Intern Med 1997; 126: 608-14.
994. Young-Fadok TM, HallLong K, McConnell EJ, Gomez Rey G, Cabanela RL. Advantages of laparoscopic resection for ileocolic Crohn's disease. Improved outcomes and reduced costs. Surg Endosc 2001; 15: 450-4.
995. Young-Fadok TM, Wolff B, Meagher A, et al. Surgical management of ileosigmoïd fistulas in Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1997; 40: 558–61.
996. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 24: CD000542. Update of: Cochrane Database Syst Rev. 2001: CD000542.
997. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2235-41.
998. Zurita VF, Rawls DE, Dyck WP. Nutritional support in inflammatory bowel disease. Dig Dis. 1995; 13: 92-107.

BIJLAGE 1. BEGRIPPENLIJST

abces
plaatselijke ophoping in een niet eerder aanwezige ruimte van pus als gevolg van afsterving en vervloeiing van weefsel, gewoonlijk veroorzaakt door bacterieen

advancement plastiek
operatieve techniek waarbij een stuk darmslijmvlies over de binnenkant van een fistel opening wordt gehecht

artralgie
gewrichtspijn

artritis
ontsteking van een gewricht

afte
kleine pijnlijke erosie, gewoonlijk multipele voorkomend, overgaand in ulcus, aan slijmvliezen van de mond, soms ook van de vulva. Ook in andere slijmvliezen van het maagdarmkanaal kunnen zich aften voordoen

anastomose
kunstmatige verbinding tussen delen van het maag-darmkanaal; bij operatieve hersteltechniek: end-to-end (eind tegen eind), end-to-side (einde tegen zijkant) of side-to-side (langs elkaar)

anastomose, gestapelde
kunstmatige verbinding tussen twee darmdelen waarbij verbinding met niethechtingen en niet met handgeknoopte hechtingen wordt aangelegd

antibioticum
een door bacteriën of schimmels afgescheiden product dat dodelijk (bactericide) of groeiremmend (bacteriostatisch) is voor andere bacteriën c.q. schimmels; antibiotica kunnen ook gemaakt worden

bacteriële overgroei
toename van bacteriën in de dunne darm hetgeen de vertering van voedsel verstoort

biologicals, soms ook biologics genoemd
biologicals zijn geneesmiddelen bestaande uit natuurlijke eiwitten zoals antilichamen en cytokines, of fragmenten van eiwitten of synthetische peptides. In Nederland wordt de term vooral beperkt tot kunstmatige peptides die heel specifieke signaaleiwitten (zoals receptoren of cytokines) uitschakelen en zo ziekteprocessen (zoals reuma, psoriasis, inflammatoire darmziekten, kanker, maculadegeneratie) beïnvloeden

colostoma
chirurgisch aangebrachte opening in de buikwand met een verbinding naar het colon

dysplasie
abnormale ontwikkeling. Bij IBD wordt dan vaak abormale ontwikkeling van het darmslijmlies bedoelt hetgeen een riscico vormt voor ontwikkeling van darmkanker.

(ileo)coloscopie
endoscopisch onderzoek waarbij de gehele dikke darm (colon) en het laatste deel van de dunne darm (terminale ileum) wordt onderzocht.

deviërend ileo of colostoma
eindstandig stoma van de dunnedarm (ileostoma) of dikke darm (colostoma) zodat er geen darminhoud meer langs het zieke gedeelte van de darm kan gaan

enterale voeding
kunstmatige, meestal polymere, vloeibare voeding die of via een sonde of per os aan het maagdarmkanaal wordt aangeboden. De enterale voeding kan ook elementair of semi-elementair zijn, waarbij in het laatste geval zowel de peptiden als koolhydraten en vetten in elementairder (biochemisch kleinere) vorm wordt aangeboden

entero-enteroanastomose
operatieve verbinding tussen twee stukken darm

enterostoma
een chirurgisch vervaardigde opening waardoor darminhoud naar buiten kan worden geloosd

erosie
oppervlakkig huid of slijmvliesdefect

exacerbatie
opvlamming van de ziekte

fistel
abnormale buisvormige verbinding van holle organen onderling of met de buitenwereld, of van een klier, abces- of verwekingsholte naar een hol orgaan of naar de buitenwereld; ook een chirurgisch aangelegde verbinding kan een fistel worden genoemd

fistel, extern
abnormale buisvormige verbinding van hol orgaan met de buitenwereld; hiertoe behoren o.a van dunnedarm naar huid (enterocutane), van dikkedarm naar huis (colocutane) en rondom de anus (perianaal)

fistel, intern
abnormale buisvormige verbinding van holle organen onderling; hiertoe behoren o.a tussen twee stukken darm (enteroenterisch), maag en dikke darm (gastrocolisch), darm en vagina (enterovaginale) en tussen darm en blaas (enterovesicaal) fistels

fistel, complex
hoge fistel met meerdere uitwendige openingen; kan een ano/rectovaginale fistel zijn of een fistel in de aanwezigheid van proctitis; hoge, complexe, transsphincterische/supra-/en extrasphincterische fistels worden behandeld met setondrainage of advancement plastiek

fistel, simpel
lage fistel met één uitwendige opening; lage, simpele, submuceuze/intersphincterische fistels kunnen behandeld worden met fistulotomie of seton drainage

IBD
Engelse afkorting voor Inflammatory Bowel Diseases (idiopathische chronische inflammatoire darmziekten). Dit is een verzamelnaam voor intestinale ontstekingsziekten zoals de ziekte van Crohn (ZvC), colitis ulcerosa (CU), of IBD-U of onbepaalde (indeterminate) colitis. Wanneer er bij een ontsteking van de dikke darm geen onderscheid tussen de ziekte van Crohn of Colitis ulcerosa is te maken wordt dit een een IBD-U (unclassified) genoemd. Als ook na verwijdering van de dikke darm de patholoog het onderscheid nog steeds niet kan maken wordt het een indeterminate colitis genoemd.

ileoanale anastomose
chirurgische ingreep waarbij het terminale ileum door de spierkoker van het rectum naar beneden gehaald en op het niveau van de overgang van rectum naar anus (linea dentata) met het anale kanaal verbonden. De operatie kent vele postoperatieve complicaties en heeft als nadeel dat de rectale reservoirfunctie ontbreekt.

ileorectale anastomose
verbinding tussen laatste deel dunnedarm en de top van de endeldarm

ileumpouch met anale anastomose (IPAA)
Bij een pouch ook wel J-pouch of ileoanale pouch genoemd, is er een inwendig "reservoir" gemaakt van de dunnedarm welke de functie van de endeldarm (rectum) zoveel mogelijk probeert na te bootsen. Er bestaan dubbele, driedubbele of vierdubbele pouchen (respectievelijk J-, S- of W-pouch) waarbij er altijd een anastomose (ileumpouch anale anastomose), tussen het dunne darm (ileum) en de anus moet worden gemaakt

Ileostoma
kunstmatig aangelegde fistel tussen laatste deel dunne darm (ileum) en huid waardoor ontlasting wordt afgevoerd

Ileostoma, Brooke's
ileostoma waarbij het uiteinde van het terminale ileum door de buikwandspier naar buiten wordt geleid en de ontlasting in een stomazakje wordt opgevangen

ileostoma, continent, ook wel ileostoma volgens Kock
stoma waarbij van het terminale ileum een chirurgisch aangelegd reservoir is gemaakt met daaraan een klepmechanisme van het ileum dat vastgehecht is in de huid en buikwandspier; hiermee wordt de opslagfunctie van het colon zoveel mogelijk nagebootst; de patiënt kan dan het reservoir door catheterisatie ontledigen; vinding van chirurg Niels Kock synoniem (Kockstoma of Kock pouch)

immunosuppressie
onderdrukking van het immuunsysteem toegepast bij aandoeningen die ontstaan door een te sterke immuunrespons

mortaliteitsratio
het aantal personen dat sterft gedurende een bepaalde periode (bijvoorbeeld gedurende één jaar of gedurende de duur van het onderzoek) gedeeld door het totaal aantal personen in de populatie

mucosectomie
chirurgische verwijdering van alleen het oppervlakkige darmslijmvlies

osteoporose
metabole skeletaandoening waarbij de massa(-dichtheid) van het bot is afgenomen beneden een normwaarde. De mate van verminderde botdichtheid wordtbij volwassenen uitgedrukt als een T-score van -2,5 (norm=jongvolwassen man) of Z-score van -1,0 (norm = leeftijds- en geslachtsgecorrigeerde groep). Er zijn aparte tabellen voor Z-scores in de kinderleeftijd.

osteopenie
conform osteoporose, maar minder uitgesproken, waarbij de T-score ligt tussen -1,0 en -2,5 of de Z-score tussen –1,0 en -2,0

pouch
chirurgisch aangelegd reservoir van de dunne darm dat verbinding heeft met de anus (zie ileo anale pouch)

pouchitis
ontsteking van de pouch

prebioticum
niet-verteerbare levensmiddeleningrediënt (bijvoorbeeld voedingvezels) dat de intestinale microbiologische balans van de gastheer zodanig verandert dat het daardoor een gezondheidsbevorderend effect heeft op de gastheer. In de praktijk komt dat neer op een stimulatie van de fermentatie (omzetting) van koolhydraten ten koste van fermentatie van eiwitten. Fermentatie van koolhydraten resulteert in de vorming van neutrale of gezonde stoffen voor de darmen. Eiwitfermentatie daarentegen levert vooral mogelijk schadelijke stoffen op.

probioticum
preparaat of een product met (meestal levende) micro-organismen (meestal bacteriën) die de intestinale microbiologische balans van de gastheer zodanig veranderen dat het daardoor een gezondheidsbevorderend effect heeft op de gastheer

proctectomie
verwijdering van de endeldarm (rectum of proctum)

proctocolectomie
verwijdering van de gehele dikkedarm inclusief de endeldarm

remissie
tijdelijke afnaming (partiele remissie) of verdwijning (complete remissie) van ziekteverschijnselen.Er is onderscheid te maken in klinische (geen klachten of ziektescore die duiden op actieve ziekte) en endoscopische remissie (geen actieve ontsteking van het slijmvlies)

sensitiviteit
percentage personen met een bepaalde ziekte dat door de test terecht (dwz tov van de gouden standaard) als ziek wordt geclassificeerd

seton drainage
bij een setondrainage wordt met een draad (elastisch- of hechtmateriaal) een fistel open gehouden met de bedoeling dat zich geen lokaal, perianaal abces zal ontwikkelen

step-up benadering
therapie waarbij wordt gestart met middelen met beperkte systemische invloed, bij voorkeur lokaal werkend, en een mild bijwerkingenprofiel waarna bij falen van de initiële therapie een volgende medicamenteuze groep wordt gekozen, veelal corticosteroïden respectievelijk immunosuppressiva en biologicals

segmentele colectomie
verwijdering van een deel van de dikke darm waarbij het laatste deel (endeldarm en evt deel sigmoïd) niet verwijderd wordt

specificiteit
percentage personen zonder een ziekte die men m.b.v. een test wil opsporen dat terecht (dwz tov de gouden standaard) als niet-ziek wordt geclassificeerd

(relative) survival rate
overlevingskans, het percentage patiënten dat een bepaalde ziekte of operatie overleeft of percentage patiënten dat na een bepaalde termijn na een diagnose of therapie nog in leven is

stoma
chirurgisch aangelegde opening tussen darm en huid zodat darminhoud kan worden afgevoerd; opening kan dubbelloops of eindstandig zijn; een dubbelloops stoma heeft twee openingen naast elkaar; uit de ene opening komt de ontlasting, uit de ander alleen slijm (afkomstig van het slijmvlies van de darm); een tijdelijk stoma is nogal eens dubbelloops (het geheel wordt later aaneengehecht); een eindstandig stoma heeft één opening

standardised mortality ratio (SMR)
verhouding tussen gemeten en verwachte sterfte in de indexgroep wanneer bij die groep de leeftijdspecifieke sterftecijfers van de referentiegroep zouden gelden

stapling techniek
methode waarbij de hechtingen worden gelegd mbv een nietmachine

turbobioticum
genetisch gemodificeerde bacteriën die een product maken en in de darm afleveren om zodoende een gunstig geneeskundig effect te hebben

ulcus
door verval van weefsel ontstaan oppervlaktedefect met geringe neiging tot genezing. synoniem: zweer

BIJLAGE 2. AFKORTINGEN

ADA = adalimumab
AGREE-criteria = Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AIRE–instrument = Appraisal of Indicators, Research and Evaluation
ALAT = alanine aminotransferase
Anti-TNFα = anti-tumor necrosis factor-alfa
5-ASA = aminosalicylaten, mesalazine of sulfasalazine
AS = ankyloserende spondylitis, ofwel de ziekte van Bechterew
ASAT = Aspartaat Aminotransferase
ASCA = anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody
ASGE = American Society of Gastrointestinal Endoscopy
ATI = antibodies to infliximab (voorheen HACA genoemd)
AZA = azathioprine
BMD = bone mineral density, botdichtheoid
BMI = body mass index, ook wel Quetelet index, wordt berekend door het lichaamsgewicht in kilo's te delen door het kwadraat van de lichaamslengte (lengte keer lengte, uitgedrukt in meters).
BOZ = conventionele röntgenfoto's van de buik
BSE = bezinkingsnelheid
CARD15 = caspase recruitment domain family, member 15
CBO = Centraal Begeleidings Orgaan, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg
CCUVN = Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland
CDAI = Crohn's disease activity index
CI = (statistisch) confidentie interval
CIR = controlled ileal release
CRC = colorectaal carcinoom
CRP = C-reaktief proteine
CSA = ciclosporine
CT(-scan) = Computer tomografie
CU = colitis ulcerosa
CZB = certolizumab
DALM= dysplasia associated lesion or mass
DBC-onderhandelingen = Diagnose behandel Combinaties
DBE = dubbelballonendoscopie
DDP = dunnedarmpassageonderzoek waarbij het contrast gedronken wordt
DEXA = Dual Energy X-ray absorptiometry
DMARD = disease modifying antirheumatic drugs
DXR = Digital X-ray Radiogrammetry
EUS = endoechografie
HACA = human antibodies to chimaeric antibody, zie ATI
Hb = hemoglobine
HB = Harvey-Bradshaw index
HGD= hooggradige dysplasie
HR = hazard ratio = gebrukt als risico op 9her)opvlamming van ziekte

Ht = hematocriet
IBD = chronische inflammatoire darmziektes of inflammatory bowel diseases
IFX = infliximab
IgA = immunoglobuline A
IGZ = Inspectie voor de Gezondheidszorg
IMPACT = vragenlijst over kwaliteit van leven bij kinderen en adolescenten met IBD
IPAA = Ileo-pouch-anale anastomose
JPGN = Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
KvL = kwaliteit van leven
LGD= laaggradige dysplasie
MCV = mean corpuscular volume (gemiddelde volume der erythrocyten)
MDL-arts = maag-darm-lever arts
6-MP =6-mercaptopurine
6-MMP = 6-methylmercaptopurine
99mTc HMPAO scintigrafie = nucleair onderzoek met technetium-99m gelabeld hexamethylpropylene amine oxime
MRI = magnetische resonantie imaging
MTX= methotrexaat
n-3 vetzuur = een van de essentiele vetzuren: alfa-linoleenzuur (zit vooral in visolie)
NASPGHAN= North American Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NF-κB = nuclear factor kappaB
(NK-)cel = natural killer cel
NNH = number neede to harm (kans op bijwerkingen)
NNT = number needed to treat
NOD2 = nucleotide-binding oligomerization domain containing 2
NSAID = non-steroïdal anti-inflammatory drugs (zoals diclofenac, naproxen en ibuprofen)
NVK = Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
OFG = orofaciale granulomatose
OR = Odd´s ratio
PALGA = landelijke pathologie databank
p-ANCA = peri-nuclear antineutrophil cytoplasmic antibody
PCDAI = Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PCR = histologisch en microbiologisch onderzoek van biopten afkomstig uit het aangedane darmweefsel
PDS = prikkelbaar darmsyndroom
PICO = Patiënt – Interventie – Controle – Outcome
PPD = purified protein derivative, tuberculine dat voor de Mantoux test gebruikt wordt
PPI = protonpompremmer
PSC = primair scleroserende cholangitis
QCT = Quantitative Computed Tomography
QUS = Quantative Ultrasonography
RCT = randomised controlled trial
REE = resting energy expenditure
RR = relatief risico
SD = standaarddeviatie
SIR = standardized incidence risk

TBC = tuberculose
TDM = Therapeutic Drug Monitoring
TGF-beta = groeifactor
6-TG = 6-thioguanine
6-TGN = 6-thioguaninenucleotiden
TI= terminale ileum
TNFα = tumor necrosis factor-alfa
TPMT = thiopurine s-methyltransferase, enzym betrokken bij het thioprine metabolisme
TYBC = totale-ijzerbindingscapaciteit
VCE = videocapsule endoscopie
ZvC= Ziekte van Crohn

BIJLAGE 3. HISTOPATHOLOGISCHE CRITERIA PER DIAGNOSE

CU

Ziekte van uitsluitend de dikke darm mucosa, die meestal in het rectum begint en zich continue (1 traject) naar proximaal uitbreidt en naar distaal toe in ernst toeneemt.

Macroscopie:

Waar zijn de afwijkingen gelocaliseerd?

In het rectum, breidt zich in de vorm van een continue ontstekingsproces uit naar proximaal in het sigmoïd, vervolgens linker colon en kan zich ook als een pancolitis presenteren. Neemt in ernst naar distaal toe. Geen anale localisaties. Geen localisaties in de rest van het maag-darmkanaal.

Hoe ziet de mucosa er uit?

Grillige ulcera met restanten pre-existent slijmvlies of slijmvliesbruggen (pseudopoliepen) daartussen, haemorrhagische mucosa, bloedingen. Dilatatie van het lumen, dunne wand in de meest ernstig ontstoken gebieden Als de spierlagen ook meedoen dilatatie van het lumen, papierdunne wand, mogelijk perforatie(s).

Microscopie:

Patroon van de ontsteking?

Diffuus ontstekingsinfiltraat in de mucosa, overal met dezelfde intensiteit aanwezig.

Architectuurveranderingen?

Cryptdistorsie, te korte, cysteus verwijde vertakkende crypten diffuus in de aangedane gebieden.

Epitheel/mucosa afwijkingen?

Actieve ontsteking, luminale epitheel destructie, verstoorde uitrijping (geen slijmbekercellen), ontstekingsatypie door versnelde celdeling, neutrofielen tussen cryptepitheel, cryptabcessen. Multipele in grootte wisselende grillige ‘ondermijnende’ (ic horizontale) ulcera, met ‘overhangende’, diffuus ontstoken, slijmvliesranden, reikend tot op de muscularis mucosae. In ernstiger gevallen ulcera tot in de submucosa of tot op de muscularis propria. Ulcusbodem van ontstoken granulatieweefsel, reepithelialisatie vanuit de slijmvliesranden.

Samenstelling ontstekingsinfiltraat?

In de actieve fase gemengdcellig: overwegend lymfocyten, plasmacellen, neutrofiele granulocyten. In de chronische fase: lymfocyten en plasmacellen. Lymfoïde hyperplasie (lymffollikels met kiemcentra) in rectale/anale mucosa. Geen granulomen of ophopingen van histiocyten. Soms wel reuscellen, waarschijnlijk opruimreactie op inhoud van een crypt (medicatie?).

Localisatie van ontstekingsinfiltraat?

In de actieve fase neutrofiele granulocyten diffuus in het luminale en het cryptepitheel. In de chronische fase alleen in de lamina propria. Bij diepere submucosale ulcera en ulcera tot op

de muscularis propria ook begeleidend ontstekingsinfiltraat in submucosa met overgrijpen op (doorregenen naar) de muscularis propria en subserosa. Bij een perforatie ook een serositis/peritonitis.

ZvC

Segmentale ziekte, die kan voorkomen in de gehele gastro-intestinale mucosa (van mond tot anus), die gepaard gaat met transmurale ontsteking, stricturen, fistelvorming en soms met (max. 50%) granulomen.

Macroscopie:

Waar zijn de afwijkingen gelocaliseerd?

Segmentaal (dus op verschillende plaatsen normaal slijmvlies afgewisseld met afwijkende mucosa) in de dunne en dikke darm. Ernst van de afwijkingen varieert. Rectum relatief vaak gespaard. Anale localisatie en localisaties in de dunne darm, ic terminale ileum, zijn diagnostisch.

Hoe zien de slijmvliesafwijkingen er uit?

In de lengte van de darm verlopende ulcera, dwarse ulcera, resterend normaal slijmvlies daartussen imponeert als ‘cobble stones’. Discrete afteuze (oppervlakkige) laesies met een haemorrhagisch randje (=putjes), serpentigineuze ulcera met scherpe randen. Fibrose van de submucosa of de spierlagen en stenosen afgewisseld met dilatatie, creeping fat ter plaatse van de fistels, gelocaliseerde serositis met fibrinebeslag. Hyperplasie van de plexus myentericus.

Microscopie:

Patroon van de ontsteking?

Volledig normale mucosa afgewisseld met afwijkende mucosa, waarin cryptdistorsie en ontsteking. Ontstekingsinfiltraat wisselend van intensiteit en localisatie in de lamina propria, kan overgrijpen op de submucosa of ligt specifiek in de toppen van de villi, terwijl de basale delen mucosa normaal zijn.

Epitheel/mucosa afwijkingen?

Focale cryptitis met epitheeldestructie, cryptabcessen, aften (oppervlakkige erosies), typische ulcera met fibrinepluimen op de toppen van de lymffollikels, fissuren (transmurale ulcera, bekleed met granulatieweefsel, die in de mucosa beginnen en zich ‘verticaal’ in de wand uitbreiden). luminale epitheel doet meestal niet mee met de ontsteking, maar toont een opvallend uitgerijpte (soms hyperplastische of regenererende) slijmbekerepitheel bekleding, mogelijk ten gevolge van de toch reeds ingezette behandeling. Geen atrofie. Alleen ontstekingsatypie bij uitgebreide ontstekingsactiviteit en versnelde regeneratie. Minder cryptabcessen dan bij CU. Soms maagmetaplasie (pseudopylorische metaplasie).

Localisatie ontstekingsinfiltraat?

Meestal niet in luminale epitheel, wel geassocieerd met cryptitis en epitheeldestructie wisselend dicht in mucosa en submucosa, in de actieve fase ook met fistels en fissuren mee in muscularis propria en subserosa. In de chronische fase opnieuw wisselend dicht in de

mucosa. Verder geassocieerd met littekenweefsel in de wand en typische lymfoïde aggregaten in de subserosa tegen de externe spierlaag aan.

Samenstelling ontstekingsinfiltraat?
Gemengdcellig in de actieve fase met prominente aanwezigheid van histiocyten en eosinofielen, in mindere mate lymfocyten, plasmacellen, neutrofiele granulocyten. Focale histiocytaire cryptitis op plaatsen van cryptepitheeldestructie: ophoping van histiocyten, eosinofielen en vaak reuscellen, beginnend granuloom of aanduiding van granuloom (mogelijk opruimreactie op inhoud van de kapotte crypt). Granulomen: ophopingen van histiocyten en reuscellen in de mucosa, submucosa, spierlagen of subserosa, kunnen geassocieerd zijn met aften, ulcera of fissuren, maar kunnen ook in een geheel intacte darmwand voorkomen.

Indeterminate colitis
Post-colectomie PA diagnose bij een fulminante colitis die kenmerken heeft van zowel een CU als een ZvC (bij gebrek aan relevante preoperatieve klinische, endoscopische en radiologische documentatie).
Het wordt aangeraden de term 'indeterminate colitis' alleen te hanteren in de bovenstaande situatie en met de onderstaande PA-kenmerken (dit in tegenstelling tot de in de Paediatrische Pathologie gehanteerde inclusie criteria). De nieuwe term 'colon-IBDU' wordt gehanteerd bij patiënten die geen chirurgie hebben ondergaan, maar waarbij het type IBD niet verder geclassificeerd kan worden op basis van de beschikbare klinische, endoscopische en histopathologische gegevens.

Macroscopie:
Localisatie afwijkingen?
Fulminate colitis, segmentaal, links- en/of rechtszijdig, of pancolitis. Soms rectal sparing. Perforaties en/of fistels. Terminale ileum (back-wash ileitis of ZvC) en/of appendix aangedaan.

Type afwijkingen?
Diepe ondermijnende ulcera, uitgebreide denudatie van het slijmvlies, fissuren, dilatatie van de wand door destructie van de spierlagen.

Microscopie:
Samenstelling en localisatie ontstekingsinfiltraat?
Gemengdcellig en transmuraal, met lymfoïde aggregaten in de wand tot in de subserosa, soms met granulomen bij cryptdestructie en opruimreactie. Granulomen en lymfoïde aggregaten buiten de gebieden met actieve ontsteking zijn een sterke indicatie voor een ZvC.

Complicerende factoren?
Infectieuze colitis (CMV), pseudomembraneuze colitis, ischaemische colitis en diffuse intravasale stolling.

Diversion colitis
Ontstekingsproces in kortgesloten (delen van de) dikke darm zonder faecale stroom. Treedt op 3-36 maanden post-OK en gaat binnen 3 maanden na continuiteitsgherstel in regressie.

Macroscopie:
Welke afwijkingen?
Diffuse haemorrhagische kwetsbare mucosa met aften, oedeem en kleine intramucosale noduli (lymffollikels).

Microscopie:
Patroon ontsteking?
Grote variabiliteit in ontstekigsbeelden. Kan lijken op een CU, met ulcera en cryptdistorsie. Ook focale cryptitis met aften tpv lymffollikels en granulomen met reuscellen. Verder.lymfoïde hyperplasie, aggregaten van lymffollikels met kiemcentra en Peyerse plaques. De differentiële diagnostiek met CU en CvZ kan erg lastig zijn.

Pouchitis
Ontsteking in de ileo-anale pouchmucosa, gecombineerd met klinische verschijnselen en endoscopische afwijkingen.

Macroscopie:
Type afwijkingen?
Haemorrhagische kwetsbare granulaire mucosa, verlies van vaatpatroon, met aften en/of ulcera. Soms pseudomembranen. Soms fissuren of fistels wijzend op een ZvC localisatie.

Microscopie:
Patroon ontsteking?
Meestal de chronische vorm, te interpreteren als adaptatie aan verandderde faecale inhoud : mild gemengcellig infiltraat in de lamina propria, partiele vlokatrofie, Panethcel hyperplasie en colonmetaplasie, Bij de actieve vorm een dicht gemengdcellig ontstekingsinfiltraat in de lamina propria en neutrofielen met micro-abcesjes in het luminale epitheel. Kan gepaard gaan met ulcera of erosies, afvlakking van de villi of totale vlokatrofie.
Te onderscheiden van infectieuze oorzaken (bacteriele overgroei met meer diffuse actieve ontsteking in luminale epitheel) en locale circulatie-stoornissen / ischaemie door spanning op de ileoanale anastomose of de vaatsteel van de pouch: meer oedeem en bloedinkjes, verder als ischaemie elders in het maag-darmkanaal.
Belangrijk: localisatie M.crohn in de pouch: granulomen met reuscellen, aften, ulcera, discontinue ontsteking, fissuren, fistels. Revisie van de oorspronkelijke colectomie op ZvC kenmerken is dan essentieel geworden.

Back-wash ileitis
Milde actieve ontsteking in de laatste cm's van het terminale ileum. Oorspronkelijk werd deze ontsteking beschouwd als een gevolg van terugvloeien van colon-inhoud bij patiënten met

een pancolitis. Er zijn echter ook aanwijzingen dat dit een primair ontstekingsproces van het terminale ileum betreft bij patiënten met een CU.

Macroscopie:
Type afwijkingen?
Licht haemorrhagisch kwetsbaar slijmvlies in de laatste 1-2cm van het terminale ileum.

Microscopie:
Patroon ontsteking?
Milde toename van neutrofiele granulocyten in de lamina propria en/of in het luminale epitheel. Onderscheid met ZvC belangrijk: indien traject langer dan 3-5cm vanaf de klep, meer chronisch-actieve ontsteking, ook in de submucosa, gemengdcellig infiltraat, architectuur veranderingen, ulcera, granulomen, fissuren, transmurale lymfoïde aggregaten, maagmetaplasie.

Lymfocytaire gastritis / duodenitis
Gastroduodenoscopie met biopten kan leiden tot de diagnose ZvC, die met een coloscopie alleen zou zijn gemist. De slokdarm is van het gehele maag-darm kanaal het minst vaak betrokken bij een IBD. Een focaal actieve, niet Helicobacter geassocieerde, gastritis met name gelocaliseerd in de klierbuiscomponent en al of niet met granuloomvorming (2-10%) of afteuze laesies, worden frequenter gezien bij patiënten met ZvC, maar ook bij CU-patiënten. Een lymfocytaire duodenitis of gastritis (toename van intra-epitheliale T-lymfocyten zonder aanwijzingen voor coeliakie) wordt ook vaker aangetroffen en kan wijzen op een ZvCelders in het maag-darmkanaal.

Infectieuze colitis / ischaemische colitis / diffuse intravasale stolling / primaire scleroserende cholangitis / appendicitis / medicamenteuze colitis / diverticulitis / microscopische en lymfocytaire colitis / ZvC in de mondholte / anus

BIJLAGE 4. BESPREKINGEN AFZONDERLIJKE MEDICIJNEN BIJ IBD

Corticosteroïden

beclomethason (rectaal), betamethason (rectaal), budesonide (po), hydrocortison (iv), methylprednisolon (iv), prednisolon (po), prednison (po)

Werkingsmechanisme

niet precies bekend; remming ontstekingsreacties, oa door remming van de vorming ontstekingsmediatoren uit arachidonzuur en vermindering van de doorlaatbaarheid van capillairen, remming transcriptiefactoren (interleukinen), NFκB via IκB, stimulatie lymfocytenapoptose

Plaats in therapie

ZvC/CU, 1e lijn, inductie remissie

Bijwerkingen

botafbraak, diabetes, hypertensie, stemmingswisselingen, oedeem

Bijzonderheden

- steroïdafhankelijkheid (36%), steroïdresistent (20%), langdurige respons (44%)
- budesonide geeft minder systemische bijwerkingen door lage biologische beschikbaarheid en groot first-pass effect
- afbouwen gedurende 8-12 weken
- calcium, vitamine D en bisfosfonaat beschermen tegen botafbraak bij langdurige therapie
- start dosis 1 mg/kg iv (max 60 mg dosis eq prednisolon) of oraal 40 mg, tapering: eerste 2 week 10 mg per 2 week daarna, 10 mg/week; (vanaf 15 mg eventueel 2,5 mg / week)
- dosis-equivalenten:

Hydrocortison	4,00
Prednisolon	1,00
Prednison	1,00
Methylprednisolon	0,80
Dexamethason	0,15
Betamethason	0,12
Budesonide	0,25
Beclomethason	0,25

Aminosalicylaten

mesalazine (po/rectaal), olsalazine (po), sulfasalazine (po)

Werkingsmechanisme

niet precies bekend; remming ontstekingsreacties, oa door remming vorming vrije zuurstofradicalen of wegvangen daarvan, selectieve remming arachidonzuurmetabolisme, remming van NFκB, PPAR gamma ligand, inductie van apoptose, remming van synthese van immunoglobulines en plaatjes activerende factor (PAF), vermindering van leukocytentransfer naar ontstoken velden

Plaats in therapie

CU, 1e lijn, inductie remissie/onderhoudsbehandeling dubieus bij milde ZvC
Bijwerkingen • mesalazine (bij 10-15%): hoofdpijn, misselijkheid, huiduitslag • sulfasalazine (bij 10-45%): hoofdpijn, maagpijn, diarrhee (dosisafhankelijk), Stevens-Johnson syndroom, pancreatitis, agranulocytosis, alveolitis (idiosyncratisch); reversibele fertiliteitstoornissen kunnen bij mannen optreden, spontaan verbeterend na staken in 2 à 3 maanden tijds. • olsalazine (en theoretisch ook van andere 5-ASA preparaten met een azo-verbinding zoals sulfasalazine): inductie van secretoire diarree bekend (Kles 2005). zeldzaam:nierfunctieverlies ten gevolge van interstitiele nefritis
• Bijzonderheden • diverse preparaten met verschillende afgiftepatronen zijn niet zonder meer uitwisselbaar! • geen rol bij (matig) ernstige ZvC • nierfunctiecontrole bij risicopatiënten elke 3-6 maanden, anders 1 maal per 12 maanden • (de aanbevolen jaarlijkse controle van kreatinineconcentratie heeft niet aangetoond permanent nierfunctieverlies bij gecompromitteerde patiënten te voorkomen, alhoewel in vroeg stadium ontdekt nierfunctieverlies reversibel lijkt. Het frequenter controleren van de nierfunctie lijkt aangewezen bij preëxistente nierschade, nefrotoxische co-medicatie of anderszins vasculaire co-morbiditeit, met name bij ernstiger vormen van CU)

Thiopurines azathioprine (po/iv), 6-mercaptopurine (po)
Werkingsmechanisme immunosuppressie door inbouw van 6-thioguaninenucleotiden in leukocyt-DNA, remming *de novo* purine synthese, Rac-1 inactivatie
Plaats in therapie ZvC/CU, 2e lijn, inductie remissie/onderhoudsbehandeling
Bijwerkingen misselijkheid, diarree, myelotoxiciteit, infecties, hepatotoxiciteit, pancreatitis, gewrichtspijn, spierpijn, hoofdpijn
Bijzonderheden • regelmatige labcontroles van bloedbeeld en leverfunctie noodzakelijk; eerste weken frequent, daarna elke 6-12 weken • therapeutic drug monitoring (TDM)(6-TGN en 6-MMPR metabolietspiegels) en farmacogenetica (TPMT) kunnen nuttig zijn voor het individualiseren van farmacotherapie: - farmacogenetica: TPMT heterozygoot mutanten / intermediaire enzym activiteit: 50-75% van de standaarddosering; TPMT homozygoot mutanten / verwaarloosbare enzym activiteit: 5-10% van de standaarddosering - TDM: 6-TGN 250-500 picomol / 8x10E8 RBC bepaald volgens methode Lennard *et al.* (600-1250 volgens methode methode *Dervieux et al.*); 6-MMPR < 5700 picomol /

8x10E8 RBC:) • 6-thioguanine vooralsnog alleen in trialverband bij IBD vanwege potentiële hepatotoxiciteit

Methotrexaat methotrexaat (im/sc)
Werkingsmechanisme immunosuppressie door inhibitie dihydrofolaatreductase, waardoor remming DNA-synthese
Plaats in therapie ZvC, 2e lijn, inductie remissie/onderhoudsbehandeling
Bijwerkingen bloedingen, ulcera, stomatitis, braken, diarree, hepatotoxiciteit
Bijzonderheden • remissie bij 40% steroïdafhankelijken • regelmatige labcontroles van bloedbeeld en leverfunctie noodzakelijk; 4 weken na start, daarna elke maand • foliumzuur tegen MTX-toxiciteit (5 mg/week, 3 dagen na MTX) • rol farmacogenetica vooralsnog onduidelijk (DHFR, MTHFR, RFC) • orale therapie met doseringen >10 mg wordt niet aangeraden aangezien de farmacokinetiek te onvoorspelbaar wordt door absorptieproblematiek; dit geldt zeker voor patiënten met dunnedarm lokalisatie van de ZvC

Ciclosporine ciclosporine (po/iv)
Werkingsmechanisme immunosuppressief door remming van interleukine-2 afhankelijke proliferatie van T-helper en –killer cellen en stimulatie van productie van T-suppressor cellen
Plaats in therapie CU, 2e lijn, inductie remissie/onderhoudsbehandeling
Bijwerkingen paresthesieën, hypertensie, hypomagnesiëmie, nefrotoxiciteit, infectie, insulten, anafylaxie
Bijzonderheden • effectief bij 50-80% patiënten met ernstige CU • 2 mg/kg/dag lijkt even effectief als 4 mg/kg/dag • gecombineerd met AZA lange termijn remissie bij 78% t.o.v. 45% zonder AZA • TDM: dalspiegel 150-250 ng/ml • grotere kans op insulten bij hypercholesterolemie en hypomagnesiëmie

Anti-TNF infliximab (iv), adalimumab (sc), (certolizumab (sc))
Werkingsmechanisme neutralisatie TNFα, apoptose inductie TNFα positieve T cellen (infliximab en adalimumab)
Plaats in therapie

ZvC 3e lijn (infliximab, adalimumab), inductie remissie/onderhoudsbehandeling CU (infliximab), effectief, maar plaatsbepaling vooralsnog niet duidelijk
Bijwerkingen hoofdpijn, bovenste luchtweginfectie, misselijkheid, hoesten, buikpijn
Bijzonderheden • absolute contraïndicatie: tuberculose, sepsis; vooraf altijd eerst anamnese op TB(-contacten), Mantoux en X-thorax ter vermindering van kans op eventuele reactivatie van ziekte, ernstige decompensatio cordis (graad III-IV NY Heart Association) • cave Hepatitis B / C en HIV positiviteit • remissie bij 48% en 36 % na 4 weken voor resp infliximab en adalimumab, • infliximab is effectief bij 67% van patiënten met fistels op korte termijn, ongeveer 1/3 na 1 jaar • ATI-vorming (35-70%) geassocieerd met optreden van infuusreacties (17%) en verminderde respons. Antistofvorming bij adalimumab vooralsnog onbekend. • Bij voorkeur combineren met immunosuppressief medicament ivm antistof-vorming

BIJLAGE 5. BROCHURE VOOR PATIËNTEN MET IBD, GEBASEERD OP DE RICHTLIJN IBD BIJ VOLWASSENEN

Deze brochure is gebaseerd op de richtlijn IBD bij volwassenen. Een richtlijn is gemaakt voor zorgverleners. Hierin staat beschreven wat algemeen gezien de beste zorg is voor mensen met IBD. Er staan aanbevelingen en instructies in over hoe zorgverleners zouden moeten handelen. De richtlijn is geen wettelijk voorschrift. Zorg aan mensen met IBD blijft maatwerk. Een zorgverlener kan daarom (in overleg met of met medeweten van de patiënt) besluiten van de richtlijn af te wijken.
Deze brochure is geschreven door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO in samenwerking met de Nederlandse Genootschap voor Maag, Darm, Leverziekten en vele andere wetenschappelijke verenigingen. Daarnaast heeft Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland ook instemming verleend aan de richtlijn zodat de patiëntenvereniging ook de inhoud van de richtlijn onderschrijft en haar leden hierover kan informeren.

Inleiding
IBD (inflammatory bowel disease) is een verzamelnaam voor de chronische darmziektes colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn en, wanneer het onderscheid niet duidelijk te maken is, chronische colitis. Bij alle vormen is een deel van de darmen ontstoken. Colitis ulcerosa begint vaak in de endeldarm en zit de ontsteking alleen in de dikke darm. De ziekte van Crohn kan de ontsteking zich in het gehele spijsverteringskanaal manifesteren.
De oorzaak van IBD is multifactorieel: naast erfelijke vatbaarheid ontwikkelt het immuunsysteem van de darm een overdreven respons op (meestal niet pathogene) darmflora. Hiernaast spelen bekende (zoals roken, infecties) en onbekende omgevings-factoren een rol bij het ontstaan van deze ziektes.
Het verloop van de ziekte kent meestal fases van rust (remissie) afgewisseld met perioden waarin de ziekteactiviteit opvlamt (exacerbatie). Het kan dus variëren van mild tot zeer ernstig, er kunnen complicaties optreden met aandoeningen buiten het maagdarm gebied.
Chronisch wil zeggen dat de ziekte afwisselende periodes van toename en vermindering van ziekteverschijnselen kent, en kan daardoor ernstig ingrijpen op het leven van de patiënt.
Bij colitis ulcerosa begint de ziekte meestal met diarree en bloedverlies, soms zeer frequent (>10 keer per dag + 's nachts), slijm en pus in ontlasting. Andere klachten zijn: tenesmi (bij rectumaantasting), buikkramp voor en tijdens de ontlasting. Ook bij Crohn komt buikpijn en diarree voor, met daarnaast gevoel van ziek zijn en gewichtsverlies. Crohn begint vaak met diarree, soms met bloedverlies via de anus, afsluiting van de darm of klachten rondom de anus. Er kunnen met pus gevulde holten (abcessen) ontstaan en fistels met andere organen. Bij genezing ontstaat littekenweefsel met verklevingen, verdikkingen en vernauwingen; kan overal in de darm optreden, zelfs in mond, slokdarm of maag.
Niet alleen de maag-, darm-, leverarts, internist, chirurg spelen in de behandeling een belangrijke rol maar ook (in willekeurige volgorde) diëtiste, IBD-verpleegkundige (gespecialiseerde verpleegkundige op IBD), patiëntenverenigingen, apothekers, psychologen, en maatschappelijk werkers hebben een waardevolle inbreng. Daarnaast zijn er buiten het ziekenhuis medici direct of indirect betrokken bij de behandeling, denk aan huisarts en of bedrijfsarts.

Verwijzing
Bij duidelijke verdenking op een inflammatoire darmziekte is doorverwijzing aangewezen. Dit is bijvoorbeeld het geval bij langer dan twee weken bestaande diarree, in combinatie met algemene malaise of rectaal bloedverlies.

Diagnostiek
De symptomen bij eerste presentatie zijn vooral afhankelijk van de plaatst waar de ziekte zich openbaart en de ernst van de ziekte en niet zo zeer van de diagnose ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. Endoscopisch onderzoek met het nemen van weefselbiopten levert informatie op wat betreft type IBD, ernst en uitgebreidheid van de aandoening en in de opsporing van plekken die verdacht zijn voor kanker of die daarin kunnen ontaarden.
Bij patiënten met de ziekte van Crohn bij wie de diagnose met behulp van endoscopie is vastgesteld is aanvullend beeldvormend onderzoek van de dunne darm aangewezen om de mate van uitbreiding van de ziekte vast te stellen. Dit kan door middel van MRI, dunne darmenteroclyse, dubbelballon endoscopie of de zgn. Video Capsule Endoscpy (VCE). Bij een keuze hiertussen wordt rekening gehouden met de mate van ongerief voor de patiënt en de expertise van de onderzoeker.
MRI, CT-scan en echografie worden vooral verricht ter opsporing van fistels en abcessen.

Behandeling
De behandeling is afhankelijk van de uitgebreidheid en ernst van IBD. In de remissie-inductie fase is het doel van de behandeling de actieve ziekte tot rust te brengen; in de onderhoudsfase wordt getracht om opvlamming van ziekte te voorkomen. Voor de verschillende fasen zijn verschillende medicijnen effectief.

1. De remissie-inductie fase, waarin actieve ziekte in remissie wordt gebracht, bij voorkeur medicamenteus, eventueel chirurgisch. Doel van therapie is herstel van het normale ontlastingspatroon en verdwijnen van rectaal bloedverlies. De remissie-inductie fase duurt tot maximaal 8-12 weken na de start van de behandeling. Een aantal patiënten is ondanks in opzet adequate medicamenteuze therapie moeizaam in remissie te brengen, dat wil zeggen in de gestelde 8-12 weken. Zij vergen een aparte benadering.
2. De onderhoudsfase, waarin medicamenteus wordt getracht de remissie te behouden en hernieuwde opvlamming van ziekteactiviteit te voorkomen. Een ongecompliceerde proctitis behoeft meestal geen onderhoudstherapie, een meer uitgebreidere en ernstigere manifestatie wel. Uit de thans verrichte onderzoekingen is niet naar voren gekomen wat de gewenste duur van behandeling is. zowel met betrekking tot voorkomen van opvlammingen, als met het oog op chemopreventie (= behandeling die voorkomt dat in IBD-plekken kanker ontstaat.

De gebruikelijke therapeutische strategie behelst een zogeheten step-up benadering, waarbij de therapie wordt gestart met middelen die bij voorkeur lokaal op de darmen werken, en een mild bijwerkingenprofiel waarna bij falen hiervan een sterker werkend middel uit een volgende medicamenteuze groep wordt gekozen, veelal corticosteroïden respectievelijk immunosuppressiva en biologicals. Die werken ook op andere organen en hebben dan ook meer bijwerkingen. Deze therapeutische aanpak is nooit wetenschappelijk onderzocht en is dus louter gebaseerd op klinische ervaring en overlevering.

Een operatie kan noodzakelijk zijn als de medicamenteuze behandeling niet aanslaat, als er een vernauwing van de darm is ontstaan door littekenweefsel, of als er complicaties van de ontsteking zijn opgetreden zoals een abces, buikvliesontsteking of fistel.

Richtlijn

De gekozen behandeling en adviezen zijn altijd al gebaseerd op feiten en literatuur maar zijn nu gebundeld in een richtlijn. Een richtlijn is een document met aanbevelingen, adviezen en behandelinstructies ter ondersteuning voor de behandeling van patiënten met IBD, berustend op resultaten van wetenschappelijk onderzoek vertaalt naar de ervaringen van professionals uit de dagelijkse praktijk. Alle professionals die betrokken zijn bij de zorg rondom patiënten met IBD hebben meegewerkt aan het opstellen van de richtlijn.

Richtlijnen zijn een onmisbaar onderdeel geworden van het kwaliteitsbeleid in de geneeskunde. Ze informeren zorgverleners en patiënt, en bieden ook de gelegenheid verantwoording af te leggen aan derden. Een richtlijn beschrijft aan welke eisen goede zorgverlening moet voldoen waarbij de actuele stand van de wetenschap wordt samengevat.

Patiënten hebben recht op een professionele behandeling gebaseerd op feiten en ervaringen. Richtlijnen kunnen helpen om patiënten te motiveren hun behandeling aan te gaan en ze te overtuigen dat de behandeling die is gekozen, voor hen als individu de best mogelijke behandeling is voor dat moment.

BIJLAGE 6. VOORSTELLEN VOOR WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Inleiding

Het ontwikkelen van een richtlijn biedt door de systematische zoekacties inzicht in welke lacunes in kennis over het onderwerp er nog zijn. Dit biedt een goede gelegenheid om aan te geven voor welke deelonderwerpen nader wetenschappelijk onderzoek zou moeten plaatsvinden. Dit vormt één van de ingrediënten voor het bepalen van een onderzoeks-agenda voor de komende jaren met betrekking tot IBD. In dit hoofdstuk worden vanuit verschillende invalshoeken suggesties voor deze onderzoeksagenda gedaan.

In deze richtlijn worden antwoorden gegeven op vragen betreffende de diagnostiek en behandeling van IBD bij volwassenen. Deze zijn door de gezamenlijke behandelaars aangedragen. Het focus van deze vragen ligt daarbij op de onderwerpen waarover discussie mogelijk is of waarop een grote diversiteit in aanpak tussen behandelaars lijkt te bestaan. De vragen die niet gesteld zijn betreffen dus onderwerpen die voor de behandelaars duidelijk en eenduidig zijn. Het ligt dan ook niet voor de hand om op korte termijn klinisch wetenschappelijk onderzoek op te zetten naar onderwerpen die niet in deze richtlijn worden besproken. Dit neemt niet weg dat er op langere termijn nieuwe vragen naar voren zullen komen die tot nieuw onderzoek zullen leiden.

De meeste vragen in deze richtlijn bleken met bestaande literatuur redelijk tot goed te beantwoorden te zijn, resulterend in conclusies op niveau 1 of niveau 2. De vragen waar slechts antwoorden op niveau 3 of niveau 4 mogelijk bleken te zijn hebben het meest behoefte aan verdere onderbouwing en zijn dus potentiële onderwerpen voor de onderzoeksagenda voor de komende jaren. De belangrijkste (klinische) vragen zijn:

1. De kans op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder aan IBD lijdt lijkt niet verhoogd. Uit één populatiestudie kwam een verhoogde incidentie van congenitale afwijkingen bij kinderen van moeders met CU naar voren. Resultaten van andere onderzoeken stemmen hier niet mee overeen. Verder onderzoek is noodzakelijk om uit te maken of de waargenomen associatie causaal was of veroorzaakt door bias.
2. De uitgangsstrategie bij de onderhoudsbehandeling van CU behelst een combinatie van klachtenreductie en voorkomen van langetermijnsrisico's, met name carcinogenesis. Met betrekking tot het laatste wordt chronisch actieve pancolitis een belangrijke risicofactor geacht. De ideale duur van onderhoudsbehandeling is onvoldoende onderzocht bij de potentieel geschikte actieve medicamenten. Er zijn wel aanwijzingen dat, zeker bij linkszijdige of pancolitis, jarenlange behandeling zinvol is. Onderzoek hiernaar wordt door de werkgroep aanbevolen.
3. Net zoals de probiotica cocktail VSL#3 effectief is bij het voorkomen van pouchitis op korte termijn, kan in potentie ook van andere produkten die op intelligente manier de bacteriële flora beïnvloeden worden verwacht IBD te beïnvloeden: onderzoek hierna wordt aanbevolen.
4. Onderzoek naar de beste strategie om te stoppen met roken bij IBD-patiënten is gewenst. Tevens is aan te raden meer onderzoek te verrichten naar zowel de gunstige als ongunstige effecten van roken en het stoppen met roken op IBD.

5. IBD heeft een grote invloed op de kwaliteit van leven. De kwaliteit van leven staat in verband met de kennis die de patiënt heeft over het ziektebeeld en de sociale ondersteuning die de patiënt krijgt. Een voorlichtingsprogramma blijkt de kennis van patiënten over het verloop van de ziekte significant te verbeteren. Er is meer onderzoek nodig om de lange termijn effecten van voorlichtingsprogramma's te kunnen vaststellen.
6. Er bestaat een duidelijk verschil in aanpak van de behandeling van opvlammingen van de ZvC bij kinderen en volwassenen. Waar bij de jonge mens (enterale) voeding zeer belangrijk is, kan dit niet op gelijke wijze worden vastgesteld bij volwassenen. Deels ligt onvoldoende studie naar enterale voeding bij volwassenen hier aan ten grondslag. Onderzoek naar de rol van voeding bij volwassenen met IBD wordt aanbevolen; is er een rol bij behandeling van opvlammingen van respectievelijk CU of ZvC, is er een rol als ondersteunende therapie en heeft voeding een rol als immunomodulator bij IBD zijn belangwekkende vragen. Daarnaast is onduidelijk op vanaf welke leeftijd de enterale voeding geen invloed op de ZvC (meer) lijkt te hebben.
7. Met de komst van de biologicals acht de werkgroep nader onderzoek naar de behandelingsstrategie (step up / top down) en voorspellers van respons (klinische parameters, biomarkers, (farmaco) genetica) en risicoanalyse tav veiligheid (o.a.maligniteit) noodzakelijk.
8. Onderzoek naar immunogeniciteit en bijwerkingen op langere termijn van biologicals (grote eiwitten) is een belangrijke vraag voor de klinische praktijk

BIJLAGE 7 OVERZICHT ACTIVITEITEN WERKGROEPLEDEN

Activiteiten die de leden van de werkgroep 'IBD Volwassenen' in de afgelopen drie jaar hebben ontplooid op uitnodiging of met subsidie van de farmaceutische industrie.

Werkgroeplid	***Firma***	***Activiteit***	***Anders***
Oldenburg, B.	Abbot	Consultatie/advisering	
		Congres/andere reis	
	Schering Plough	Consultatie/advisering	
		Wetenschappelijk onderzoek	
		Congres/andere reis	
	Tramedico	Consultatie/advisering	
		Wetenschappelijk onderzoek	
		Congres/andere reis	
	Shire	Consultatie/advisering	
Jong, D.J. de	Synthon	Consultatie/advisering	
	UCB	Consultatie/advisering	
	Schering Plough	Congres/andere reis	
	Ferring		spreker
	Tramedico		spreker
	Abbott		spreker
	Shire	Consultatie/advisering	
Dijkstra, G.	Abbot	Congres/andere reis	
	Shering-Plough		unresticted grant
	Ferrig	Cursus	
Bodegraven, A.A. van	Abbot, Hoofddorp	Consultatie/advisering	
		Congres/andere reis	
			lezingen en onderwijs
	Centocor		lezingen.

	Ferring, Hoofddorp	Wetenschappelijk onderzoek	
	Nycomed, Hoofddorp	Consultatie/advisering	
	Pfizer		voorstellen klinisch onderzoek
	Sanofi-Aventis, Gouda	Wetenschappelijk onderzoek	
	Schering-Plough, Utrecht	Consultatie/advisering	
		Congres/andere reis	
	Tramedico	Wetenschappelijk onderzoek	
		Congres/andere reis	
	UCB, Breda en brussel	Consultatie/advisering	
			lezingen en onderwijs
	Wyeth, Hoofddorp		voorstel tot wetenschappelijk onderzoek
	Astra Zeneca	Cursus	
			advisering als lid Stichting Amsterdam Gut Club
	Disphar	Consultatie/advisering	
			voorzitter Data Assessment Committee Interimanalyse Studie en advisering via Stichting ICC
	Shire, Brussel		advisering via ICC
Hommes, D.W.	Schering Plough	Consultatie/advisering	
		Wetenschappelijk onderzoek	
	Abbot	Consultatie/advisering	
		Wetenschappelijk onderzoek	
	Centocor	Consultatie/advisering	
		Wetenschappelijk onderzoek	
	Ferring	Consultatie/advisering	
		Wetenschappelijk onderzoek	

Geen van de werkgroepleden was in dienst van de firma's

Geen activiteiten

Markus, T.
Willemsen, W.N.P.
Wierdsma, N.
Derijks, LJJ
Kappe, I.
Albersnagel, F.
Houwert, G.J.
Muris, J.W.M.
Bemelman,
Wolf, H.