

Richtlijn

Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij kinderen

Colofon

Richtlijn Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij kinderen

ISBN 978-90-8523-179-0.

© 2008, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde



Postbus 20059, 3502 LB Utrecht
Tel.: (030) 282 33 06
Fax: (030) 282 33 01
E-mailadres: nvk@medweb.nl
www.nvk.pedianet.nl

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn

Tel.: (0172) 47 61 91

E-mailadres: zuiden@zuidencom.nl

www.vanzuidencommunications.nl



Evidence Based RichtlijnOntwikkeling

De richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij kinderen' 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 uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: www.richtlijnonline.nl.

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), opgericht in 1892, is een vereniging van kinderartsen, artsen in opleiding tot kinderarts en andere professionals werkzaam op het gebied van gezondheidszorg voor kinderen. De NVK heeft ongeveer 2000 leden. Vrijwel alle Nederlandse kinderartsen zijn lid.

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.

De druk van deze richtlijn werd mogelijk gemaakt door het ICC (Initiative on Crohn and Colitis). Dit is een samenwerkingsverband van academisch werkzame IBD-specialisten dat zich ten doel heeft gesteld om de zorg rond IBD te optimaliseren. Hiertoe worden wetenschappelijke initiatieven genomen, richtlijnen ontwikkeld en nascholing en patiëntenvoorlichting verzorgd. Meer informatie kan worden gevonden op de website: www.initiativeoncrohncolitis.nl.

Richtlijn

Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij kinderen

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Organisatie

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Autorisatie

Bij de volgende verenigingen is autorisatie aangevraagd:

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlands Instituut van Psychologen

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging van Diëtisten

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Kinderchirurgie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging van Kinderverpleegkundigen

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

Financiering

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling' (EBRO).

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	9
1. Inleiding	II
2. Samenvatting	19
3. Diagnostiek	47
Uitgangsvraag 1 Symptomen	47
Uitgangsvraag 2 Groeivertraging, puberteitsvertraging en ondervoeding	54
Uitgangsvraag 3 Serologische diagnostiek	58
Uitgangsvraag 4 NOD2/CARD15-genmutaties	60
Uitgangsvraag 5 Aanvullend laboratoriumonderzoek naar deficiënties	61
Uitgangsvraag 6 Tuberculose (TBC)	64
Uitgangsvraag 7 Vaccinatiestatus en doorgemaakte kinderziekten	66
Uitgangsvraag 8 Competenties endoscopie	68
Uitgangsvraag 9 Coloscopie, ileoscopie, gastroscopie	70
Uitgangsvraag 10 Histologisch onderzoek	74
Uitgangsvraag 11 Histologische criteria	78
Uitgangsvraag 12 Radiologische onderzoeken	83
Uitgangsvraag 13 Aanvullende radiologische onderzoeken	89
Uitgangsvraag 14 Diagnostisch onderzoek tijdens het beloop van de ziekte	92
4. Extra-intestinale manifestaties bij IBD	95
5. Medicamenteuze therapie bij de ziekte van Crohn	97
Uitgangsvraag 15 Medicamenteuze behandeling bij actieve ziekte van Crohn	97
Uitgangsvraag 16 Mesalazine en sulfasalazine bij actieve ziekte van Crohn	98
Uitgangsvraag 17 Prednison	102
Uitgangsvraag 18 Steroidsparend middel: azathioprine	106
Uitgangsvraag 19 Stoppen met azathioprine	109
Uitgangsvraag 20 Infliximab	111
6. Onderhoudsbehandeling bij de ziekte van Crohn	117
Uitgangsvraag 21 Onderhoudsbehandeling	117
7. Medicamenteuze therapie voor colitis ulcerosa	123
Uitgangsvraag 22 Medicamenteuze therapie als remissie-inductie bij colitis ulcerosa	123
Uitgangsvraag 23 Mesalazine en sulfasalazine bij acute colitis ulcerosa	126
Uitgangsvraag 24 Prednison	129

Uitgangsvraag 25 Ciclosporine	131	16. Lacunes in kennis	227
Uitgangsvraag 26 Anti-TNF (infliximab)	134		
8. Onderhoudstherapie bij colitis ulcerosa	137	Bijlage 1 Bijwerkingen, werkingsmechanisme en controlepersonen	229
Uitgangsvraag 27 Onderhoudstherapie	137	Bijlage 2 Beschikbare informatie voor kinderen en volwassenen met IBD	234
Uitgangsvraag 28 Stoppen met azathioprine	143	Bijlage 3 Ziekteactiviteitschalen bij inflammatoire darmziekten	236
		Bijlage 4 Gehanteerde afkortingen	239
9. Voeding en inflammatoire darmziekten	145		
Uitgangsvraag 29 Voedingstherapie als inductietherapie	145		
Uitgangsvraag 30 Onderhoudsbehandeling op het gebied van voedingstherapie	149		
Uitgangsvraag 31 Specifieke eisen aan de voeding	151		
Uitgangsvraag 32 Aanvullend dieetbeleid of voedingstherapie	152		
Uitgangsvraag 33 Begeleiding van een diëtist	155		
10. Chirurgie bij inflammatoire darmziekten	157		
Uitgangsvraag 34 Chirurgie bij de ziekte van Crohn	157		
Uitgangsvraag 35 Chirurgische interventie bij de ziekte van Crohn	159		
Uitgangsvraag 36 Behandeling van fistels bij de ziekte van Crohn	163		
Uitgangsvraag 37 Postoperatief medicamenteus beleid na resecties	166		
Uitgangsvraag 38 Chirurgie bij colitis ulcerosa	167		
Uitgangsvraag 39 Chirurgische interventie bij colitis ulcerosa	171		
11. Risico op kanker bij inflammatoire darmziekten	175		
Uitgangsvraag 40a Risico colonmaligniteit bij ziekte van Crohn	175		
Uitgangsvraag 40b Risico colonmaligniteit bij colitis ulcerosa	177		
Uitgangsvraag 41 Chemopreventie	180		
12. Psychosociale begeleiding bij inflammatoire darmziekten	185		
Uitgangsvraag 42 Psychosociale zorg/begeleiding	185		
Uitgangsvraag 43 Patiëntenvoorlichting	189		
Uitgangsvraag 44 Patiëntenvereniging CCUVN	193		
13. Zorgorganisaties bij inflammatoire darmziekten	195		
Uitgangsvraag 45 Multidisciplinaire samenwerking en coördinatie	195		
Uitgangsvraag 46 Academie versus periferie	198		
Uitgangsvraag 47 Registratie	199		
14. Transitie kinderen naar volwassenen	201		
Uitgangsvraag 48 Transitie	201		
15. Implementatie en indicatoren	205		
Uitgangsvraag 49 Implementatie	205		
Uitgangsvraag 50 Indicatoren	208		

Samenstelling van de werkgroep

- Mw. dr. J.C. Escher, kinderarts-gastro-enteroloog, Erasmus Medisch Centrum, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam, voorzitter
- Mw. drs. J.W. Hagemeyer, adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, Utrecht
- Mw. dr. M.Y. Berger, huisarts, Erasmus Medisch Centrum, afdeling Huisartsgeneeskunde, Rotterdam
- Drs. G.M. Damen, kinderarts-gastro-enteroloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, afdeling Kindergeneeskunde, Nijmegen
- Dr. H.H.F. Derkx, kinderarts-gastro-enteroloog, Academisch Medisch Centrum, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam
- Drs. J.L.J. Deterd Oude Weme, klinisch psycholoog en kinder- en jeugdpsycholoog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Mw. dr. A.L.C. Driessen, patholoog, Academisch Ziekenhuis, Maastricht
- Dr. W.G. van Gemert, kinderchirurg, Academisch Ziekenhuis, Maastricht
- Dr. R.A. van Hogezaand, maag-darm-leverarts, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Drs. F.T.M. Kokke, kinderarts-gastro-enteroloog, Utrecht Medisch Centrum, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
- Mw. M.L. Markus-de Kwaadsteniet, directeur, Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland, Breukelen
- Mw. drs. G.A. Noorda, verpleegkundig onderzoeker, Universitair Medisch Centrum St Radboud, afdeling Kindergeneeskunde, Nijmegen
- Mw. dr. L. de Ridder, kinderarts-gastro-enteroloog, Erasmus Medisch Centrum, locatie Sophia, Rotterdam
- Dr. E.H.H.M. Rings, kinderarts-gastro-enteroloog, Universitair Medisch Centrum, Beatrix Kinderkliniek, afdeling Kindergeneeskunde, Groningen
- Dr. S.G.F. Robben, radioloog, Academisch Ziekenhuis, Maastricht
- Dr. J.A.J.M. Taminiau, kinderarts-gastro-enteroloog, Academisch Medisch Centrum, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam
- Mw. G. Venema-Liefaard, diëtist, Universitair Medisch Centrum, Beatrix Kinderkliniek, afdeling Diëtetiek, Groningen
- Mw. dr. C.J. van der Woude, maag-darm-leverarts, Erasmus Medisch Centrum, afdeling Maag-, darm- en leverziekten, Rotterdam

Redactiecommissie

- Mw. dr. J.C. Escher
- Mw. drs. J.W. Hagemeyer
- Mw. dr. L. de Ridder
- Dr. E.H.H.M. Rings

Hoofdstuk 1

Inleiding

Aanleiding

De ziekte van Crohn (= ZvC), colitis ulcerosa (= CU) en indeterminate colitis zijn chronische inflammatoire darmziekten (IBD, *inflammatory bowel diseases*). De incidentie van IBD is de afgelopen 15 jaar duidelijk gestegen (Armitage 2001, Urne 2002, Hildebrand 2003, Phavichitr 2003, Kolek 2004). Sinds de consensusrichtlijn 'IBD bij kinderen' van 1994 is er een explosie geweest van onderzoeksresultaten op het gebied van diagnostiek en behandeling, zowel voor kinderen als volwassen IBD-patiënten. Deze resultaten hebben directe consequenties voor het beleid van deze patiëntengroepen. Dit schept automatisch de noodzaak voor het frequent herzien van protocollen.

In Nederland bestaan momenteel geen IBD-richtlijnen waarin de meest recente literatuur is verwerkt. Er zijn tal van regionale en lokale protocollen in omloop die vaak sterk van elkaar verschillen. Ook lopen de diagnostische en therapeutische procedures, die worden gehanteerd bij kinderen en volwassen IBD-patiënten, onnodig uit elkaar. Dit heeft ertoe geleid dat de doelmatigheid voor een groot deel verloren is gegaan en een significante interdoktervariatie is ontstaan bij IBD-diagnostiek en -behandeling. Vanwege de complexe aard van deze chronische aandoeningen en de lage incidentie bij kinderen in Nederland (geschat 250 nieuwe patiënten jonger dan 18 jaar per jaar) worden deze patiënten bij voorkeur in een centrum met de benodigde expertise behandeld, nadat aldaar de endoscopische diagnostiek is verricht.

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, MDL-artsen en kinderartsen op de hoogte zijn van de vernieuwde inzichten.

Derhalve hebben de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen het initiatief genomen een multidisciplinaire, *evidence-based* richtlijn te ontwikkelen over de diagnostiek en behandeling van IBD bij kinderen en volwassenen. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO verleende hierbij methodologische expertise en logistieke steun.

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.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek en behandeling van IBD bij kinderen. De richtlijn schenkt aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van de zorg, waar onder meer aandacht is besteed aan de transitie van kind- naar volwassenenzorg. 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.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor leden van de medische beroepsgroep, zoals kinderartsen, kindergastro-entorologen, huisartsen, kinderchirurgen, internisten, radiologen en pathologen. Daarnaast is de richtlijn bedoeld voor diëtisten, kinderverpleegkundigen en psychologen. Voor maag-, darm- en leverartsen is het van belang dat zij kennisnemen van deze nieuwe inzichten, teneinde continuïteit in de zorg te bieden aan deze patiënten wanneer zij de leeftijd van 18 jaar bereiken. Daarnaast kunnen patiënten en zorgverzekeraars kennisnemen van de richtlijn.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. Deze staan genoemd aan het begin van ieder hoofdstuk. De richtlijn beoogt dus niet volledig te zijn.

Conceptverheldering

De ZvC, CU en indeterminate colitis zijn chronische inflammatoire darmziekten (IBD). Bij 25% tot 30% van de patiënten presenteert de ziekte zich al op kinderleeftijd of in adolescentie, voor het 18^e levensjaar. Het beloop van beide ziekten wordt gekenmerkt door fases van rust (remissie) afgewisseld met perioden waarin de ziekteactiviteit opvlamt (exacerbatie). De oorzaak van IBD is multifactorieel: naast erfelijke vatbaarheid (*susceptibility*) ontwikkelt het immuunsysteem van de darm een overdreven respons op (meestal niet-pathogene) darmflora. Hiernaast spelen bekende (zoals roken, infecties) en onbekende omgevingsfactoren een rol bij het ontstaan van deze ziekten.

De ZvC kan zich overal in de tractus digestivus manifesteren, van mond tot anus. De favoriete plek van de ZvC (vroegere benaming ileitis terminalis) is het terminale ileum, dat bij ongeveer 75% van de kinderen of adolescenten is aangedaan (Sawczenko 2003, Griffiths 2004). Als tevens colitis bestaat, kunnen de klachten (bloederige diarree, buikpijn) moeilijk worden onderscheiden van CU. Het rectum is vaak onaangedaan. Perianale afwijkingen daarentegen, zoals fistels, fissuren, *skintags* of abces, kunnen bestaan en de ernst van de ziekte bepalen. In de dunne darm kan littekenvorming optreden met als gevolg vernauwing (stenose of strictuur).

Bij volwassen patiënten werd het ziektebeloop aanvankelijk ingedeeld als inflammatoir, fibrostenotisch of fistelend (Gasche 2000), en tegenwoordig op leeftijd, lokalisatie en

ernst (volgens de Montreal-classificatie, Silverberg 2005). Het is momenteel onbekend of een dergelijke classificatie bij kinderen met de ZvC eveneens zinvol is.

CU is gelokaliseerd in de dikke darm (colon), met soms in ernstige gevallen enige ontsteking in het terminale ileum: *backwash* ileitis. Fistels komen niet voor en stenosering komt vrijwel niet voor bij CU. Bij kinderen bestaat in de meeste gevallen (70%) pancolitis, met continue ontsteking die vanaf de anus reikt tot minstens het colon transversum (Sawczenko 2003). Bij een minderheid van de kinderen is er een linkszijdige colitis (uitbreiding van distaal tot en met het sigmoïd of colon descendens) of proctitis (alleen in rectum).

Hoewel de endoscopie en histologie uitgebreid worden besproken in *hoofdstuk 3* over diagnostiek 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 afwijkingen zijn grillige of lineaire ulcera en *cobblestones*. Bij CU bestaat echter een continu, meer oppervlakkig ontstekingsbeeld dat zich uitbreidt vanaf de anus naar proximaal en meestal abrupt eindigt (als er geen sprake is van pancolitis).

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 pathognomonisch voor de ZvC, maar worden lang niet bij alle patiënten met de deze ziekte gevonden. Bij kinderen worden mogelijk vaker (bij 28% van de patiënten) granulomen aangetroffen in de mucosabiopten dan bij volwassenen (Abdullah 2002). Er bestaat bij de ZvC een transmurale ontsteking, die echter door de oppervlakkigheid van de biopten niet kan worden vastgesteld.

Bij CU ziet men continuïteit van ontsteking in biopten waarbij het rectum vaak het ernstigst is aangedaan.

Bij 10 tot 20% van de patiënten met een ontsteking in het colon (colitis) kan er op grond van endoscopie of histologie geen onderscheid worden gemaakt tussen de ZvC of CU. Deze patiënten worden geclassificeerd als 'niet te classificeren' (IBD-*unclassified*). Wanneer ook na darmresectie geen classificerende diagnose kan worden gesteld, spreekt men van indeterminate colitis. In de jaren die volgen, wordt bij het merendeel van deze patiënten door middel van herhaald endoscopisch onderzoek alsnog vastgesteld of sprake is van de ZvC of CU.

Definities over inductietherapie en onderhoudstherapie staan beschreven bij gedeelten over therapie.

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van kinderarts-gastro-enterologen, maag-darm-leverartsen, huisartsen, kinderchirurgen, internisten, radiologen, pathologen, diëtisten, kinderverpleegkundigen en psychologen. De patiëntenvereniging Crohn en Colitis

Ulcerosa Vereniging Nederland heeft geparticipeerd in de werkgroep. Daarnaast zijn focusgroepbijeenkomsten georganiseerd waarin patiënten met IBD en hun ouders/verzorgers 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, alsmede met een spreiding al dan niet in academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep werkte gedurende twee jaar (15 vergaderingen) aan een conceptrichtlijn-tekst. In de voorbereidingsfase werd een knelpuntenanalyse uitgevoerd. Aan kinderarts-gastro-enterologen en maag-darm-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 knelpuntenanalyse betrokken om vanuit het patiëntenperspectief 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 diagnostiek, therapie, psychosociale zorg en organisatie en proces van de zorg. 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 werden besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in december 2006 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 en PsychInfo. De geraadpleegde periode beslaat voor de meeste hoofdstukken de afgelopen 15 jaar; in sommige gevallen werd verder in de tijd teruggegaan.

De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: a) overwegend Engelstalige, Duitstalige of Nederlandstalige publicaties, b) gepubliceerd als *full paper* en c) studietype.

Met behulp van PICO (= *Patient - Intervention - Control - Outcome*)-systematiek is de zoekactie opgebouwd. Dit houdt in dat voor elke uitgangsvraag een zoekvraag is geformuleerd, waarbij

zo veel mogelijk deze structuur is gehanteerd. De zoekvragen hebben de P als gemeenschappelijk onderdeel, de overige onderdelen van de PICO-systematiek 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
7	8733	explode 'child'/all subheadings
8	17092	child??? or childhood or infant* or pediatr* or paediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or girl? or kid? schoolage* or juvenil*

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 vermeld 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 ten minste 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 onderzoeken) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische onderzoeken 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 deskundig 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 analyse 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 Eén systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
- 2 ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
- 3 Eén onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C;
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

De beschrijving en beoordeling van de verschillende 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.

Bij gebrek aan bewijs bij kinderen met IBD is bewijs gezocht dat voor handen was bij volwassenen met IBD om op zodanige wijze tot wetenschappelijke onderbouwing te komen.

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’. 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 beleidsmogelijkheden. 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 zo veel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn wordt verspreid naar 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 breedgedragen 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 van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan. Daarnaast kan op ziekenhuisniveau de richtlijn worden vertaald naar een behandelprotocol waarin rekening wordt gehouden met de lokale situatie en hetgeen in de richtlijn is beschreven wordt verwoord.

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.

De *Richtlijn IBD bij kinderen* zal jaarlijks worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door een in 2007 samen te stellen multidisciplinaire commissie. 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* goed zijn gedaan en bekend zijn, is afgesproken één keer per jaar de *searches* te updaten om nieuwe ontwikkelingen te volgen. Bij essentiële ontwikkelingen kan worden besloten om de gehele richtlijn-werkgroep bij elkaar te roepen en tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. Uiterlijk in 2010 zullen

de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde en het Nederlands Genootschap voor Maag-Darm-Leverartsen, na raadpleging 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 geven een herzienings-traject te starten.

Literatuur

- Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, et al. The role of esophagogastro-duodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(5):636-40.
- Armitage E, Drummond HE, Wilson DC, Ghosh S. Increasing incidence of both juvenile-onset Crohn's disease and ulcerative colitis in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1439-47.
- Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, 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(1):8-15.
- Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(3):509-23.
- Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekblom A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. *Gut* 2003;52:1432-4.
- Kolek A, Janout V, Tichy M, Grepl M. The incidence of inflammatory bowel disease is increasing among children 15 years old and younger in the Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:362-3.
- Phavichitr N, Cameron DJ, Catto-Smith AG. Increasing incidence of Crohn's disease in Victorian children. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:329-32.
- Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88(11):995-1000.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. 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* 2005;19 Suppl A:5-36.
- Urne FU, Paerregaard A. Chronic inflammatory bowel disease in children. An epidemiological study from eastern Denmark 1998-2000. *Ugeskr Laeger* 2002;164:5810-4.

Hoofdstuk 2

Samenvatting

Uitgangsvraag 1

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

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

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

Als de huisarts of kinderarts aan IBD denkt bij een kind met buikpijn, diarree en/of rectaal bloedverlies, verdient het aanbeveling aanvullend laboratoriumonderzoek naar Hb, CRP, BSE en trombocytenaantallen te doen.

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

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

Uitgangsvraag 2

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

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

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

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

Uitgangsvraag 3

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

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

Uitgangsvraag 4

Is bepaling van NOD2/CARD15-genmutaties geïndiceerd bij de diagnosestelling IBD?

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

Uitgangsvraag 5

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

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

De werkgroep adviseert na de diagnosestelling IBD voldoende calciuminname en vitamine-D-inname te garanderen. De geadviseerde hoeveelheid vitamine-D (400 IU/dag) en calciumsuppletie is afhankelijk van de leeftijd, namelijk:

1 - 5 jaar	800 mg/dag
6-10 jaar	1200 mg/dag
11-24 jaar	1500 mg/dag

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

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

Uitgangsvraag 6

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

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

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

Uitgangsvraag 7

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

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

Het vaccinatieschema voor patiënten met IBD dient gelijk te zijn aan dat voor mensen zonder IBD, waarbij het verstandig lijkt toediening van levendverzwakte vaccins aan immuungecompromitteerde patiënten te vermijden.

Uitgangsvraag 8

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

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

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

Uitgangsvraag 9

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

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

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

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

Uitgangsvraag 10

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

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

- het nemen van meerdere bipten (ten minste twee) van de diverse segmenten van het colon (coecum, colon ascendens, colon transversum, colon descendens sigmoïd en rectum), alsmede het ileum;
- het nemen van bipten vóórdat therapie wordt gestart;
- het uitvoeren van een gastroduodenoscopie met nemen van bipten;
- het niet alleen nemen van bipten van de aangetaste mucosa, maar ook van de endoscopisch normale mucosa;
- het bewaren van de bipten in verschillende goed gelabelde recipiënten, overeenkomend met verschillende lokalisaties;
- correcte klinische informatie met specificatie of de bipten tijdens therapie zijn genomen.

Uitgangsvraag 11

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

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

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

Uitgangsvraag 12

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

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

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

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

Uitgangsvraag 13

Welke aanvullende radiologische onderzoeken zijn bij kinderen noodzakelijk na het stellen van de diagnose IBD?

DEXA (vroeg detectie van osteoporose) is een methode die kan worden gebruikt ter bepaling van de botdensiteit bij kinderen met IBD. Het verrichten van een DEXA-scan van de lumbale wervelkolom en *total body* wordt aanbevolen wanneer de diagnose IBD wordt gesteld.

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

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

Uitgangsvraag 14

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

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

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

Het is vereist het effect en de bijwerkingen van de ingestelde therapie te vervolgen. Voor het effect van de therapie zijn de volgende indices bruikbaar en gevalideerd bij kinderen: de PCDAI voor de ZvC en de PUCAI voor CU. Voor de PCDAI zijn de volgende laboratoriumbepalingen nodig: hematocriet, BSE en albumine.

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

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

Het is vereist antropometrische gegevens, waaronder in ieder geval lengte en gewicht, afgezet tegen de *target height*, tijdens ieder klinisch en/of poliklinisch bezoek te registreren.

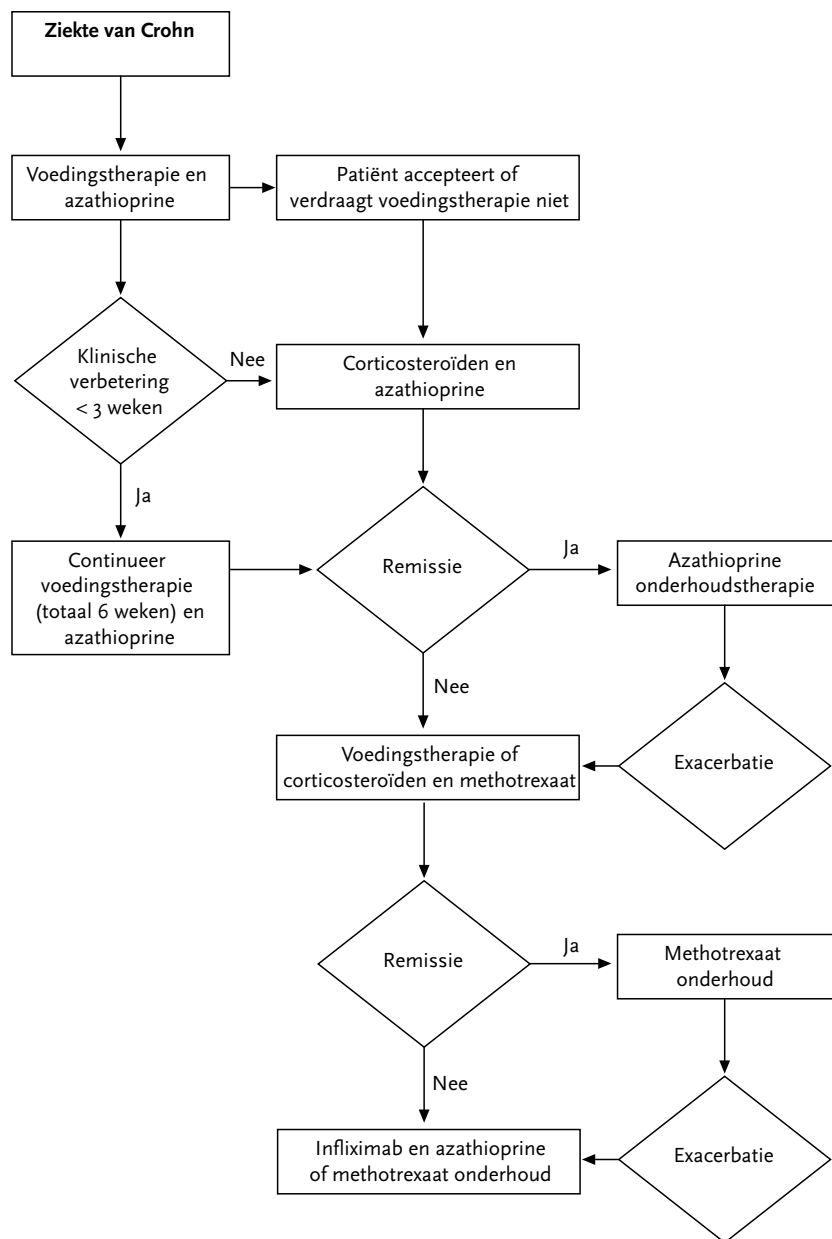
Als een exacerbatie van ziekteactiviteit wordt vermoed, waarbij het therapeutisch beleid moet worden bijgesteld of worden geïntensiveerd, is het zinvol om aanvullend laboratoriumonderzoek, beeldvorming en/of endoscopie te verrichten.

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

Uitgangsvraag 15

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

Stroomschema voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij kinderen



Uitgangsvraag 16

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

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

Als sprake is van een milde colitis met gewrichtsklachten, dan heeft sulfasalazine de voorkeur. Dosisadvies is 100 mg/kg/dag voor sulfasalazine (maximum 6 gram per dag).

Uitgangsvraag 17

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

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

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

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

Bij milde ziekte van ileoocaale ZvC heeft - *indien voedingstherapie onvoldoende effectief is gebleken* - behandeling met budesonide *ileal release* de voorkeur boven prednison. De dosering van budesonide is 1 dd 9 mg gedurende 6-8 weken, bij remissie als volgt afbouwen: 1 dd 6 mg gedurende twee weken, 1 dd 3 mg gedurende twee weken, daarna stop.

Steroïdafhankelijkheid kan worden voorkomen en cumulatief gebruik van steroïden worden verminderd door de vroege introductie van immuunmodulatoren (azathioprine of 6-MP) (zie *uitgangsvragen 18 en 21*).

Uitgangsvraag 18

Op welk moment dient bij kinderen met de ziekte van Crohn te worden gestart met een steroïdsparend middel zoals azathioprine? (zie ook *uitgangsvraag 21*, onderhoudsbehandeling bij ziekte van Crohn).

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

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

Uitgangsvraag 19

Hoe lang dienen kinderen met de ziekte van Crohn te worden behandeld met azathioprine om veilig te kunnen stoppen?

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

Uitgangsvraag 20

Wanneer dient infliximab bij kinderen met de ziekte van Crohn te worden overwogen om remissie te bewerkstelligen? Hoe effectief is infliximab? Hoe dien je infliximab veilig toe? Welke bijwerkingen en complicaties zijn te verwachten?

De werkgroep is van mening dat behandeling met infliximab is geïndiceerd bij kinderen met actieve ZvC, als niet of onvoldoende effect wordt bereikt met voedingstherapie of prednison in combinatie met azathioprine of methotrexaat. Het doseringsschema is 5 mg/kg per infusie in week 0, 2 en 6.

Na remissie-inductie hebben vrijwel alle patiënten herhaalde infliximabinfusies à 8 weken nodig om blijvend in steroïdvrije remissie te blijven (zie ook *uitgangsvraag 21*).

Voorwaarden voor het starten van infliximabtherapie is het uitsluiten van infecties (door middel van kweken, serologie, X-thorax, mantouxtest) (zie *uitgangsvraag 6*).

Over de combinatiebehandeling met immunomodulerende therapie (azathioprine/ 6 MP of methotrexaat) kan de werkgroep momenteel geen uitspraak doen.

Infliximab is gecontra-indiceerd bij aanwezigheid van een abces. Bij een strictuur of stenose is infliximab niet zinvol, maar is chirurgie geïndiceerd.

Gezien de complexiteit van deze behandeling en de mogelijk optredende (ernstige) bijwerkingen wordt aanbevolen deze therapie te beperken tot academische klinieken.

Uitgangsvraag 21

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

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

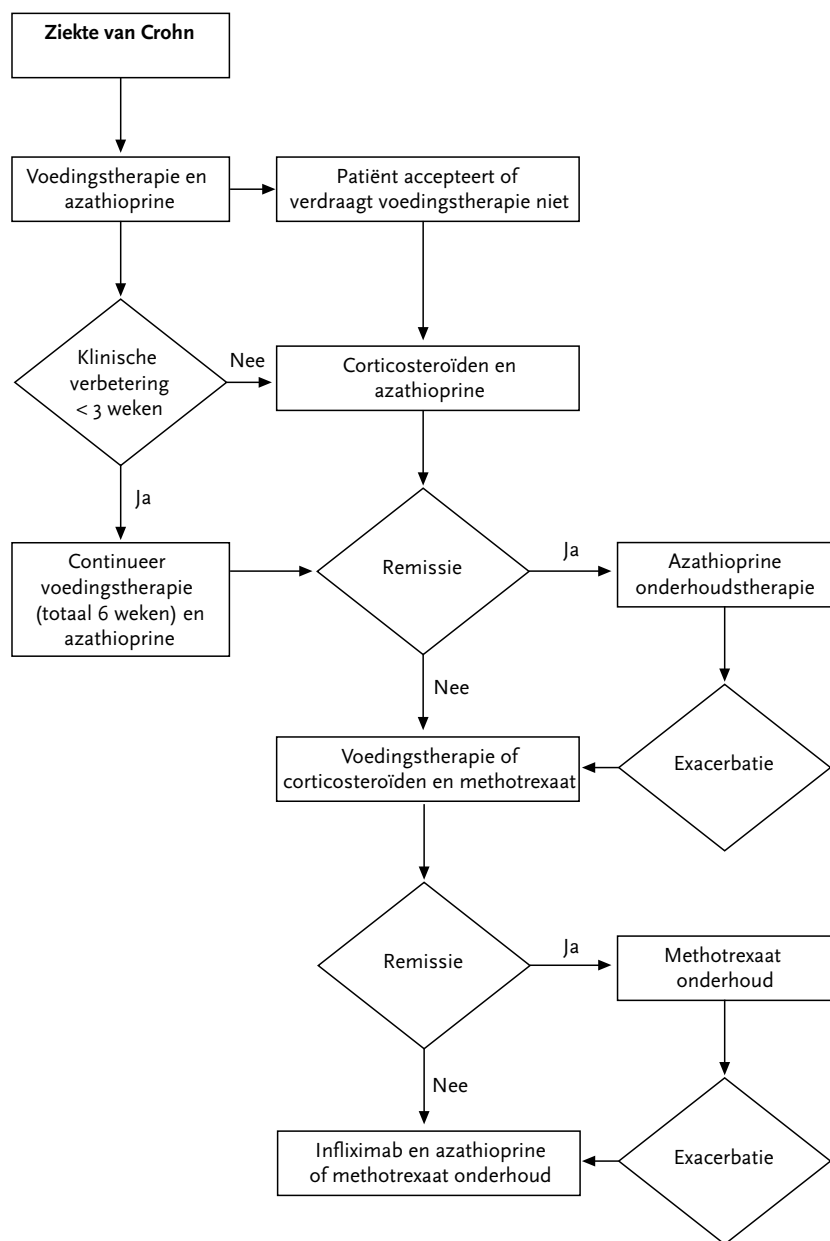
Na een ileocecaalresectie is het te overwegen ter preventie van een exacerbatie aminosalicylaten voor te schrijven.

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

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

Als met behulp van infliximab succesvol remissie is geïnduceerd bij (ondanks azathioprine- of methotrexaatbehandeling) steroïdafhankelijke patiënten met de ZvC, heeft infliximab een plaats als onderhoudsbehandeling.

Stroomschema voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij kinderen



Uitgangsvraag 22

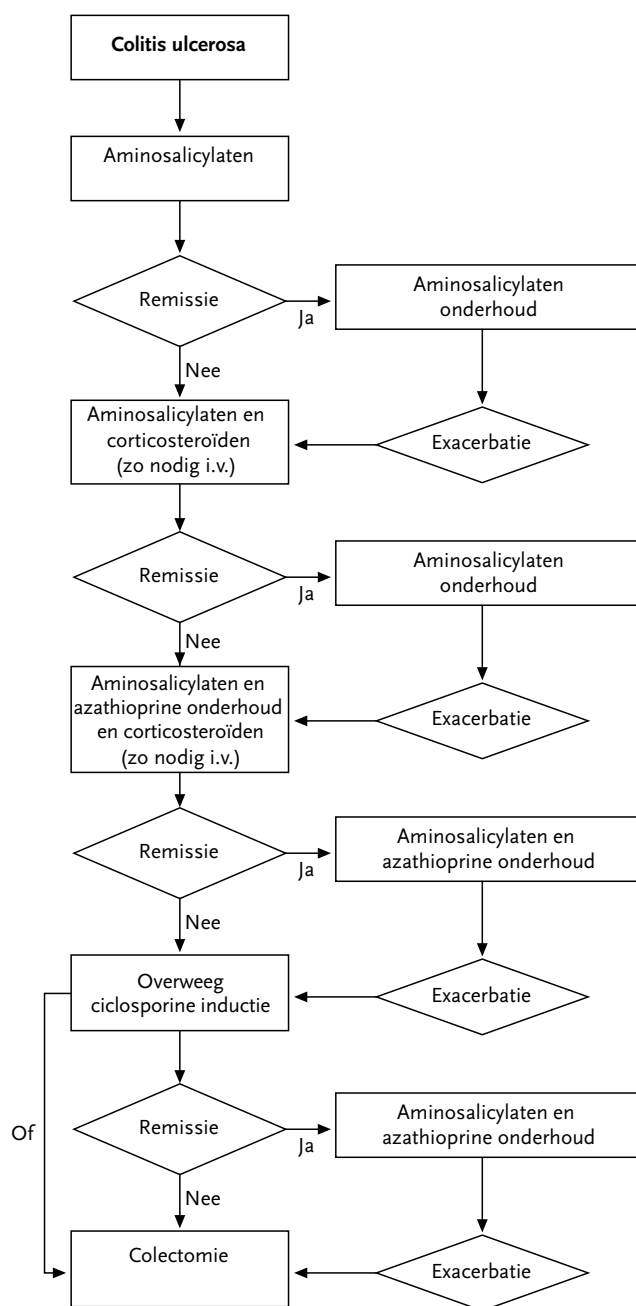
Welke medicamenteuze behandeling heeft de voorkeur als remissie-inductie bij kinderen met colitis ulcerosa?

De medicamenteuze behandeling van CU:

- De eerste behandeling van CU bestaat uit orale en rectale aminosalicylaten (zie *uitgangsvraag 23*);
- Bij onvoldoende effect van aminosalicylaten wordt gestart met prednison oraal;
- Bij onvoldoende effect van prednison oraal wordt, naast intraveneuze voeding, prednison intraveneus gestart;
- Bij onvoldoende effect van prednison intraveneus is ciclosporine intraveneus een mogelijkheid (zie *uitgangsvraag 25*);
- Bij onvoldoende effect van ciclosporine is colectomie (zie *uitgangsvraag 38*) geïndiceerd.

Er zijn aanwijzingen dat infliximab een veelbelovende behandeling is bij refractaire CU. Op de korte termijn lijkt het veilig te zijn (mede op basis van studies bij kinderen met de Ziekte van Crohn), terwijl langetermijndata nog niet voorhanden zijn. Prospectieve studies met langetermijnfollow-up dienen de plaatsbepaling en de waarde bij het voorkómen van colectomie duidelijk te maken. Momenteel wordt afgeraden kinderen met refractaire CU met infliximab te behandelen buiten studieverband.

Stroomschema: medicamenteuze behandeling van colitis ulcerosa



Uitgangsvraag 23

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

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

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

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

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

Uitgangsvraag 24

Hoe is prednisonafhankelijkheid bij kinderen met colitis ulcerosa te voorkomen? Welk afbouwschema geldt voor prednison?

Ter voorkoming van prednisonafhankelijkheid dient in eerste instantie een adequate onderhoudsbehandeling met salicylaten (mesalazine of sulfasalazine) te worden gegeven. (dosering zie *uitgangsvraag 23*)

Als de ziekte – ondanks salicylaten – opvlamt tijdens de afbouwfase van prednison, dient te worden gestart met azathioprine.

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

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

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

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

Uitgangsvraag 25

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

Bij kinderen met ernstige actieve en refractaire CU, niet verbeterend na 3-5 dagen intraveneuze steroïden, kan behandeling met ciclosporine worden overwogen als rescue-therapie met als doel colectomie uit te stellen.

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

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

Uitgangsvraag 26

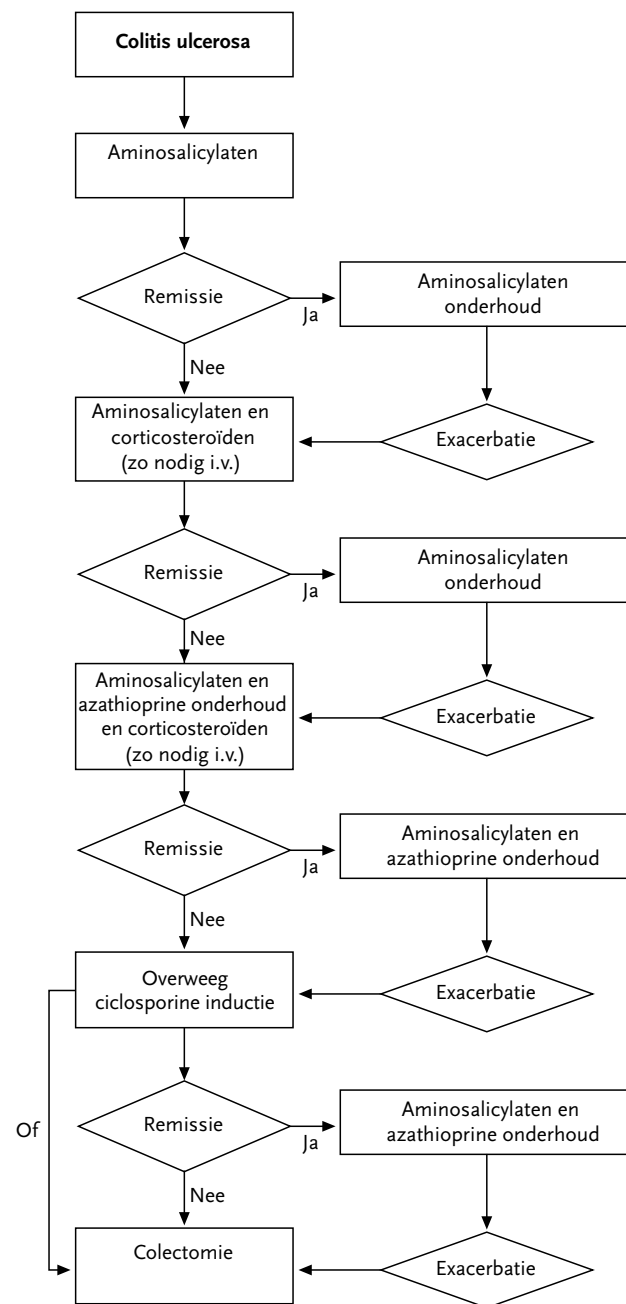
Op welke wijze dienen kinderen met actieve colitis ulcerosa te worden behandeld met anti-TNF (influximab)?

Momenteel wordt afgeraden kinderen met refractaire CU met influximab te behandelen buiten studieverband.

Uitgangsvraag 27

Welke onderhoudstherapie heeft de voorkeur bij kinderen met colitis ulcerosa?

Stroomschema behandeling van colitis ulcerosa bij kinderen



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

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

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

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

Infliximab dient op dit moment niet als onderhoudstherapie te worden voorgeschreven voor de behandeling van CU.

Uitgangsvraag 28

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

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

Uitgangsvraag 29

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

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

Een polymere voeding verdient qua smaak de voorkeur.

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

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

Uitgangsvraag 30

Welke onderhoudsbehandeling op het gebied van voedingstherapie heeft de voorkeur bij kinderen met de ziekte van Crohn?

Continueren van aanvullende voedingstherapie voor behoud van remissie kan worden overwogen. Dit kan in de vorm van nachtelijke sondevoeding of in de vorm van drinkvoeding overdag.

Er zijn onvoldoende data om een uitspraak te doen over frequentie, hoeveelheid en duur van voedingstherapie. Verder onderzoek naar de rol van voedingstherapie op het behoud van remissie is gewenst.

Probiotica en visolie worden niet aanbevolen om remissieduur te bevorderen.

Uitgangsvraag 31

Zijn specifieke eisen te stellen aan de voeding van kinderen met IBD?

De werkgroep is van mening dat aandacht voor adequate voeding bij kinderen met IBD steeds van belang is.

Voor adviezen ten aanzien van gezonde en volledige voeding wordt verwezen naar de richtlijnen van het voedingscentrum (www.voedingscentrum.nl).

Uitgangsvraag 32

Welk aanvullend dieetbeleid of welke voedingstherapie is gewenst bij kinderen met IBD om de groei te stimuleren?

Indien sprake is van groeivertraging dient allereerst de therapie te worden geïntensiveerd, aangezien de ziekteactiviteit dan waarschijnlijk onvoldoende onder controle is.

Bij kinderen met de ZvC en een groeivertraging is tevens voedingstherapie te overwegen, omdat dit groeiherstel kan induceren.

Verhoging van de energie-inname tot 110-120% van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid lijkt voldoende om zowel tijdens remissie als tijdens een exacerbatie adequate groei te bereiken bij kinderen met de ZvC.

Uitgangsvraag 33

Op welke wijze dient de begeleiding van een diëtist ten aanzien van voeding bij kinderen met IBD gestalte te worden gegeven?

De werkgroep is van mening dat begeleiding door een diëtist bij kinderen met een inflammatoire darmziekte noodzakelijk is.

Een diëtist met ruime ervaring en kennis op het gebied van voeding en voedings-therapie bij chronisch zieke kinderen is belangrijk voor de begeleiding van kinderen met de ZvC.

Uitgangsvraag 34

Wanneer dient men een kind met de ziekte van Crohn chirurgisch te behandelen?

Bij beperkte lokalisatie van de ZvC in het ileum met of zonder betrokkenheid van het coecum en/of rechtercolon is chirurgische behandeling in een vroeg stadium (< 1 jaar) geïndiceerd, indien tevens sprake is van onvoldoende effect van de medicamenteuze therapie, groeivertraging, en/of steroidafhankelijkheid.

Terughoudendheid is geboden bij de chirurgische behandeling van de ZvC indien sprake is van een diffuse lokalisatie in zowel de dunne darm als de dikke darm.

Bij complicaties van de ZvC, zoals stenose, obstructie en abces, is chirurgische behandeling op korte termijn geïndiceerd.

Uitgangsvraag 35

Welke chirurgische interventie heeft bij een kind met de ziekte van Crohn de voorkeur?

Vernauwingen van de dunne darm bij de ZvC worden in principe behandeld met een verwijdingsplastiek.

Bij lokalisatie in het terminale ileum (met of zonder betrokkenheid van het colon ascendens) of bij vernauwingen van de dunne darm, waarbij een verwijdingsplastiek niet mogelijk is, wordt een beperkte resectie aanbevolen.

Bij Crohnse colitis die onvoldoende reageert op medicamenteuze behandeling bestaat de chirurgische behandeling - afhankelijk van de uitbreiding van de ziekte - uit segmentele resectie, subtotaal colectomie met ileorectale anastomose of een proctocolectomie.

Uitgangsvraag 36

Wat is de beste behandeling van fistels bij de ziekte van Crohn bij kinderen?

Fistelbehandeling bij de ZvC dient gepaard te gaan met beeldvorming door middel van MRI van de bekkenregio.

Antibiotica (bij voorkeur ciprofloxacine) tegelijk met plaatsing van setonse drains of fistulectomie is de eerste behandeling bij kinderen met symptomatische simpele perianale fistels bij de ZvC.

Bij onvoldoende respons wordt azathioprine toegevoegd.

Bij refractaire fistels wordt infliximab aan de behandeling toegevoegd.

Uitgangsvraag 37

Wat is het postoperatieve medicamenteuze beleid na resecties voor de ziekte van Crohn?

De werkgroep adviseert voortzetting van de onderhoudsbehandeling met azathioprine tot minstens twee jaar na de chirurgische resectie bij kinderen met de ZvC.

De werkgroep kan geen uitspraak doen over het nut van postoperatieve medicamenteuze onderhoudsbehandeling met azathioprine bij kinderen met de ZvC die preoperatief geen onderhoudsbehandeling met azathioprine hadden.

Uitgangsvraag 38

Wanneer dient men een kind met colitis ulcerosa chirurgisch te behandelen?

De indicatie voor chirurgische behandeling van CU zijn falen van medicamenteuze therapie, ernstige toxiciteit van medicatie, steroidafhankelijkheid en complicaties van de ziekte, zoals toxische colitis en toxisch megacolon.

Een specifieke indicatie voor chirurgische behandeling op de kinderleeftijd is groeiretardatie en/of vertraagde puberteitsontwikkeling, vooral als tevens een of meer van bovenstaande indicaties aanwezig zijn.

Groeiachterstand bij CU komt door onvoldoende effect van de therapie. Proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose is dan aangewezen.

Groeiachterstand bij CU in remissie, maar met steröïdafhankelijkheid, is een indicatie voor proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose.

Groeiachterstand bij CU bij kinderen met onacceptabele steröïdotoxiciteit (cataract, wervelfracturen) is een indicatie voor proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose.

Terughoudendheid met chirurgische behandeling van CU is geboden bij zeer jonge kinderen (< 8 jaar) en de verdenking van de ZvC (bijv. perianale symptomen).

Uitgangsvraag 39

Welke chirurgische interventie heeft bij een kind met colitis ulcerosa de voorkeur?

De totale proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose (J-pouch) is de chirurgische voorkeursbehandeling van kinderen met CU.

In een acute situatie zoals toxische colitis kan de ingreep het best in twee of drie tempi worden uitgevoerd met het aanleggen van een tijdelijk ileostoma.

Indien voldoende ervaring aanwezig is, heeft een laparoscopische benadering juist op de tienerleeftijd de voorkeur.

Uitgangsvraag 40a

Wat is het risico op het krijgen van een colonmaligniteit bij een kind met ziekte van Crohn (op latere leeftijd) en is het van belang om hiervoor endoscopisch onderzoek uit te voeren?

Aangezien de kans op het ontwikkelen van een colorectaalcarcinoom bij kinderen met de ZvC gelokaliseerd in het colon verhoogd is, is de werkgroep van mening dat endoscopisch onderzoek van het gehele colon te overwegen valt als de ZvC zo'n acht tot tien jaar aanwezig is en gelokaliseerd is in het colon.

Uitgangsvraag 40b

Wat is bij een kind met colitis ulcerosa het risico op het krijgen van een colonmaligniteit (op latere leeftijd) en is het van belang om hiervoor endoscopisch onderzoek uit te voeren?

Aangezien de kans op het ontwikkelen van een colorectaalcarcinoom bij kinderen met CU en een pancolitis is verhoogd, dient endoscopisch onderzoek (surveillance) van het gehele colon te worden herhaald als de ziekte zo'n acht tot tien jaar aanwezig is.

Uitgangsvraag 41

Welke plek dient chemopreventie voor maligniteiten in te nemen bij kinderen met IBD?

Uit het oogpunt van preventie lijkt het verstandig patiënten met CU en een relatief hoog risico op het ontwikkelen van een colorectaalcarcinoom (CRC) te behandelen met 5-aminosalicylaten (kinderen dosis 50 tot 75 mg/kg/dg; volwassenen 3 tot 4 gram per dag). Patiënten met een relatief hoog risico op het ontwikkelen van een CRC zijn onder meer patiënten met CU met een pancolitis op relatief jonge leeftijd gediagnosticeerd, patiënten met een pancolitis en een scleroserende cholangitis, en patiënten met CU en een positieve familieanamnese voor een sporadisch CRC.

Patiënten met CU en scleroserende cholangitis dienen te worden behandeld met ursodeoxycholzuur (kinderen dosis 20 mg/kg/dg; volwassenen 3 dd 300 mg of 2 dd 450 mg) niet alleen ter behandeling van de scleroserende cholangitis, maar ook omdat dit – op de langere termijn – de prevalentie van dysplasie en kanker van de dikke darm vermindert.

Aangezien onvoldoende gegevens bekend zijn over de effectiviteit van chemopreventie bij de ZvC ten aanzien van het ontwikkelen van maligniteiten dient hiernaar onderzoek te worden verricht.

Uitgangsvraag 42

Welke psychosociale zorg/begeleiding is gewenst bij kinderen met IBD, rekening houdend met de verschillende levensfasen, en hun gezin?

De werkgroep adviseert kinderen met IBD en hun ouders te voorzien van voldoende en adequate informatie over de ziekte om daarmee het proces van zelfmanagement actief te bevorderen en een open gezinsklimaat met betrekking tot de ziekte te bewerkstelligen.

De werkgroep adviseert adolescenten met IBD actief bij de behandeling van hun ziekte te betrekken om daarmee het zelfvertrouwen te vergroten en de mogelijkheid te bevorderen zelf in het proces weloverwogen beslissingen te nemen.

Gezien het onvoorspelbare beloop en de consequenties van IBD op zowel het fysieke als psychosociale gebied zou aan ieder kind en adolescent, bij wie de diagnose IBD wordt gesteld, psychosociale ondersteuning moeten worden aangeboden.

Uitgangsvraag 43

Welke patiëntenvoorlichting is gewenst bij kinderen met IBD en hun familie en welke informatie is momenteel beschikbaar?

Het volgen van een lotgenotencursus, waarin wordt besproken hoe met de ziekte om te gaan, wordt door de werkgroepleden aanbevolen. Het wordt aangeraden bijeenkomsten met jongeren over bepaalde aspecten van IBD te organiseren.

Het is belangrijk dat de behandelend arts een goede interactie onderhoudt met de patiënt en zijn ouders en hen steeds goed informeert. De (IBD-)verpleegkundige kan hierbij ook een belangrijke rol spelen. Er kan een checklist worden gevolgd, waarop staat aangegeven welke informatie aan de patiënt en ouders/verzorgers dient te worden gegeven. Dit kan een belangrijke bijdrage leveren aan de behandeling van IBD.

Checklist:

- Informatie over het stellen van de diagnose.
- Informatie over onderzoek, waarbij aandacht voor darmvoorbereiding en scopieën.
- Informatie over het ziektebeeld en de behandeling in het algemeen.
- Informatie toegesneden op de patiënt, hierbij valt te denken aan medicatie en bijwerkingen.
- Informatie over therapietrouw, roken, drankgebruik en voeding.
- Informatie over operatie en herhaling van darmonderzoek.
- Informatie over de kwaliteit van leven.
- Informatie over de impact op het gezin.
- Aanbieden van psychologische hulp.
- Verwijzing naar de patiëntenvereniging en haar diensten.
- Geven van folders, brochures en boeken.
- Meer specifieke informatie naarmate de patiënt langer de ziekte heeft.
- Inspelen op specifieke vragen m.b.t. de leeftijd en de daarbij voorkomende vragen. Hierbij valt te denken aan seksualiteit, anticonceptie, zwangerschap, maar ook vervolopleiding en beroepskeuze.

- Bespreken van transitie en vertrouwen in MDL-arts.
- Rol van de ouders in de toekomst.

Uitgangsvraag 44

Welke rol kan de patiëntenvereniging spelen in de informatieverstrekking aan kinderen met IBD en hun familie?

De werkgroep is van mening dat de Crohn en Colitis Ulserosa Vereniging Nederland een belangrijke rol vervult in het verstrekken van informatie aan patiënten en hun familie. Door het geven van informatie via het kwartaalblad, de website en folders worden patiënten op de hoogte gehouden van ontwikkelingen, operaties, medicatie en algemene informatie over IBD.

Uitgangsvraag 45

Op welke wijze dient de multidisciplinaire samenwerking en coördinatie bij de zorgverlening aan kinderen met IBD te worden vormgegeven?

De werkgroep adviseert de behandeling van alle kinderen met IBD zowel door de arts als door de IBD-verpleegkundige te laten plaatsvinden.

Tevens adviseert de werkgroep om kinderen met IBD multidisciplinair te behandelen als:

- er – in samenhang met IBD – problemen zijn op het psychologische en/of sociale gebied;
- er ernstige problemen zijn op het vlak van voeding en groei;
- het kind ondanks medicamenteuze therapie onvoldoende respons vertoont;
- het kind complicaties heeft van ziekte en/of behandeling.

De ernst van de ziekte hoeft niet altijd een reden te zijn voor multidisciplinaire zorg. De inzet van multidisciplinaire zorg is steeds het verbeteren van de kwaliteit van leven bij de patiënt.

De werkgroep tekent hierbij aan het van groot belang te vinden het perspectief van kind en ouders te betrekken bij het organiseren van de hulp rond de patiënt.

Het behoort tot de taak van de behandelend arts de zorg voor de patiënt met IBD te coördineren.

De behandelend arts zorgt ervoor dat een goede overdracht van de zorg plaatsvindt bij overgang van de kinderleeftijd naar de volwassen leeftijd.

Uitgangsvraag 46

Welke afspraken tussen de perifeer werkende arts en academisch werkende arts zijn noodzakelijk voor een goede behandeling van kinderen met IBD (wie doet wat wanneer)? Hoe kan de samenwerking tussen de centra (zowel academisch als perifeer) worden geoptimaliseerd en hoe kan uitwisseling van gegevens plaatsvinden?

De werkgroep is van mening dat de volgende afspraken tussen de perifeer werkende arts en academisch werkende arts noodzakelijk zijn voor een goede behandeling van kinderen met IBD met optimale samenwerking tussen de centra:

- Diagnosestelling IBD door een kinderarts-gastro-enteroloog.
- Instellen van behandeling door een kinderarts-gastro-enteroloog totdat klinische remissie is bereikt.
- Een kind met IBD wordt minimaal éénmaal per jaar gezien door een kinderarts-gastro-enteroloog.
- Regelmatig regionaal overleg tussen academische en algemene centra.
- Opzetten van een landelijk pediatrisch IBD-registratiesysteem ter bevordering van wetenschappelijk en klinisch onderzoek.

Uitgangsvraag 47

Welke gegevens dienen minimaal te worden geregistreerd wanneer een incidentiestudie van IBD bij kinderen wordt gestart? Aan welke voorwaarden dient een nationaal registratiesysteem te voldoen om incidentie van IBD te kunnen volgen?

De werkgroep vindt het wenselijk dat een landelijke registratiesysteem wordt opgezet voor IBD bij kinderen. Het doel hiervan is betrouwbare incidentiegegevens te verkrijgen, maar ook om beter te worden geïnformeerd over het beloop van de ziekte bij kinderen. Ook is een IBD-database onontbeerlijk bij de planning van multicenterstudies bij kinderen.

Het is belangrijk hierbij ook MDL-artsen te betrekken, aangezien zij - en niet de kinderarts - een aantal adolescenten verwezen krijgen.

Minimaal dienen de volgende gegevens te worden geregistreerd: demografische data, familiegeschiedenis, klachten bij presentatie en ziektekenmerken, medicamenteuze behandeling, chirurgische interventies en ziekenhuisopnames.

Uitgangsvraag 48

Op welke wijze dient de transitie van de IBD-patiënt van de kinderarts naar de MDL-arts te worden vormgegeven, wil de continuïteit van zorg gewaarborgd zijn?

Voor een serieuze aanpak van transitie bij adolescente patiënten met IBD dient een (lokaal of nationaal) stappenplan te worden ontwikkeld, gericht op het verzelfstandigen van de patiënt.

Vanaf 12 jaar wordt het begrip transitie geïntroduceerd bij het kind en zijn/haar ouders.

De eerste stap in het transitieproces is het zien van de patiënt zonder zijn/haar 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 de patiënt en de verschillende behandelaars, en zorgt hierbij voor continuïteit en begeleiding.

Voor een geleidelijke overgang in de zorg is een transitiepoli essentieel, waarbij de kinderarts-gastro-enteroloog en de MDL-arts de patiënt één of meer malen gezamenlijk zien.

Indien dit (door lokale omstandigheden) niet mogelijk is, wordt door de kinderarts-gastro-enteroloog een MDL-arts benaderd die gemotiveerd is extra zorg te bieden aan jongvolwassenen, en aan wie de patiënt kan worden overgedragen.

Zo nodig wordt het multidisciplinaire team van kinderarts-gastro-enteroloog, MDL-arts en IBD-verpleegkundige versterkt door een psycholoog en/of maatschappelijk werker.

Door de kinderarts-gastro-enteroloog wordt het kankerrisico en daarmee samenhangende surveillance met de patiënt besproken.

Uitgangsvraag 49

Hoe kan de implementatie van deze richtlijn worden bevorderd?

De werkgroep is van mening dat de uitvoering van de in deze paragraaf genoemde initiatieven en voorstellen zal bijdragen aan implementatie van deze richtlijn en daardoor aan verbetering van de kwaliteit van zorg aan kinderen met IBD.

Uitgangsvraag 50

Welke indicatoren kunnen worden gebruikt voor het toetsen van de implementatie van de richtlijn *IBD bij kinderen*?

Zie voor de geformuleerde indicatoren pagina 210-226.

Hoofdstuk 3

Diagnostiek

De incidentie van inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen is laag. Zo laag dat de meeste huisartsen en kinderartsen deze ziektebeelden zelden of nooit zullen zien. De klachten waarmee kinderen met IBD zich presenteren, komen veel voor en worden vaak als functioneel beschouwd. Het herkennen van een kind met IBD kan dan ook als een uitdaging worden gezien. Met behulp van een gerichte anamnese, bevindingen bij lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek kan de diagnose in een zekere richting worden gesteld. Daarna volgt verwijzing naar een kinderarts-gastro-enteroloog met endoscopische ervaring.

Endoscopie bij kinderen met verdenking van IBD speelt een essentiële rol bij de diagnostiek. Endoscopie en de histologie van tijdens endoscopisch onderzoek afgenomen bipten levert informatie op wat betreft het type IBD, de ernst en uitgebreidheid van de aandoening en in de opsporing van premaligne letsels. Dit is van belang voor de behandeling en prognose van de ziekte.

Om de lokalisatie en het bestaan van complicaties (zoals stenosering, fisteling of abscessvorming) vast te stellen bij IBD is het met name bij de ziekte van Crohn (= ZvC) noodzakelijk de gehele tractus digestivus af te beelden. Aangezien bij kinderen met de ZvC het jejunum of ileum exclusief kan zijn aangedaan, rijst de vraag met welke beeldvormende techniek de dunne darm bij kinderen in beeld moet worden gebracht.

Na het vaststellen van de diagnose IBD is de follow-up gericht op het zekerstellen van de diagnose, het volgen van het effect en bijwerkingen van de ingestelde therapie, het beschrijven van groei, lichamelijke ontwikkeling, psychische gesteldheid alsmede het vaststellen van de kwaliteit van leven en het vaststellen van exacerbaties van de ziekte. In *figuur 1* wordt de diagnostiek bij een kind of adolescent, verdacht van IBD, schematisch weergegeven.

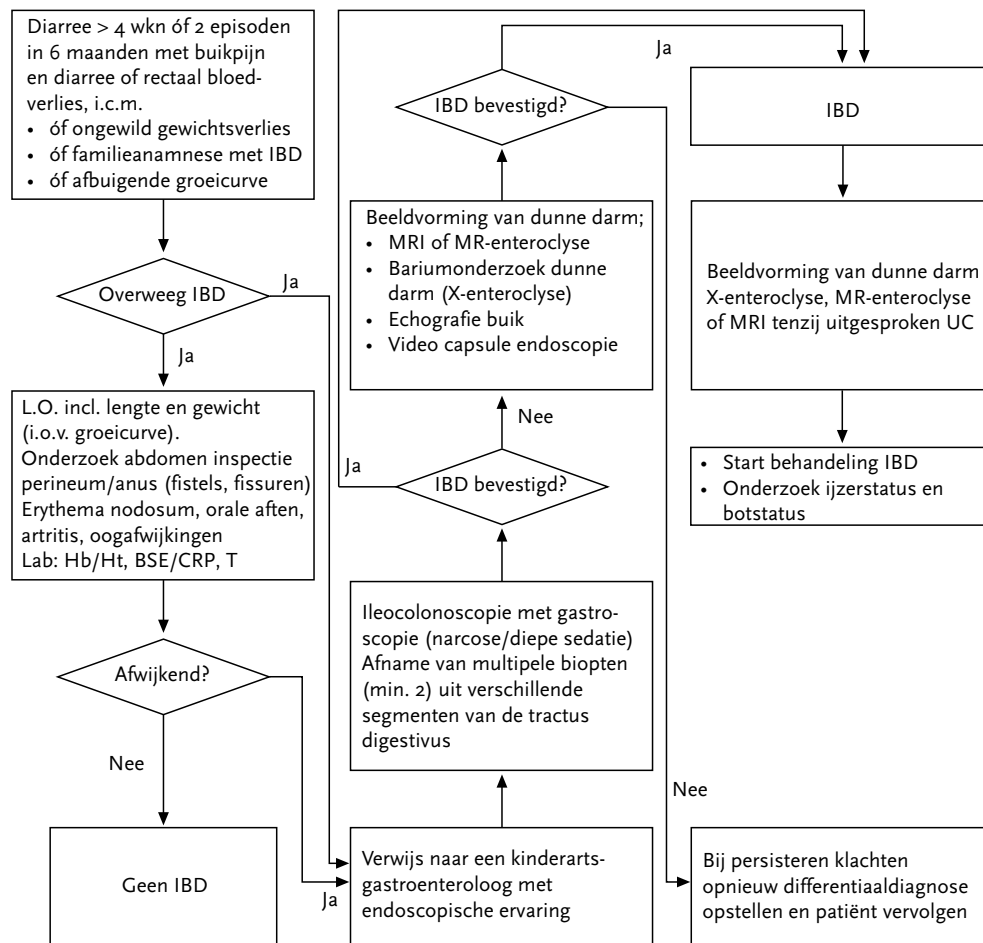
Uitgangsvraag 1 Symptomen

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

Inleiding

De incidentie van IBD bij kinderen in de algemene populatie is laag. Zo laag dat er huisartsen zijn die gedurende hun hele werkzame leven nooit één nieuw kind met IBD zullen

Figuur 1 Stroomschema diagnostiek IBD bij kinderen



diagnosticeren (gemiddeld één nieuw kind met de ziekte van Crohn (= ZvC) of Colitis ulcerosa (= CU) < 16 jaar per gemiddelde praktijk, per 65 jaar). Een algemene kinderarts zal gemiddeld één nieuw kind < 16 jaar per drie jaar zien. Met name voor de ZvC geldt dat de klachten waarmee kinderen met IBD zich presenteren (buikpijn, slechte eetlust of moeheid) veel voorkomen en vaak als functioneel worden beschouwd. Het herkennen van een kind met IBD kan dan ook als een uitdaging voor iedere huisarts, maar ook voor iedere kinderarts, worden gezien.

De literatuur is gezocht via Pubmed en Embase van januari 1993 tot oktober 2005, op onder meer de trefwoorden 'sensitivity and specificity'; AND diagnos* OR predict* OR accura* AND medical-history-taking OR signs and symptoms OR failure-to- thrive in combi-

natie met de algemeen gebruikte trefwoorden voor IBD. Dit leverde 127 titels op. Na selectie van de studies uitgevoerd bij of gebaseerd op kinderen en adolescenten en na beoordeling van het abstract op informatie over een relatie tussen aanwezigheid van IBD en (familie)anamnese, bevindingen bij lichamelijk onderzoek, en laboratoriumonderzoek bleven 14 studies over (Binder 2004, Sawczenko 2003, Langholz 1997, Mamula 2002, IBD Working Group 2005, Khan 2002, Fagerberg 2005, Hyams 1994, Weinstein 2003, Probert 1993, Cipolla 1996, Gilat 1987 Cabrera-Abreu 2004, Olafsdottir 2002). Op basis van expertopinie werden nog vier bronnen toegevoegd (Van der Zaag-Loonen 2004, American Academy of Pediatrics 2005, Russell 2004, Peeters 2000).

Wetenschappelijke onderbouwing

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

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

Uit ongecontroleerd onderzoek bij verwezen kinderen met IBD komen de volgende cijfers: buikpijn kwam bij 54 tot 94% van de kinderen met IBD voor, diarree bij 56 tot 91% en rectaal bloedverlies bij 22 tot 94%. Rectaal bloedverlies werd meer gezien bij kinderen met CU (84 tot 94%) dan bij kinderen met de ZvC (22 tot 67%). Gewichtsverlies of groei-vertraging kwam bij 31 tot 58% van de kinderen voor (Sawczenko 2003, Mamula 2002, Langholz 1997). De gepresenteerde symptomen verschilden nauwelijks in de verschillende leeftijdsgroepen. Perianale symptomen zoals fistels, fissura ani of perianale abcedering kwamen minder voor (7 tot 34%) en alleen bij kinderen met de ZvC (Sawczenko 2003, Mamula 2002, Langholz 1997).

Aanhoudende of recidiverende buikpijn wordt veel gepresenteerd aan de huisarts. Er bestaat geen onderzoek van ongeselecteerde patiënten waaruit blijkt dat pijnfrequentie, ernst van de pijn of lokalisatie van de pijn in staat zijn te differentiëren tussen functionele

buikpijn en IBD. Alleen de aanwezigheid van alarmsymptomen, zoals rectaal bloedverlies en gewichtsverlies, groeivertraging en aanhoudende of recidiverende diarree, lijken enige onderscheidende waarde te hebben (American Academy of Pediatrics 2005). In vergelijkend onderzoek bij verwezen kinderen met een verdenking van IBD bleek dat ook de meeste kinderen zonder IBD veelal buikpijn (fout-positieven 75%) en diarree hadden (fout-positieven 30-70%) (Khan 2002, Fagerberg 2005). Rectaal bloedverlies en gewichtsverlies waren specifiek (percentage fout-positieven 8-50% en 8% respectievelijk) (Khan 2002, Fagerberg 2005).

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

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

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

Slechts enkele onderzoeken evalueerden de diagnostische waarde van aanvullend laboratoriumonderzoek bij het identificeren van kinderen *at risk* voor IBD.

Beattie et al. onderzochten 91 kinderen (gemiddelde leeftijd 11 jaar) die waren verwezen met buikpijn, diarree, rectaal bloedverlies, gewichtsverlies of orale ulceraties. Alle kinderen kregen een uitgebreid bloedonderzoek (hemoglobine, leukocyten, trombocyten, BSE, albumine en CRP). Met behulp van onder meer ileocolonoscopie werd bij 26 kinderen de diagnose ZvC gesteld, bij 13 kinderen de diagnose CU, bij drie kinderen de diagnose *indeterminate* colitis

(IC), 12 kinderen kregen andere diagnoses en bij 37 kinderen waren de bevindingen van ileocolonoscopie niet afwijkend. Het CRP differentieerde het best tussen de kinderen met IBD en de kinderen zonder afwijkingen: 100% van de kinderen met de ZvC en 60% van de kinderen met CU hadden een verhoogd CRP vergeleken met geen enkel van de kinderen zonder afwijkingen. Het BSE discrimineerde minder goed met een verhoogd BSE bij 85% van de kinderen met de ZvC en 23% van de kinderen met CU versus een normaal BSE bij de kinderen zonder endoscopische afwijkingen. Alle andere laboratoriumwaarden hadden veel minder discriminerend vermogen.

Aanvullend bloedonderzoek naar het Hb, trombocytenaantal en de bezinkingsnelheid (BSE) gaven bij symptomatische, verwezen kinderen de beste discriminatie tussen kinderen met en zonder IBD (voor de combinatie van de drie testen samen: sensitiviteit 91% (95% c.i 83-96%); specificiteit 80% (95% c.i 66-90%)). De toevoeging van het BSE gaf de minste aanvullende informatie (Khan 2002, Cabrera-Abreu 2004).

De laatste jaren wordt onderzoek gedaan naar de relatie tussen fecaal calprotectine (een eiwit aantoonbaar in feces) en inflammatoire darmziekten (Fagerberg 2005, Olafsdottir 2002). Fagerberg et al. onderzochten 36 kinderen die waren verwezen op verdenking van een colitis. Bij alle kinderen werd de feces onderzocht en een ileocolonoscopie verricht. Twintig kinderen kregen de diagnose IBD (22 kinderen hadden inflammatoire afwijkingen bij endoscopie). Bij alle 22 kinderen met endoscopische afwijkingen was het fecaal calprotectine veel hoger dan bij de kinderen zonder endoscopische afwijkingen. Deze bepaling is in Nederland nog niet opgenomen in het pakket van de diagnostische centra of huisartsenlaboratoria.

Conclusies

Niveau 3	<p>Aanhoudende diarree (≥ 4 weken) of recidiverende (≥ 2 episoden in zes maanden) buikpijn en diarree bij kinderen kunnen een aanwijzing zijn voor IBD. Rectaal bloedverlies, ongewild gewichtsverlies, groeivertraging en perianale symptomen verhogen de kans op het bestaan van IBD. Kinderen met de ZvC kunnen zich presenteren met vage klachten zoals malaise of milde buikklachten.</p> <p>B Fagerberg 2005, Khan 2002 C Sawczenko 2003, Langholz 1997, Mamula 2002 D IBD Working Group ESPGHAN, 2005</p>
Niveau 2	<p>Bij een kind met rectaal bloedverlies verhogen afwijkende bevindingen bij laboratoriumonderzoek naar CRP, BSE, Hb en trombocytenaantallen de kans op het bestaan van IBD.</p> <p>B Beattie 1995, Khan 2002, Olafsdottir 2002, Cabrera-Abreu 2004</p>

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

Overige overwegingen

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

Aanbevelingen

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

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

Als de huisarts of kinderarts aan IBD denkt bij een kind met buikpijn, diarree en/of rectaal bloedverlies, verdient het aanbeveling aanvullend laboratoriumonderzoek naar Hb, CRP, BSE en trombocytenaantallen te doen.

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

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

Literatuur

- American Academy of Pediatrics. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Technical Report. Chronic Abdominal Pain in Children. *Pediatrics* 2005;115:e370-81.
- Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 1995;73(4):354-5.
- Binder V. Epidemiology of IBD during the twentieth century: an integrated view. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterol* 2004;18:463-79.
- Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004;89(1):69-71.
- Cipolla C, Magliocco A, Oliva L, Cottone M. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in a mediterranean area. *Eur J Epidemiol* 1996;12:205-10.
- Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(4):450-5.
- Gilat T, Hachohen D, Lilos P, Langman MJS. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1009-24.
- Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatric Gastroenterol & Nutr* 1994;19:7-21.
- IBD Working Group ESPGHAN. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis. The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:1-7.
- Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8(5):325-9.
- Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel disease with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:139-47.
- Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA, Piccoli DA, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2005-10.
- Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr* 2002;91(1):45-50.
- Peeters M, Cortot A, Vermeire S, Colombel JF. Familial and Sporadic inflammatory Bowel Disease: Different Entities? *Inflammatory Bowel Diseases* 2000;6:314-20.
- Probert CSJ, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks ACB, Mayberry JF. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and South Asians in Leicestershire. *Gut* 1993;34:1547-51.

- Russell RK, Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterol* 2004;18:525-39.
- Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995-1000.
- Van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiau JAJM, Escher JC, Rodrigues Pereira R, Derkx HHF. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. *J Ped Gastroenterol & Nutr* 2004;38:302-7.
- Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:609-13.

Uitgangsvraag 2 Groeivertraging, puberteitsvertraging en ondervoeding

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

Inleiding

De anamnese bij IBD is gericht op de bij CU, de ZvC en indeterminate colitis optredende symptomen. Verschijnselen als groeivertraging, puberteitsvertraging en ondervoeding worden geassocieerd met IBD. Lengtemeting, puberteitsstagering en het beoordelen van de voedingstoestand behoren tot het routineonderzoek bij kinderen met verdenking van IBD (zie bij *Overige overwegingen* voor definities).

Om aspecten van groeivertraging, puberteitsvertraging en ondervoeding bij IBD op de kinderleeftijd te kunnen beoordelen, is de selectie van literatuur gebaseerd op studies bij kinderen en adolescenten. Daarbij is gezocht naar artikelen gebaseerd op prospectieve observaties van goed gedefinieerde patiëntengroepen, retrospectieve vergelijkingen ten opzichte van controlegroepen en niet-vergelijkend onderzoek.

Wetenschappelijke onderbouwing

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

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

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

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

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

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat groeivertraging, puberteitsvertraging en ondervoeding bij 25 tot 30% van de kinderen en adolescenten met IBD wordt vastgesteld bij diagnose. B Motil 1993 C Sentongo 2000, Alemzadeh 2002, Mamula 2002
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat groeivertraging en ondervoeding vaker voorkomen bij de ZvC dan bij CU. Bij de ZvC komt groeivertraging en ondervoeding vaker voor bij jongens dan bij meisjes. Groeivertraging kan al enkele jaren bestaan voordat de gastro-intestinale klachten tot de diagnose leiden. C Griffiths 1993, Sentongo 2000, Mamula 2002
Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat inhaalgroei wordt gezien bij langdurige remissie na succesvolle therapie. C Griffiths 1993, Saha 1998

Overige overwegingen

Bij evaluatie van de lengtegroei maakt men gebruik van groeicurven. Aan de hand van referentiewaarden kan men de lengte-standaarddeviatiescore (SDS) berekenen, zowel voor de kalenderleeftijd als voor de botleeftijd: $SDS = Z\text{-score} = (\text{lengte} - \text{gemiddelde lengte voor de leeftijd})/SD$.

De lengte van beide ouders wordt gebruikt om de *target height* (TH) van de patiënt te berekenen.

Berekening TH-lengte jongen: $((\text{lengte van de vader}) + (\text{lengte van moeder} + 13)) / 2 + 4,5 \text{ cm}$.

Berekening TH-lengte meisje: $((\text{lengte van de vader} - 13) + \text{lengte van moeder}) / 2 - 4,5 \text{ cm}$.

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

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

Bij het lichamenlijk onderzoek behoort ook de voedingstoestand te worden vastgelegd. Hiertoe is in eerste instantie meting van lengte en gewicht noodzakelijk. Om een meer volledige indruk te verkrijgen, is het nodig om naast lengte, gewicht-naar-lengte en puberteitsstagering ook huidplooidikte en bovenarmomtrek te bepalen. Hiervoor is echter ervaring met dit onderzoek van belang en dienen alle metingen steeds door dezelfde onderzoeker te worden verricht. Bij chronische ondervoeding is gewicht-naar-lengte een onvoldoende betrouwbare parameter, omdat daarbij wijzigingen kunnen optreden in de verhouding vetmassa tot vetvrije massa (*lean body mass*). Het blijkt dat de vetvrije massa ernstiger kan zijn verminderd dan het gewicht en de huidplooidikte doen vermoeden. Het verloop van de lengtegroei (doorkruisen van SD- of percentiellijnen) en de groeisnelheid (toename van de lengte ten opzichte van 12 maanden tevoren) geven wel informatie over chronische ondervoeding, maar hiervoor is langdurige observatie nodig. Afname van de vetvrije massa (zich uitend als een verminderde armomtrek bij vrijwel gelijkblijvende huidplooidikte) bij een normaal gewicht-naar-lengte wijst op

ondervoeding. Meting van de huidplooidikte geschiedt halverwege de gestrekte afhanginge niet-dominante (dus meestal de linker) bovenarm. Van belang is een gestandaardiseerde techniek en een goed geïnstrueerde onderzoeker teneinde een betrouwbare meting te verkrijgen. Op dezelfde plaats wordt de armomtrek gemeten. Bij het vaststellen van een stoornis in de lengtegroei c.q. puberteitsontwikkeling is het van belang de energie-inname te berekenen, de vetvrije massa te bepalen en deze ook regelmatig te volgen tijdens de behandeling.

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

Aanbevelingen

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

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

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

Literatuur

- Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LTM, Mearin ML, Wit JM, Lamers CBHW, van Hogezaand RA. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut* 2002;51(1):26-9.
- Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut* 1993;34(7):939-43.
- Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA, Piccoli DA, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *American Journal of Gastroenterology* 2002;97(8):2005-10.
- Motil KJ, Grand RJ, Daviskraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth Failure in Children with Inflammatory Bowel-Disease - A prospective-study. *Gastroenterology* 1993;105(3):681-91.
- Saha MT, Ruuska T, Laippala P, Lenko HL. Growth of prepubertal children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26(3):310-4.
- Sentongo TA, Semeao EJ, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Growth, body composition, and nutritional status in children and adolescents with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(1):33-40.

Uitgangsvraag 3 Serologische diagnostiek

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

Inleiding

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

Wetenschappelijke onderbouwing

Endoscopie, al of niet gecombineerd met radiologische technieken, is de eerste keuze voor de diagnostiek bij IBD. Een definitieve diagnose is bij kinderen dan nog niet altijd met zekerheid te stellen. Voor kinderen en adolescenten zou een (veel) minder ingrijpende diagnostiek te prefereren zijn. De laatste jaren is daarom geprobeerd om via serumanalyse de diagnose CU of ZvC te bevestigen c.q. aannemelijk te maken. De literatuur vermeldt dat er aanwijzingen zijn dat serologische parameters bij IBD in de tweede lijn kunnen worden gehanteerd als mogelijke aanwijzingen dat er CU en/of de ZvC aanwezig is. De meest gebruikte parameters zijn p-ANCA (= *peri-nuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*) en ASCA (*anti-saccharomyces cerevisiae antibody*). De eerstgenoemde wordt gebruikt om de diagnose CU aannemelijk te maken. De sensitiviteit van p-ANCA bij CU bij kinderen is ongeveer 70% en de specificiteit varieert van 90 tot 100%. ASCA wordt gebruikt bij de diagnostiek van de ZvC. De sensitiviteit bij de ZvC varieert van 60 tot 90%, terwijl de specificiteit varieert van 80 tot 100%.

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

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

Conclusies

Niveau 2

Het is aannemelijk dat de sensitiviteit van p-ANCA bij CU bij kinderen ongeveer 70% is en de specificiteit varieert tussen 90 en 100%. In de tweede lijn is de positiefvoorspellende waarde van p-ANCA tussen 80 en 90% en de negatiefvoorspellende waarde tussen 50 en 80%.

B Gupta 2004, Khan 2002, Canami 2004, Dubinsky 2001, Zholudev 2004

Niveau 2

Het is waarschijnlijk dat de sensitiviteit van ASCA bij de ZvC bij kinderen ligt tussen 60 en 90%, de specificiteit varieert tussen 80 en 100%. In de tweede lijn ligt de positiefvoorspellende waarde bij ASCA tussen 80 en 90% en de negatiefvoorspellende waarde tussen 50 en 80%.

B Gupta 2004, Khan 2002, Canami 2004, Dubinsky 2001, Zholudev 2004

Overige overwegingen

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

Een recente prospectieve studie laat zien dat aanwezigheid van diverse serologische immuunresponsen op microbiële antigenen (anti-OmpC, anti-CBir1 flagelline (anti-CBir1), en anti-saccharomyces-cerevisiae (ASCA) significant geassocieerd is met een meer agressief ziektebeloop bij kinderen met de ZvC (Dubinsky 2006).

Aanbeveling

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

Literatuur

- Canani RB, Romano MT, Greco L, Terrin G, Sferlazzas C, Barabino A, et al. Effects of disease activity on anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies: Implications for diagnosis and follow-up of children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10[3]:234-9.
- Dubinsky MC, Ofman JJ, Urman M, Targan SR, Seidman EG. Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96[3]:758-65.
- Dubinsky MC, Lin YC, Dutridge D, Picornell Y, Landers CJ, Fariori S, et al; Western Regional Pediatric IBD Research Alliance. Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am J Gastroenterol* 2006;101(2):360-7.
- Gupta SK, Fitzgerald JF, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR. Comparison of serological markers of inflammatory bowel disease with clinical diagnosis in children. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10[3]:240-4.
- Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8[5]:325-9.
- Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: Diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J of Gastroenterol* 2004;99[11]:2235-41.

Uitgangsvraag 4 NOD2/CARD15-genmutaties

Is bepaling van NOD2/CARD15-genmutaties geïndiceerd bij diagnosestelling IBD?

Inleiding

IBD is een multifactoriële aandoening met een complexe interactie tussen genetische, bacteriële en immunologische factoren, leidend tot ontsteking van de darm en het darm-slijmvlies. Vooral nog lijkt de genetische invloed bij de ZvC sterker dan bij CU. Onlangs is het eerste gen geïdentificeerd dat duidelijk geassocieerd is met het risico op de ontwikkeling van de ZvC. Het gen codeert voor het NOD2/CARD15-eiwit en polymorfismen in het betreffende gen zijn onder meer geassocieerd met ziekteactiviteit in de dunne darm en het optreden van ziekte op jongere leeftijd.

De selectie van literatuur is gebaseerd op studies naar NOD2/CARD15-mutaties (R702W, G908R en L1007fs) bij kinderen en adolescenten. Daarbij is gezocht naar artikelen gebaseerd op prospectieve studies van goed gedefinieerde patiëntengroepen, retrospectieve vergelijkingen ten opzichte van controlegroepen en niet-vergelijkend onderzoek.

Wetenschappelijke onderbouwing

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

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

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

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

Conclusie

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

Overige overwegingen

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

Aanbeveling

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

Literatuur

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

Uitgangsvraag 5 Aanvullend laboratoriumonderzoek naar deficiënties

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

Inleiding

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

Wetenschappelijke onderbouwing

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

Uit twee studies bij kinderen met ZvC en CU bleek sprake van abnormaal lage zink-, en/of koper- en seleniumwaarden. Bij ZvC bleek er vaker sprake van abnormaal lage

waarden dan bij CU. Geopperd wordt dat het matige wegvangen van vrije radicalen bijdraagt aan het onderhouden van ontsteking bij IBD (Ojuawo 2002, Griffin 2004).

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

Er is een studie verricht bij kinderen met IBD, waarbij onder meer is gekeken naar foliumzuur- en vitamine-B12-waarden. Foliumzuur bleek verlaagd, in tegenstelling tot vitamine-B12 (Nakano 2003).

Studies naar het voorkomen van anemie bij kinderen met IBD zijn helaas nauwelijks gevonden. Beattie et al. verrichtten een studie bij kinderen met gastro-intestinale symptomen. Zij keken onder meer naar de relatie tussen anemie en IBD. Bij 16% van de kinderen met de ZvC en 30% van de kinderen met CU was sprake van anemie (Hb < 5,5 mmol/l). Ook is er een studie verricht waarbij is gekeken naar erytropoëtinewaarden bij kinderen met IBD. Twintig van de 33 pediatrische patiënten met IBD bleken anemie (ten gevolge van ijzergreep of chronisch ziek zijn) te hebben. Erytropoëtinewaarden konden zowel verhoogd (door onvoldoende respons van het beenmerg) als verlaagd zijn (door chronisch ziek zijn) (Tsitsika 2005).

Deficiënties lijken te worden veroorzaakt door onvoldoende inname, verhoogde behoefte en malabsorptie.

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

Conclusies

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

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat hypovitaminose D bij kinderen met IBD vaker voorkomt dan bij gezonde kinderen.
	C Sentongo 2002
	D NASPGHAN 2004
Niveau 3	Mogelijk is er bij kinderen met IBD vaker sprake van verlaagde zink-, selenium-, koper-, foliumzuur-, vitamines-A/E- en onverzadigde langeketenvetzurenwaarden.
	B Levy 2000, Ojuawo 2002, Griffin 2004, Socha 2005, Bousvaros 1998, Nakano 2003, Thomas 1993
	D NASPGHAN 2004

Overige overwegingen

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

Aanbevelingen

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

De werkgroep adviseert na diagnosestelling van IBD voldoende calciuminname en vitamine-D-inname te garanderen. De geadviseerde hoeveelheid vitamine-D-

1-5 jaar	: 800 mg/dag
6-10 jaar	: 1200 mg/dag
11-24 jaar	: 1500 mg/dag

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

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

Literatuur

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

Uitgangsvraag 6 Tuberculose (TBC)

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

Inleiding

Mycobacterium tuberculosis-infectie kan een intestinale manifestatie hebben, met de ileoecale regio als voorkeursplaats. De symptomen kunnen vergelijkbaar zijn met de symptomen die bij de ZvC worden gezien, die gelokaliseerd is in de ileoecale regio. De selectie van literatuur is gebaseerd op studies naar intestinale TBC bij kinderen en adolescenten.

Een tweede probleem met betrekking tot TBC betreft de activering van latente TBC ten tijde van behandeling met infliximab, een complicatie met hoge mortaliteit en morbiditeit.

Hierbij dient men zich af te vragen of (en op welke manier) screening op latente TBC is geïndiceerd, voorafgaand aan infliximabbehandeling. De selectie van literatuur is gebaseerd op studies naar infliximabbehandeling bij kinderen en adolescenten met IBD en screening op TBC.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn 7 *case reports* gevonden, waarin kinderen worden beschreven bij wie intestinale TBC is gediagnosticeerd. Bij een aantal patiënten is tevoren de diagnose ZvC gesteld, de diagnose TBC werd in tweede instantie gesteld. Bij deze patiënten werd de diagnose voornamelijk gesteld door histologie en kweek van het darmbiopt. Intestinale TBC op de kinderleeftijd is een weinig voorkomende aandoening. De gehele tractus digestivus kan aangedaan zijn, in het merendeel van de gevallen is echter het terminale ileum en/of het coecum aangedaan. Indien er bij een patiënt met verdenking van IBD sprake is van een positieve familieanamnese voor TBC, sprake is geweest van TBC-contact of indien de patiënt afkomstig is uit een gebied waar TBC endemisch voorkomt, dan dient TBC te worden overwogen. Diagnostiek bestaat dan uit histologisch en microbiologisch onderzoek (bij voorkeur PCR) van biopten afkomstig uit het aangedane darmweefsel. De mantoux-test is regelmatig negatief bij kinderen met intestinale TBC (Tawfik 1996, Sabety 2000, Friedland 1974, Dick 1978, Satti 1985, Wong 1979, Kroon 1995).

Er is geen literatuur gevonden aangaande infliximabbehandeling bij kinderen en adolescenten met IBD en screening op TBC.

Recent is een studie bij volwassen patiënten met IBD verschenen, waarbij de bruikbaarheid van de mantouxtest als adequate screening is geëvalueerd. Geconcludeerd wordt dat er een hoge prevalentie is van anergie (vals-negatieve uitslag van de mantouxtest), zodat niet kan worden volstaan met een mantouxtest. Geadviseerd wordt om voor het starten met infliximab, een TBC-gerichte anamnese af te nemen, alsook om een mantouxtest en een X-thorax te verrichten (Mow 2004).

Conclusies

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

Niveau 3

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

A2 Mow 2004

Aanbevelingen

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

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

Literatuur

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

Uitgangsvraag 7 Vaccinatiestatus en doorgemaakte kinderziekten

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

Inleiding

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

Wetenschappelijke onderbouwing

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

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

Conclusie

Niveau 3

Er lijkt geen sprake te zijn van een associatie tussen gevaccineerd zijn tegen mazelen en de kans op de ontwikkeling van IBD.

A2 Morris 2000

C Seagroatt 2003

Overige overwegingen

Een - niet-systematische - *review* betreft vaccinaties bij patiënten met IBD (zowel kinderen als volwassenen). Omdat er nauwelijks onderzoeksresultaten zijn over veiligheid en effectiviteit van vaccinaties bij patiënten met IBD, zijn de gegevens voornamelijk geëxtrapoleerd uit vergelijkbare populaties. Geconcludeerd wordt dat het vaccinatieschema voor patiënten met IBD over het algemeen gelijk dient te zijn aan dat voor mensen zonder IBD. Geadviseerd wordt na diagnosestelling de vaccinatiestatus van de patiënt in kaart te brengen en in geval van een incomplete vaccinatiestatus deze aan te vullen. Kinderen die niet geïmmuniseerd zijn voor varicella door vaccinatie of doorgemaakte infectie dienen te worden gevaccineerd met het varicellavaccin. Kinderen die immuungecompromitteerd zijn, dienen niet te worden gevaccineerd met levendverzwakte vaccins (zoals BMR). Onder immuungecompromitteerde kinderen verstaan de auteurs diegenen die worden behandeld met azathioprine, methotrexaat, hoge dosering steroïden gedurende minimaal twee weken of kinderen die ernstig ondervoed zijn (Sands 2004).

Er is geen wetenschappelijk bewijs om een uitspraak te doen over associaties tussen andere vaccins of doorgemaakte kinderziekten en de kans op de ontwikkeling van IBD. Eveneens is er geen wetenschappelijk bewijs om een uitspraak te doen over (niet-)doorgemaakte kinderziekten en een verhoogd risico bij het gebruik van immuunmodulerende medicatie.

Aanbevelingen

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

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

Literatuur

- Morris DL, Montgomery SM, Thompson NP, et al. Measles vaccination and Inflammatory Bowel Disease: a national British cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000;95(12):3507-12.
- Sands BE, Cuffari C, Katz J, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(5):677-92.
- Seagroatt V, Goldacre MJ. Crohn's disease, ulcerative colitis, and measles vaccine in an English population, 1979-98. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:883-7.

Uitgangsvraag 8 Competenties endoscopie

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

Inleiding

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

Wetenschappelijke onderbouwing

Competentie in pediatrische gastro-intestinale endoscopie vraagt gespecialiseerde kennis van gastro-intestinale aandoeningen op de kinderleeftijd (Fox 1998).

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

In een centrum waar gastro-intestinale endoscopie bij kinderen wordt verricht moet een gekwalificeerde en ervaren endoscopist aanwezig zijn die verantwoordelijk is voor

de training. De essentiële klinische cognitieve vaardigheden van een kinderarts-gastro-enteroloog zijn een voorwaarde voor het verkrijgen van competentie in pediatrische endoscopische procedures.

Competentie bevat zowel technische, diagnostische en therapeutische competenties.

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

Conclusie

Niveau 4

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

D Hassall 1997, Fox 1998

Aanbevelingen

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

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

Literatuur

- Escher JC. Success of colonoscopy in children. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(5):254-5.
- Fox VL. Clinical competency in pediatric endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26(2):200-4.
- Hassall E. Requirements for training to ensure competence of endoscopists performing invasive procedures in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24(3):345-7.
- Rudolph CD, Winter HS. NASPGN guidelines for training in pediatric gastroenterology. NASPGN Executive Council, NASPGN Training and Education Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29 Suppl 1:S1-26.
- Wexner SD, Forde KA, Sellers G, Geron N, Lopes A, Weiss EG, et al. How well can surgeons perform colonoscopy? *Surg Endosc* 1998;12:1410-4.

Uitgangsvraag 9 Coloscopie, ileoscopie, gastroscopie

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

Inleiding

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

Wetenschappelijke onderbouwing

Recent is door de ESPGHAN IBD-werkgroep een richtlijn opgesteld ten aanzien van gastro-intestinale endoscopie en histologie bij kinderen met verdenking van IBD. Daarin wordt geadviseerd ileocoloscopie te verrichten waarbij afname van meerdere bipten uit alle segmenten van de lage tractus digestivus (ileum, coecum, colon ascendens, colon transversum, colon descendens, sigmoïd en rectum) essentieel is. Deze adviezen zijn eveneens gebaseerd op boven beschreven literatuur (*IBD Working Group*).

In deze recente *European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN)-richtlijn betreffende diagnostiek bij kinderen met IBD wordt aangegeven dat ileocoloscopie en gastroscopie dienen te worden verricht, met afname van meerdere bipten (ESPGHAN IBD working group 2005). Coloscopie verschaft informatie over het macroscopisch beeld van het colon, waarbij bipten worden genomen voor histopathologisch onderzoek (Williams 1994). Het verrichten van een ileocoloscopie met afname van meerdere bipten heeft een grotere diagnostische waarde dan rectosigmoïdoscopie voor het aantonen van de ZvC en CU (Bentley 2002; Escher 2002).

Colonoscopie met ileumintubatie, waarbij afname van meerdere bipten in ileum en colon, heeft een grotere diagnostische accuratesse bij het onderscheid maken tussen de ZvC en CU dan coloscopie (zonder ileoscopie) met afname van meerdere bipten (Geboes 1998). Ileocoloscopie met afname van segmentele (= in alle segmenten van de beneden tractus) bipten heeft een grotere diagnostische accuraatheid voor het aantonen van de ZvC en CU dan coloscopie met afname van een beperkt aantal bipten (Dejaco 2003). Inspectie en bipteren van het terminale ileum is essentieel aangezien bij bijna 10% van de kinderen met de ZvC het colon niet is aangedaan (Sawczenko 2003).

Een studie verricht in een cohort van 65 kinderen met de ZvC toont dat een enteroclyse (röntgencontrastonderzoek van de dunne darm) bij 31% fout-negatief is ten aanzien van de ontstekingsactiviteit in het terminale ileum (Batres 2002). De ontstekingsactiviteit in het terminale ileum wordt dan wel aangetoond met een ileocoloscopie, waarbij de histologie van de bipten ontsteking aantoonde.

In een cohort van 111 patiënten met onbehandelde CU (73 kinderen, 38 volwassenen) bleek er bij 30% van de kinderen sprake van een niet-aangedaan rectum tegenover 3%

van de volwassenen (Glickman 2004). Een sigmoïdoscopie bij verdenking CU op de kinderleeftijd kan dus vals-negatief zijn.

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

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

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

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

Conclusies

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

Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij verdenking van IBD ileocoloscopie en gastro-duodenoscopie met afname van multiële bipten de hoogste diagnostische waarde heeft. B Bentley 2002, Escher 2002, Geboes 1998, Dejaco 2003, Batres 2002, Jobling 1996, Glickman 2004, Oberhuber 1997, Kundhal 2003, Abdullah 2002, Sawczenko 2003 C Ramaswamy 2003, Kaufman 1997, IBD Working Group 2005
Niveau 3	Het is aannemelijk dat een niet-aangedaan rectum bij pediatrie CU veel vaker voorkomt dan bij CU op volwassen leeftijd. Mede hierom is het verrichten van alléén een sigmoïdoscopie bij specifieke verdenking van CU niet juist. B Glickman 2004
Niveau 3	Het is aannemelijk dat videocapsule-endoscopie op de kinderleeftijd een veilige techniek en een gevoelige methode is om dunnedarmpathologie aan te tonen. B Guilhon de Araujo Sant'Anna 2005 C Arguelles-Arias 2004
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat endoscopie onder zowel diepe sedatie (met propofol) als algehele anesthesie een veilige, patiëntvriendelijke procedure is. C Wengrower 2004, Elitsur 2000, Dillon 1998

Overige overwegingen

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

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

Aanbevelingen

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

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

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

Literatuur

- Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM, et al. The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7 year study. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2002;35(5):636-40.
- Arguelles-Arias F, Caunedo A, Romero J, et al. The value of capsule endoscopy in pediatric patients with a suspicion of Crohn's disease. *Endoscopy* 2004;36(10):869-73.
- Batres LA, Maller ES, Ruchelli E, Mahboubi S, Baldassano RN. Terminal ileum intubation in pediatric colonoscopy and diagnostic value of conventional small bowel contrast radiography in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(3):320-3
- Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol* 2002;55(12):955-60.
- Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003;35(12):1004-8.
- Dillon M, Brown S, Casey W, et al. Colonoscopy under general anesthesia in children. *Pediatrics* 1998;102:381-3.
- Elitsur Y, Blankenship P, Lawrence Z. Propofol sedation for endoscopic procedures in children. *Endoscopy* 2000;32(10):788-91.
- Escher JC, Kate F ten, Lichtenbelt K, et al. Value of rectosigmoidoscopy with biopsies for diagnosis of inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8(1):16-22.
- Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptomatic disease? *Am J Gastroenterol* 1998;93(2):201-6.
- Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am J Surg Pathol* 2004;28(2):190-7.
- Guilhon de Araujo Sant'Anna AM, Dubois J, Miron MC, Seidman EG. Wireless capsule endoscopy for obscure small-bowel disorders: final results of the first pediatric controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(3):264-70.
- Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis - the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(1):1-7.

- IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis - the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(1):1-7.
- Jobling JC, Lindley KJ, Yousef Y, Gordon I, Milla PJ. Investigating inflammatory bowel disease - white cell scanning, radiology, and colonoscopy. *Arch Dis Child* 1996;74:22-6.
- Kaufman SS, Vanderhoof JA, Young R, Perry D, Raynor SC, Mack DR. Gastroenteric inflammation in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92(7):1209-12.
- Kundhal PS, Stormon MO, Zachos M, et al. Gastral antral biopsy in the differentiation of pediatric colitides. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3):557-61.
- Oberhuber G, Puspok A, Oesterreicher C, et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112(3):698-706.
- Ramaswamy K, Jacobson K, Jevon G, Israel D. Esophageal Crohn disease in children: A clinical spectrum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(4):454-8.
- Williams CB, Nicholls S. Endoscopic features of chronic inflammatory bowel disease in childhood. *Baillieres's Clinical Gastroenterology* 8(1):121-31.
- Wengrower D, Gozal D, Gozal Y, et al. Complicated endoscopic pediatric procedures using deep sedation and general anesthesia are safe in the endoscopy suite. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(3):283-6.

Uitgangsvraag 10 Histologisch onderzoek

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

Inleiding

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

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

Wetenschappelijke onderbouwing

De kwaliteit van het histologisch onderzoek wordt bepaald door de plaats van afname van bipten en het aantal bipten. De studie van Bentley et al., uitgevoerd bij een heterogene populatie voornamelijk bestaande uit volwassenen, toont aan dat de diagnostische

accuraatheid van rectumbiptionen beperkt is. In geval van een ileocoloscopie met bipten is de diagnostische accurateid significant hoger (62%) dan bij een rectoscopie met bipten (18%) bij het stellen van de diagnose ZvC. De studie van Escher et al. (2002), bestaande uit een studiepulatie van kinderen, bevestigt deze resultaten. Zelfs bij CU is een rectoscopie alleen onvoldoende voor het stellen van een diagnose: bij kinderen met CU kan immers het rectum volledig normaal zijn. Dit is in ongeveer 30% van de gevallen (Washington 2002, Glickmann 2004). Daarom zijn bipten van het rectum alleen onvoldoende voor de diagnose chronische inflammatoire darmziekte. Adequate diagnostiek vereist een systematisch onderzoek van het colon met het nemen van bipten van de diverse segmenten van het colon. Ileoscopie met biptionsname leidt eveneens tot een verfijning van de diagnose (Geboes 1998). Belangrijk hierbij is dat multiële bipten worden genomen van het ileum en de diverse segmenten van het colon (Dejaco 2003).

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

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

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de diagnostische accuraatheid van een rectoscopie met afname van bipten significant lager is dan een totale ileocolonoscopie met afname van bipten in het kader van de diagnostiek van chronische inflammatoire darmziekten.
	<i>B Bentley 2002, Escher 2002, Geboes 1998</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de kwaliteit van het anatomo-pathologisch onderzoek wordt bepaald door het aantal bipten: de diagnostische accuraatheid is hoger bij het nemen van segmentele bipten, dan bij het nemen van twee bipten over het hele colon.
	<i>B Dejaco 2003</i>
Niveau 2	Het lijkt aannemelijk dat een gastroduodenoscopie de diagnostische accuraatheid van chronische inflammatoire darmziekten, met name voor wat betreft de ZvC, kan verbeteren.
	<i>B Abdullah 2002, Parente 2000, Castellaneta 2004, Kundhal 2003</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de correlatie tussen endoscopisch normale mucosa en bipten van deze zones niet altijd concordant is. Anatomo-pathologisch onderzoek kan pathologische afwijkingen, die kenmerkend zijn voor een chronische inflammatoire darmziekte, aantonen.
	<i>B Sanderson 1986 C Mashako 1989</i>
Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat therapie met anti-inflammatoire geneesmiddelen een variatie veroorzaakt in intensiteit van het ontstekingsproces in het colon.
	<i>B Bernstein 1995</i>

Overige overwegingen

Het anatomo-pathologisch onderzoek gebeurt op formaline-gefixeerde bipten, die worden bewaard in verschillende recipiënten, zodat de exacte lokalisatie van het biopt kan worden gespecificeerd. Dit laatste is belangrijk, omdat een belangrijk diagnostisch kenmerk van chronische inflammatoire darmziekten de distributie van het ontstekingsproces is. Deze informatie gaat immers verloren als colonbipten van verschillende lokalisaties in één

recipiënt worden gefixeerd. De bipten worden op verschillende niveaus aangesneden, zodat subtiele afwijkingen, zoals focale aantasting van de architectuur, in dat licht kunnen worden gesteld. De studie van Surawicz et al. (1981) heeft aangetoond dat semi-seriële sneden van rectumbiopen de kans op het vinden van granulomen significant verhogen bij patiënten met de ZvC, zowel in bipten afkomstig van een endoscopisch normale rectummucosa als een endoscopisch afwijkende mucosa. Hierbij maakt men gebruik van een standaardkleuring, de hematoxyline/eosinekleuring. Tot nu toe zijn er geen histochemische of immunohistochemische kleuringen bekend die de diagnostische accuraatheid verbeteren.

Aanbevelingen

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

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

Literatuur

- Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, et al. The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:636-40.
- Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A, Huggett AC, Domizio P, MacDonald TT, et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:609-15.
- Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol* 2002;55:955-60.
- Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, Weinstein WM. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:232-7.
- Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, Deere H, Davies S, Murch SH, et al. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:257-61.
- Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, Puspok A, Birner P, Poetzi R, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003;35:1004-8.
- Ectors NL, Dixon MF, Geboes KJ, Rutgeerts PJ, Desmet VJ, Vantrappen GR. Granulomatous gastritis: a morphological and diagnostic approach. *Histopathology* 1993;23:55-61.

- Escher JC, Kate KF ten, Lichtenbelt K, Schornagel I, Buller H, Derkx B, et al. Value of rectosigmoidoscopy with biopsies for diagnosis of inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:16-22.
- Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. *Gut* 2002;50(Suppl III):iii37-iii42.
- Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998;93:201-6.
- Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, Zholudev A, Friedman S, Wang HH, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am J Surg Pathol* 2004;28:190-7.
- Kundhal PS, Stormon MO, Zachos M, Critch JN, Cutz E, Griffiths AM. Gastral antral biopsy in the differentiation of pediatric colitides. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 557-61.
- Mashako MN, Cezard JP, Navarro J, Mougenot JF, Sonsino E, Gargouri A, et al. Crohn's disease lesions in the upper gastrointestinal tract: correlation between clinical, radiological, endoscopic, and histological features in adolescents and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:442-6.
- Parente F, Cucino C, Bollani S, Imbesi V, Maconi G, Bonetto S, et al. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 705-711.
- Sanderson IR, Boyle S, Williams CB, Walker-Smith JA. Histological abnormalities in biopsies from macroscopically normal colonoscopies. *Arch Dis Child* 1986;61:274-7.
- Surawicz CM, Meisel JL, Ylvisaker T, Saunders DR, Rubin CE. Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: value of multiple biopsies and serial sectioning. *Gastroenterology* 1981;80:66-71.
- Washington K, Greenson JK, Montgomery E, Shyr Y, Crissinger KD, Polk DB, et al. Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1441-9.

Uitgangsvraag 11 Histologische criteria

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

Wetenschappelijke onderbouwing

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

Omdat endoscopische bipten alleen een evaluatie van de inflammatie op niveau van mucosa en submucosa toelaten, kunnen niet alle kenmerken van deze chronische inflammatoire darmziekten worden geëvalueerd. De diagnose van de ZvC, die immers gepaard gaat met een transmuraal ontstekingsproces, wordt daarom gesteld op basis van een beperkter aantal criteria, zoals de mucosale distributie van de ontsteking en de

aanwezigheid van granulomen. Dit laatste kenmerk komt echter slechts voor bij 40% van de bipten en is bovendien niet essentieel en niet voldoende voor de diagnose van deze aandoening. *Tabel 2* geeft een overzicht van de histologische kenmerken van de ZvC en CU.

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

De microscopisch-diagnostische criteria van een volledig ontwikkelde CU zijn uitgebreid bestudeerd. Deze criteria zijn echter nog niet altijd allemaal aanwezig bij het begin van de symptomen, wat de diagnose bij kinderen en vooral jongere kinderen bemoeilijkt.

Tabel 2 Verschillen in histologische kenmerken tussen de ZvC en CU

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

* tenzij na therapie ** tenzij bij cryptdestructie

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

CU kan zich op diverse manieren ongewoon presenteren bij kinderen: naast het reeds beschreven sparen van het rectum kan ulceratieve colitis zich presenteren als een focaal actieve colitis, een *backwash*-ileïtis met inflammatoire veranderingen in de bovenste gastro-intestinale tractus of een transmuraal ontstekingsproces. Bij een focaal actieve colitis tonen de colonbiopten een duidelijke variatie in de ernst van de ontsteking, een kenmerk, dat als diagnostisch voor de ZvC wordt beschouwd. Bij kinderen (27%) is de associatie focaal actieve colitis en ZvC zelfs nog sterker dan bij volwassenen (13%) (Xin 2003). Alhoewel deze variatie in ontstekingsintensiteit het gevolg kan zijn van de therapie, stelt men dit fenomeen ook vast bij kinderen met een onbehandelde CU. (Bernstein 1995, Kleer 1998, Kim 1999, Glickman 2004) CU kan zich in deze leeftijds-categorie initieel presenteren als een discontinue aantasting van het colon met sparen van het rectum. Zowel het aantreffen van een normale rectummucosa als een focaal actieve colitis, microscopisch of endoscopisch, moet daarom geen argument tegen CU zijn en moet niet verkeerd worden geïnterpreteerd als *skip lesions*, leidend tot een herziening van de diagnose naar de ZvC. Hetzelfde geldt voor het vaststellen van een ontsteking in het ileum. Alhoewel CU zich normaal beperkt tot het colon zelf, heeft een recente studie aangetoond dat bij 17% van de volwassen patiënten met CU het ileum tekenen van inflammatie vertoont, een fenomeen dat men *backwash*-ileïtis noemt. (Haskell 2005) *Backwash*-ileïtis is een ontsteking van het ileum, die oorspronkelijk werd beschouwd als het gevolg van de reflux van coloninhoud in het ileum. *Backwash*-ileïtis is in feite een verkeerde term, aangezien de ontsteking in het ileum niet het gevolg is van reflux, maar een primaire ontsteking is van het ileum bij een patiënt met een CU. Systematisch onderzoek naar de prevalentie van ileïtis bij kinderen met CU is tot nu niet gepubliceerd, behalve in enkele *case-reports* (Kaufman 1997).

De inflammatie kan zelfs worden vastgesteld in biopten van de bovenste gastro-intestinale tractus: alhoewel *Helicobacter pylori*-negatieve focaal actieve gastritis frequenter wordt gezien bij patiënten met de ZvC (43-76%), kunnen patiënten met CU (8-21%) een gelijkend ontstekingsproces vertonen in de maag (Oberhuber 1997, Shariff 2002, Kundhal 2003). Duodenitis wordt ook frequent aangetroffen bij deze groep patiënten (22-27%). (Tobin 2001, Abdullah 2002) CU is in principe een mucosale aandoening. Bij een fulminante colitis, eventueel geassocieerd met fissuren, kan het ontstekingsproces zich echter in de diepte uitbreiden en zelfs transmuraal zijn. (Yantiss 2006)

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

Conclusies

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat colitis zonder ileale aantasting bij kinderen voorzichtig moet worden geïnterpreteerd en dat dit een diagnose van de ZvC niet uitsluit. B Meinzer 2005
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat in de beginfase van de ziekte de histologische kenmerken van een chronische inflammatoire darmziekte bij kinderen niet uitgebreid aanwezig zijn. Basale plasmocytosis kan het enige kenmerk zijn bij het begin van de ziekte en heeft een hoge voorspellende waarde voor een chronische inflammatoire darmziekte. C Washington 2002, Robert 2004
Niveau 2	Het is aannemelijk dat CU zich op een ongewone manier kan presenteren bij kinderen: <ul style="list-style-type: none"> • Sparen van het rectum. • Discontinue en segmentele aantasting van het colon. • Uitbreiding van de colitis naar het ileum, als een <i>backwash</i>-ileïtis. • Uitbreiding van het ontstekingsproces naar de bovenste gastro-intestinale tractus. • Uitbreiding van de mucosale ontsteking naar de diepere lagen, met name in de buurt van fissurerende ulceraties of in geval van een fulminante colitis. B Haskell 2005, Glickmann 2004, Xin 2003, Kundhal 2003, Shariff 2002, Abdullah 2002, Washington 2002, Tobin 2001, Oberhuber 1997 C Yantiss 2006, Kaufman 1997

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat therapie met anti-inflammatoire geneesmiddelen de histologische afwijkingen in de bipten beïnvloedt en de diagnostiek van chronische inflammatoire darmziekten bemoeilijkt.

B Bernstein 1995

Aanbevelingen

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

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

Literatuur

- Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, et al. The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:636-40.
- Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, Weinstein WM. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:232-7.
- Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. *Gut* 2002;50(Suppl III):iii37-iii42.
- Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI, Dendrinos K, Farraye FA, Stucchi AF, et al. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1472-81.
- Kim B, Barnett JL, Klee CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3258-62.
- Klee CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol* 1998;22:983-9.
- Kundhal PS, Stormon MO, Zachos M, Critch JN, Cutz E, Griffiths AM. Gastral antral biopsy in the differentiation of pediatric colitides. *Am J Gastroenterol* 2003;98:557-61.
- Meinzer U, Idestrom M, Alberti C, Peuchmaur M, Belarbi N, Bellaiche M, et al. Ileal involvement is age dependent in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:639-44.
- Nostrant T, Kumar N, Appelman H. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987;92:318-28.

- Oberhuber G, Puspok A, Oesterreicher C, Novacek G, Zauner C, Burghuber M, et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:698-706.
- Robert ME, Tang L, Hao LM, Reyes-Mugica M. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol* 2004;28:183-9.
- Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:318-32.
- Sharif F, McDermott M, Dillon M, Drumm B, Rowland M, Imrie C, et al. Focally enhanced gastritis in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1415-20.
- Swan NC, Geoghegan JG, O'Donoghue DP, Hyland JM, Sheahan K. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: detailed pathologic and clinical analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1511-5.
- Tobin JM, Sinha B, Ramani P, Saleh AR, Murphy MS. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:443-8.
- Xin W, Brown PI, Greenson JK. The clinical significance of focal active colitis in pediatric patients. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1134-8.
- Yantiss RK, Farraye FA, O'Brien MJ, Fruin AB, Stucchi AF, Becker JM, et al. Prognostic Significance of Superficial Fissuring Ulceration in Patients With Severe "Indeterminate" Colitis. *Am J Surg Pathol* 2006;30:165-70.

Uitgangsvraag 12 Radiologische onderzoeken

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

Inleiding

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

Wetenschappelijke onderbouwing

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

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

Magnetische resonantie *imaging* (MRI)

MRI heeft de potentie zowel de darmwand als de omgeving af te beelden met veel anatomisch detail zonder ioniserende straling. Met de ontwikkeling van snelle MRI-sequenties kunnen de darmen steeds beter worden afgebeeld. Om de darmen optimaal te evalueren, wordt intraveneus gadolinium toegediend en de patiënten worden voorbereid met oraal mannitol of polyethyleenglycol om distensie van darmlussen te verkrijgen. Mannitol of polyethyleenglycol kan ook via een duodenumsonde worden toegediend (enteroclyse, vergelijkbaar met bariumenterclyse), maar hierover zijn geen studies bekend bij kinderen.

Eén studie concludeert dat MRI beter in staat is CU te differentiëren van de ZvC dan endoscopie (zonder biopsie). (Darbari 2004) De sensitiviteit voor de ZvC in het terminale ileum ligt tussen 82-84% in de meest recente series. (Borthne 2006, Laghi 2003, Pilleul 2005). Darbari meldt zelfs 96%. De specificiteit is 100%. Er worden in wisselende mate afwijkingen in de proximale dunne darm vermeld bij de ZvC; 0% (Laghi 2003), 26% (Borthne 2006) en 33%. (Darbari 2004). Tevens is MRI in staat complicaties en extraluminale uitbreiding bij de ZvC te diagnosticeren bij 29% van de patiënten. (Pilleul 2005). Diverse studies zien een rol weggelegd voor MRI als eerste beeldvormende modaliteit bij patiënten die verdacht zijn voor IBD. (Pilleul 2005, Laghi 2003). Borthne heeft naar aanleiding van onderzoek de dunnedarmpassage vervangen door een combinatie van echografie en MRI bij patiënten die verdacht zijn voor IBD.

Wat betreft de beeldvorming bij perianale fistels is er nauwelijks literatuur over kinderen. Voor verdere informatie over MRI bij perianale fistels wordt verwezen naar de betreffende paragraaf in de CBO-richtlijn *Diagnostiek en behandeling IBD bij volwassenen*.

Echografie (US)

Het gemeenschappelijke zwakke punt van de studies over echografie bij kinderen is de afwezigheid van een gouden standaard voor dunnedarm-IBD (met uitzondering van het terminale ileum). Veelal worden de biopsieresultaten van het terminale ileum als zodanig gebruikt. Dit is onjuist omdat een normaal terminaal ileum een proximale ileïtis of jejunitis niet uitsluit en omgekeerd.

De sensitiviteit van US voor IBD ligt tussen 75 en 88%, de specificiteit tussen 82 en 93%. (Faure 1997, Haber 2002, Fraquelli 2005) Faure meldt zelfs een sensitiviteit van 100% voor ileïtis terminalis bij de ZvC. Alberini haalt slechts een sensitiviteit van 39% maar in dit onderzoek was echografie niet de indextest. (Alberini 2001)

Gezien de correlatie tussen darmwandverdikking en de ziekteactiviteit (uitgedrukt als *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI, zie *bijlage 3*) ($r^2 = 0,57$, $p < 0,0001$) is de sensitiviteit van echografie sterk afhankelijk van ernst van de IBD. (Haber 2000)

Bijkomend voordeel van echografie is de afwezigheid van ioniserende stralen en het niet-invasief zijn, waardoor het onderzoek vaak kan worden herhaald.

Echografische studies over het aantonen van IBD van de proximale dunne darm zijn niet bekend.

Bariumonderzoek van de dunne darm

Bariumonderzoek van de dunne darm kan worden uitgevoerd met een dunnedarmpassageonderzoek (DDP, waarbij het contrast wordt gedronken) of enteroclyse (waarbij het contrast via een duodenumsonde wordt ingebracht). Er is weinig literatuur over het verschil in diagnostische waarde tussen enteroclyse en DDP bij kinderen, de meeste literatuur gaat over DDP bij IBD.

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

Computertomografie (CT)

Er is weinig literatuur over CT-onderzoek bij IBD op kinderleeftijd. Jamieson (2003) beschrijft een prospectieve serie van slechts 18 kinderen. Er is sprake van discrepantie bij 17% van de patiënten tussen CT en dunnedarmpassage.

Nadeel van CT-onderzoek is de hoge stralenbelasting (15 mSv) vergeleken met dunnedarmpassage (6 mSv) en isotopenonderzoek (3 mSv).

Buikoverzichtsofname en dubbelcontrastcolononderzoek

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

Isotopenonderzoek

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

Conclusies

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van MRI voor IBD 82-84% is. Ook proximale dunnedarmafwijkingen zijn zichtbaar, alsmede extraluminale complicaties van IBD. MRI heeft de potentie de beeldvormende techniek van keuze te worden bij verdenking van IBD bij kinderen, maar kan endoscopie met biopsie nog niet vervangen. <i>B Durno 2000, Magnano 2003, Laghi 2003, Darbari 2004, Pilleul 2005, Borthne 2006</i>
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van de dunnedarmpassage voor IBD varieert tussen 45 en 90%. Dunnedarmpassage heeft bij 27% van de patiënten een diagnostische meerwaarde boven endoscopie bij de ZvC, onder meer omdat dunnedarmpassage ook de proximale dunnedarmafwijkingen in beeld brengt. <i>B Lipson 1990, Halligan 1995, Batres 2002</i>
Niveau 2	Het is waarschijnlijk dat de sensitiviteit van echografie voor IBD 75-88% is; naarmate de ziekteactiviteit toeneemt, neemt de sensitiviteit van de echografie toe. Echografie kan een nuttige diagnostische techniek zijn voor IBD bij kinderen, maar kan endoscopie en biopsie niet vervangen. De waarde van echografie voor de proximale dunnedarmlissen is onduidelijk. <i>B Faure 1997, Haber 2000, Haber 2002</i>

Niveau 2

Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van isotopenonderzoek voor IBD 75-94% is. Het kan endoscopie met biopsie niet vervangen. Bij de evaluatie van de dunne darm is de sensitiviteit echter laag. Bovendien is het anatomisch detail gering.

B Charron 2000, Alberini 2001, Grahnquist 2003

Overige overwegingen

Stralenbelasting

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

Beschikbaarheid en aanwezige expertise

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

Ook de ervaring met ^{99m}Tc-HMPAO-scintigrafie is gering. Gezien de relatief lage incidentie van IBD bij kinderen kan deze ervaring alleen worden opgebouwd in centra met veel patiënten met IBD.

Aanbevelingen

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

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

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

Literatuur

- Alberini JL, Badran A, Freneaux E, Hadji S, Kalifa G, Devaux JY, et al. Technetium-99m HMPAO-labeled leukocyte imaging compared with endoscopy, ultrasonography, and contrast radiology in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32(3):278-86.
- Batres LA, Maller ES, Ruchelli E, Mahboubi S, Baldassano RN. Terminal ileum intubation in pediatric colonoscopy and diagnostic value of conventional small bowel contrast radiography in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(3):320-3.
- Borthne AS, Abdelnoor M, Rugtveit J, Perminow G, Reiser T, Klow NE. Bowel magnetic resonance imaging of pediatric patients with oral mannitol MRI compared to endoscopy and intestinal ultrasound. *Eur Radiol* 2006;16(1):207-14.
- Brenner DJ. Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative. *Pediatr Radiol* 2002;32(4):228-3; discussion 242-4.
- Charron M, del Rosario FJ, Kocoshis SA. Pediatric inflammatory bowel disease: assessment with scintigraphy with 99mTc white blood cells. *Radiology* 1999;212(2):507-13.
- Darbari A, Sena L, Argani P, Oliva-Hemker JM, Thompson R, Cuffari C. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: a useful radiological tool in diagnosing pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(2):67-72.
- Durno CA, Sherman P, Williams T, Shuckett B, Dupuis A, Griffiths AM. Magnetic resonance imaging to distinguish the type and severity of pediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(2):170-4.
- Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 2005;236(1):95-101.
- Grahnquist L, Chapman SC, Hvidsten S, Murphy MS. Evaluation of 99mTc-HMPAO leukocyte scintigraphy in the investigation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2003;143(1):48-53.
- Guilhon de Araujo Sant'Anna, AM, Dubois J, Miron MC, Seidman EG. Wireless capsule endoscopy for obscure small-bowel disorders: final results of the first pediatric controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(3):264-70.
- Haber HP, Busch A, Ziebach R, Dette S, Ruck P, Stern M. Ultrasonographic findings correspond to clinical, endoscopic, and histologic findings in inflammatory bowel disease and other enterocolitides. *J Ultrasound Med* 2002;21(4):375-82.
- Haber HP, Busch A, Ziebach R, Stern M. Bowel wall thickness measured by ultrasound as a marker of Crohn's disease activity in children. *Lancet* 2000;355(9211):1239-40.
- Halligan S, Nicholls S, Beattie RM, Saunders BP, Williams CB, Walker-Smith JA, et al. The role of small bowel radiology in the diagnosis and management of Crohn's disease. *Acta Paediatr* 1995;84(12):1375-8.
- Jamieson DH, Shipman PJ, Israel DM, Jacobson K. Comparison of multidetector CT and barium studies of the small bowel: inflammatory bowel disease in children. *Am J Roentgenol* 2003;180(5):1211-6.

- Laghi A, Borrelli O, Paolantonio P, Dito L, Buena de Mesquita M, Falconieri P, et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum in children with Crohn's disease. *Gut* 2003;52(3):393-7.
- Lenaerts C, Roy CC, Vaillancourt M, Weber AM, Morin CL, Seidman E. High incidence of upper gastrointestinal tract involvement in children with Crohn disease. *Pediatrics* 1989;83(5):777-81.
- Lipson A, Bartram CI, Williams CB, Slavin G, Walker-Smith J. Barium studies and ileoscopy compared in children with suspected Crohn's disease. *Clin Radiol* 1990;41(1):5-8.
- Magnano G, Granata C, Barabino A, Magnaguagno F, Rossi U, Calevo MG, et al. Polyethylene glycol and contrast-enhanced MRI of Crohn's disease in children: preliminary experience. *Pediatr Radiol* 2003;33(6):385-91.
- Pilleul F, Godefroy C, Yzebe-Beziat D, Dugoueat-Pilleul F, Lachaux A, Valette PJ, et al. Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease in children: comparison with ileocolonoscopy. *J Pediatr* 1997;130(1):147-51.

Uitgangsvraag 13 Aanvullende radiologische onderzoeken

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

Inleiding

De piekbotmassa wordt bereikt tijdens de adolescentenleeftijd en is gerelateerd aan het risico op osteoporose op late leeftijd. Daarom is het belangrijk om op jonge leeftijd de botopbouw ongestoord te laten verlopen. Als een gestoorde botopbouw wordt gediagnosticeerd, kan interventie door diëtaire en/of medicamenteuze maatregelen worden overwogen. Kinderen met IBD hebben diverse risicofactoren; voedingsdeficiëntie, fysieke inactiviteit en corticosteroïdgebruik. Het is dus nuttig om geïnformeerd te zijn over de botmassa (*bone mineral content*, BMC) bij kinderen met IBD. Methoden zijn onder meer *dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA), *quantitative computed tomography* (QCT), *digital X-ray radiogrammetry* (DXR) en *quantitative ultrasonography* (QUS).

DEXA is de meest gebruikte methode vanwege de grote beschikbaarheid, de korte scantijd en lage stralenbelasting.

Al deze botdensitometrietechnieken zijn oorspronkelijk ontworpen en ontwikkeld voor volwassenen en de resultaten kunnen niet altijd zonder meer worden geëxtrapoleerd naar kinderen. Ten eerste bestaat het gevaar dat de gebruikte botdensitometriemethode niet alleen veranderingen in de botmassa meet, maar ook groeieffecten. Aangezien kinderen met IBD groeistoornissen hebben, moet bij het interpreteren van botdensitometrieresultaten rekening worden gehouden met de afwijkende constitutie van deze patiënten.

Wetenschappelijke onderbouwing

Vanuit technisch oogpunt is QCT de gouden standaard, omdat deze methode de botdensiteit (*bone mineral density*, BMD) in gram/cm³ bepaalt en bovendien onderscheid maakt tussen corticaal en trabeculair bot. Gezien de relatieve hoge stralendosis wordt deze methode bij kinderen nauwelijks gebruikt en zijn er geen studies van QCT bij kinderen met IBD bekend. Een variant van deze techniek is perifere QCT (pQCT), waarbij de

botdensiteit van pijpbeenderen wordt bepaald met een aanzienlijk lagere stralendosis. (Specker 2005, van Rijn 2003) Ook deze techniek is nog niet toegepast bij kinderen met IBD.

Volgens een studie van Levine is QUS niet sensitief genoeg om osteopenie bij kinderen met IBD aan te tonen. (Levine 2002)

Twee kleine studies suggereren een rol voor DXR, maar dit moet nog worden gevalideerd in grotere studies. (Mentzel 2006, van Rijn 2004)

De meeste botdensitometriestudies bij kinderen met IBD gebruiken DEXA en tonen een duidelijk verlaagde BMD. (Semeao 1999, Cowan 1997) Er is echter een belangrijk onderscheid tussen DEXA-metingen bij kinderen en volwassenen. (Specker 2005) DEXA berekent de BMD als het quotiënt van de BMC en de botoppervlakte, uitgedrukt in gram/cm². Dit betekent dat DEXA in twee botten met dezelfde BMD (gram Ca/cm³) het grootste bot een hogere BMD zal toekennen dan het kleine bot. Bij de beoordeling van DEXA-uitslagen moet daarom allereerst rekening worden gehouden met de geometrie (grootte) van de gemeten botten, die onder meer afhangt van leeftijd, skeletrijping, geslacht en eventuele groeiretardatie. In de volwassen populatie wordt de botmassa als een T-score uitgedrukt (SD-score waarbij wordt vergeleken met de piekbotmassa van jonge volwassenen en wordt gecorrigeerd voor geslacht en raciale achtergrond). Bij kinderen dient echter ook te worden gecorrigeerd voor de leeftijd (de Z-score).

Corticosteroidgebruik is duidelijk gecorreleerd met een lage DEXA-BMD, (Gokhale 1998, Boot 1998, Cowan 1997) maar ook kinderen met de ZvC zonder corticosteroidgebruik hebben een verlaagde BMD. (Harpavat 2005)

In drie recente studies is aangetoond dat DEXA bij kinderen met IBD de osteopenie overschat.

In een studie bij 73 kinderen met IBD had 65% volgens DEXA matige tot ernstige osteopenie. Na correctie voor de botgrootte bleek slechts 22% osteopenie te hebben. De auteurs menen dat DEXA het effect van groeiretardatie (waardoor de kinderen kleinere botten hebben dan voor kalenderleeftijd- of botleeftijd overeenkomstige controlepersonen) meet en niet de reële botdensiteit. DEXA-metingen moeten worden gecorrigeerd voor de constitutie (botgrootte) van de patiënten om een reële indruk te krijgen van de botdensiteit. (Ahmed 2004)

In een grote studie bij 104 patiënten met de ZvC en 233 gezonde controlekinderen vonden Burnham et al. na correctie voor leeftijd, ras, lengte en skeletrijping nog steeds een significant verminderde BMC bij jongens en meisjes met de ZvC ten opzichte van de controlegroep. Na correctie voor de *lean body mass* verdween het verschil. Corticosteroidgebruik was geassocieerd met een kleine gestalte, maar niet met een verminderde BMC. De auteurs concluderen dat bij DEXA-metingen moet worden gecorrigeerd voor lichaamsbouw (grootte en samenstelling). (Burnham 2004)

In een studie bij 34 kinderen bij wie een verlaagde BMD was geconstateerd door middel van DEXA-onderzoeken, werden deze DEXA-studies herbeoordeeld. In 88% van de DEXA-studies was sprake van een of meer interpretatiefouten. De meest voorkomende fout (62%) was het gebruik van de T-score in plaats van de Z-score. Na correctie bleek slechts 27% van de kinderen met zekerheid een verlaagde BMD te hebben. (Gafni 2004)

Conclusies

Niveau 3	Het is aangetoond dat DEXA-metingen een significant verlaagde botdensiteit bij kinderen met IBD tonen. C Cowan 1997, Boot 1998, Gokhale 1998, Semeao 1999
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat DEXA de mate van osteopenie overschat als niet nadrukkelijk wordt gecorrigeerd voor de lichaamsbouw van de patiënt, met name de grootte van de botten. C van Rijn 2003, Sylvester 2005, Burnham 2004, Ahmed 2003, Gafni 2004
Niveau 3	Het is waarschijnlijk dat <i>quantitative computed tomography</i> de beste methode is voor de bepaling van de botdensiteit bij kinderen. C van Rijn 2003, Sylvester 2005, Specker 2005

Overige overwegingen

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

Aanbevelingen

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

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

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

Uitgangsvraag 14 Diagnostisch onderzoek tijdens het beloop van de ziekte

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

Inleiding

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

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

Overige overwegingen

Het zeker stellen van de diagnose

Het blijkt niet altijd mogelijk bij initiële presentatie van IBD bij kinderen te differentiëren tussen de ZvC en CU. Vaak wordt de ziekte dan geclassificeerd als indeterminate colitis. Het blijft echter een noodzaak om gedurende het ziektebeloop deze niet-classificerende diagnose om te zetten in een van de twee eerstgenoemde diagnoses. Dit heeft namelijk consequenties voor de therapiekeuze en de verwachtingen omtrent het ziektebeloop en de prognose van de ziekte. De presentatie van het ziektebeloop in de tijd, de reactie op de ingestelde therapie, de uitkomst van noodzakelijke beeldvorming en endoscopie met beoordeling van histologie van de follow-upbiopsies, maakt een classificatie in de loop van de tijd veelal wel mogelijk.

Aanbeveling

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

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

Het volgen van het effect en bijwerkingen van de ingestelde therapie

Het volgen van het effect van de ingestelde therapie zal tijdens de eerste fase na het vaststellen van de diagnose en het starten van de therapie intensief zijn. Ten eerste is de beoordeling van het effect van ingestelde medicatie mogelijk op basis van de beschrijving van de ernst van de ziekte. De patiënt laat immers geen effect zien, vertoont een klinische respons op medicatie of zal in klinische remissie komen. Hiervoor zijn klinische indices beschikbaar, zoals de *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) voor de ZvC en de *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) voor CU (zie *bijlage 3*). Met het toepassen van deze indices is het mogelijk géén effect, een klinische respons of een klinische remissie vast te stellen. Ten tweede kennen de meeste medicamenten die worden gebruikt bij de behandeling van IBD, een groot scala aan bijwerkingen, waarvan een aantal ernstig kan zijn. Wekelijkse controles zijn geïndiceerd bij het opstarten van corticosteroiden, thiopurines, methotrexaat en infliximab (zie *bijlage 1*). Bij succesvolle introductie kan worden volstaan met een regelmatige controle, die varieert qua tijdsinterval per medicament van enkele maanden tot een half jaar (zie *bijlage 1*). Een duidelijke uitleg over voor te schrijven medicamenten en hun bijwerkingen en afspraken over de follow-up aan kind en ouders zijn dan ook noodzakelijk.

Aanbevelingen

Het is vereist het effect en de bijwerkingen van de ingestelde therapie te volgen. Voor het effect van de therapie zijn de volgende indices bruikbaar en gevalideerd bij kinderen: de PCDAI voor de ZvC en de PUCAI voor CU. Voor de PCDAI zijn de volgende laboratoriumbepalingen nodig: hematocriet, BSE en albumine.

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

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

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

Het beschrijven van groei en lichamelijke ontwikkeling geeft inzicht in het effect van de ingestelde therapie. Antropometrische gegevens, waaronder in ieder geval lengte

en gewicht, afgezet tegen de *target height*, dienen te worden opgenomen tijdens ieder klinisch en/of poliklinisch bezoek. De psychische gesteldheid is vaker dan gemiddeld bij kinderen met een chronische ziekte gecompromiteerd (zie *uitgangsvraag 42*). Hiervoor dient aandacht te zijn, ook in de rustige fase van de ziekte. Daarnaast is inzicht in het maatschappelijk functioneren thuis en op school of opleiding een onderdeel van de evaluatie.

Aanbeveling

Het is vereist antropometrische gegevens, waaronder in ieder geval lengte en gewicht, afgezet tegen de *target height*, tijdens ieder klinisch en/of poliklinisch bezoek te registreren.

Het vaststellen van exacerbaties van de ziekte

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

Aanbevelingen

Als een exacerbatie van de ziekteactiviteit wordt vermoed waarbij het therapeutisch beleid moet worden bijgesteld of geïntensiveerd, is het zinvol aanvullend laboratoriumonderzoek, beeldvorming en/of endoscopie te verrichten.

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

Hoofdstuk 4

Extra-intestinale manifestaties bij IBD

Inleiding

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

Tabel 3 Extra-intestinale manifestaties bij IBD ZvC en CU

Orgaansysteem	Manifestatie	ZvC*	CU*
Huid	Pyoderma gangrenosum	0,5-20%	1-10%
	Erythema nodosum	< 11%	11%
	Afteuze stomatitis	-10%	-
Ogen		-10%	-10%
	Episcleritis	n.n.b.	n.n.b.
	Scleritis	n.n.b.	n.n.b.
	Uveïtis	n.n.b.	n.n.b.
Hepatobiliaire systeem	Hoornvliesafwijkingen	n.n.b.	n.n.b.
	Primair scleroserende cholangitis/auto-immunhepatitis	n.n.b.	2-7%
	Steatosis	-30%	-30%
Gewrichten		7-25%	7-25%
	Ankyloserende spondylitis	-6%	-2,6%
	Reactieve artritis	n.n.b.	n.n.b.

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

Literatuur

- Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrì F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7227-36.
- Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatric Gastroenterol & Nutr* 1994;19:7-21.
- Juillèrat P, Mottet C, Froehlich F, Felley C, Vader JP, Burnand B, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion* 2005;71(1):31-6.
- Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(2):135-9.
- Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005;81(959):580-5.

Hoofdstuk 5

Medicamenteuze therapie bij de ziekte van Crohn

Uitgangsvraag 15 Medicamenteuze behandeling bij actieve ziekte van Crohn?

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

Inleiding

De medicamenteuze behandeling van de ZvC bij kinderen bestaat uit een inductiefase (waarin de actieve ziekte in remissie wordt gebracht) en een fase van onderhoudsbehandeling (waarin wordt gestreefd naar het behouden van de remissie). In dit hoofdstuk zal de inductiebehandeling worden besproken, met hierbij enkele verwijzingen naar de onderhoudsbehandeling (te bespreken bij *uitgangsvraag 21*), waarmee vaak al wordt gestart tijdens de actieve fase, aangezien de werking van de gebruikte immuunsuppressiva enkele weken tot maanden op zich laat wachten.

Het belangrijkste verschil in behandeling van de ZvC bij kinderen vergeleken met volwassenen is de keuze voor (sonde)voedingstherapie als eerste therapie bij kinderen (zie *uitgangsvraag 29*). De redenen hiervoor zijn het positieve effect op de groei, het gebrek aan bijwerkingen en de effectiviteit die een behandeling met corticosteroiden evenaart.

Als alternatief, of bij gebleken onvoldoende effect, wordt medicamenteuze behandeling gestart. Vergeleken met de eerdere, meer op consensus gebaseerde, richtlijn uit 1997 lijkt de behandelstrategie door de vroegere introductie van immuunsuppressiva (zoals azathioprine, zie *uitgangsvraag 18*) duidelijk agressiever geworden. Hiermee wordt echter geprobeerd het gebruik van prednison zo veel mogelijk te beperken en het aantal exacerbaties te verlagen. Het gebruik van aminosalicylaten (mesalazine en sulfasalazine) wordt vanwege gebrek aan bewijs voor werkzaamheid bij actieve ZvC niet meer aangeraden als remissie-inductietherapie.

Nog steeds wordt vastgehouden aan het principe van een zogenaamd *step-up*-schema waarbij wordt gestart met middelen die weinig toxisch en minder krachtig zijn, en bij onvoldoende werking wordt 'opgestapt' naar sterkere medicijnen, die echter vaker en ernstigere bijwerkingen kunnen hebben.

Wetenschappelijke onderbouwing

De wetenschappelijke onderbouwing voor de voedingstherapie staat beschreven bij *uitgangsvraag 29*, voor de aminosalicylaten bij *uitgangsvraag 16*, voor corticosteroiden (inclusief budesonide) bij *uitgangsvraag 17*, voor (vroege) onderhoudsbehandeling met azathioprine of 6-mercaptopurine bij *uitgangsvraag 18*, en voor remissie-inductie met infliximab bij *uitgangsvraag 20*.

Voor alle middelen worden het werkingsmechanisme, de mogelijke bijwerkingen en adviezen met betrekking tot het monitoren van de bijwerkingen beschreven in *bijlage 1*.

In het stroomschema (*figuur 2*) wordt de medicamenteuze behandeling besproken aan de hand van het al dan niet bereiken van remissie. Het schema omvat daardoor zowel de inductiefase als de onderhoudsfase van de behandeling.

Toelichting inductietherapie

Bij actieve ziekte wordt in de meeste gevallen, onafhankelijk van de lokalisatie van de ZvC, gekozen voor inductie van remissie door voedingstherapie (zes weken uitsluitend vloeibare voeding, zie *uitgangsvraag 29*), in combinatie met azathioprineonderhoudsbehandeling. Uitzonderingsgevallen zijn patiënten die bij diagnose een stenose (bijvoorbeeld in de ileocecale regio) hebben die niet door ziekteactiviteit wordt veroorzaakt. In dergelijke gevallen dient primair chirurgisch te worden ingegrepen (resectie; zie *uitgangsvraag 34*). Ook bij de (uitzonderlijke) patiënten die te ziek zijn om enterale voeding te verdragen, kan worden besloten te starten met prednison (in dat geval intraveneus) in plaats van met voedingstherapie. Als tijdens intraveneuze behandeling met prednison geen remissie wordt bereikt, is er een indicatie voor infliximabinductietherapie, die altijd wordt gecombineerd met azathioprineonderhoudsbehandeling. In de meeste gevallen is prednison echter wel effectief en zal nadat remissie is geïnduceerd, de dosering worden afgebouwd in enkele weken.

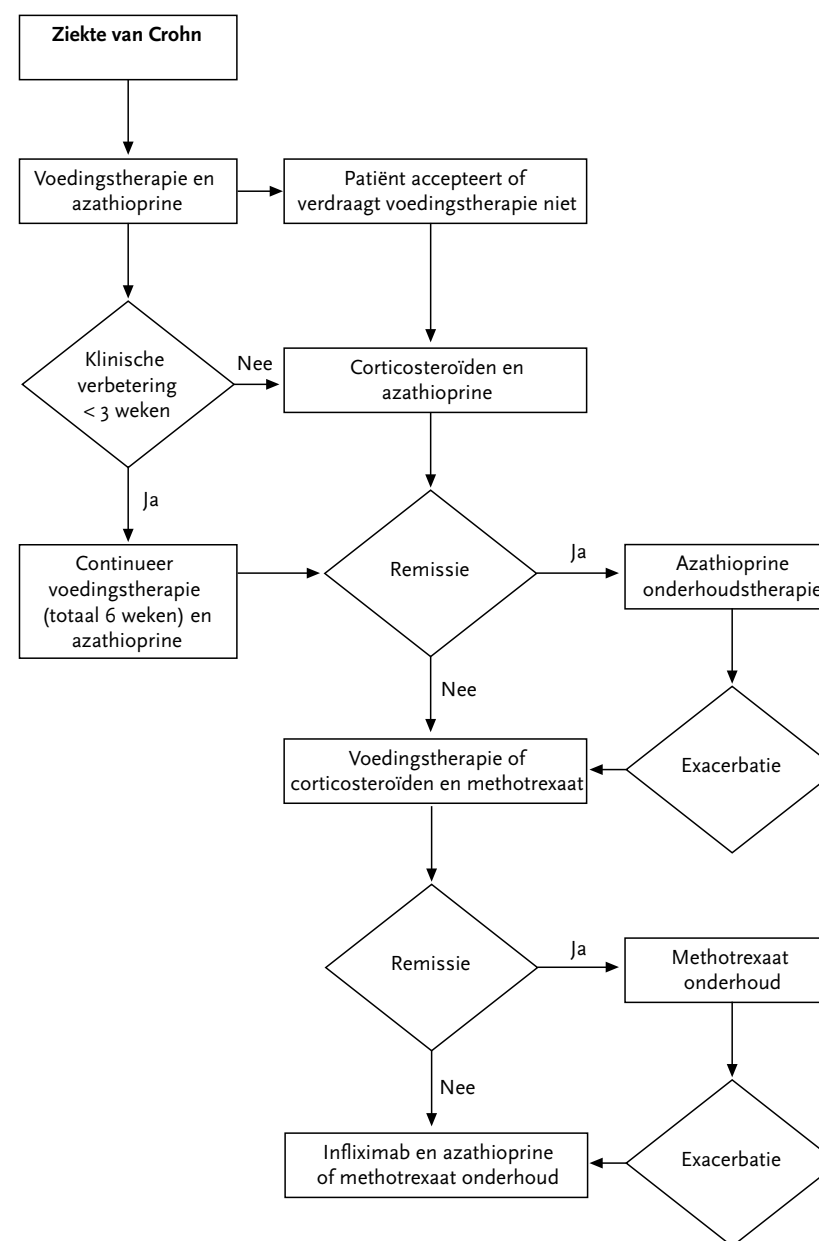
Als voedingstherapie niet binnen twee tot drie weken effect heeft op de klachten, wordt in tweede instantie besloten tot behandeling met prednison. Bij patiënten die zieker worden tijdens behandeling met voedingstherapie kan (afhankelijk van de ernst van de ziekte) eerder worden besloten tot behandeling met prednison.

De keuze voor onderhoudsmedicatie zoals in het stroomschema aangegeven, wordt toegelicht en wetenschappelijk onderbouwd bij *uitgangsvraag 21*.

Uitgangsvraag 16 Mesalazine en sulfasalazine bij actieve ziekte van Crohn

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

Figuur 2 Stroomschema voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij kinderen



Inleiding

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

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de volgende sleutelwoorden:

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

Wetenschappelijke onderbouwing

Behalve de vroege farmacokinetische studies (Goldstein 1979, Tolia 1989, Christensen 1993) en de studies naar veiligheid bij kinderen (Koutras 1985, Barden 1989, D'Agata 1996) is er slechts één behandelstudie met een 5-ASA preparaat bij kinderen met actieve ZvC.

Deze studie betreft een prospectieve, dubbelblinde placebogecontroleerde cross-overstudie uit één centrum waar een *slow-release* 5-ASA preparaat werd gebruikt bij kinderen met de ZvC in de dunne darm. Het betreft een klein aantal patiënten (14) met gedurende de studie uitval van acht patiënten. Er werd een trend tot verbetering gezien bij de patiënten die 5-ASA kregen, maar de *power* van deze studie is onvoldoende om een definitieve plaatsbepaling van de 5-ASA-preparaten te kunnen geven bij patiënten met ZvC van het ileum en/of coecum. (Griffiths 1993)

In een recente studie werd de farmacokinetiek van mesalazinegranulaat bij kinderen met CU en Crohnse colitis onderzocht (Wiersma 2004). Het betrof 13 kinderen (6 tot 13 jaar), die een éénmalige orale dosis van 20 mg/kg kregen. De farmacokinetische parameters bleken weinig te verschillen met die van volwassenen. Na extrapolatie van de gegevens werd geconcludeerd dat met een dagdosis van 60 mg/kg acceptabele (dus niet te hoge) bereikt serumspiegels worden en dat deze relatief hoge dosis dus veilig lijkt bij kinderen.

Conclusie

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

Overige overwegingen

Bij volwassenen met de ZvC hebben placebogecontroleerde studies aangetoond dat aminosalicylaten (5-ASA) niet effectief zijn bij de behandeling van actieve ZvC (Travis 2006).

Naar analogie van de aanbeveling bij volwassenen (Travis 2006) kan echter bij milde colitis, met name als tevens gewrichtsklachten bestaan, sulfasalazine een goede toevoeging aan de behandeling zijn (mits het wordt verdragen, zie *bijlage 1* voor bijwerkingen).

Bij kleine kinderen is voor een juiste dosering sulfasalazine als suspensie te geven.

Aanbevelingen

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

Literatuur

- Barden L, Lipson A, Pert P, Walker-Smith JA. Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1989;3(6):597-603.
- Christensen LA, Fallingborg J, Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH, Rasmussen SN, et al. Bioavailability of 5-aminosalicylic acid from slow release 5-aminosalicylic acid drug and sulfasalazine in normal children. *Dig Dis Sci* 1993;38(10):1831-6.
- Consensus Inflammatoire darmziekten (IBD) bij kinderen. Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing; 1994.
- D'Agata ID, Vanounou T, Seidman E. Mesalamine in pediatric inflammatory bowel disease: a 10-year experience. *Inflamm Bowel Dis* 1996;2:229-35.
- Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Role of 5-Aminosalicylic Acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: A Systemic Review. *Dig Dis Sci* 2002;47:471-88.
- Goldstein PD, Alpers DH, Keating JP. Sulfapyridine metabolites in children with inflammatory bowel disease receiving sulfasalazine. *J Pediatr* 1979;95(4):638-40.
- Griffiths A, Koletzko S, Sylvester F, Marcon M, Sherman P. Slow-release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:186-92.

- Koutras A, Daum F, Das KM, Markowitz J, Duffy L, Aiges H, et al. Sulfasalazine and renal tubular function: lack of an effect. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4(1):103-6.
- Tolia V, Massoud N, Klotz U. Oral 5-aminosalicylic acid in children with colonic chronic inflammatory bowel disease: clinical and pharmacokinetic experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8(3):333-8.
- Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i16-35.
- Wiersma H, Escher JC, Dilger K, Trenk D, Benninga MA, Boxtel CJ van, et al. Pharmacokinetics of mesalazine pellets in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:626-31.

Uitgangsvraag 17 Prednison

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

Inleiding

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

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de volgende sleutelwoorden:

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

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen placebogecontroleerde studies met prednison bij kinderen met de ZvC. Wel bestaan diverse studies waarbij prednison wordt vergeleken met voedingstherapie (zie meta-analyse van Heuschkel 2000) waaruit blijkt dat gemiddeld 85% van de kinderen met actieve ZvC tijdens behandeling met prednison klinische remissie bereikt. In deze studies worden de op empirische gronden ontwikkelde doseringsschema en afbouwschema's gehanteerd. Deze schema's zijn nooit onderdeel van een studie geweest. Bij gebreken gelijke effectiviteit van prednison en voedingstherapie heeft de laatste de voorkeur (zie *uitgangsvraag 29*), met name vanwege het gebrek aan bijwerkingen en het positieve effect op de groei.

Twee prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde studies zijn uitgevoerd met prednis(ol)on en een budesonide *ileal-release*-preparaat. (Levine 2003, Escher 2004) Budesonide is een steroïd dat bij eerste passage door de lever voor 70% wordt afgebroken en om die reden een lagere systemische beschikbaarheid heeft.

In de studie van Levine (nieuwe en recidiefpatiënten met milde tot matig actieve ZvC in ileum en/of colon,) is de remissie in beide groepen even groot (47% met budesonide, 50% met prednison) na 12 weken (als de afbouwfase compleet is). Wel werden er significant minder bijwerkingen (waaronder cosmetische, ook erg belangrijk voor de groep adolescenten) in de budesonidegroep gezien. De bestudeerde groep van totaal 33 kinderen was echter klein. (Levine 2003)

Escher verrichtte een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde multicenterstudie bij 48 kinderen met ileocolicaal gelokaliseerde ziekte. Hoewel statistisch gezien niet significant, was er meer remissie in de groep met prednison (71%) vergeleken met de kinderen die met budesonide werden behandeld (55%; $p=0,25$). De steroïdbijwerkingen (acne, cushingsyndroom in het gezicht) waren echter significant lager in de budesonidegroep en de ACTH-test was normaal bij significant meer kinderen in de budesonidegroep dan in de prednisongroep. (Escher 2004)

Markowitz verrichtte een prospectieve, placebogecontroleerde multicenterstudie bij 55 kinderen met nieuw gediagnosticeerde milde tot matig actieve ZvC. Bij beide groepen werd remissie geïnduceerd met prednison (40 mg per dag); gerandomiseerd werd naar het tegelijkertijd starten met 6-MP (1,5 mg/kg/dag) of een placebo. 6-MP is een van de metaboliëten van azathioprine. De toevoeging van 6-MP aan prednisontherapie bleek tot significant minder cumulatief gebruik van prednison en langer durende remissie te leiden. Na 18 maanden was een recidief opgetreden bij 9% in de 6-MP groep en 47% in de placebogroep. (Markowitz 2000) Een dergelijke conclusie volgde ook uit recent retrospectief Nederlands onderzoek. (Jaspers 2006)

Ten slotte is uit een farmacokinetische studie met budesonide *controlled ileal release* (CIR) capsules bij acht kinderen en zes volwassenen met actieve ZvC van ileum en/of colon ascendens en intacte ileocecale klep, gebleken dat de systemische blootstelling, systemische beschikbaarheid of cortisolsuppressie vergelijkbaar is met de gegevens uit studies bij volwassen patiënten; het medicament werd goed verdragen en er werden tijdens deze korte periode van een week geen bijwerkingen van belang gezien. (Lundin 2003)

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat budesonide <i>ileal release</i> effectief is bij 55% van de kinderen met milde tot matig actieve ileoocaecale ZvC en minder cosmetische bijwerkingen veroorzaakt, vergeleken met prednison. <i>B Levine 2003, Escher 2004</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het tegelijk met de prednison remissie-inductie starten van 6-mercaptopurine (6-MP)/azathioprine (AZA)-onderhoudsbehandeling tot minder prednisongebruik leidt. <i>A2 Markowitz 2000 C Jaspers 2006</i>

Overige overwegingen

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

Aanbevelingen

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

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

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

Bij milde ziekte van ileoocaecale ZvC heeft - indien voedingstherapie onvoldoende effectief is gebleken – behandeling met budesonide *ileal release* de voorkeur boven prednison.

De dosering van budesonide is 1 dd 9 mg gedurende zes tot acht weken, bij remissie als volgt afbouwen: 1 dd 6 mg gedurende twee weken, 1 dd 3 mg gedurende twee weken, daarna stoppen.

Steroïdafankelijkheid kan worden voorkomen en cumulatief gebruik van steroïden kan worden verminderd door de vroege introductie van immuunmodulatoren (azathioprine of 6-MP) (zie *uitgangsvragen 18 en 21*).

Literatuur

- Escher JC and the European collaborative research group on budesonide in paediatric IBD. 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.
- Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(1):8-15.
- Jaspers G, Verkade HJ, Ridder L de, Escher JC, Taminiou JAJM, Rings EHHM. Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(9):831-6.
- Levine A, Weizman Z, Broide E, Shamir R, Shaoul R, Pacht A, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:248-52.
- Lundin PD, Edsbacker S, Bergstrand M, Ejderhamn J, Linander H, Hogberg L, et al. Pharmacokinetics of budesonide controlled ileal release capsules in children and adults with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(1):85-92.

- Lundin PDB, Edsbäcker S, Bergstrand M, Ejderhamn J, Linander H, Högberg L, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterol* 2000;119:895-902.
- Markowitz J, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Evans J, Kugathasan S, et al., for the Pediatric IBD Collaborative Research Group. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1124-9.

Uitgangsvraag 18 Steroïdsparend middel: azathioprine

Op welk moment dient bij kinderen met de ZvC te worden gestart met een steroïdsparend middel, zoals azathioprine? (zie ook *uitgangsvraag 21*).

Inleiding

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

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

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij 36 kinderen die meer dan zes maanden 6-MP gebruikten, werden vele positieve effecten gezien, waaronder verbeterd algemeen welbevinden, betere voedingsstatus, betere laboratoriumuitslagen, verminderd aantal perianale laesies en verminderd steroïdgebruik. Twee derde had na een jaar nog een blijvende, goede klinische respons. (Markowitz 1990)

Een grote retrospectieve studie (met 118 patiënten) rapporteerde dat azathioprine bij 87% van patiënten leidt tot reductie van het prednisongebruik. (Kirschner 1998) Markowitz verrichtte een prospectieve, placebogecontroleerde multicenterstudie bij 55 kinderen met nieuwgediagnosticeerde milde tot matig actieve ZvC. Bij beide groepen werd remissie geïnduceerd met prednison (40 mg per dag). Gerandomiseerd werd naar het tegelijkertijd starten met 6-MP (1,5 mg/kg/dag) of een placebo. 6-MP is de metabooliet van azathioprine. De toevoeging van 6-MP aan prednison therapie bleek tot significant minder cumulatief gebruik van prednison en langer durende remissie te leiden. Na 18 maanden was een recidief opgetreden bij 9% in de 6-MP-groep en 47% in de placebogroep. (Markowitz 2000) Er is dus een verschil van 38%, hetgeen impliceert dat het *number needed to treat* (NNT = 1/0,38) 2,63 bedraagt, oftewel 2,63 kinderen worden gedurende 1,5 jaar behandeld om bij één kind een recidief binnen 1,5 jaar te voorkomen.

Een relatief hoge dosis AZA (3 mg/kg/dag) bij kinderen met IBD (65 met de ZvC, 12 met indeterminate colitis en 30 met CU) was veilig en werd goed verdragen, met toename van de groeisnelheid bij de kinderen met de ZvC. Twee kinderen moesten vanwege bijwerkingen de therapie staken. (Fuentes 2003)

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat toevoeging van azathioprine of 6-MP aan prednisontherapie leidt tot een significant verminderd cumulatief gebruik van prednison en een langer durende remissie. A2 Markowitz 2000 C Kirschner 1998
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat azathioprine in een orale dosering van 2-3 mg/kg/dag veilig is en goed wordt verdragen door kinderen met de ZvC. C Kirschner 1998, Fuentes 2003

Overige overwegingen

Een jarenlange onderhoudsbehandeling met 6-MP of AZA is niet altijd zonder bijwerkingen (zie *bijlage 1*). Onderzoek naar de langetermijneffecten (zoals het risico op hematologische of andere maligniteiten) is onvoldoende verricht bij kinderen met de ZvC.

In een meta-analyse van zes studies met in totaal 3891 volwassen patiënten werd een gepoolde RR van 4,18 aangetoond voor het ontwikkelen van lymfomen. (Kandiel, 2005) Dit risico kan het gevolg zijn van de thiopurines, de ernst van onderliggende ziekte of een combinatie van beide. Tevens is een artikel verschenen over het verhoogde risico op huidkanker bij langdurige behandeling met thiopurines, ten gevolge van DNA-veranderingen in de huid door blootstelling aan zonlicht. (O'Donovan 2005)

De klinische ervaring laat zien dat azathioprine in Nederland de afgelopen jaren steeds eerder in de behandeling van kinderen met de ZvC wordt geïntroduceerd. (Jaspers 2006) Direct na diagnose starten met AZA wordt nu nog weinig gedaan. In de Verenigde Staten liet een recente evaluatie onder 10 IBD-centra zien dat het aantal patiënten bij wie binnen drie maanden na diagnose wordt gestart met 6-MP sterk varieert, namelijk van 29 tot 97% (gemiddeld 56%) van de kinderen. (Kappelman 2007)

De ernst en de lokalisatie van de ziekte spelen bij dit beslismoment waarschijnlijk een rol, maar hiernaar is nog geen onderzoek verricht.

Het viervoudig verhoogd risico op lymfomen bij langdurige behandeling met AZA moet worden afgewogen tegen de gezondheidsrisico's (morbiditeit, psychologische belasting, prednisongebruik) van een recidief bij een extra 38% van de nieuwe patiënten met de ZvC die de eerste 1,5 jaar na de diagnose niet met AZA worden behandeld.

In de Markowitz-studie (Markowitz 2000) werd bij alle kinderen prednison gebruikt als inductietherapie, er is echter voldoende reden aan te nemen dat het remissieonderhoudende effect van 6-MP tevens opgaat bij patiënten die met behulp van voedingstherapie in remissie zijn gebracht.

Hoewel hierover geen studies bestaan en de Markowitz-studie hierover onvoldoende duidelijkheid verschaft, is de werkgroep van mening dat bij milde gevallen, waarbij geen uitgebreide colitis bestaat, mag worden overwogen niet direct te starten met AZA.

Therapietrouw is over het algemeen goed door de eenmaaldaagse dosering (bij voorkeur in de ochtend) en de kleine tabletvorm. Bij maag-darmbezwaren tijdens de eerste behandelweken is een tweemaaldaagse dosering aan te bevelen. Bijwerkingen en benodigde controles in verband met het monitoren van eventuele bijwerkingen worden in *bijlage 1* genoemd.

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

Aanbevelingen

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

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

Literatuur

- Carter MJ, Lobo AJ. Lack of effect of intravenous azathioprine on time to respond for steroid treated Crohn's disease. *Gut* 2001;48(3):295-6.
- Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34:1081-5.
- Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinett D, Theoret Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118:705-13.
- Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(7):1225-32.
- Fuentes D, Torrente F, Keady S, Thirrupathy K, Thomson MA, Walker-Smith JA, et al. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:913-21.
- Jaspers G, Verkade HJ, Ridder L de, Escher JC, Taminiou JAJM, Rings EHHM. Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(9):831-6.
- Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54(8):1121-5.
- Kappelman MD, Bousvaros A, Hyams J, Markowitz J, Pfefferkorn M, Kugathasan S, et al. Intercenter variation in initial management of children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(7):890-5.
- Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115(4):813-21.
- Markowitz J, Rosa J, Grancher K, Aiges H, Daum F. Long-term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:1347-51.
- Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F, and the Pediatric 6MP Collaborative Group. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895-902.
- Mayer L. When is too much enough? *Gastroenterology* 2006;130:1352-4.
- McGovern DP, Travis SP. Thiopurine therapy: when to start and when to stop. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(3):219-23 [Review].
- O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Yao-Zhong Xu, Catherine A, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005;309(5742):1871-4.
- Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, Sninsky CA, Sutherland LR, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology* 1999;117(3):527-35.
- Wright S, Sanders DS, Lobo AJ, Lennard L. Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:1123-8.

Uitgangsvraag 19 Stoppen met azathioprine

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

Inleiding

Nadat azathioprine of 6-MP het beoogde effect heeft gehad (namelijk het bereiken van blijvende remissie zonder de noodzaak met prednison te behandelen), is het gebruikelijk dat deze medicatie gedurende enkele jaren als onderhoudsbehandeling wordt gecontinueerd. Azathioprine en zijn metaboliet 6-MP kunnen echter belangrijke bijwerkingen veroorzaken, waarbij het risico op maligniteiten nog onvoldoende is bepaald (zie ook *uitgangsvraag 18, overige overwegingen*). Om deze reden lijkt het verstandig op een gegeven moment de behandeling te staken, waarbij het risico op een exacerbatie dient te worden afgewogen tegen de mogelijke langetermijneffecten. Wanneer azathioprine veilig kan worden gestopt is niet duidelijk. Bij kinderen zijn hiervan geen studies bekend. Indien deze middelen ondanks voldoende dosering en goede therapietrouw geen effect hebben binnen zes maanden na het starten, is verdere behandeling niet zinvol.

Conclusie

Niveau 4

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

Overige overwegingen

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

behandeling zou kunnen worden overwogen. Een andere mogelijkheid zou kunnen zijn om na succesvolle remissie-inductie infliximab te staken en door te gaan met azathioprine. Vanwege het gebrek aan gegevens kan hierover momenteel eigenlijk geen enkele aanbeveling worden gedaan (zie ook pagina 114).

Aanbeveling

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

Uitgangsvraag 20 Infliximab

Wanneer dient infliximab bij kinderen met de ZvC te worden overwogen om remissie te bewerkstelligen? Hoe effectief is infliximab? Hoe dien je infliximab veilig toe? Welke bijwerkingen en complicaties zijn te verwachten?

Inleiding

De inflammatie bij de actieve vorm van de ZvC kan niet altijd door middel van voedings-therapie of intraveneuze corticosteroïden tot rust worden gebracht. Langer behandelen met corticosteroïden is dan niet zinvol en leidt alleen tot toenemende toxiciteit. Azathioprineonderhoudsbehandeling zal worden gestart, maar zal vanwege het trage werkingsmechanisme geen remissie induceren. Infliximab kan in deze gevallen de ziekte in remissie brengen en afbouw van prednison mogelijk maken. Het bijwerkingenprofiel wordt beschreven in *bijlage 1*.

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

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is een relatief groot aantal studies gepubliceerd over het gebruik van infliximab (anti-tumor necrosis factor (TNF); Remicade®) bij kinderen en adolescenten. De allereerste patiënt die (succesvol) werd behandeld met anti-TNF was een Nederlands meisje van 13 jaar. (Derkx 1993)

Drie prospectieve studies zijn gepubliceerd. (Baldassano 2003, Borelli 2004 en Cezard 2003) De studie van Baldassano was prospectief gerandomiseerd (éénmalige intraveneuze dosis 1 mg/kg, 5 mg/kg of 10 mg/kg) waaraan 21 kinderen deelnamen. PCDAI, gemodificeerde CDAI, bezinking en CRP verbeterden na een week, ongeacht de dosering. Zestig procent van de kinderen met 5 of 10 mg/kg en 20% van de kinderen met een dosis van 1 mg/kg kwam in remissie. Alle kinderen werden ook met immuunsuppressieve medicatie (azathioprine, 6-MP of methotrexaat) behandeld, en geen van de patiënten ontwikkelde anti-antistoffen tijdens de studie. (Baldassano 2003)

De studie van Borelli omvatte 18 kinderen. Alle patiënten gebruikten bij begin van de infliximabtherapie tevens azathioprine. De resultaten bij deze 18 patiënten met onvoldoende respons op conventionele therapie waren goed tot zeer goed (inflammatoire remissie (vermindering in endoscopische en histologische scores van 50% of meer) bij 12 van de 18 patiënten). PCDAI daalde van gemiddeld 31 naar 15 en klinische remissie (PCDAI < 10) werd bereikt bij 10 kinderen. PCDAI bij follow-up na zes maanden was significant beter dan bij aanvang van de studie, met name bij de kinderen die meer dan drie infusies hadden ontvangen. Ook de groei (Z-scores voor lengte en gewicht) verbeterden bij de kinderen die meer dan drie infusies kregen. (Borelli 2004)

Cezard volgde prospectief 21 kinderen met ernstige actieve ZvC, die werden behandeld met infliximab (5 mg/kg/keer) op dag 0, 15 en 45. (Cezard 2003) Achttien van hen waren steroidafhankelijk, zes kregen TPN en drie waren steroidresistent. Zestien hadden perianale afwijkingen. De Harvey-Bradshaw-index (HB) daalde van 8 ± 3 op dag 0 tot 1 ± 2 op dag 45 ($p=0,001$). De inflammatieparameters daalden ($p=0,001$) en albumine steeg significant ($p=0,002$). Negentien kinderen kwamen in complete remissie (HB < 4) op dag 45, en twee verbeterden (HB fj -6 punten. TNF- α in de ontlasting gemeten ($n=16$) daalde ($p=0,04$). Veertien van de 21 patiënten konden steroïden staken na drie maanden en TPN was gestaakt bij alle kinderen. De groeisnelheid was significant groter na infliximab (Z-score +0,5) dan hiervoor (-0,45; $p=0,004$). Negentien van de 21 patiënten hadden een recidief (90%) na een jaar, ondanks immuunsuppressiva. Zeven ondergingen chirurgie (niet te controleren recidief (5), stenose (1), of fistel (1)).

De overige studies zijn retrospectief uitgevoerd; van *single-case*-beschrijving, (Escher 2002) enkele tientallen patiënten (Condino 2005, Hyams 2000, De Ridder 2004, Serrano 2001) tot retrospectieve studies met meer dan 80 patiënten. (Lamireau 2004, Kugathasan 2002, Stephens 2003) Meestal betreft het patiënten die niet of onvoldoende reageren op conventionele therapie en dus als groep een therapeutische uitdaging vormen. De gehanteerde infuusdosering is 5 mg/kg; in sommige studies wordt 10 mg/kg gebruikt indien de 5 mg/kg-dosis geen effect meer heeft. (Stephens 2003, Miele 2004) De frequentie van toediening wordt wisselend gehanteerd. De tweede dosis wordt in ieder geval minstens twee weken na de eerste infusie gegeven. In alle studies kunnen corticosteroïden worden

gestaakt of beduidend worden afgebouwd. (Lamireau 2004, Borrelli 2004, Stephens 2003, Serrano 2001) Kinderen met een kortere ziekte duur (minder dan één tot twee jaar) hebben een grotere kans op langduriger verbetering dan kinderen met langere ziekte duur. (Kugathasan 2000, Lionetti 2003)

Recent is een gerandomiseerde, klinische multicenterstudie (REACH) verricht met als doel het bepalen van de effectiviteit en veiligheid van infliximab bij kinderen en adolescenten met matige tot ernstige ZvC. Honderdwaalf patiënten (leeftijd 6-17 jaar) met matige tot ernstige ZvC ondanks behandeling met immuunmodulatie en eventueel met corticosteroïden werden behandeld met infliximab 5 mg/kg in week 0, 2 en 6. Honderddrie patiënten werden gerandomiseerd in week 10 en kregen elke acht weken ($n=52$) of elke 12 weken ($n=51$) infliximab tot aan week 46. Negenennegentig van de 112 patiënten vertoonden klinische respons in week 10. Achtentachtig procent van de patiënten behandeld met infliximab 5 mg/kg bij 0, 2 en 6 weken, bereikten het primaire eindpunt van de studie, zijnde klinische respons in week 10, gedefinieerd als afname van minimaal 15 punten vanaf de uitgangswaarde van de PCDAI, en PCDAI minder of gelijk aan 30. Respons op infliximab was bijna 90% in week 10. Onderhoudstherapie elke acht weken was superieur aan elke 12 weken. (Hyams 2007)

Conclusie

	Het is aannemelijk dat infliximab bij 70-90% van de kinderen met actieve steroidresistente of steroidafhankelijke ZvC remissie kan induceren.
Niveau 2	B Hyams 2007 C Baldassano 2003, Borrelli 2004, Cezard 2003, Condino 2005, Derkx 1993, Hyams 2000, Kugathasan 2002, Kugathasan 2003, Lamireau 2004, Lionetti 2003, Mamula 2004, Miele 2004, De Ridder 2004, Serrano 2001, Stephens 2003

Overige overwegingen

Aangezien infliximab nadat remissie is geïnduceerd, meestal blijvend elke acht weken moet worden gegeven, is het belangrijk te weten wat voor gevolgen dit kan hebben. De langetermijnveiligheid is echter nog onvoldoende geëvalueerd.

Ook de kortetermijnveiligheid moet worden bestudeerd (ernstige infecties en ernstige allergische reacties) en er moet worden bepaald of het preventief geven van anti-allergische therapie direct vóór de infusie en/of immuunmodulatoren als comedicatie van infliximab het aantal bijwerkingen kunnen terugbrengen en de langetermijnrespons kunnen verbeteren.

Of infliximab een plaats als initiële therapie kan krijgen zal afhangen van studies in de toekomst.

Recent werden acht jonge patiënten (met de ZvC, behandeld met de combinatie azathioprine en infliximab) gerapporteerd met een hepatosplenisch T-cellymfoom, een zeldzame en meestal fatale maligniteit. (Mackey 2007) Het is op dit moment onduidelijk welke consequenties deze verontrustende informatie heeft voor kinderen die met zowel infliximab als azathioprine worden behandeld. Het effect van azathioprine (of andere immuunsuppressieve therapie) bij antistofvorming tegen infliximab blijkt vooral van belang te zijn gedurende de eerste zes maanden infliximabbehandeling. (Vermeire 2007) Staken van azathioprine na zes maanden gecombineerde behandeling zou kunnen worden overwogen. Een andere mogelijkheid zou kunnen zijn na succesvolle remissie-inductie infliximab te staken en door te gaan met azathioprine. Vanwege het gebrek aan gegevens kan momenteel eigenlijk geen enkele aanbeveling worden gedaan. Gegevens van de grote IFX-studies bij volwassen IBD-patiënten laten zien dat het effect van gecombineerde behandeling (azathioprine naast IFX) niet groter is dan van IFX-monotherapie (Lichtenstein 2007). Bij kinderen zijn dergelijke gegevens niet beschikbaar. De te volgen strategie is momenteel niet duidelijk, waarbij een aantal mogelijkheden bestaan:

- Staken van azathioprine direct bij starten van IFX.
- Staken van azathioprine na zes maanden gecombineerde behandeling.
- Bij starten IFX azathioprine vervangen door MTX.
- Na succesvolle remissie-inductie IFX staken en doorgaan met azathioprine.

Momenteel is er echter onvoldoende informatie om hierover een aanbeveling te doen. Een dosering van 5 mg/kg *i.v.* in twee uur is effectief. Het meest gehanteerde schema in Nederland ziet er als volgt uit: t=0, t=2 weken, t=6 weken voor de remissie-inductie. Hierna wordt beoordeeld of patiënt inderdaad succesvol in remissie is gebracht. Onderhoudsbehandeling bestaat uit een infusie iedere acht weken.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat behandeling met infliximab is geïndiceerd bij kinderen met actieve ZvC, als geen of onvoldoende effect wordt bereikt met voedingstherapie of prednison in combinatie met azathioprine of methotrexaat. Het doseringsschema is 5 mg/kg per infusie in week 0, 2 en 6.

Na remissie-inductie hebben vrijwel alle patiënten herhaalde infliximabinfusies eens per acht weken nodig om blijvend in steroidvrije remissie te blijven (zie *uitgangsvraag 21*).

Voorwaarde voor het starten van infliximabtherapie is het uitsluiten van infecties (door middel van kweken, serologie, X-thorax, mantouxtest) (zie *uitgangsvraag 6*).

Over de combinatiebehandeling met immuunmodulerende therapie (azathioprine/ 6 MP of methotrexaat) kan de werkgroep momenteel geen uitspraak doen.

Infliximab is gecontra-indiceerd bij aanwezigheid van een abces. Bij een strictuur of stenose is infliximab niet zinvol en is chirurgie geïndiceerd.

Gezien de complexiteit van deze behandeling en de mogelijk optredende (ernstige) bijwerkingen wordt aanbevolen deze therapie te beperken tot academische klinieken.

Literatuur

- Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:833-8.
- Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004;36:342-7.
- Cezard JP, Nouaili N, Talbot C, Hugot JP, Gobert JG, Schmitz J, et al. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe pediatric crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:632-6.
- Condino AA, Fidanza S, Hoffenberg EJ. A home infliximab infusion program. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:67-9.
- Crandall WV, Mackner LM. Infusion reactions in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:75-84.
- Derx B, Taminiau J, Radema S, Stronkhorst A, Wortel C, Tytgat G, et al. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993;342:173-4.
- Escher JC, Stoof TJ, Deventer SJ van, Furth AM van. Successful treatment of metastatic Crohn disease with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:420-3.
- Friesen CA, Calabro C, Christenson K, et al. Safety of infliximab in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:265-9.
- Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137:192-6.
- Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, et al., REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132(3):863-73.
- Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, et al. Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:442-6.
- Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):3189-94.
- Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, Vasilopoulos S, Kim JP, Prajapati D, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1408-14.
- Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG. Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:150-4.
- Lamireau T, Cezard JP, Dabadie A, Goulet O, Lachaux A, Turck D, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:745-50.

- Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner C, et al. Infliximab administered as 3-dose induction followed by scheduled maintenance therapy in IBD: comparable clinical outcomes with or without concomitant immunomodulators. *Gastroenterology* 2007;132:A 146 (abstract).
- Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, De Angelis GL, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:425-31.
- Mamula P, Cohen SA, Ferry GD, Kirschner BS, Winter HS, Innes A, et al. CDP571, a humanized anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:723-30.
- 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(2):265-7.
- Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:502-8.
- Ridder L de, Escher JC, Bouquet J, Schweizer JJ, Rings EH, Tolboom JJ, et al. Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric crohn disease with and without fistulas in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:46-52.
- Serrano MS, Schmidt-Sommerfeld E, Kilbaugh TJ, Brown RF, Udall JN Jr, Mannick EE. Use of infliximab in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother* 2001;35:823-8.
- Stephens MC, Shepanski MA, Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Baldassano RN. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am J Gastroenterol* 2003;98:104-11.
- Vermeire S, Noman M, Assche G van, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts PJ. The effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy to suppress formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-31.

Hoofdstuk 6

Onderhoudsbehandeling bij de ziekte van Crohn

Uitgangsvraag 21 Onderhoudsbehandeling

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

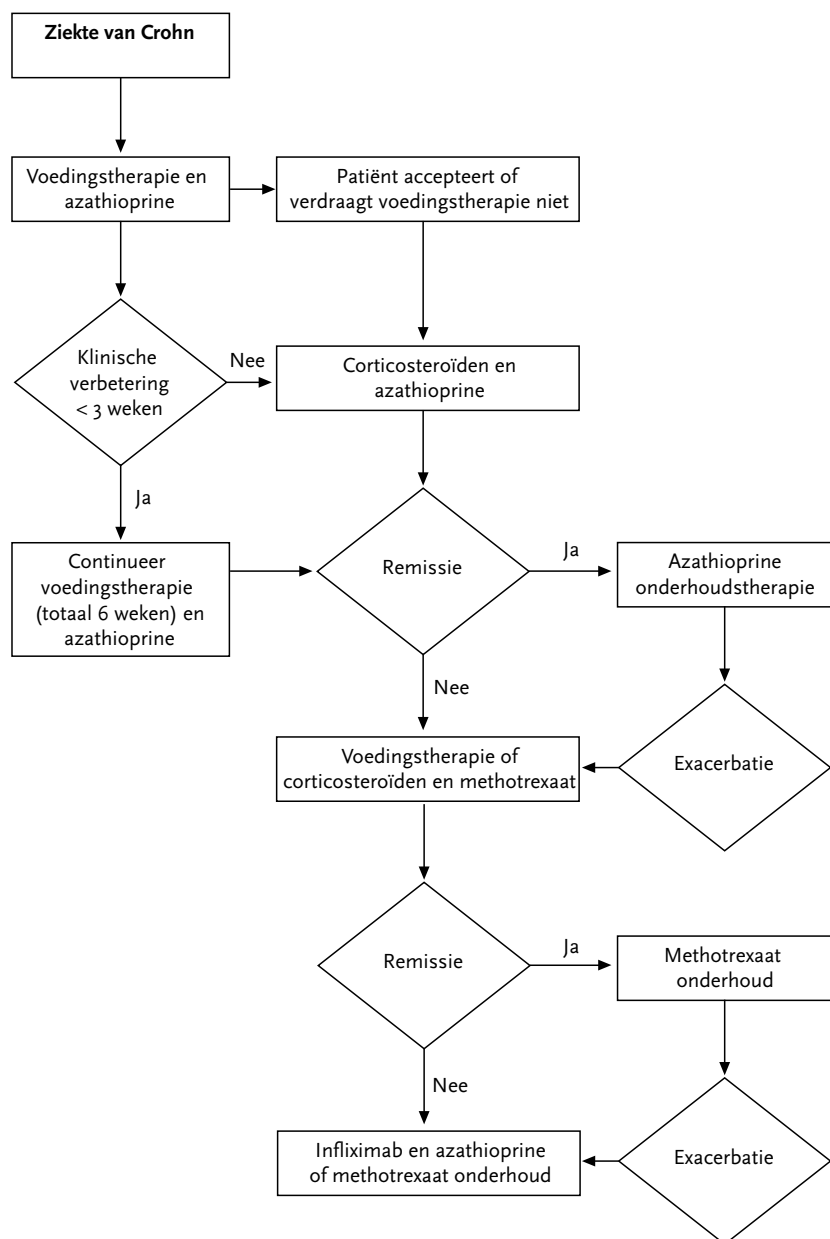
Inleiding

De ziekte van Crohn (ZvC) is een chronische ziekte met exacerbaties en rustige periodes. Met onderhoudsbehandeling wordt geprobeerd de kinderen met de ZvC zo goed mogelijk in remissie te houden, complicaties van de ziekte te beperken en vooral een goede groei en ontwikkeling te waarborgen. In het onderstaande stroomschema (*figuur 2*) wordt de volgorde van de verschillende behandelmogelijkheden aangeduid. Bij de wetenschappelijke onderbouwing wordt nader ingegaan op de beschikbare literatuur over de te gebruiken medicamenten. Voor het werkingsmechanisme, de bijwerkingen en het monitoren van de therapie wordt verwezen naar *bijlage 1*.

Wanneer remissie is geïnduceerd met voedingstherapie is veelal reeds gestart met azathioprine (tenzij sprake is van milde ziekte, niet gelokaliseerd in het colon) of gekozen voor een onderhoudsbehandeling met voedingstherapie (zie *uitgangsvraag 30*). Als azathioprine tijdens de remissie-inductie is gestart zal dit gecontinueerd worden als onderhoudsbehandeling. Als dit niet het geval is, wordt geadviseerd azathioprine te starten als onderhoudsbehandeling zodra een recidief optreedt ondanks onderhoudsbehandeling met voedingstherapie of in gevallen waarbij is afgewacht (milde gevallen, waarbij colitis niet op de voorgrond staat). Bij azathioprine-intolerantie of onvoldoende werkzaamheid is methotrexaat een goed alternatief. Indien noch met azathioprine, noch met methotrexaat steroidvrije remissie kan worden bereikt, is er een indicatie voor behandeling met infliximab. Infliximabonderhoudsbehandeling wordt dan gecombineerd met een van de immuunmodulatoren (azathioprine of methotrexaat). Als ondanks infliximab geen blijvende remissie bestaat, dient chirurgie te worden overwogen of overleg plaats te vinden met een IBD-centrum waar mogelijk een klinische studie loopt met een van de nieuwe behandelingsmogelijkheden.

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden “*Crohns disease*”, “*inflammatory bowel disease*”, “*mesalazine*”, “*mesalamine*”, “*5-ASA*”, “*sulphasalazine*”, *prednison*, *prednisolon*, *methotrexate*, *infliximab*, *azathioprine*, “*pediatric*”, in de leef-

Figuur 2: Stroomschema medicamenteuze therapie bij ziekte van Crohn



tijdsgroepen (*limit to*) *child 0-18 years*, gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar. De gevonden literatuur werd nogmaals handmatig geselecteerd op ziektebeeld, therapie en leeftijd. Jaargangen 2004 tot en met 2006 van het tijdschrift JPGN en IBD werden doorzocht op relevante artikelen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Aminosalicylaten (5-ASA: mesalazine of sulfasalazine)

Barden (1989) liet zien dat ook na zes maanden er nog klinisch effect was van de ingestelde therapie met mesalazine. Helaas ontbreken cijfers over het voorkomen van exacerbaties en was deze studie opgezet om bijwerkingen te signaleren in vergelijking met eerder gebruikte sulfasalazine bij de ZvC. Deze studie liet zien dat indien er een overgevoeligheid was tijdens het gebruik van sulfasalazine, in de meeste gevallen mesalazine goed werd verdragen.

Wegens het gebrek aan goede studies naar het effect van aminosalicylaten als onderhoudstherapie bij kinderen moet de bewijslast worden gezocht bij de therapie van volwassenen: 5-aminosalicylzuurpreparaten zijn niet effectiever dan een placebo met betrekking tot het in remissie houden van volwassen patiënten met de ZvC. (Akobeng 2005) Ook na een chirurgische geïnduceerde remissie was mesalazine niet effectiever dan een placebo in het voorkomen van een opvlaming. Als een patiënt een ileocecaalresectie had ondergaan, bleek na subgroepanalyse mesalazine (21,8% recidief) wel effectiever dan een placebo (39,7% recidief, $p=0,002$). (Lochs 2000)

Prednison

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

Thiopurines (azathioprine en 6-mercaptopurine, 6-MP)

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

Methotrexaat

In de enige *open label* prospectieve studie bij kinderen (Mack 1998) werd gekeken naar het effect van langdurig gebruik van methotrexaat (MTX) 15 mg subcutaan (eenmaal per week) bij 14 jongens met de ZvC die met prednison werden behandeld. De prednisondosering verminderde in 12 maanden van gemiddeld van 23 mg/dag naar 2,5 mg/dag. De PCDAI daalde van 33 (12) naar 10 ($p < 0,05$).

In een recente retrospectieve multicenterstudie (Uhlen 2006) werd het effect van MTX bij 61 kinderen met actieve ZvC onderzocht. MTX-behandeling was $3,1 \pm 2,2$ jaar na diagnose gestart vanwege onvoldoende respons of opvlamming tijdens azathioprine ($n=42$) of vanwege azathioprine-intolerantie of toxiciteit ($n=19$). Bij 80% was er klinische respons of complete remissie, waarbij 29,5% een recidief kreeg na 13 ± 10 maanden behandeling. Complete remissie bestond bij 39%, 49%, en 45% na drie, zes en 12 maanden.

Bijwerkingen werden gezien bij 14 patiënten (24%), waarbij het bij 10% nodig was MTX te staken (leverenzymverhoging $n=2$; varicellazostervirusinfectie $n=1$; misselijkheid $n=3$).

Infliximab

In 2003 verscheen er een *case report* (Lionetti) over twee kinderen met een refractaire ZvC in remissie door de behandeling met elke acht weken intraveneuze toediening van 5 mg/kg infliximab. In 2003 presenteerde Lionetti een onderzoek naar het effect van vroege toediening van infliximab. In deze studie werden twee kinderen geïncludeerd met een refractaire ZvC die acht infusies ontvingen, bij deze twee patiënten was het mogelijk exacerbaties te voorkomen. Een retrospectief onderzoek naar de tolerantie en het effect van infliximab bij 88 kinderen met Crohn (Lamireau 2004) liet gunstige resultaten zien op korte termijn. Slechts 7% van de patiënten kreeg meer dan 10 infusies met 5 mg/kg infliximab. Helaas worden de resultaten van deze patiënten niet apart benoemd in deze studie. Wel traden er niet significant meer bijwerkingen op in deze groep. In een retrospectieve studie van de Ridder et al. in 2004 behouden zes van de 30 kinderen met een refractaire ZvC (zonder fistels) een blijvende remissie tijdens infliximab. Recent is een gerandomiseerde, klinische multicenterstudie (REACH) verricht met als doel het bepalen van de effectiviteit en veiligheid van infliximab bij kinderen en adolescenten met matige tot ernstige ZvC. Honderdtwaalf patiënten (leeftijd 6-17 jaar) met matige tot ernstige ZvC ondanks behandeling met immuunmodulatie en/of corticosteroiden, werden behandeld met infliximab 5 mg/kg in week 0, 2 en 6. Honderddrie patiënten werden gerandomiseerd in week 10 en kregen elke acht ($n=52$) of elke 12 weken ($n=51$) infliximab tot aan week 46.

Bij 54 weken was 56% van de patiënten ($29/52$) die elke acht weken een infliximabinfusie hadden gekregen, in klinische remissie (PCDAI ≤ 10), in tegenstelling tot 24% ($12/51$) in de 12-wekengroep ($p < 0,001$). (Hyams 2007)

Antibiotica

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

Conclusies

Niveau 4	Er is bij kinderen met de ZvC wegens het ontbreken van studies niet aangetoond of onderhoudsbehandeling met aminosalicylaten effectief is.
Niveau 1	Het is aangetoond dat 5-aminosalicylzuurpreparaten (5-ASA) niet effectiever zijn dan een placebo met betrekking tot het in remissie houden van volwassen patiënten met de ZvC, onafhankelijk van lokalisatie, als remissie is geïnduceerd met steroiden (medicamenteus geïnduceerde remissie) of door middel van chirurgie. Wel lijkt onderhoudsbehandeling met 5-ASA enig effect te hebben bij patiënten met de ZvC na ileocecaalresectie. <i>A1 Akobeng 2005, Lochs 2000</i>
Niveau 2	Het lijkt aannemelijk dat thiopurines (azathioprine en 6-mercaptopurine) als onderhoudsmedicatie bij kinderen met de ZvC prednisonsparend werken en vermindering geven van het aantal exacerbaties. <i>A2 Markowitz 2000 C Kirschner 1998</i>
Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat methotrexaat als onderhoudstherapie (eenmaal per week subcutaan toegediend) effectief is bij kinderen met de ZvC in het voorkomen van exacerbaties. <i>C Mack 1998, Uhlen 2006</i>
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat onderhoudstherapie met infliximab bij kinderen met een refractaire ZvC exacerbaties voorkomt. <i>B Hyams 2007 C de Ridder 2004, Lionetti 2003</i>

Aanbevelingen

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

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

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

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

Als met behulp van infliximab succesvol remissie is geïnduceerd bij (ondanks azathioprine- of methotrexaatbehandeling) steroïdafhankelijke patiënten met de ZvC, heeft infliximab een plaats als onderhoudsbehandeling.

Literatuur

- Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. Cochrane Database Syst Rev 2005, Issue 1. Art. No.: CD003715.
- Barden L, Lipson A, Pert P, Walker-Smith JA. Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 1989;6:597-603.
- Cottone M, Camma C. Mesalamine and relapse prevention in Crohn's disease. Gastroenterology 2000;119:597.
- Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39(3):265-9.
- Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, et al; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. Gastroenterology 2007;132(3):863-73.
- Lamireau T, Cezard JP, Dabadie A, Goulet O, Lachaux A, Turck D, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2004;10:745-50.
- Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, De Angelis GL, et al. A Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:425-31.
- Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. Gastroenterology 2000;118:264-73.
- Mack DR. Methotrexate in patients with CD after 6-MP. J Pediatr 1998;132:830-5.
- Markowitz J, Rosa J, Grancher K, Aiges H, Daum F. Long term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn's disease. Gastroenterology 1990;99:1347-51.
- Markowitz J. Randomized, multicenter, placebo-controlled trial in newly diagnosed CD. Gastroenterology 2000;119 895-902.
- Remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD000544.
- Ridder L de, Escher JC, Bouquet J, et al. IFX therapy in 30 patients with refractory pediatric Crohn's disease with and without fistulas in the Netherlands. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:46-52.
- 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(6):1617-21.
- Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut 2006;55 (Suppl 1):i16-35.
- Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, Goulet O, Schmitz J, Cezard JP, et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. Inflamm Bowel Dis 2006;12(11):1053-7.

Hoofdstuk 7

Medicamenteuze therapie voor colitis ulcerosa

Uitgangsvraag 22 Medicamenteuze therapie als remissie-inductie bij colitis ulcerosa

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

Inleiding

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

Wetenschappelijke onderbouwing

De wetenschappelijke onderbouwing voor medicamenteuze behandeling staat beschreven bij de verschillende uitgangsvragen over aminosalicylaten (*uitgangsvraag 23*), prednisonafhankelijkheid (*uitgangsvraag 24*), azathioprine (*uitgangsvragen 25 en 28*), infliximab en ciclosporine (*uitgangsvraag 26*).

Bij kinderen met CU is slechts één prospectieve gerandomiseerde studie gedaan, waarbij het effect van olsalazine versus sulfasalazine werd onderzocht. (Ferry 1993)

De literatuur over de behandeling van CU bij kinderen bestaat voornamelijk uit reviews gebaseerd op resultaten van studies bij volwassenen, aangevuld met retrospectieve data van kleinere aantallen kinderen.

Op basis van deze ervaring en de studies bij volwassenen wordt aangenomen dat de aminosalicylaten (5-ASA en sulfasalazine) werkzaam zijn als eerste behandeling.

In onderstaand stroomschema (*figuur 3*), gebaseerd op de wetenschappelijke onderbouwing bij *uitgangsvraag 23, 24, 25 en 26* aangevuld met *expert opinions*, worden afhankelijk van het wel of niet bereiken van klinische remissie de volgende stappen van de behandeling beschreven.

Als eerste behandeling van CU worden orale aminosalicylaten (sulfasalazine of mesalazine (5-ASA)) aanbevolen, in combinatie met rectale toediening van aminosalicylaten. In *uitgangsvraag 23* wordt nader ingegaan op dosering en toedieningswijze van de aminosalicylaten. Bij onvoldoende effect van de aminosalicylaten wordt prednison gegeven. Bij ernstige ziekte die onvoldoende reageert op intraveneuze behandeling met steroïden, dreigt colectomie. In *uitgangsvraag 25 en 26* wordt ingegaan op de plaatsbepaling van ciclosporine en infliximab als remissie-inductietherapie bij ernstige CU, waarbij colectomie dreigt.

Azathioprine wordt geïntroduceerd als steroïdafhankelijkheid dreigt (zie *uitgangsvraag 27*). Bij alle medicamenteuze behandelingen is het van belang te onderkennen dat de ziekte CU (in tegenstelling tot de ZvC) te genezen is door colectomie. Juist bij kinderen met een chronisch persisterende ziekteactiviteit, die weliswaar weinig klachten hebben en 'alleen' onvoldoende groei, somberheid en/of chronische anemie, dient te worden overwogen of chirurgie niet verstandiger is dan blijvend behandelen met immuunmodulerende onderhoudsmedicatie.

Aanbevelingen (zie ook stroomschema - figuur 3)

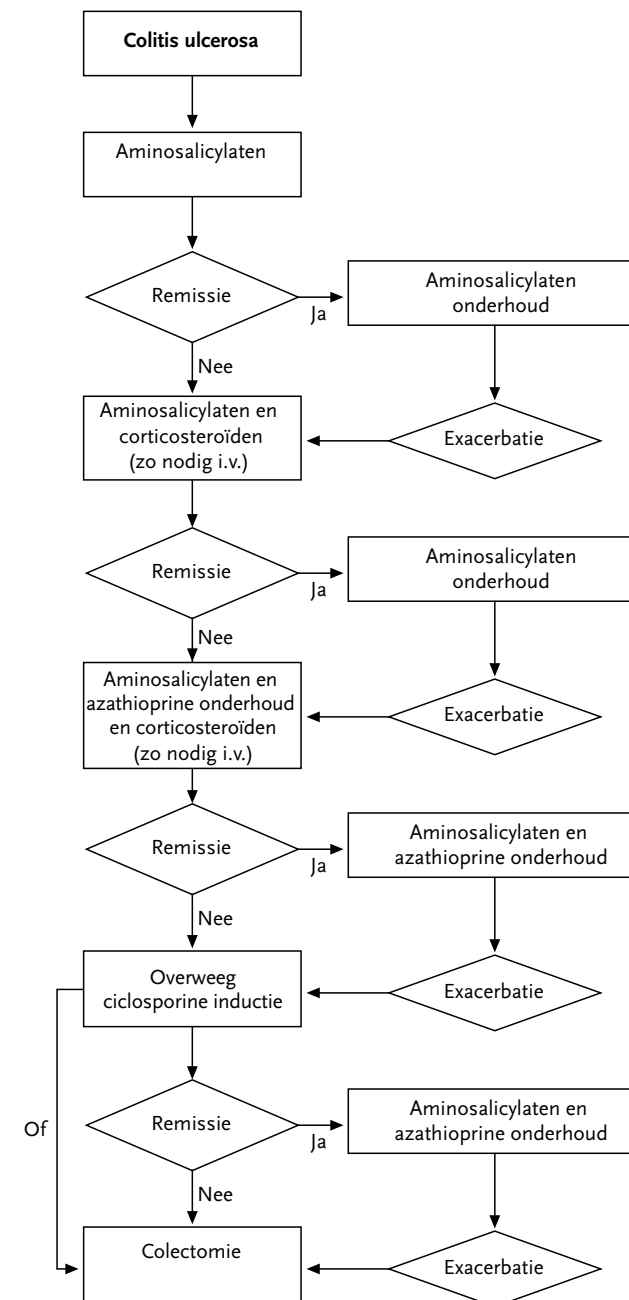
De medicamenteuze behandeling van CU:

- De eerste behandeling van CU bestaat uit orale en rectale aminosalicylaten (zie *uitgangsvraag 23*).
- Bij onvoldoende effect van aminosalicylaten wordt gestart met prednison oraal.
- Bij onvoldoende effect van prednison oraal wordt, naast intraveneuze voeding, prednison intraveneus gestart.
- Bij onvoldoende effect van prednison intraveneus is ciclosporine intraveneus een mogelijkheid (zie *uitgangsvraag 25*).
- Bij onvoldoende effect van ciclosporine is colectomie (zie *uitgangsvraag 38*) geïndiceerd.

Er zijn aanwijzingen dat infliximab een veelbelovende behandeling is bij refractaire CU. Op de korte termijn lijkt het veilig te zijn (mede op basis van studies bij kinderen met de ZvC), terwijl langetermijngegevens nog niet voorhanden zijn. Prospectieve studies met langetermijnfollow-up dienen de plaatsbepaling en de waarde bij het voorkómen van colectomie duidelijk te maken. Momenteel wordt afgeraden kinderen met refractaire CU met infliximab te behandelen buiten studieverband.

Bovenstaande aanbevelingen zijn samengevat in het stroomschema op pagina 125.

Figuur 3 Medicamenteuze therapie voor colitis ulcerosa



Literatuur

- Barabino A, Tegaldo L, et al. Severe attack of ulcerative colitis in children: Retrospective clinical survey. *Digest Liver Dis* 2002;34[1]:44-9.
- Escher JC, Taminiou JAJM, et al. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: Best available evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9[1]:34-58.
- Gold DM, Levine JJ, et al. Prolonged medical therapy for severe pediatric ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90(5):732-5.
- Gremse DA, Crissinger KD. Ulcerative colitis in children: medical management. *Paediatr Drugs* 2002;4(12):807-15.
- Heyman MB, Kirschner BS, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005;146(1):35-40.
- Hyams J, Davis P, et al. Clinical outcome of ulcerative proctitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25(2):149-52.
- Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: Clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology* 2004;126[6]:1550-60.
- Tomomasa T, Kobayashi A, et al. Working Group of the Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guidelines for treatment of ulcerative colitis in children. *Pediatr Int* 2004;46(4):494-6.

Uitgangsvraag 23 Mesalazine en sulfasalazine bij acute colitis ulcerosa

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

Inleiding

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

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

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen gerandomiseerde placebogecontroleerde dubbelblinde studies met orale of rectale aminosalicylaten (mesalazine en sulfasalazine) bij kinderen met actieve CU. In

slechts één studie (Ferry 1993) wordt de werkzaamheid van aminosalicylaten (in dit geval olsalazine versus sulfasalazine) prospectief bestudeerd. Sulfasalazine (in een dosis van 60 mg/kg/dag) blijkt effectief: 79% van de kinderen heeft na twee maanden behandeling minder klachten, waarbij acht van de 28 kinderen symptoomvrij zijn. Het effect van olsalazine was minder groot (bij 50% klinische verbetering), maar dit zou mogelijk het gevolg zijn van een te lage dosering (30 mg/kg/dag). Studies naar rectale toediening van aminosalicylaten zijn niet gedaan.

Milde bijwerkingen, zoals hoofdpijn of gastro-intestinale bezwaren, worden gerapporteerd, vaker bij sulfasalazine dan bij mesalazine (zie *bijlage 1*).

Conclusie

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

Overige overwegingen

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

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

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

Aanbeveling

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

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

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

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

Literatuur

- Barden L, Lipson A, Pert P, Walker-Smith JA. Mesalazine in childhood inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1989;3:597-603.
- Christensen LA, Fallingborg J, Jacobsen BA, Alildgaard K, Rasmussen HH, Rasmussen SN, et al. Bioavailability of 5-aminosalicylic acid from slow release 5-aminosalicylic acid drug and sulfasalazine in normal children. *Dig Dis Sci* 1993;38(10):1831-6.
- Cohen RD, Woseth DM, et al. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95(5):1263-76.
- D'Agata ID, Vanounou T, Seidman E. Mesalamine in pediatric inflammatory bowel disease: a 10-year experience. *Inflamm Bowel Dis* 1996;2:229-35.
- Escher JC, Taminiau JAJM, Nieuwenhuis EES, Buller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: Best available evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9[1]:34-58.
- Garau P, Orenstein SR, Neigt DA, Kocoshis SA. Pancreatitis associated with olsalazine and sulfasalazine in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18(4):481-5.
- Ferry GD, Kirschner BS, Grand RJ, Issenman RM, Griffiths AM, Vanderhoof JA, et al. Olsalazine versus sulfasalazine in mild to moderate childhood ulcerative colitis: results of the Pediatric Gastroenterology Collaborative Research Group Clinical Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17[1]:32-8.
- Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54(7):960-5.
- Tolia V. Sulfasalazine desensitization in children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1992;87(8):1029-32.
- Wiersma H, Escher JC, Dilger K, Trenk D, Benninga MA, Boxtel CJ van, et al. Pharmacokinetics of mesalazine pellets in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(5):626-31.

Uitgangsvraag 24 Prednison

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

Inleiding

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

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen gerandomiseerde studies bij kinderen met CU die deze specifieke vraag kunnen beantwoorden. Wel bestaat onderzoek bij kinderen die al prednisonafhankelijk zijn, waarbij wordt bestudeerd welke behandeling tot afbouw van prednison leidt. In een prospectieve ongecontroleerde studie met negen prednisonafhankelijke of -resistente kinderen bleek, na het starten van onderhoudsbehandeling met mercaptopurine (6-MP), dat bij zes kinderen de dosis prednison voor meer dan 75% kon worden verminderd (bij blijvende remissie). (Verhave 1990) Retrospectief onderzoek bij patiënten met ernstige CU die vanwege prednisonafhankelijkheid werden behandeld met 6-MP (Kader 1999) of azathioprine (Barabino 2002) toont dat het merendeel (70-75%) prednison succesvol kan stoppen. Kinderen met chronisch actieve ziekte bij wie prednisonafhankelijkheid bestaat ondanks behandeling met azathioprine of 6-MP, werden geïnccludeerd in enkele studies met infliximab. In deze refractaire groep blijkt de cumulatieve dosis prednison niet significant te dalen als gevolg van de infliximabbehandeling. (Russell 2004, Edelwein 2005) Benodigde controles in verband met het monitoren van eventuele bijwerkingen worden in *bijlage 1* genoemd.

Conclusies

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

Niveau 3	Er zijn momenteel onvoldoende aanwijzingen dat behandeling met infliximab (bij refractaire patiënten met CU) succesvol leidt tot afbouw en staken van prednison.
	C Russell 2004, Edelwein 2005

Overige overwegingen

Het voorkómen van prednisonafhankelijkheid kan waarschijnlijk in de meeste gevallen worden bewerkstelligd door het tijdig starten (dat wil zeggen tegelijkertijd met de inductiebehandeling) met adequaat gedoseerde onderhoudsbehandeling. In veel gevallen zal een hoge dosering mesalazine (of sulfasalazine), tegelijk gestart met de prednisonbehandeling, volstaan. Als desondanks exacerbatie van de ziekte optreedt, moet azathioprine (of 6-MP) worden geïntroduceerd. Het percentage patiënten met CU dat azathioprine nodig heeft, is veel kleiner (waarschijnlijk ongeveer 20%) dan bij de ZvC. Het tijdstip van starten met azathioprine dient te worden bepaald door het beloop van de ziekte tijdens de afbouw van een eerste kuur prednison. In tegenstelling tot bij de ZvC is er bij kinderen met CU geen onderzoek gedaan naar het effect van primaire behandeling (dus tegelijk gestart met prednison) met azathioprine of 6-MP.

Bij veel van de prednisonafhankelijke patiënten is ook sprake van een zekere prednison-resistentie. Dit impliceert dat er klachten bestaan ondanks de behandeling, maar ook dat de behandeling niet zinvol is. Bij deze kinderen kan de dosering prednison worden verminderd en het middel zelfs gestaakt, zonder dat de ernst van de klachten toeneemt. Bij de refractaire patiënten (met chronisch actieve prednisonafhankelijke ziekte ondanks azathioprine of 6-MP) is colectomie momenteel de enige behandeling die effectief leidt tot stoppen van prednison.

Bij een *uitgangsvraag* 5 wordt door de werkgroep geadviseerd na diagnosestelling van IBD voldoende calciuminname en vitamine-D-inname te garanderen. Tijdens behandeling met steroïden is suppletie van calcium en vitamine-D zeker geïndiceerd. Voor geadviseerde dosering tijdens behandeling met prednison: zie *bijlage 1*.

Aanbevelingen

Ter voorkoming van prednisonafhankelijkheid dient in eerste instantie een adequate onderhoudsbehandeling met salicylaten (mesalazine of sulfasalazine) te worden gegeven (voor dosering zie *uitgangsvraag 23*).

Als de ziekte (ondanks salicylaten) opvlamt tijdens de afbouwfase van prednison, dient te worden gestart met azathioprine.

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

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

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

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

Literatuur

- Barabino A, Torrente F, Ventura A, Cucchiara S, Castro M, Barbera C. Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(6):1125-30.
- Edelwein AP, Cuffari C, Abadom V, Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(3):213-8.
- Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, Stouffer NO, Baldassano RN. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:54-8.
- Russell GH, Katz AJ. Infliximab is effective in acute but not chronic childhood ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(2):166-70.
- Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990;117(5): 809-14.

Uitgangsvraag 25 Ciclosporine

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

Inleiding

Voor de groep patiënten met ernstige actieve CU die niet in remissie kunnen worden gebracht met intraveneuze corticosteroïden, doemt het scenario van de colectomie op.

Meer dan 10 jaar geleden werd ciclosporine, een sterk cytotoxisch middel dat bij orgaantransplantatie tot succesvolle immuunsuppressie leidde, geïntroduceerd als therapie bij deze moeilijk behandelbare patiënten. Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden “ulcerative colitis”, “inflammatory bowel disease”, “cyclosporin”, “pediatric”, in de leeftijdsgroepen (*limit to*) *child 0-18 years*, gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar. De gevonden literatuur werd nogmaals handmatig geselecteerd op ziektebeeld, therapie en leeftijd. Jaargangen 2004 en 2005 van het tijdschrift JPGN en IBD werden doorzocht op relevante artikelen. Aanvulling vond plaats met relevante literatuur (vaak meer dan 10 jaar oud) in bezit van de werkgroepleden.

Wetenschappelijke onderbouwing

Gecontroleerde studies met ciclosporine zijn bij kinderen met CU niet verricht. De sporadische *case studies* die werden beoordeeld, betreffen meestal kinderen met ernstige, refractaire CU, bij wie colectomie op korte termijn de enige overgebleven mogelijkheid was. (Benkov 1994, Treem 1994, Treem 1995, Ramakrishna 1996, Barabino 2002) Het resultaat van de behandeling bleek in eerste instantie gunstig bij ongeveer 25% van de kinderen, dat wil zeggen dat colectomie kon worden voorkomen door behandeling met ciclosporine. (Treem 1995) Bij het afbouwen van de medicatie was in de meeste gevallen echter sprake van recidief en werd alsnog binnen een jaar colectomie uitgevoerd. De therapie kan dus het best worden omschreven als *rescue*-therapie. Uitstel van colectomie wordt als positief ervaren; ouders en kinderen hebben hierdoor iets meer tijd om zich op de operatie voor te bereiden. Ook bij kinderen met chronisch actieve ziekte en steroïdafhankelijkheid, is ciclosporine geïntroduceerd, dit was echter meestal niet succesvol. (Benkov 1994, Barabino 2002) Als tevens azathioprine als onderhoudsmedicatie wordt gegeven, is de kans groter dat corticosteroiden succesvol kunnen worden afgebouwd. (Ramakrishna 1996)

Bijwerkingen en benodigde controles in verband met het monitoren van eventuele bijwerkingen worden in *bijlage 1* genoemd.

Conclusie

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

Overige overwegingen

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

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

Aanbevelingen

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

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

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

Literatuur

- Barabino A, Torrente F, Castellano E, Gandullia P, Calvi A, Cucchiara S, et al. The use of ciclosporin in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(8):1503-7.
- Benkov KJ, Rosh JR, Schwensen AH, Janowitz HD, LeLeiko NS. Cyclosporine as an alternative to surgery in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19(3):290-4.
- Garcia-Lopez S, Gomollon-Garcia F, Perez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28(10):607-14.

- Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, Grand RJ, Verhave M. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22(3):296-302.
- Treem WR, Cohen J, Davis PM, Justinich CJ, Hyams JS. Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children. Immediate response, long-term effects, and the impact on surgery. *Dis Colon Rectum* 1995;38(5):474-9.
- Treem WR, Hyams JS. Cyclosporine therapy for gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:270-78.

Uitgangsvraag 26 Anti-TNF (infiximab)

Op welke wijze dienen kinderen met actieve colitis ulcerosa te worden behandeld met anti-TNF (infiximab)?

Inleiding

Na de goede resultaten van infiximab bij de ZvC, rijst de vraag wat de werkzaamheid is bij slecht behandelbare CU. Zoals bij de meeste nieuwe behandelingsmethoden hebben de eerste studies bij volwassenen patiënten plaatsgevonden. Bij deze patiënten blijkt dat infiximab effectief is en mogelijk ook steroïdsparend werkt. Bij kinderen met actieve CU, die niet in remissie komen met maximale conventionele behandeling, ofwel refractaire ziekte, wordt colectomie overwogen. Behandeling met ciclosporine kan leiden tot remissie, waardoor colectomie wordt uitgesteld of zelfs voorkomen. Vanwege de jonge leeftijd en de onomkeerbaarheid van een dergelijke operatie, is er dringende behoefte aan een alternatieve, medicamenteuze therapie. Infiximab kan worden overwogen als sprake is van chronisch actieve refractaire ziekte of bij fulminante CU.

Hiernaast dringt zich de vraag op of bij kinderen primaire behandeling met infiximab zal leiden tot een gunstiger beloop van de ziekte, waarbij corticosteroïden geheel worden gemeden. Dit laatste is nog in geen enkele studie bij kinderen onderzocht.

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden “*ulcerative colitis*”, “*inflammatory bowel disease*”, “*infiximab*”, “*pediatric*”, in de leeftijdsgroepen (*limit to child 0-18 years*, gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar. De gevonden literatuur werd nogmaals handmatig geselecteerd op ziektebeeld, therapie en leeftijd. Jaargangen 2004 en 2005 van het tijdschrift JPGN en IBD werden doorzocht op relevante artikelen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen prospectieve studies met infiximab bij kinderen met actieve CU. Retrospectieve studies laten veelbelovende resultaten zien van kortetermijnremissie en voorkomen (of uitstel van) colectomie bij actieve refractaire CU. (Mamula 2004, Russell 2004) Bij steroïdafhankelijke ziekte lijkt infiximab minder effectief dan bij vroege behandeling. (Russell 2004, Edelwein 2005) De kortetermijnbijwerkingen zijn zeldzaam (bij 8,5% van de infusies, en bij 8-39% van de patiënten) en goed behandelbaar, (Crandall 2003, Friesen 2004, Miele 2004) terwijl ontwikkeling van antistoffen (ATI's) bij 35% van de patiënten werd gezien. (Miele 2004) Bijwerkingen en benodigde controles in verband met het monitoren van eventuele bijwerkingen worden in *bijlage 1* genoemd.

Conclusie

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat infiximab bij refractaire CU colectomie kan voorkomen of het tijdstip van colectomie kan uitstellen.

C Mamula 2004, Russell 2004, Edelwein 2005

Overige overwegingen

Infiximab is niet geregistreerd voor kinderen met CU (wel voor kinderen met refractaire ZvC). Op de korte termijn lijkt behandeling met infiximab veilig te zijn (mede op basis van studies bij kinderen met de ZvC), terwijl langetermijndata nog niet voorhanden zijn.

De huidige studies leveren onvoldoende bewijs dat infiximab colectomie kan voorkomen bij refractaire CU. Indien colectomie alleen wordt uitgesteld door de behandeling, dient men zich af te vragen of behandeling met infiximab is gerechtvaardigd. Prospectieve studies met langetermijnfollow-up dienen de plaatsbepaling en de waarde bij voorkomen van colectomie duidelijk te maken. Behandeling met infiximab (zowel voor de ZvC als eventueel voor CU) dient alleen plaats te vinden in een kindergastro-enterologisch centrum. Alle kinderen die infiximab krijgen toegediend, horen tot de overdracht aan de MDL-arts (voor volwassenen) te worden gevolgd. Infiximab is een duur geneesmiddel; vanaf 2006 wordt het echter voor 80% vergoed door de verzekeraar.

Aanbeveling

Momenteel wordt afgeraden kinderen met refractaire CU met infiximab te behandelen buiten studieverband.

Literatuur

- Condino AA, Fidanza S, Hoffenberg EJ. A home infiximab infusion program. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(1):67-9.
- Crandall WV, Mackner LM. Infusion reactions to infiximab in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:75-84.
- Edelwein AP, Cuffari C, Abadom V, Oliva-Hemker M. Infiximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(3):213-8.
- Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, et al. Safety of infiximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(3):265-9.
- Mamula P, Markowitz JE, Cohen LJ, Allmen D von, Baldassano RN. Infiximab in pediatric ulcerative colitis: two-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(3):298-301.
- Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infiximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(5):502-8.
- Russell GH, Katz AJ. Infiximab is effective in acute but not chronic childhood ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(2):166-70.

Hoofdstuk 8

Onderhoudstherapie bij colitis ulcerosa

Uitgangsvraag 27 Onderhoudstherapie

Welke onderhoudstherapie heeft de voorkeur bij kinderen met colitis ulcerosa?

Inleiding

Colitis ulcerosa (CU) is een chronische ziekte die langdurige behandeling behoeft ter voorkoming van exacerbaties en complicaties van de ziekte. Voor de behandeling van een langer bestaande CU kan (in volgorde van ernst van de ziekte) worden gebruikgemaakt van de volgende medicamenten: aminosalicylaten, azathioprine en eventueel infliximab. Het doel van elke onderhoudsbehandeling is exacerbatie te voorkomen of zo lang mogelijk uit te stellen, terwijl herhaalde behandeling met prednison wordt vermeden. Het is echter de vraag op welk tijdstip en bij welke patiënten moet worden besloten met deze immuunmodulerende onderhoudstherapie te starten. Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden *“ulcerative colitis”, “inflammatory bowel disease”, “mesalazine”, “mesalamine”, “5-ASA”, “sulphasalazine”, prednison, prednisolon, methotrexate, cyclosporin, infliximab, azathioprine, “pediatric”, in de leeftijdsgroepen (limit to) child 0-18 years*, gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar. De gevonden literatuur werd nogmaals handmatig geselecteerd op ziektebeeld, therapie en leeftijd. Jaargangen 2004 en 2005 van het tijdschrift JPGN en IBD werden doorzocht op relevante artikelen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Aminosalicylaten

In de literatuur ontbreken studies naar het effect van langdurige therapie met aminosalicylaten (sulfasalazine en mesalazine (5-ASA)) op het voorkomen van exacerbaties bij CU. Hiernaast zijn geen gegevens beschikbaar over hoelang de therapie moet worden voortgezet en is het eveneens onduidelijk in welke dosering. Bij volwassen patiënten wordt levenslange onderhoudsbehandeling met aminosalicylaten aangeraden als chemopreventie voor maligniteit. Barden et al. (1989) hebben 13 kinderen met CU die eerder sulfasalazine gebruikten en vier nieuwe patiënten met CU behandeld met een mesalazine preparaat. De studieduur was slechts zes maanden en de uitkomstmaat was bijwerkingen. Bijwerkingen leken meer voor te komen bij het gebruik van sulfasalazine. Wel bleken de kinderen met CU aan het einde van de studie nog in remissie, helaas ontbreekt in deze studie de definitie hiervan. Door het ontbreken van studies uitgevoerd bij kinderen zal genoeg moeten worden genomen

met bewijslast komende van de behandeling van volwassenen: uit een systematisch literatuuroverzicht van vergelijkende onderzoeken, dat is opgenomen in de Cochrane-bibliotheek (Sutherland 2002), komt naar voren dat alle 5-aminosalicylzuurpreparaten effectief zijn in het behouden van remissie van CU (*odds ratio* 0,47 [0,36-0,62]). Voorts bleek dat sulfasalazine iets beter werkte dan andere 5-aminosalicylzuurpreparaten (*odds ratio* 1,29 [1,05-1,57]).

Ciclosporine

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

Azathioprine

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

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

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

Methotrexaat

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

Infliximab

Er zijn tot op heden weinig studies verschenen, met in totaal een zeer gering aantal kinderen, naar het effect van infliximab als onderhoudstherapie bij kinderen met CU. Edelwein (2005) heeft in een *open-label*-studie 12 patiënten met CU behandeld met infliximab. Acht patiënten waren steroidafhankelijk en vier steroidrefractair. Na gemiddeld zes behandelingen, waarbij een schema van om de acht weken werd aangehouden, waren acht patiënten nog in remissie. De vermindering van het gemiddelde steroidgebruik was tegenvallend, zes maanden na start van infliximab bleek de gemiddelde dosis 1,7 gram versus 2,8 gram voor de start van infliximab. Russell (2004) onderzocht 14 kinderen met CU, verdeeld over 3 groepen: een groep met nieuwgediagnosticeerde CU die in het ziekenhuis werden opgenomen en geen effect van intraveneus prednison hadden (vijf kinderen), groep 2 met vier kinderen die al eerder CU hadden, maar nu waren opgenomen met een exacerbatie die niet reageerde op prednison intraveneus, en een derde groep met vijf kinderen die prednisonafhankelijk waren. Alle kinderen ontvingen infliximab na 0, 2 en 6 weken en vervolgens elke zes tot acht weken. De Lichtiger-score werd gebruikt als een maat voor de respons. De groepen 1 en 2 waren zeer succesvol in het afbouwen en hadden een goede respons na zes maanden. Groep 3 was minder succesvol: één patiënt onderging een colectomie, één patiënt werd geadviseerd een colectomie te ondergaan en is uit de controle verdwenen en de drie andere patiënten waren niet in de staat de prednison af te bouwen.

Werkingsmechanisme, bijwerkingen en benodigde controles in verband met het monitoren van eventuele bijwerkingen van bovengenoemde medicatie worden in *bijlage 1* genoemd.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat bij volwassenen met CU het gebruik van een 5-ASA-preparaat als onderhoudstherapie leidt tot minder frequente exacerbaties. <i>A1 Sutherland 2002</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van een 5-ASA-preparaat vergeleken met sulfasalazine leidt tot minder frequente bijwerkingen bij patiënten met CU. <i>C D'Agata 1996, Barden 1989</i>

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat azathioprine in een orale dosering van 2-3 mg/kg/dag een steroïdsparend effect heeft bij CU, met name als deze behandeling binnen twee jaar na de diagnose wordt gestart.</p> <p>C Verhave 1990, Kader 1999, Barabino 2002, Fuentes 2003, Ramakrishna 1996</p> <p>D Escher 2003</p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van onderhoudsbehandeling met infliximab op korte termijn weinig bijwerkingen geeft bij kinderen met CU.</p> <p>C Friesen 2004</p>

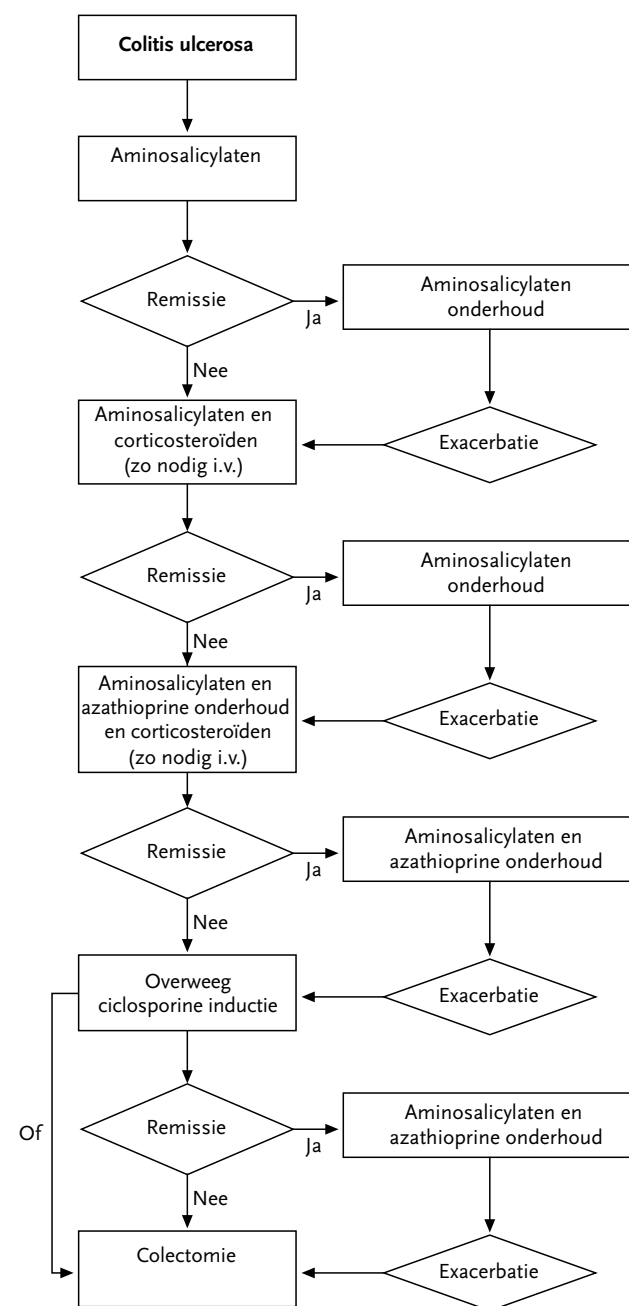
Aanbevelingen

- Indien een kind met actieve CU in remissie is geraakt met aminosalicylaten, kunnen aminosalicylaten als onderhoudstherapie worden voortgezet.
- Als onderhoudstherapie wordt wegens minder frequente bijwerkingen aanbevolen mesalazine voor te schrijven.
- Onderhoudsbehandeling met mesalazine wordt in een orale dosering van 50-75 mg/kg/dag (maximale dosis oraal en rectaal gecombineerd 4 gram per dag) geadviseerd.
- Het verdient aanbeveling bij kinderen met matig tot ernstige CU (in remissie gebracht met behulp van prednison) te starten met azathioprine zodra sprake is van exacerbatie van de ziekte tijdens vermindering van de prednisondosering. De dosering van azathioprine is 2-3 mg/kg/dag, eenmaal daags.
- Infliximab dient op dit moment niet als onderhoudstherapie te worden voorgeschreven voor de behandeling van CU.

Literatuur

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

Figuur 4 Stroomdiagram behandeling van colitis ulcerosa bij kinderen



- Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34:1081-5.
- D'Agata ID, Vanounou T, Seidman E. Mesalamine in pediatric inflammatory bowel disease: a 10-year experience. *Inflamm Bowel Dis* 1996;2:229-35.
- Eidelwein A P, Cuffari C, Abadom V, Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:213-8.
- Escher JC, Taminiau JAJM, Nieuwenhuis EES, Büller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: Best available evidence. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9[1]:34-58.
- Friesen CA, Calabro C, Christenson K, Carpenter E, Welchert E, Daniel JF, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(3):265-9.
- Fuentes D, Torrente F, Keady S, Thirrupathy K, Thomson MA, Walker-Smith JA, et al. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:913-21.
- Genestier L, Paillet R, Quemeneur L, Izeradjene K, Revillard JP. Mechanisms of action of methotrexate. *Immunopharmacology* 2000;47(2-3):247-57.
- Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular dosing may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:86-90.
- Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine-withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992;305:20-2.
- Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on a controlled therapeutic trial. *BMJ* 1974;ii:627-30.
- Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, Stouffer NO, Baldassano RN. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:54-8.
- Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115:813-21.
- Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E, Almog S, Halkin H, Bar-Meir S, Chowers Y. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:57-63.
- Loftus EV, et al. Systemic review on short term adverse effects of 5-aminosalicylic acids agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Ther* 2004;19:179-89.
- Mamula P, Markowitz JE, Cohen LJ, Allmen AJ von, Baldassano RN. Infliximab in pediatric ulcerative colitis: two-year follow up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(3):298-301.
- Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, Grand RJ, Verhave M. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22(3):296-302.
- Russell GH, Katz AJ. Infliximab is effective in acute but not chronic childhood ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(2):166-70.
- Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology* 1999;117(3):527-35.
- Sutherland LR, Roth D, Beck P, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 202;(4):CD000544.
- Te HS, Schiano TD, Kuan SF, et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3150-6.
- Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:1774-85.

- Van Staa TP, et al. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease. *Gastroenterology* 2004;126:1733-9.
- Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990;117(5):809-14.

Uitgangsvraag 28 Stoppen met azathioprine

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

Inleiding

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

Conclusie

Niveau 4

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

Overige overwegingen

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

Aanbeveling

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

Hoofdstuk 9

Voeding en inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag 29 Voedingstherapie als inductietherapie

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

Inleiding

Al jaren is er discussie over de vraag of het geven van uitsluitend voedingstherapie gedurende een aantal weken een goede primaire therapie is voor het bereiken van remissie bij nieuwgediagnosticeerde kinderen of bij kinderen met een exacerbatie van de ziekte van Crohn (ZvC).

Onder voedingstherapie wordt een kunstmatige vloeibare voeding verstaan die of via een sonde of per os aan het maag-darmkanaal wordt aangeboden. Deze voeding kan polymeer, oligomeer of monomeer van samenstelling zijn. De term 'uitsluitend' geeft aan dat naast deze voeding alleen water mag worden gedronken.

De discussie is ongeveer 30 jaar geleden begonnen, op het moment dat een groep chirurgen volwassen therapieresistente patiënten als voorbereiding op een operatie behandelde met elementaire voedingstherapie ter verbetering van de voedingstoestand, en hiermee remissie werd bereikt. Het huidige onderzoek spitst zich toe op het mechanisme waarmee met behulp van voedingstherapie remissie wordt bereikt en op de meest optimale samenstelling van de voeding.

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

Wetenschappelijke onderbouwing

Uit een meta-analyse gepubliceerd in 2000, waarin alle voorafgaande studies bij kinderen naar het bereiken van remissie door het geven van voedingstherapie gedurende minimaal drie weken zijn geanalyseerd, blijkt dat bij een groep van 147 patiënten uit vijf goed uitgevoerde gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) bij 85% van de patiënten met behulp van voedingstherapie remissie kan worden bereikt. De effectiviteit van voedingstherapie en het geven van corticosteroiden is even groot (RR 0,95 (95% BI)). Als twee niet-gerandomiseerde studies aan de analyse worden toegevoegd (totaal 197 patiënten) verandert de conclusie niet. (Heuschkel 2000) Een Cochrane-review uitgevoerd in 2001 concludeert een grotere effectiviteit van corticosteroiden, maar in deze review zijn zowel studies bij volwassenen als kinderen meegenomen. (Zachos 2001)

Dat het om een effect van uitsluitend voedingstherapie gaat blijkt uit een recente, gerandomiseerde studie van Johnson, waarin 50 kinderen met actieve ZvC gedurende zes weken uitsluitend monomere voedingstherapie kregen (100% van de behoefte) of deels monomere voedingstherapie (50% van de behoefte), waarbij de laatste groep alles mocht eten en drinken. Het aantal kinderen dat remissie bereikte, was in de groep die uitsluitend voedingstherapie kreeg significant groter. (Johnson 2006)

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

In de meta-analyse van Heuschkel is geen subanalyse uitgevoerd naar het effect van verschillende soorten voedingen. De Cochrane-review heeft dit wel gedaan en vindt geen significante verschillen in de effectiviteit van monomere en niet-monomere voedingen. (Zachos 2001)

Een recente, gerandomiseerde, gecontroleerde studie bij 33 kinderen laat zien dat er geen verschil is tussen monomere en polymere voeding wat betreft het bereiken van remissie na zes weken. De gewichtstoename bij de kinderen die polymere voeding kregen was wel significant groter. (Ludvigsson 2004) Het toevoegen van glutamine aan een polymere voeding lijkt geen positief effect te hebben op het bereiken van remissie. (Akobeng 2000) Het geven van een voeding op basis van peptiden met een laag vetgehalte in vergelijking met eenzelfde voeding met een normaal vetgehalte laat geen verschil zien in het bereiken van remissie na drie weken. (Khoshoo 1996)

Inmiddels zijn er ook polymere voedingen, speciaal ontwikkeld voor IBD door toevoeging van de groeifactor TGF- β , waarmee remissie kan worden bereikt. (Fell 2000, Afzal 2004, 2005) Er is geen onderzoek beschikbaar naar het verschil tussen deze specifieke voedingen en de gangbare voedingen. Evenmin is bekend wat het effect is van toevoeging van extra vezels (*multifibre*-voedingen) aan de (sonde)voeding en of bolusvoeding verschilt van continue toediening. Of energierijke drinkvoeding even effectief is als sondevoeding, is nooit bestudeerd. Alle hierboven genoemde studies werden verricht met sondevoeding, die per sonde of oraal werd ingenomen.

Over de duur van de remissie bereikt door het geven van voedingstherapie zijn twee retrospectieve studies gevonden. Hieruit lijkt ook een positief effect van voedingstherapie op de duur van de remissie naar voren te komen. (Knight 2005, Berni Canani 2005)

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat het geven van <i>uitsluitend</i> voedingstherapie even effectief is als het gebruik van corticosteroiden voor het bereiken van remissie bij kinderen met de ZvC.
	A1 Heuschkel

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij lokalisatie van de ZvC alleen in het colon voedingstherapie minder effectief is.
	B Afzal 2005
Niveau 2	Het is aannemelijk dat er geen verschil is in effectiviteit tussen monomere, oligomere en polymere voeding wat betreft het bereiken van remissie.
	B Ludvigsson 2004, Fell 2000, Afzal 2005

Overige overwegingen

De werkgroep concludeert dat, gezien de positieve effecten van voedingstherapie op groei en ontwikkeling, zonder de negatieve effecten van corticosteroiden, voedingstherapie een uitstekende primaire therapie is.

Het volgende behandelingschema wordt door de werkgroep voorgesteld:

- Week 1 tot en met 6: uitsluitend voedingstherapie:
 - polymere voeding, ernaast alleen water (ad libitum);
 - per sonde of drinken;
 - opklimmen in twee tot drie dagen;
 - 110-120% van de aanbevolen hoeveelheid energie en eiwit.
- Hierna reïntroductie van de normale voeding in twee tot vier weken.

Het is duidelijk dat deze therapie een grote psychosociale impact heeft. Uit een retrospectieve studie van Gailhoustet bij 30 kinderen met actieve ZvC (15 met voedingstherapie, 15 met corticosteroiden) blijkt dat voedingstherapie het dagelijkse leven meer verstoort. Niet kunnen eten en het dragen van een sonde worden in dit verband vooral genoemd. Het cosmetisch effect wordt als belangrijkste negatief aspect bij het gebruik van corticosteroiden genoemd. Uit een studie van Wilschanski blijkt dat 45% van de kinderen (n=44) die beide therapieën hebben ondervonden, kiest voor voedingstherapie, terwijl 27% kiest voor medicatie en 27% geen voorkeur heeft.

Het laten slagen van de voedingstherapie zal mede afhankelijk zijn van een goede begeleiding van kind en ouders door een diëtist en kinderverpleegkundige met ruime ervaring in de zorg voor een chronisch ziek kind met voedingstherapie.

Alhoewel behandeling met corticosteroiden voor zowel patiënt, ouders als behandelend arts makkelijker is dan behandeling met voedingstherapie en dit ook goedkoper is, heeft voedingstherapie toch duidelijk de voorkeur, omdat corticosteroidgebruik in tegenstelling tot voedingstherapie veel ernstige bijwerkingen heeft.

Mogelijk is voedingstherapie het effectiefst bij recent gediagnosticeerde ZvC en minder effectief in het geval van langdurig bestaande ZvC. Dit is echter niet goed uitgezocht. (Heuschkel 2000)

Aanbevelingen

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

Een polymere voeding verdient qua smaak de voorkeur.

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

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

Literatuur

- Afzal NA, Zaag-Loonen HJ van der, Arnaud BF, Davies S, Murch S, Derkx B. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:167-72.
- Afzal NA, Davies S, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Murch S, et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci* 2005;50:1471-5.
- Akobeng AK, Miller V, Stanton J, Elbadri AM, Thomas AG. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:78-84.
- Berni Canani R, Terrin G, Borrelli O, Romano MT, Manguso F, Coruzzo A, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006;38:381-7.
- Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:281-9.
- Gailhoustet L, Goulet O, Cachin N, Schmitz J. Étude des répercussions psychologiques de deux modalités de traitement chez des adolescents atteints de maladie de Crohn. *Arch Pédiatr* 2002;9:110-6.
- Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(1):8-15.
- Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006;55:356-61.
- Khoshoo V, Reifen R, Neuman MG. Effect of low- and high-fat, peptide-based diets on body composition and disease activity in adolescents with active Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:401-5.
- Knight C, El-Matary W, Spray C, Sandhu BK. Long-term outcome of nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Clin Nutr* 2005;24:775-9.

- Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammer L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004;93:327-35.
- Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996;38:543-8.
- Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutrition therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000542.

Uitgangsvraag 30 Onderhoudsbehandeling op het gebied van voedingstherapie

Welke onderhoudsbehandeling op het gebied van voedingstherapie heeft de voorkeur bij kinderen met de ziekte van Crohn?

Inleiding

Een aantal voedingsaspecten is mogelijk van belang in het behouden van remissie bij kinderen met de ZvC. Studies over de effecten van voedingstherapie, probiotica en visolie op de duur van de remissie zullen worden besproken.

Wetenschappelijke onderbouwing

Over de mogelijk positieve rol van voedingstherapie in het behouden van remissie bij de ZvC is een aantal studies voorhanden. Een retrospectieve studie bij 47 kinderen en adolescenten bij wie een exacerbatie met succes is behandeld met uitsluitend voedingstherapie, laat zien dat patiënten bij wie de voedingstherapie wordt gecontinueerd (50-60% van de volledige behoefte, vier tot vijf nachten per week, overdag normale voeding) langer in remissie blijven dan patiënten bij wie de voedingstherapie volledig is gestopt. (Wilschanski 1996)

Twee prospectieve studies (totaal 14 patiënten) waarbij in één maand van iedere vier maanden gedurende een jaar uitsluitend voedingstherapie werd, gegeven laten een significante daling van prednisonegebruik en ziekteactiviteit zien. (Belli 1988, Polk 1992) Er lijkt dus wel sprake te zijn van een effect van voedingstherapie op de duur van de remissie.

Recent is een gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij 57 kinderen met de ZvC beschreven waarbij de kinderen tijdens remissie het probioticum *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) bij de standaardtherapie gebruikten. Deze interventie had geen effect op de duur van de remissie. (Bousvaros 2005)

Gegevens over het effect van suppletie van n-3-vetzuren (visolie) op het behoud van remissie bij kinderen met de ZvC zijn niet gevonden, in een systematische review bij volwassenen wordt geconcludeerd dat de beschikbare data onvoldoende zijn om het effect te beoordelen. (MacLean 2005)

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van aanvullende voedingstherapie ook een plaats heeft bij het behouden van remissie bij kinderen met de ZvC. <i>C Belli 1988, Polk 1992, Wilschanski 1996</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het toevoegen van het probioticum LGG aan de standaardtherapie geen effect heeft op de duur van de remissie. <i>B Bousvaros 2005</i>
Niveau 4	Er zijn geen gegevens over het effect van n-3-vetzuren op de duur van de remissie bij kinderen.

Overige overwegingen

Nadat voedingstherapie gedurende zes weken is gegeven, lijkt continueren van sondevoeding (nachtelijk) of drinkvoeding tijdens de reïntroductie van normale voeding (gedurende 9-12 weken) het behoud van remissie en optimale calorische inname te bevorderen. Het lijkt verstandig dit bij het starten van de voedingstherapie reeds met de patiënt en ouders te bespreken, omdat de patiënt anders moeilijk te motiveren is de sondevoeding 's nachts te continueren.

Uit een studie naar het gebruik van aanvullende/alternatieve medicatie blijkt dat 72% van de kinderen/adolescenten dit gebruikt; 78% probiotica, 56% visolie. Vijftig procent van de ouders meldt hiervan een positief effect. (Day 2004)

Aanbevelingen

Continueren van aanvullende voedingstherapie voor behoud van remissie kan worden overwogen. Dit kan in de vorm van nachtelijke sondevoeding of in de vorm van drinkvoeding overdag.

Er zijn onvoldoende data om een uitspraak te doen over frequentie, hoeveelheid en duur van voedingstherapie. Verder onderzoek naar de rol van voedingstherapie op het behoud van remissie is gewenst.

Probiotica en visolie worden niet aanbevolen om remissieduur te bevorderen.

Literatuur

- Belli DC, Seidman E, Bouthillier L, Weber AM, Roy CC, Pletincx M, et al. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;94:603-10.
- Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, et al. A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:833-9.
- Day AS, Whitten KE, Bohane TD. Use of complementary and alternative medicines by children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Paediatr Child Health* 2004;40:681-4.
- MacLean CH, Mojica WA, Newberry SJ, Pencharz J, Hasenfeld Garland R, et al. Systematic review of the effects of n-3 fatty acids in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82:611-9.
- Polk DB, Hattner JA, Kerner JA Jr. Improved growth and disease activity after intermittent administration of a defined formula diet in children with Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:499-504.
- Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996;38:543-8.

Uitgangsvraag 31 Specifieke eisen aan de voeding

Zijn er specifieke eisen te stellen aan de voeding van kinderen met IBD?

Inleiding

Zowel uit eigen ervaring als uit de resultaten van een focusgroep voor IBD bij kinderen (georganiseerd door het CBO in samenwerking met de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging op 20 september 2005) blijkt dat ouder(s)/verzorger(s) veel vragen hebben over de voeding van hun kind met IBD, ook als de ziekte in remissie is.

Een adequate inname van alle voedingsstoffen zonder dat dit lichamelijke klachten veroorzaakt, staat bij de voedingsadvisering in deze fase van de ziekte centraal. Voor een adequate inname van alle voedingsstoffen gelden voor verschillende leeftijdscategorieën de aanbevolen hoeveelheden opgesteld door de Gezondheidsraad, te vinden op de website van het Voedingscentrum: www.voedingscentrum.nl. Met behulp van de aanbevolen hoeveelheden van diverse voedingsmiddelen is een adequate voeding op te stellen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Een adequate inname van alle voedingsstoffen is tijdens remissie van de ziekte van belang. Extra aandacht verdient de voorziening van calcium en vitamine-D. In een recente studie bij 18 nieuwgediagnosticeerde kinderen met de ZvC werd al bij diagnose een verlaagde botmassa geconstateerd. Omdat een verlaagde botmassa gecorreleerd is aan groei, werd gecorrigeerd voor de botleeftijd. Een relatie met verlate puberteitsontwikkeling, SDS voor gewicht, lengte en BMI werd gevonden. (Harpavat 2005) Lage vitamine-D-gehalten in het serum van 16% van de 112 kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met de ZvC lieten een relatie zien met het seizoen (winter), lokalisatie van de ziekte (bovenste tractus digestivus) en duur van het steroidgebruik. (Sentongo 2002)

Conclusie

Niveau 3	Het is aannemelijk dat extra aandacht voor de voorziening van calcium en vitamine-D bij kinderen met de ZvC nodig is.
	C Harpavat 2005, Sentongo 2002

Overige overwegingen

Voedselrestricties zijn vrijwel nooit noodzakelijk, tenzij sprake is van een stenose, waarbij een voedingsvezelbeperking zinvol kan zijn. Aandacht voor de voedingstoestand, optimale groei en inhaalgroei zijn in deze fase van de ziekte van belang. Juist in een periode van remissie is het geven van extra calorieën en eiwitten om inhaalgroei te bewerkstelligen zinvol. De negatieve invloeden van het ontstekingsproces op eetlust, absorptie en energiebehoefte staan nu minder op de voorgrond. Een individueel advies van een diëtist is voor deze extra calorie-inname een geschikte methode.

Bij geconstateerde deficiënties (zoals beschreven in *uitgangsvraag 5*) kan individuele voedingsadvies zinvol zijn.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat aandacht voor adequate voeding bij kinderen met IBD steeds van belang is.

Voor adviezen ten aanzien van gezonde en volledige voeding wordt verwezen naar de richtlijnen van het Voedingscentrum (www.voedingscentrum.nl).

Literatuur

- Harpavat M, Greenspan SL, O'Brien C, Chang CC, Bowen AD, Keljo DJ. Altered bone mass in children at diagnosis of Crohn Disease: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:295-300.
- Mathus-Vliegen EMH. De plaats van dieetmaatregelen bij de behandeling van inflammatoire darmziekten. *Ned Tijdschr Diëtisten* 2001;56:32-40.
- Sentongo TA, Semaeo EJ, Stettler N, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1077-81.

Uitgangsvraag 32 Aanvullend dieetbeleid of voedingstherapie

Welk aanvullend dieetbeleid of voedingstherapie is gewenst bij kinderen met IBD om de groei te stimuleren?

Inleiding

Groeivertraging is een belangrijke complicatie van de ZvC bij kinderen. Bij kinderen met CU staat de groeivertraging minder op de voorgrond. Waarschijnlijk is de chronische ontsteking, met negatieve effecten op eetlust, absorptie en energiebehoefte, de oorzaak van de groeivertraging. Daarom kan worden gesteld dat groei bij kinderen met de ZvC afhankelijk is van de mate van controle van de ziekte. Daarnaast heeft de behandeling met corticosteroiden bij beide ziektebeelden een negatieve uitwerking op de groei.

Wetenschappelijke onderbouwing

Zoals al besproken bij *uitgangsvraag 29* blijkt uit een meta-analyse van Heuschkel dat het geven van voedingstherapie als primaire therapie bij kinderen met de ZvC even effectief is als het gebruik van corticosteroiden en dat voedingstherapie de voorkeur verdient, zeker als het groeiaspect wordt meegenomen. (Heuschkel 2000) Een polymere voeding is wat smaak maar waarschijnlijk ook wat gewichtstoename betreft te prefereren. (Ludvigsson 2004)

Een recente Cochrane-review naar verschillende therapieën voor groeivertraging bij kinderen met de ZvC laat zien dat het geven van aanvullende voedingstherapie een mogelijkheid kan zijn om groeiherstel te bewerkstelligen. (Newby 2005)

Studies van Belli, Polk en Wilschanski naar aanvullende voedingstherapie (zoals beschreven bij *uitgangsvraag 30*) laten een positief effect zien van voedingstherapie op de duur van de remissie, maar zeker ook op de groei van kinderen met de ZvC. In de studies van Belli en Polk wordt gedurende een jaar in één maand van elke vier maanden uitsluitend voedingstherapie gegeven, waarbij de energie-inname gedurende de periode van voedingstherapie bij Belli met 25% wordt verhoogd; bij Polk wordt deze niet verhoogd. In de studie van Wilschanski is na het bereiken van remissie door toediening van uitsluitend voedingstherapie de lengtegroei significant groter bij kinderen die aanvullend voedingstherapie blijven gebruiken (50-60% van de volledige behoefte, vier tot vijf nachten per week, overdag normale voeding). Waarschijnlijk gebruikt deze groep kinderen meer calorieën dan de controlegroep. (Belli 1988, Polk 1992, Wilschanski 1996) Of het werkingsmechanisme van voedingstherapie voor een deel te maken heeft met het geven van extra calorieën, is hiermee nog niet opgehelderd. Uit een studie van Azcue is wel gebleken dat de *resting energy expenditure* (REE) niet lager wordt bij ondervoede kinderen met actieve ZvC, terwijl dit wel gebeurt bij meisjes met anorexia nervosa. (Azcue 1997)

Uit een studie van Zoli blijkt dat adolescenten met de ZvC in remissie in vergelijking met gezonde controlepersonen een verhoogde REE hebben, maar geen verhoogde energie-inname. De REE wordt niet hoger bij een exacerbatie van de ziekte. (Zoli 1996)

Retrospectief onderzoek van Gavin bij 40 nieuwgediagnosticeerde kinderen met de ZvC behandeld met uitsluitend voedingstherapie, laat zien dat de benodigde energie-inname bij 82% van de kinderen hoger lag dan de geschatte gemiddelde behoefte, met een mediaan van 117,5%.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat het geven van uitsluitend polymere voedings-therapie als primaire therapie bij kinderen met de ZvC een gunstig effect heeft op de groei. A1 <i>Heuschkel 2000</i> B <i>Ludvigsson 2004</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat het geven van aanvullende voedingstherapie bij kinderen met de ZvC en groeivertraging herstel van groei kan induceren als intensivering van de medicamenteuze therapie geen mogelijkheden biedt. A1 <i>Newby 2005</i> C <i>Belli 1988, Polk 1992, Wilschanski 1996</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat verhoging van de energie-inname tot 110-120% van de aanbevolen hoeveelheid zowel tijdens remissie als bij een exacerbatie bij kinderen met de ZvC toereikend is om adequate groei (geen inhaalgroei) te bereiken. B <i>Zoli 1996, Azcue 1997</i> C <i>Gavin 2005</i>

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat het zorgvuldig volgen van de groei van kinderen met IBD van groot belang is om zo nodig de therapie te intensiveren en de kinderen een zo optimaal mogelijke eindlengte te laten bereiken.

Aanbevelingen

Indien sprake is van groeivertraging dient allereerst de therapie te worden geïntensiveerd, omdat de ziekteactiviteit waarschijnlijk onvoldoende onder controle is.

Bij kinderen met de ZvC en een groeivertraging is tevens voedingstherapie te overwegen, omdat dit groeiherstel kan induceren.

Verhoging van de energie-inname tot 110-120% van de aanbevolen hoeveelheid lijkt voldoende om zowel tijdens remissie als tijdens een exacerbatie adequate groei te bereiken bij kinderen met de ZvC.

Literatuur

- Azcue M, Rashid M, Griffiths A, Pencharz PB. Energy expenditure and body composition in children with Crohn's disease: effect of enteral nutrition and treatment with prednisolone. *Gut* 1997;41:203-8.
- Belli DC, Seidman E, Bouthillier L, Weber AM, Roy CC, Pletincx M, et al. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;94:603-10.
- Gavin J, Anderson CE., Bremner AR, Beattie RM. Energy intakes of children with Crohn's disease treated with enteral nutrition as primary therapy. *J Human Nutr & Diet* 2005;18:337-42.
- Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(1):8-15.
- Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammer L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease. *Clin Nutr* 2005;24:775-9.
- Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD 003873.
- Polk DB, Hattner JA, Kerner JA Jr. Improved growth and disease activity after intermittent administration of a defined formula diet in children with Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:499-504.
- Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996;38:543-8.
- Zoli G, Katelaris PH, Garrow J, Gasbarrini G, Farthing MJG. Increased energy expenditure in growing adolescents with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1996;41:1754-9.

Uitgangsvraag 33 Begeleiding door een diëtist

Op welke wijze dient de begeleiding door een diëtist ten aanzien van voeding bij kinderen met IBD gestalte te krijgen?

Wetenschappelijke onderbouwing

De werkgroep heeft geen relevante literatuur over dit onderwerp gevonden.

Overige overwegingen

Gezien de belangrijke plaats van voedingstherapie bij de behandeling van kinderen met de ZvC, zowel als inductietherapie als therapie bij groeivertraging, is de werkgroep van mening dat begeleiding door een diëtist met ruime ervaring en kennis op het gebied van chronisch zieke kinderen en voedingstherapie van groot belang is.

Door de Nederlandse Vereniging van Diëtisten is een *Artsenwijzer Diëtetiek* samengesteld, waarin de meest voorkomende indicaties voor diëtistische interventie worden beschreven. Als voorkeursmoment voor verwijzing naar de diëtist geldt na diagnosestelling van CU of de ZvC gecombineerd met ten minste één van de volgende gegevens:

- exacerbatie;
- verdenking van ondervoeding;
- complicaties, zoals deficiënties.

Als doelstelling voor de behandeling van de diëtist gelden:

- verminderen van de symptomen;
- bevorderen van remissie (bij de ZvC);
- handhaven/bereiken van een goede groei en voedingstoestand;
- handhaven/verbeteren van de water-, mineraal- en elektrolytenbalans.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat begeleiding door een diëtist bij kinderen met een inflammatoire darmziekte noodzakelijk is.

Een diëtist met ruime ervaring en kennis op het gebied van voeding en voedings-therapie bij chronisch zieke kinderen is belangrijk voor de begeleiding van kinderen met de ZvC.

Literatuur

- Nederlandse Vereniging Diëtisten. Artsenwijzer Diëtetiek.

Hoofdstuk 10

Chirurgie bij inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag 34 Chirurgie bij ziekte van Crohn

Wanneer dient men een kind met de ziekte van Crohn chirurgisch te behandelen?

Inleiding

Er spelen enkele belangrijke aspecten een rol bij de beslissing om de ziekte van Crohn (ZvC) chirurgisch te behandelen: complicaties van de ziekte, resultaten en/of complicaties van de operatieve of medicamenteuze behandeling, het risico op een kortedarm-syndroom bij uitgebreide ziekte, en de ontwikkeling van nieuwe medicamenteuze behandelingen. *Uitgangsvraag 34* betreft de (semi-)electieve chirurgische behandeling van de ZvC.

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden: “*crohn’s disease*”, “*inflammatory bowel disease*”, “*surgery*”, “*pediatric*”, in de leeftijdsgroepen 0-18 jaar, gepubliceerd in de afgelopen 15 jaar.

Wetenschappelijke onderbouwing

De indicaties die in de verschillende studies worden gehanteerd, zijn de van oudsher bekende indicaties: falen van medicamenteuze therapie, steroïdafhankelijkheid, ernstige toxiciteit van de medicatie, groeiretardatie en complicaties van de ziekte, zoals stenose, abces of fistels. In een prospectieve studie bij kinderen en adolescenten in Zweden blijkt het percentage kinderen met de ZvC dat chirurgische behandeling ondergaat, te zijn gedaald in de afgelopen 20 jaar: 37,7% in de periode 1984-1989 en 17,6% in de periode 1990-1995. (Lindberg 2000) De auteurs geven de betere medicamenteuze behandeling als mogelijke verklaring.

Griffiths et al. hebben een nauwkeurige analyse verricht naar de chirurgische behandeling van 89 kinderen met de ZvC. (Griffiths 1991) De anatomische lokalisatie van de ziekte, indicatie voor chirurgie en preoperatieve duur van de symptomen bleken significant gecorreleerd met het ziektevrije interval na de operatie. Kinderen met diffuse lokalisatie in zowel het ileum als het colon, hadden eerder een recidief dan kinderen die alleen ontsteking van de dunne darm hadden (50% na een jaar versus 50% na vijf jaar). Als falen van de medicamenteuze therapie de enige indicatie was voor chirurgie, bleek exacerbatie van de ziekte eerder op te treden dan wanneer werd geopereerd voor een specifieke complicatie, zoals een abces of obstructie. Kinderen die een resectie ondergingen binnen een jaar na het begin van de symptomen, hadden een langere ziektevrije

periode (30% na acht jaar) dan kinderen bij wie de preoperatieve symptomen langer aanwezig waren (50% na vier jaar). De kinderen (Tanner-puberteitsstadium 1-2) lieten een goed herstel van groei zien na operatieve behandeling (2,4 cm/jaar vóór operatie en 8,1 cm/jaar na operatie). De auteurs pleiten voor vroeg chirurgisch ingrijpen als de ZvC alleen is gelokaliseerd in het terminale ileum met of zonder het coecum of rechtercolon, in het bijzonder als ook sprake is van groeivertraging. Terughoudendheid is geboden bij diffuse lokalisatie in zowel de dunne als de dikke darm. Besnard et al. beschrijven 30 kinderen die chirurgische behandeling voor de ZvC hebben ondergaan. De indicaties waren complicaties van de ziekte en chronische intestinale symptomen. Bij 11 van de 12 kinderen konden de steroïden worden gestopt en bij 22 van de 23 kinderen kon de voedingstherapie worden gestopt binnen zes maanden na chirurgie. Ook deze studie laat een herstelde groeisnelheid zien na chirurgische behandeling. Na twee jaar had 50% een recidief. Baldassano (2001) onderzocht de risicofactoren voor een recidief bij een groep van 79 kinderen die chirurgische behandeling ondergingen. Het recidiefpercentage was 17% na een jaar, 38% na drie jaar en 60% na vijf jaar, met als risicofactoren Crohnse colitis, diffuse lokalisatie van de ziekte, hoge PCDAI en preoperatieve behandeling met 6-MP. Ook in deze studie werd verbeterde groei gezien na operatieve behandeling, ongeacht het puberteitsstadium.

Conclusies

Niveau 3	Het is aannemelijk dat operatieve behandeling van de ZvC bij kinderen in de meeste gevallen resulteert in herstel van de groei, stoppen van de steroïden en voedingstherapie. <i>C Griffiths 1991, Besnard 1998, Baldassano 2001, Newby 2005</i>
Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat mogelijke risicofactoren voor een recidief zijn: diffuse lokalisatie in zowel de dunne als dikke darm, langer dan een jaar bestaande symptomen voor operatie, hoge PCDAI, falen van medicamenteuze therapie als enige operatie-indicatie. <i>C Griffiths 1991, Besnard 1998, Baldassano 2001</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de kans op een recidief kleiner (30% na acht jaar) is als het interval tussen het begin van de symptomen en de operatie korter is dan een jaar en als de ZvC alleen in de dunne darm (terminale ileum) was gelokaliseerd. <i>C Griffiths 1991</i>

Overige overwegingen

Er zijn geen studies die de indicatie en timing van de chirurgische behandeling van de ZvC bij kinderen hebben geanalyseerd. Met andere woorden, er zijn geen gerandomiseerde studies die de conservatieve behandeling vergelijken met de chirurgische behandeling voor de verschillende indicaties. Chirurgische behandeling is in ieder geval geïndiceerd als conservatieve therapie van de ZvC faalt of als er complicaties bestaan die niet medicamenteus kunnen worden behandeld.

Aanbevelingen

Bij beperkte lokalisatie van de ZvC in het ileum, met of zonder betrokkenheid van het coecum en/of rechtercolon, is chirurgische behandeling in een vroeg stadium (< 1 jaar) geïndiceerd indien tevens sprake is van onvoldoende effect van de medicamenteuze therapie, groeivertraging en/of steroïdafankelijkheid.

Terughoudendheid is geboden bij de chirurgische behandeling van de ZvC indien sprake is van een diffuse lokalisatie in zowel de dunne als de dikke darm.

Bij complicaties van de ZvC, zoals stenose, obstructie en abces, is chirurgische behandeling op korte termijn geïndiceerd.

Literatuur

- Baldassano RN, Han PD, Jeshion WC, et al. Pediatric Crohn's disease: risk factors for postoperative recurrence. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2169-76.
- Besnard M, Jaby O, Mougnot JF, et al. Postoperative outcome of Crohn's disease in 30 children. *Gut* 1998;43:634-8.
- Griffiths AM, Wesson DE, Shandling B, Corey M, Sherman PM. Factors influencing postoperative recurrence of Crohn's disease in childhood. *Gut* 1991;32:491-5.
- Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2000;30:259-64.
- Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD003873.

Uitgangsvraag 35 Chirurgische interventie bij de ziekte van Crohn

Welke chirurgische interventie heeft bij een kind met de ziekte van Crohn de voorkeur?

Inleiding

Deze vraag betreft de (semi-)electieve chirurgische ingrepen. Aan de basis van de keuze van de chirurgische ingreep ligt een solide grondgedachte, namelijk dat de ZvC zich kan manifesteren door de gehele tractus digestivus en dat chirurgische behandeling daarom palliatief is. Daarnaast bestaat er een risico op een kortedarmsyndroom indien

vaker (meer) resecties noodzakelijk zijn. Er bestaat vooral een risico op het kortedarmsyndroom als de ZvC zich uitstrekt over diverse lokalisaties in de dunne en dikke darm. Daarnaast zijn er chirurgisch-technische redenen om voor een bepaalde ingreep te kiezen.

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden: “*crohn’s disease*”, “*inflammatory bowel disease*”, “*surgery*”, “*pediatric*”, in de leeftijdsgroepen 0-18 jaar, gepubliceerd in de afgelopen 15 jaar.

Wetenschappelijke onderbouwing

Verwijdingsplastiek

Een vernauwd dunnedarmsegment kan veelal door een verwijdingplastiek worden behandeld, waarbij resectie van de darm wordt vermeden. Dit is vooral van belang bij diverse verspreide lokalisaties van de ZvC in de dunne darm. Twee studies beschrijven de resultaten van verwijdingplastieken bij kinderen met de ZvC. (Olivia 1994, Di Abriola 2003) Olivia (1994) beschrijft acht kinderen die in totaal 36 verwijdingplastieken ondergaan voor multifocale lokalisatie van de ZvC. De resultaten zijn uitstekend: slechts één complicatie, significante gewichtstoename (7/8), afbouwen van de steroïden (5/6) en verdwijnen van de intestinale symptomen (7/8). Als in alle gevallen resecties waren verricht, hadden enkele patiënten wellicht een kortedarmsyndroom ontwikkeld. Di Abriola (2003) beschrijft vijf kinderen met de ZvC die verwijdingplastieken ondergaan. Postoperatief zijn er geen complicaties, de steroïden kunnen worden afgebouwd, de kinderen zijn vrij van symptomen met een goede voedingstoestand bij een gemiddelde follow-up van 20,5 maanden.

Ileocoecalresectie

In geval van lokalisatie in het terminale ileum, met of zonder betrokkenheid van het colon ascendens, wordt een ileocoecalresectie verricht, omdat de kans op complicaties van een anastomose net voor de ileocoecalklep hoog is en omdat die ingreep technisch vaak niet mogelijk is. De recidiefkans na een ileocoecalresectie is 33-40% in vier jaar. (Baldassano 2001, Besnard 1998) Het risico op complicaties is laag.

De meeste publicaties over laparoscopische chirurgie betreffen de ileocoecalresectie. In een prospectieve serie van 15 patiënten laat Dutta (2003) zien dat laparoscopische ileocoecalresectie mogelijk en veilig is, met weinig complicaties en een goed functioneel resultaat bij alle patiënten. Diamond (2001) vergeleek de laparoscopiegeassisteerde ileocoecalresectie met de open ileocoecalresectie. Er waren geen verschillen met betrekking tot complicaties. De kinderen in de laparoscopiegroep hadden minder pijnmedicatie nodig (niet significant), konden eerder enteraal worden gevoed (niet significant) en hadden een significant kortere opnameduur. Von Allmen (2003) vergelijkt ook de laparoscopiegeassisteerde resecties met de open resecties. Het betreft zowel ileocoecalresecties als dunnedarmresecties. Significante verschillen in het voordeel

van de laparoscopische behandeling werden gerapporteerd: kortere opnameduur (5,5 dagen versus 11,5 dagen), minder dagen parenterale pijnmedicatie (drie dagen versus vijf dagen) en sneller hervatten van het normale dieet.

Defunctionerend stoma

Een defunctionerend stoma kan worden gebruikt bij kinderen met een ernstige therapieresistente colitis of ernstige perianale ziekte. Het principe is gebaseerd op het feit dat de fecale stroom een significante rol speelt bij de pathogenese van de ZvC. Een recente studie van Edwards et al. (2000) beschrijft een populatie van 73 patiënten die een defunctionerend stoma kregen voor Crohnse colitis (n=55) of ernstige perianale ziekte (n=18). Het betreft een retrospectieve studie van voornamelijk volwassen patiënten. Acute remissie trad op bij 48 patiënten met colitis en 15 patiënten met perianale ziekte. Het stoma werd opgeheven bij 25 van 48 patiënten met colitis en vier van 15 patiënten met perianale ziekte. Uiteindelijk hadden 11 patiënten met colitis en twee patiënten met perianale ziekte nog een goede functie zonder recidief na een mediane follow-up van 36 maanden. In totaal ondergingen 52 patiënten een proctocolectomie of hielden een defunctionerend stoma. De auteurs concluderen dat een defunctionerend stoma een positief alternatief kan zijn voor een kleine groep geselecteerde patiënten. Bij kinderen met de ZvC bestaat hierover geen onderzoek, maar we verwachten dat de resultaten vergelijkbaar zullen zijn. Het behouden van de darm bij de jongere populatie kan zinvol zijn, met name gezien de ontwikkelingen op het gebied van de medicamenteuze therapie.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat stricturen van de dunne darm succesvol darm-sparend kunnen worden behandeld door middel van verwijdingplastieken. <i>C Olivia 1994, Abriola 2003</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat laparoscopische resecties van het terminale ileum en/of de dunne darm bij kinderen met de ZvC voordelen hebben boven open resecties, zoals kortere opnameduur en minder pijnmedicatie. <i>B Diamond 2001, Von Allmen 2003</i> <i>C Dutta 2003</i>

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat ileocoecale resectie bij de ZvC in het terminale ileum (met of zonder betrokkenheid van het colon ascendens) een lage postoperatieve morbiditeit heeft, met hoog succespercentage en een recidiefkans van 33-40% in vier jaar.
	C Baldassano 2001, Besnard 1998
Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat bij kinderen met een ernstige therapieresistente Crohnse colitis of perianale ziekte een defunctionerend stoma een alternatief kan zijn.
	C Edwards 2000

Overige overwegingen: literatuur bij volwassenen

Over de chirurgische behandeling van therapieresistente Crohnse colitis is er wel literatuur over studies bij volwassenen, maar niet bij kinderen. Segmentele resectie heeft hier de voorkeur. Bij uitgebreide colitis kan worden besloten tot een subtotale colectomie met ileorectale anastomose, zelfs in geval van matige proctitis. Bij de volwassenen laat deze ingreep bij Crohnse colitis bevredigende resultaten zien (50% heeft na 10 jaar nog een goed functionerende anastomose). Indien een subtotale colectomie geen mogelijkheid is, blijft de totale proctocolectomie met aanleggen van een definitief ileostoma over. Er lijkt een smal indicatiegebied te bestaan voor het aanleggen van een ileo-pouch-anale anastomose.

Wat betreft de invloed van abdominale chirurgie op de fertiliteit bij kinderen met IBD zijn er geen gegevens. Over de volwassen IBD-populatie zijn wel enige studies beschikbaar (zie richtlijn *Diagnostiek en behandeling van IBD bij volwassenen*). Abdominale chirurgie bij vrouwen met IBD heeft een negatieve invloed op de fertiliteit, waarschijnlijk als gevolg van postoperatieve adhesies en tubaire pathologie. Er zijn geen aanwijzingen dat de ziekte alleen invloed heeft op de fertiliteit.

Aanbevelingen

Vernauwingen van de dunne darm bij de ZvC worden in principe behandeld met een verwijdingplastiek.

Bij lokalisatie in het terminale ileum (met of zonder betrokkenheid van het colon ascendens) of bij vernauwingen van de dunne darm, waarbij een verwijdingsplastiek niet mogelijk is, wordt een beperkte resectie aanbevolen.

Bij Crohnse colitis die onvoldoende reageert op medicamenteuze behandeling, bestaat de chirurgische behandeling - afhankelijk van de uitbreiding van de ziekte - uit segmentele resectie, subtotale colectomie met ileorectale anastomose, of een proctocolectomie.

Literatuur

- Allmen D von, Markowitz JE, York A, Mamula P, Shepanski M. Laparoscopic-assisted bowel resection offers advantages over open surgery for treatment of segmental Crohn's disease in children. *J Pediatr Surg* 2003;38:963-5.
- Baldassano RN, Han PD, Jeshion WC, et al. Pediatric Crohn's disease: risk factors for postoperative recurrence. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2169-76.
- Besnard M, Jaby O, Mougnot JF, et al. Postoperative outcome of Crohn's disease in 30 children. *Gut* 1998;43:634-8.
- Di Abriola GF, De Angelis P, Dall'Oglio L, Di Lorenzo M. Strictureplasty: an alternative approach in long segment bowel stenosis Crohn's disease. *J Pediatr Surg* 2003;38:814-8.
- Diamond IR, Langer JC. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for adolescent Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:543-7.
- Dutta S, Rothenberg SS, Chang J, Bealer J. Total intracorporeal laparoscopic resection of Crohn's disease. *J Pediatr Surg* 2003;38:717-9.
- Olivia L, Wyllie R, Alexander F, et al. The results of strictureplasty in pediatric patients with multifocal Crohn's disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1994;18:306-10.
- Palder SB, Shandling B, Bilik R, Griffiths AM, Sherman P. Perianal complications of pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Surg* 1991;5:513-5.
- Tolia V. Perianal Crohn's disease in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 1996;5:922-6.

Uitgangsvraag 36 Behandeling van fistels bij de ziekte van Crohn

Wat is de beste behandeling van fistels bij de ziekte van Crohn bij kinderen?

Inleiding

Fistels komen regelmatig voor bij de ZvC; bij kinderen worden in 15-20% van de gevallen perianale fistels gezien. (Sawczenko 2003) Fistels gaan zelden spontaan dicht en kunnen tot ernstige invalidatie leiden. De behandeling is vaak moeizaam en gecompliceerd.

Wetenschappelijke onderbouwing

In de literatuur is de behandeling van perianale fistels bij kinderen met de ZvC sterk onderbelicht. Het algemene advies is om zo conservatief mogelijk te blijven. Waarschijnlijk zijn deze adviezen geënt op de vrees voor sfincterletsel. Geen enkele studie beschrijft echter de chirurgische behandeling van de problematische, complexe perianale fistels bij kinderen met de ZvC. Studies bij volwassenen tonen aan dat (peri)-anale fistels goed door middel van MRI-onderzoek kunnen worden geëvalueerd.

De eerste behandeling bestaat meestal uit antibiotica (ciprofloxacine of metronidazol); één studie beschrijft enig succes van metronidazol als fistelbehandeling bij kinderen. (Hildebrand 1980) Een gering aantal perianale fistels kan succesvol worden behandeld (geen drainage meer of zelfs sluiting van de fistel) met azathioprine. (MacDonald 2003, Jeshion 2000) Toevoeging van infliximab aan de therapie geeft een klachtenvermindering van 50% en een sluitingspercentage van 10%. (Ridder de 2004, Cezard 2003, Lionetti 2003) Er zijn geen gerandomiseerde studies betreffende de chirurgische behandeling van perianale fistels bij kinderen met de ZvC. Tolia (1996) en Palder (1991) rapporteren over kinderen met perianale ziekte bij de ZvC. In deze studie wordt de behandeling van recidiverende en/of complexe fistels echter niet beschreven. Door combinatie van medicamenteuze behandeling met het chirurgisch plaatsen van setonse drains, waarbij de fistels aanvankelijk open blijven en kunnen draineren en daarna langzaam dichtgranuleren, is betere sluiting van fistels gezien over een periode van een tot twee jaar.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat perianale fistels (bij volwassenen met de ZvC) het best in beeld kunnen worden gebracht met MRI-onderzoek van de bekkenregio. <i>C Koelbel 1989, Skalej 1993, Haggett 1995</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat perianale fistels succesvol kunnen worden behandeld met azathioprine. <i>C MacDonald 2003, Jeshion 2000</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij refractaire fistels plaatsing van setonse drains aan te bevelen is, eventueel in combinatie met behandeling met infliximab. <i>C Ridder de 2004, Cezard 2003, Lionetti 2003</i>

Overige overwegingen

Behandeling van complexe perianale fistels, ook bij de ZvC, heeft bij volwassenen een genezingspercentage van ongeveer 70%. De oppervlakkige fistels kunnen effectief door middel van een fistulectomie worden behandeld. De eerste resultaten van gecombineerde medicamenteuze (infliximab) en chirurgische behandeling zijn veelbelovend, maar nog niet gepubliceerd. Na intensieve therapie met immuunmodulatie en chirurgische setonse drainage kan bij onbehandelbare perianale fistels (die de kwaliteit van leven ernstig beïnvloeden) een devierend ileostoma worden aangelegd. Aangezien is gebleken dat de perianale ziekte meestal recidiveert na continuïteitsherstel, dient de patiënt erop te zijn voorbereid dat het stoma waarschijnlijk blijvend is. (Harper 1983)

Bij volwassenen wordt een scala aan mogelijkheden beschreven, zoals drainage met losse setons en mucosa-*advancement*-plastieken. Omdat dit allemaal sfinctersparende operaties zijn, komt ernstige incontinentie nauwelijks voor.

Aanbevelingen

Fistelbehandeling bij de ZvC dient gepaard te gaan met beeldvorming door middel van MRI van de bekkenregio.

Antibiotica (bij voorkeur ciprofloxacine) tegelijk met plaatsing van setonse drains of fistulectomie is de eerste behandeling bij kinderen met symptomatische simpele perianale fistels bij de ZvC.

Bij onvoldoende respons wordt azathioprine toegevoegd.

Bij refractaire fistels wordt infliximab aan de behandeling toegevoegd.

Literatuur

- Cezard JP, Nouaili N, Talbotec C, et al. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factor (remicade) in severe pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:632-6.
- Haggett PJ, Moore NR, Shearman JD, Travis SP, Jewell DP, Mortensen NJ. Pelvic and perineal complications of Crohn's disease: assessment using magnetic resonance imaging. *Gut* 1995;36(3):407-10.
- Harper PH, Truelove SC, Lee EC, Kettlewell MG, Jewell DP. Split ileostomy and ileocolostomy for Crohn's disease of the colon and ulcerative colitis: a 20 year survey. *Gut* 1983;24(2):106-13.
- Hildebrand H, Berg NO, Hoevels J, Ursing B. Treatment of Crohn's disease with metronidazole in childhood and adolescence. Evaluation of a six months trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1980;4(1):19-25.
- Jeshion WC, Larsen KL, Jawad AF, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the treatment of perianal Crohn's disease in children. *J Clin Gastroenterol* 2000;30(3):294-8.
- Koelbel G, Schmiedl U, Majer MC, Weber P, Jenss H, Kueper K, et al. Diagnosis of fistulae and sinus tracts in patients with Crohn disease: value of MR imaging. *Am J Roentgenol* 1989;152(5):999-1003.
- Lionetti P, Bronzin F, Salvestrini C, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(4):425-31.
- MacDonald A, Wilson-Storey D, Munro F. Treatment of perianal abscess and fistula-in-ano in children. *Br J Surg* 2003;90(2):220-1.
- Ridder L de, Escher JC, Bouquet J, Schweizer JJ, Rings EH, Tolboom JJ, et al. Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric Crohn's disease with and without fistulas in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:46-52.
- Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88(11):995-1000.
- Skalej M, Makowiec F, Weinlich M, Jenss H, Laniado M, Starlinger M. Magnetic resonance imaging in perianal Crohn's disease *Dtsch Med Wochenschr* 1993;118(49):1791-6.

Uitgangsvraag 37 Postoperatief medicamenteus beleid na resecties

Wat is het postoperatieve medicamenteuze beleid na resecties voor de ziekte van Crohn?

Inleiding

Het gaat vooral om de vraag wat het beste postoperatieve medicamenteuze beleid is (onderhoudsbehandeling) waarmee recidieven worden voorkomen of uitgesteld. Het optreden van een symptomatisch recidief van de ZvC waarvoor reoperatie nodig is, varieert nogal: 30% na een jaar, 15%-45% na drie jaar, 26%-65% na 10 jaar.

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden: "crohn's disease", "inflammatory bowel disease", "surgery", "pediatric", "prophylactic postoperative recurrence", in de leeftijdsgroepen 0-18 jaar, gepubliceerd in de afgelopen 15 jaar.

Wetenschappelijke onderbouwing

Enkele studies laten zien dat de behandeling met corticosteroïden in de meeste gevallen succesvol kan worden afgebouwd na chirurgische behandeling. (Olivia 1994, Besnard 1998, Di Abriola 2003)

Kader (1997) beschrijft 10 kinderen met de ZvC die chirurgische resectie ondergingen. Alle kinderen hadden een PCDAI ≥ 10 . Alle kinderen hadden verschillende combinaties van prednison en salicylaten, vijf kinderen begonnen echter preoperatief met 6-MP en continueerden de 6-MP tot twee jaar na de operatie. Na een gemiddelde follow-up van 32 maanden waren er geen recidieven in de 6-MP groep, terwijl er drie recidieven waren in de groep zonder 6-MP. Besnard et al. beschrijven in een retrospectieve studie van 30 kinderen die voor de ZvC worden geopereerd (vooral ileocecalresecties), een subgroep van 14 kinderen die postoperatieve medicamenteuze onderhoudsbehandeling krijgen. De onderhoudsbehandeling bestaat uit mesalazine (14) of azathioprine (1). In vergelijking met de groep zonder profylaxe wordt geen verschil gezien in het optreden van postoperatief recidief. (Besnard 1998) Baldassano (2001) onderzocht retrospectief de risicofactoren voor postoperatief recidief bij 79 kinderen met de ZvC. De kinderen die preoperatief 6-MP gebruikten (n=12) hadden een significant grotere kans op een recidief (58% versus 46% in vier jaar). Waarschijnlijk wordt dit verklaard door het feit dat deze groep kinderen een ernstigere ziekteactiviteit hadden. Verder hadden de kinderen die postoperatief stopten met de 6-MP (n=6) eerder een recidief (< 1 jaar) vergeleken met de kinderen die de 6-MP continueerden (> 2,5 jaar).

Conclusie

Niveau 3	Het is aannemelijk dat onderhoudsbehandeling met azathioprine of 6-MP tot twee jaar na de operatie resulteert in minder recidieven en een langer recidiefvrij interval. Dit geldt vooral voor kinderen die preoperatief al met 6-MP worden behandeld.
	C Kader 1997
	C Baldassano 2001

Overige overwegingen

In de volwassen populatie zijn er verschillende goede studies ten aanzien van postoperatieve medicamenteuze behandeling ter preventie van recidieven. Voor enkele postoperatieve medicamenteuze behandelingen, bijvoorbeeld 6-MP en azathioprine, is aangetoond dat kans op een recidief wordt verkleind (zie richtlijn *Diagnostiek en behandeling van IBD bij volwassenen*).

Er is voldoende bewijs dat roken een negatieve invloed heeft op het beloop van de ZvC. Het is aanbevelingswaardig niet te roken om een postoperatief recidief te voorkomen.

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert voortzetting van de onderhoudsbehandeling met azathioprine tot minstens twee jaar na de chirurgische resectie bij kinderen met de ZvC.

De werkgroep kan geen uitspraak doen over het nut van postoperatieve medicamenteuze onderhoudsbehandeling met azathioprine als deze medicatie voor de operatie nog niet werd gebruikt.

Literatuur

- Baldassano RN, Han PD, Jeshion WC, et al. Pediatric Crohn's disease: risk factors for postoperative recurrence. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2169-76.
- Besnard M, Jaby O, Mougnot JF, et al. Postoperative outcome of Crohn's disease in 30 children. *Gut* 1998;43:634-8.
- Di Abriola GF, De Angelis P, Dall'Oglio L, Di Lorenzo M. Strictureplasty: an alternative approach in long segment bowel stenosis Crohn's disease. *J Pediatr Surg* 2003;38:814-8.
- Kader HA, Raynor SC, Young R, Kaufman S, Vanderhoof J, Ruby E, Mack D. Introduction of 6-mercaptopurine in Crohn's disease patients during the perioperative period: a preliminary evaluation of recurrence of disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:93-7.
- Olivia L, Wyllie R, Alexander F, et al. The results of strictureplasty in pediatric patients with multifocal Crohn's disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1994;18:306-10.

Uitgangsvraag 38 Chirurgie bij colitis ulcerosa

Wanneer dient men een kind met colitis ulcerosa chirurgisch te behandelen?

Inleiding

Omdat er geen studies zijn die de conservatieve behandeling vergelijken met chirurgische behandeling voor specifieke indicaties, is deze vraag niet direct te beantwoorden. Aangezien CU zich beperkt tot het colon, kan de ziekte in principe worden genezen door chirurgische resectie van het colon. Dit in tegenstelling tot de ZvC. Colectomie is een

grote chirurgische ingreep met een aanzienlijke morbiditeit, maar ook langdurige medicamenteuze behandeling heeft nadelige bijwerkingen. Deze aspecten moeten worden afgewogen om tot een goede indicatiestelling voor chirurgische behandeling te komen. Hieronder wordt de electieve chirurgische behandeling van CU behandeld.

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden: “*ulcerative colitis*”, “*inflammatory bowel disease*”, “*surgery*”, “*pediatric*”, in de leeftijdsgroepen 0-18 jaar, gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar.

Wetenschappelijke onderbouwing

De indicaties die in de verschillende studies worden gehanteerd, zijn de van oudsher bekende indicaties: falen van medicamenteuze therapie, steroïdafhankelijkheid, ernstige toxiciteit van de medicatie, kankerprofylaxe, groeiretardatie en acute complicaties van de ziekte, zoals toxische colitis en toxisch megacolon. (Chew 2003, Stavlo 2003, Rintala 1996, Rintala 2002, Fonkalsrud 2001, Heuschen 2004, Alexander 2003) De chirurgische behandeling die in de meeste studies wordt bestudeerd, is de proctocolectomie met ileo-pouch-anaale anastomose. De functionele resultaten van deze ingreep bij kinderen met CU is zeker zo goed als bij volwassenen (zie *uitgangsvraag 39*).

Ernstige bijwerkingen lijken bij kinderen (tot 83%) vergeleken met volwassenen vaker een indicatie voor chirurgische behandeling te zijn. (Stavlo 2003, Heuschen 2004)

Een specifieke indicatie voor chirurgische behandeling op de kinderleeftijd is de combinatie van groeiretardatie en vertraagde puberteitsontwikkeling. De incidentie van deze indicatie varieert in de diverse studies van 12 tot 83%. (Stavlo 2003, Heuschen 2004) Groeiretardatie is meestal niet de enige reden om tot operatie over te gaan. Heuschen et al. (2004) demonstren een inhaalgroei bij 28 van de 35 kinderen met CU bij wie preoperatief sprake was van groeiretardatie en bij wie, naast de proctocolectomie met ileo-pouch-anaale anastomose, de corticosteroiden konden worden gestopt.

In een grote studie van 151 kinderen die een proctocolectomie met ileo-pouch-anaale anastomose voor CU hebben gehad, blijkt chronische pouchitis en pouch dysfunctie geassocieerd te zijn met de ZvC, perianale ziekte, late complicaties en pouch fistels. De peroperatieve bevinding van terminale ileïtis, vroege complicaties of indeterminate colitis waren echter niet geassocieerd met chronische pouchitis en pouchfalen. (Alexander 2003)

Robb et al. beschrijven een serie met zeer jonge kinderen die een proctocolectomie met ileo-pouch-anaale anastomose voor CU hebben gehad. De gemiddelde leeftijd is 4,0 jaar. Alle kinderen hadden een pancolitis. Hoewel het functionele resultaat goed is, met een grote tevredenheid van de ouders en patiënt, is sprake van een hoge incidentie van pouchitis van 75%. (Robb 2003)

Groeiachterstand bij CU is een teken van onvoldoende behandeling en kan een indicatie zijn voor colectomie. Groeivertraging en osteopenie wordt gezien bij 23% van de kinderen met CU, soms al bij de eerste presentatie. Groeivertraging is bij 45% van de kinderen de indicatie voor proctocolectomie met ileo-pouch-anaale anastomose. (Rintala 1996, Minako Sako 2006, Uchida Keiichi 2005)

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de indicaties voor operatieve behandeling van CU op de kinderleeftijd die worden gehanteerd, de volgende zijn: falen van medicamenteuze therapie, steroïdafhankelijkheid, ernstige toxiciteit van de medicatie, groeiretardatie, acute complicaties van de ziekte, zoals toxische colitis en toxisch megacolon. B Chew 2003, Rintala 1996 C Stavlo 2003, Rintala 2002, Fonkalsrud 2001, Heuschen 2004, Alexander 2003
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat vertraagde groei of puberteitsontwikkeling een relatief veelvoorkomende indicatie is (12-83%) voor operatieve behandeling van CU op de kinderleeftijd; vaak (80%) treedt herstel op na operatieve behandeling. Vertraagde groei is bijna nooit de enige indicatie voor chirurgische behandeling. C Stavlo 2003, Heuschen 2004
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat groeivertraging voorkomt bij CU, als gevolg van onvoldoende effect van de medicamenteuze behandeling. Als ondanks intensivering van de therapie geen verbetering optreedt, dient proctocolectomie met ileo-pouch-anaale anastomose te worden uitgevoerd. C Rintala 1996, Minako Sako 2006, Uchida Keiichi 2005.
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat chronische pouchitis en pouchfalen zijn geassocieerd met miskenning van de ZvC, perianale ziekte, late complicaties en pouchfistels en niet met terminale ileïtis, vroege complicaties of indeterminate colitis. C Alexander 2003
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat pouchitis vaak optreedt (75%) na proctocolectomie met ileo-pouch-anaale anastomose als deze operatie bij patiënten met CU op heel jonge leeftijd (< 8 jaar) plaatsvindt. C Robb 2003

Overige overwegingen

Te veel terughoudendheid wat betreft de chirurgische therapie bij kinderen lijkt niet op zijn plaats, gezien het goede functionele resultaat, het gunstige effect op de kwaliteit van leven op de kinderleeftijd en met name de huidige voortschrijdende technische ontwikkelingen op het gebied van de laparoscopische operatietechnieken. Laparoscopisch uitgevoerde colectomie en ileoanale anastomose en pouch geven weinig toxiciteit en fertiliteitsbijwerkingen, mits uitgevoerd door een ervaren chirurg. Op dit gebied zijn er nog geen publicaties met betrekking tot de kinderen met CU.

Indien operatieve behandeling is geïndiceerd, wordt deze bij voorkeur uitgevoerd voordat de puberteit is afgelopen, gezien het goede functionele resultaat en het positieve effect op groei en puberteitsontwikkeling. Bij onbehandelbare CU, zowel wat betreft klachten, groei problemen als bij onacceptabele toxiciteit, moet niet worden geaarzeld een colectomie uit te voeren.

Aanbevelingen

De indicatie voor chirurgische behandeling van CU zijn: falen van medicamenteuze therapie, ernstige toxiciteit van de medicatie, steroïdafhankelijkheid en complicaties van de ziekte, zoals toxische colitis en toxisch megacolon.

Een specifieke indicatie voor chirurgische behandeling op de kinderleeftijd is groeiretardatie en/of vertraagde puberteitsontwikkeling, vooral als tevens een of meer van bovenstaande indicaties aanwezig zijn.

Groeiachterstand bij CU komt door onvoldoende effect van de therapie. Proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose is dan aangewezen.

Groeiachterstand bij CU in remissie, maar met steroïdafhankelijkheid, is een indicatie voor proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose.

Groeiachterstand bij CU bij kinderen met onacceptabele steroïdtoxiciteit (cataract, wervelfracturen) is een indicatie voor proctocolectomie met ileo-pouch-anale anastomose.

Terughoudendheid met chirurgische behandeling van CU is geboden bij zeer jonge kinderen (< 8 jaar) en de verdenking van de ZvC (bijvoorbeeld perianale symptomen).

Literatuur

- Ahemd SF, Horrocks IA, Patterson T, et al. Bone mineral assessment by dual X-ray absorptiometry in children with inflammatory bowel disease: evaluation by age or bone area. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:276-80.
- Alexander F, Sarigol S, Difore J, et al. Fate of the pouch in 151 patients after ileal pouch anal anastomosis. *J Pediatr Surg* 2003;38:78-82.

- Chew SSB, Kerdic RI, Yang JL, Shi ECP, Newstead GL, Douglas PR. Functional outcome and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis in children and adults. *ANZ J Surg* 2003;73:983.
- Fonkalsrud EW, Thakur A, Beanes S. Ileoanal pouch procedures in children. *J Pediatr Surg* 2001;36:1689.
- Heuschen G, Heuschen UA. Chirurgische therapie der colitis ulcerosa im kinderalter. Ileoanaler pouch: indikationen, technik und ergebnisse. *Monatschr Kinderheilkunde* 2004;152:3.
- Minako Sako, Hideaki Kimura, Katsuhiko Arai, et al. Restorative proctocolectomy for pediatric patients with ulcerative colitis. *Surg Today* 2006;36:162-5.
- Rintala RJ, Lindahl H. Restorative proctocolectomy for ulcerative colitis in children - Is the J-pouch better than straight pull-through? *J Pediatr Surg* 1996;31:530.
- Rintala RJ, Lindahl HG. Proctocolectomy and J-pouch ileo-anal anastomosis in children. *J Pediatr Surg* 2002;37:66.
- Robb BR, Gang GI, Hershko DD, Stoops MM, Seeskin CS, Warner BW. Restorative proctocolectomy with ileal pouch-anale anastomosis in very young patients with refractory ulcerative colitis. *J Pediatr Surg* 2003;38:863-7.
- Stavlo PL, Libsch KD, Rodeberg DA, Moir CR. Pediatric ileal pouch-anal anastomosis: functional outcomes and quality of life. *J Pediatr Surg* 2003;38:935.
- Uchida Keiichi, Toshimitsu Araki, et al. Preoperative steroid-related complications in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2005;49:74-9.

Uitgangsvraag 39 Chirurgische interventie bij colitis ulcerosa

Welke chirurgische interventie heeft bij een kind met colitis ulcerosa de voorkeur?

Inleiding

Na introductie van de ileo-pouch-anale anastomose is er eigenlijk geen plaats meer voor het aanleggen van een definitief ileostoma. De kinderchirurgen hebben nog een periode de directe Soave-*pull-through*-procedure gebruikt, een techniek die bijvoorbeeld ook bij de ziekte van Hirschsprung wordt gebruikt. Hieronder worden de electieve en semi-electieve chirurgische behandeling van CU bij kinderen besproken.

Selectie van literatuur via PubMed en Medline vond plaats met de sleutelwoorden: “*ulcerative colitis*”, “*inflammatory bowel disease*”, “*surgery*”, “*pediatric*”, in de leeftijdsgroepen 0-18 jaar, gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar.

Wetenschappelijke onderbouwing

Ileo-pouch-anale anastomose (IPAA)

Verreweg de meeste vergelijkende studies laten een voorkeur zien voor de proctocolectomie met een ileo-pouch-anale anastomose (IPAA) met J-pouch. (Rintala 1996, Fonkalsrud 2001, Heuschen 2004) Bij deze ingreep wordt een totale proctocolectomie verricht, waarna de continuïteit wordt hersteld door middel van een ileumpouch, die de reservoirfunctie van het rectum moet overnemen. De ingreep kan in één, twee of drie fasen worden uitgevoerd, al of niet met een tijdelijk ileostoma. Vooral in de acute

situatie heeft het uitvoeren van de ingreep in twee of drie fasen de voorkeur, omdat dit tot minder (ernstige) complicaties leidt. (Heuschen 2004). Hierbij wordt dus een tijdelijk ileostoma aangelegd.

Het merendeel van de studies laat een goed functioneel resultaat zien, met een grote patiënttevredenheid en verbetering van de kwaliteit van leven. (Chew 2003, Stavlo 2003, Rintala 1996, Rintala 2002, Fonkalsrud 2001, Heuschen 2004, Martin 1993) De studies laten zien dat de kwaliteit van leven normaliseert na de operatie en dat de patiënten in staat zijn tot een normaal en actief leven. De defecatiefrequentie ligt in de verschillende studies tussen de 3,3 en 6,1 per dag. De continentie is in alle studies 100%.

In een retrospectieve studie van Rintala (1996) werd bij kinderen met CU de directe ileo-anaale anastomose vergeleken met IPAA. Alle kinderen werden onderworpen aan een nauwkeurige follow-up, inclusief endoscopie. Zij concluderen dat IPAA functioneel superieur is aan de directe ileo-anaale anastomose en dat er geen verschil is wat betreft de incidentie van chirurgische complicaties en pouchitis. Daarnaast vinden zij dat de J-pouch superieur is aan de S-pouch. Fonkalsrud (2001) vergelijkt de J-pouch met de laterale pouch en de directe ileo-anaale anastomose. De indicaties voor de colectomie zijn verschillend. De auteurs concluderen dat IPAA de voorkeur heeft bij kinderen met CU. De J-pouch is de reconstructie van voorkeur, omdat het technisch gemakkelijker is en gepaard gaat met minder complicaties.

Complicaties na IPAA

Het optreden van kortetermijncomplicaties (naadlekkage, abces, ileus, enzovoort) varieert van 19 tot 45% en het optreden van langetermijncomplicaties (pouchitis, fecale soiling, stenose, enzovoort) varieert van 27 tot 38%. (Chew 2003, Stavlo 2003, Rintala 1996, Rintala 2002, Fonkalsrud 2001, Heuschen 2004) De incidentie van pouchitis varieert van 16 tot 33% en nachtelijke fecale lekkage varieert van 0 tot 9%. Echte fecale (urges-)incontinentie wordt niet gerapporteerd. Twee studies maken een vergelijking tussen de volwassen en de kinderopopulatie. (Chew 2003, Heuschen 2004). Chew et al. (2003) vinden een vergelijkbare operatie-indicatie en morbiditeit, terwijl de postoperatieve continentie bij de kinderen iets beter lijkt.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de chirurgische behandeling van CU, bestaande uit proctocolectomie met IPAA veel complicaties (19-45%) heeft, maar tot een goed functioneel resultaat leidt bij 85-100% van de patiënten. Deze operatie resulteert in een verbetering van de kwaliteit van leven en een grote patiënttevredenheid.
	B Chew 2003, Rintala 1996
	C Stavlo 2003, Rintala 2002, Fonkalsrud 2001, Heuschen 2004, Martin 1993

Niveau 3	Het is aannemelijk dat de proctocolectomie met IPAA voor de behandeling van CU op de kinderleeftijd een beter functioneel resultaat heeft vergeleken met de directe ileo-anaale anastomose (<i>pull-through</i>).
	B Rintala 1996
	C Fonkalsrud 2001
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de J-pouch superieur lijkt aan andere pouch-configuraties.
	B Rintala 1996
	C Fonkalsrud 2001
Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat vooral in de acute situatie het uitvoeren van de ingreep in twee of drie fasen de voorkeur heeft, omdat dit tot minder (ernstige) complicaties leidt.
	C Heuschen 2004

Overige overwegingen

Tegenwoordig kan de proctocolectomie met ileo-anaale pouch laparoscopisch worden uitgevoerd. Juist bij de tienerpopulatie lijkt de laparoscopische benadering voordelen te bieden, zoals afname van de morbiditeit en een beter cosmetisch resultaat. Het verbeterde cosmetische resultaat kan voornamelijk op jonge leeftijd een belangrijke factor van de kwaliteit van leven zijn. In tegenstelling tot de kinderopopulatie zijn er bij volwassenen wel studies voorhanden (zie richtlijn *Diagnostiek en behandeling van IBD bij volwassenen*).

Het aanleggen van een tijdelijk ileostoma bij een proctocolectomie met ileo-anaale pouch in de electieve situatie is feitelijk een keuze van de chirurg en afhankelijk van diverse factoren, zoals het peroperatief beloop en de ervaring van de chirurg.

Aanbevelingen

De totale proctocolectomie met IPAA (J-pouch) is de chirurgische voorkeursbehandeling bij kinderen met CU.

In een acute situatie, zoals bij toxische colitis, kan de ingreep het best in twee of drie fasen worden uitgevoerd, met het aanleggen van een tijdelijk ileostoma.

Indien voldoende ervaring aanwezig is heeft een laparoscopische benadering juist op de tienerleeftijd de voorkeur.

Literatuur

- Alexander F, Sarigol S, Difiore J, et al. Fate of the pouch in 151 patients after ileal pouch anal anastomosis. *J Pediatr Surg* 2003;38:78-82.
- Chew SSB, Kerdic RI, Yang JL, Shi ECP, Newstead GL, Douglas PR. Functional outcome and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis in children and adults. *ANZ J Surg* 2003;73:983.
- Fonkalsrud EW, Thakur A, Beanes S. Ileoanal pouch procedures in children. *J Pediatr Surg* 2001;36:1689.
- Heuschen G, Heuschen UA. Chirurgische therapie der colitis ulcerosa im kinderalter. Ileoanaler pouch: indikationen, technik und ergebnisse. *Monatschr Kinderheilkunde* 2004;152:153.
- Martin LW, Warner BW, Brockmeier M. Long-term evaluation of the endorectal Soave operation performed for ulcerative colitis or polyposis in the pediatric patient. *Surgery* 1993;114:893-6.
- Rintala RJ, Lindahl H. Restorative proctocolectomy for ulcerative colitis in children - Is the J-pouch better than straight pull-through? *J Pediatr Surg* 1996;31:530.
- Rintala RJ, Lindahl HG. Proctocolectomy and J-pouch ileo-anal anastomosis in children. *J Pediatr Surg* 2002;37:66.
- Robb BR, Gang GI, Hershko DD, Stoops MM, Seeskin CS, Warner BW. Restorative proctocolectomy with ileal pouch-anale anastomosis in very young patients with refractory ulcerative colitis. *J Pediatr Surg* 2003;38:863-7.
- Stavlo PL, Libsch KD, Rodeberg DA, Moir CR. Pediatric ileal pouch-anal anastomosis: functional outcomes and quality of life. *J Pediatr Surg* 2003;38:935.

Hoofdstuk II

Risico op kanker bij inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag 40a Risico op colonmaligniteit bij de ziekte van Crohn

Wat is het risico op het krijgen van een colonmaligniteit bij een kind met ziekte van Crohn (op latere leeftijd) en is het van belang om hiervoor endoscopisch onderzoek uit te voeren?

Inleiding

In het algemeen wordt gesteld dat bij patiënten met de ziekte van Crohn (ZvC) het risico op het krijgen van een coloncarcinoom niet is verhoogd. Studies waarbij alleen kinderen met de ZvC zijn geïnccludeerd en gevolgd, ontbreken.

Wetenschappelijke onderbouwing

Uit diverse cohortstudies is gebleken dat het risico op het ontwikkelen van een coloncarcinoom bij patiënten met de ZvC niet is verhoogd. (Binder 1985, Fireman 1989, Gollop 1988, Jess 2004, Persson 1994) Bij enkele cohortstudies met grote patiëntengroepen bleek het risico op het ontwikkelen van een coloncarcinoom echter iets verhoogd en werd een relatief risico vastgesteld van 2,5 tot 3,4. (Bernstein 2001, Choi 1994, Ekblom 1990, Gillen 1994) De kans op het ontwikkelen van een coloncarcinoom leek vooral verhoogd als sprake was van ziekteactiviteit in het colon zelf. In het geval van een Crohnse colitis steeg het relatieve risico naar ongeveer 5. (Ekblom 1990, Gillen 1994, Greenstein 1981) In dezelfde studies werd aangegeven dat in het geval van Crohnse colitis, bij patiënten gediagnosticeerd voor de leeftijd van 30 jaar, het risico op het ontwikkelen van een coloncarcinoom het hoogst was. (Ekblom 1990, Gillen 1994) Vergeleken met het optreden van een geïsoleerd coloncarcinoom en een coloncarcinoom bij CU, ontstaan coloncarcinomen bij de ZvC met name in het proximale colon. In de studie van Choi (1994) werd aangetoond dat 42% van de aan de ZvC gerelateerde coloncarcinomen waren gelokaliseerd in het coecum en het colon ascendens, vergeleken met 16% van de aan CU gerelateerde tumoren.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de kans op het ontwikkelen van een coloncarcinoom bij patiënten met de ZvC nauwelijks verhoogd is.
	B <i>Bernstein 2001, Gillen 1994</i> C <i>Binder 1985, Choi 1994, Ekblom 1990, Fireman 1989, Gollop 1988, Jess 2004, Persson 1994</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat de enige groep patiënten met de ZvC bij wie de kans op het krijgen van een coloncarcinoom iets is verhoogd, de groep patiënten is bij wie de diagnose is gesteld op jonge leeftijd, met ziekte-activiteit in het colon.
	B <i>Greenstein 1981, Gillen 1994</i> C <i>Ekblom 1990</i>

Overige overwegingen

Opgemerkt dient te worden dat bij diverse cohortstudies met patiënten met de ZvC een duidelijk verhoogd risico is gebleken op het ontwikkelen van een carcinoom van de dunne darm. (Bernstein 2001, Greenstein 1981, Jess 2004, Persson 1994) Het risico op het ontwikkelen van een carcinoom van de dunne darm was in sommige studies tot wel 60-maal verhoogd, het patiëntenaantal was echter relatief laag. In andere studies bedroeg het relatief risico op het ontwikkelen van een carcinoom van de dunne darm circa 16. (Bernstein 2001, Persson 1994) Ook het risico op het ontwikkelen van tumoren van de lever en galwegen is bij patiënten met de ZvC relatief verhoogd. (Bernstein 2001) Het relatief risico voor deze groep patiënten bedroeg circa 5.

Het absolute risico op het ontwikkelen van een colorectaalcarcinoom, carcinoom van de dunne darm of tumor van lever of galwegen bij kinderen met de ZvC, is zeer laag, ook 10 jaar na de diagnose.

Aanbeveling

Omdat de kans op het ontwikkelen van een colorectaalcarcinoom bij kinderen met de ZvC gelokaliseerd in het colon verhoogd is, is de werkgroep van mening dat endoscopisch onderzoek van het gehele colon te overwegen valt als de ZvC acht tot 10 jaar aanwezig is en gelokaliseerd is in het colon.

Literatuur

- Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer Risk in Patients with Inflammatory Bowel Disease A Population-Based Study. *Cancer* 2001;91:854-62.

- Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohn's disease-based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985;26:146-50.
- Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: Implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994;35:950-4.
- Ekblom 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.
- Fireman Z, Grossman A, Lilos P, Hacoheh D, Bar Meir S, Rozen P, et al. Intestinal cancer in patients with Crohn's disease. A population study in central Israel. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:346-50.
- Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994;35:1590-2.
- Gillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut* 1994;35:651-5.
- Gollop JH, Phillips SF, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR. Epidemiological aspects of Crohn's disease: A population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut* 1988;29:49-56.
- Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH Jr. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer* 1981;48:2742-5.
- Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(3):287-93.
- Persson PG, Karlen P, Bernell O, Leijonmarck CE, Brostrom O, Ahlbom A, et al. Crohn's disease and cancer: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 1994;107:1675-9.

Uitgangsvraag 40b Risico op colonmaligniteit bij colitis ulcerosa

Wat is bij een kind met colitis ulcerosa het risico op het krijgen van een colonmaligniteit (op latere leeftijd) en is het van belang om hiervoor endoscopisch onderzoek uit te voeren?

Inleiding

Veel epidemiologische studies hebben het risico bestudeerd op het krijgen van een coloncarcinoom bij patiënten met CU. Bij het includeren van de patiënten heeft geen van de studies zich beperkt tot kinderen. In het algemeen wordt een verhoogd risico aangegeven voor wat betreft het ontwikkelen van een colonmaligniteit bij patiënten met CU. Onderstaand zijn hiervan de resultaten weergegeven.

Wetenschappelijke onderbouwing

De studie van Ransohoff (1988) toonde aan dat bij patiënten met CU het cumulatieve risico op het ontwikkelen van een colorectaalcarcinoom (CRC) significant wordt na een ziekteperiode van acht jaar. In de tweede tot vierde decade van de ziekte neemt het cumulatieve risico toe met 0,5 tot 1% per jaar.

Ekblom (1990) verrichte een longitudinale studie bij een cohort van 3.117 patiënten met CU. De patiënten werden gevolgd van 1922 tot 1983. De observatietijd varieerde van één tot 60 jaar. Vergeleken met de algemene populatie bedroeg het standaard incidentierisico

voor het ontwikkelen van een CRC 1,7 voor ulceratieve proctitis, 2,8 voor linkszijdige colitis en 14,8 voor pancolitis. Het absolute risico voor het krijgen van een CRC 35 jaar na diagnose bedroeg 30% voor patiënten met een pancolitis en 40% voor diegenen bij wie de diagnose was gesteld voor de leeftijd van 15 jaar. De belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van een CRC waren de leeftijd waarop de diagnose werd gesteld en de uitbreidbaarheid van de ziekte. Andere bekende risicofactoren voor het ontwikkelen van een colonmaligniteit zijn de duur van de ziekte, de ernst en de duur van inflammatie, een positieve familieanamnese voor coloncarcinoom, en roken. Studies bij volwassenen (Shetty 1999, Karlen 1999) tonen aan dat het optreden van primair scleroserende cholangitis bij patiënten met CU leidt tot verdere verhoging van het risico op het ontwikkelen van een colorectaalcarcinoom. De verdere verhoging van dit risico was echter beperkt. Dit laatste is (nog) niet onderzocht bij kinderen.

Een recente meta-analyse (Eaden 2001), die met name data gebruikte van studies met volwassen patiënten en in mindere mate van kinderen, toont een risico op het ontwikkelen van een CRC voor een patiënt met CU van 1,6% na 10 jaar, 8,3% na 20 jaar en 18% na 30 jaar. Het relatieve risico voor het ontwikkelen van een CRC is vijf- tot 10-maal hoger bij patiënten met CU dan bij controlepersonen van overeenkomstige leeftijd. De meta-analyse toonde aan dat bij kinderen het risico na 10 en 20 jaar hoger is dan bij volwassenen, namelijk 5,5% na 10 jaar, 10,8% na 20 jaar, en 15,7% na 30 jaar.

Een recente Deense studie (Winther 2004) toont dat bij CU het risico op het ontwikkelen van een CRC 0,4% was na 10 jaar ziekte, 1,1% na 20 jaar ziekte, en 2,1% na 30 jaar ziekte. In de studie werden 1160 patiënten met CU gevolgd gedurende een mediaan van 19 jaren ziekte (met een maximum van 36 jaren ziekte). De patiënten waren gediagnosticeerd tussen 1962 en 1987. De auteurs stelden dat een actieve chirurgische aanpak bij falen van medicamenteuze behandeling en langdurig gebruik van 5-amino-salicylzuur deze aanzienlijk lagere getallen kon verklaren. In de studie is het niet geheel duidelijk in hoeverre het verrichten van endoscopische controles (*surveillance colonoscopy*) invloed had in het medisch beleid, in het vóórkomen van colorectaalcarcinoom. Een meta-analyse (Mpofu 2005) toonde aan dat er slechts indirect bewijs is dat het regelmatig verrichten van endoscopisch onderzoek van het gehele colon (*surveillance*) het risico op overlijden als gevolg van een met CU geassocieerd CRC vermindert.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met CU in het geval van een ulceratieve proctitis of een linkszijdige colitis de kans op het ontwikkelen van een CRC slechts licht verhoogd is.
	C Ekbom 1990, Gyde 1988

Niveau 1	Het is aangetoond dat bij patiënten met CU in het geval van een pancolitis de kans op het ontwikkelen van een CRC duidelijk verhoogd is. Deze kans neemt toe naarmate de patiënten jonger zijn bij het stellen van de diagnose, de duur van de ziekte toeneemt en als de patiënt rookt of gaat roken. A1 Eaden 2001 C Ekbom 1990, Gillen 1994, Gilat 1988, Greenstein 1981, Gyde 1988
Niveau 1	Het is aangetoond dat de kans op het ontwikkelen van een colonmaligniteit bij kinderen met CU circa 5% bedraagt na 10 jaar ziekte, 10% na 20 jaar ziekte, en 16% na 30 jaar ziekte. A1 Eaden 2001
Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat een actieve chirurgische aanpak bij falen van de medicamenteuze behandeling en langdurig gebruik van 5-aminosalicylzuur het risico op het ontwikkelen van een colonmaligniteit bij CU verlagen. C Winther 2004
Niveau 1	Er is slechts indirect bewijs dat het regelmatig verrichten van endoscopisch onderzoek van het gehele colon (<i>surveillance</i>) het risico op overlijden als gevolg van een met CU geassocieerd CRC vermindert. A1 Mpofu 2005 C Itzkowitz 2005

Overige overwegingen

Het ontwikkelen van een scleroserende cholangitis lijkt bij volwassenen met CU gepaard te gaan met een toename van het risico op het ontwikkelen van een coloncarcinoom (Shetty 1999, Karlen 1999). Mogelijk is dit ook het geval bij kinderen met CU die een scleroserende cholangitis ontwikkelen.

Aanbeveling

Omdat de kans op het ontwikkelen van een CRC bij kinderen met CU en een pancolitis is verhoogd, dient endoscopisch onderzoek (*surveillance*) van het gehele colon te worden herhaald na acht tot 10 jaar ziekte.

Literatuur

- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adam HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer: A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228-33.
- Gilat T, Fireman Z, Grossman A, Hacoen D, Kadish U, Ron E, et al. Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. A population study in central Israel. *Gastroenterology* 1988;94:870-7.
- Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994;35:1590-2.
- Gyde SN, Prior P, Allan RN, Stevens A, Jewell DP, Truelove SC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988;29:206-17.
- Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH Jr. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer* 1981;48:2742-5.
- Itzkowitz SH, Present DH. Consensus Conference: Colorectal Cancer Screening and Surveillance in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:314-21.
- Karlen P, Lofberg R, Brostrom O, Leijonmarck CE, Hellers G, Persson PG. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1047-52.
- Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease [Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD000279.
- Ransohoff DF. Colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988;94:1089-91.
- Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, Carey WD, Lashner BA. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1643-9.
- Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-95.

Uitgangsvraag 41 Chemopreventie

Welke plek dient chemopreventie voor maligniteiten in te nemen bij kinderen met IBD?

Inleiding

Onder chemopreventie wordt verstaan het gebruik van natuurlijke of chemische middelen met als doel het proces van carcinogenese te vertragen, te onderdrukken of tot staan te brengen. Kandidaten voor chemopreventie zijn onder meer acetylsalicylzuur (aspirine) en andere NSAID's, 5-aminosalicylzuur (sulfasalazine en mesalazine), ursodeoxycholzuur en foliumzuur.

Wetenschappelijke onderbouwing

Uit verschillende epidemiologische studies is gebleken dat regelmatige inname van acetylsalicylzuur en andere NSAID's effectief kan zijn in de chemopreventie van een colorectaalcarcinoom (CRC) in de algemene populatie. De kans op het ontwikkelen van een CRC neemt af met circa 50%. NSAID's zijn voor behandeling op lange termijn echter gecontra-indiceerd

bij patiënten met IBD. Bij IBD kan bij langdurig gebruik van NSAID's een belangrijke gastro-intestinale bloeding, perforatie of reactivatie van darmontsteking optreden.

Een geschiktere kandidaat voor chemopreventie is 5-aminosalicylzuur (5-ASA). Mesalazine veroorzaakt een stop in de mitose van cellen en induceert caspaseafhankelijke apoptose in cellen van een coloncarcinoom. (Reinacher-Schick 2003) Bij patiënten met CU resulteert langdurig gebruik van 5-ASA in afname van het risico op het ontwikkelen van een CRC. Dit was het meest uitgesproken in de studie van Eaden (2000). Regelmatig gebruik van 5-ASA reduceerde het risico op het ontwikkelen van een CRC met 75% (RR 0,25). Als sulfasalazine werd gebruikt (Pinczowski 1994) nam dit percentage minder sterk af (RR 0,38). Andere studies met 5-ASA als chemoprophylaxe toonden een relatief risico variërend van 0,32 tot 0,72. (Bernstein 2003, Rutter 2004, Terdiman 2005, Van Staa 2005) Het betreft studies met cohorten uit Engeland, Wales, Zweden, Canada en de Verenigde Staten. De studie van Moody (1996) toonde dat vijf van de 152 patiënten (3%) met CU en langdurig gebruik van 5-ASA een CRC ontwikkelden, terwijl vijf van de 16 patiënten (31%) zonder gebruik van 5-ASA of met onvoldoende therapietrouw een CRC ontwikkelden. Zij concludeerden dat patiënten die niet regelmatig 5-ASA innamen een verhoogde kans hadden op het ontwikkelen van een CRC. Een onlangs gepubliceerd overzichtartikel (Velayos 2005) bevestigt het beschermende effect van 5-ASA op het ontwikkelen van CRC bij patiënten met CU (RR 0,51; 95% BI 0,37-0,69). Ursodeoxycholzuur is geïndiceerd als chemotherapeuticum bij patiënten met CU en scleroserende cholangitis. Bij deze patiënten is het gebruik van ursodeoxycholzuur sterk geassocieerd met een verminderde prevalentie van dikkedarmdysplasie en/of dikkedarmkanker. (Pardi 2003, Tung 2001) Of ursodeoxycholzuur ook effectief is als chemotherapeuticum bij overige patiëntencategorieën is onvoldoende onderzocht.

Het aantal studies dat het gebruik van foliumzuur bij patiënten met CU heeft onderzocht is zeer beperkt. De studie van Lashner (1997) toonde dat het gebruik van foliumzuur bij CU de prevalentie van het ontwikkelen van een neoplasma van de dikke darm enigszins vermindert, en dat deze vermindering afhankelijk was van de duur en de mate van foliumzuursuppletie. Deze verschillen waren echter niet statistisch significant.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij patiënten met CU bij regelmatig gebruik van 5-ASA het risico op het ontwikkelen van een colorectaalcarcinoom verlaagd is. <i>B Eaden 2000, Moody 1996, Van Staa 2005, Velayos 2005</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij patiënten met CU en scleroserende cholangitis gebruik van ursodeoxycholzuur is geassocieerd met een lagere prevalentie van dysplasie en kanker van de dikke darm. <i>B Pardi 2003 Tung 2001</i>

Overige overwegingen

In de genoemde studies werden soms ook kinderen geïncludeerd. Separate data over kinderen ontbreken echter geheel. Chemopreventie bij de ZvC, met name ten aanzien van het ontwikkelen van tumoren van de dunne darm, is in onvoldoende mate onderzocht.

Aanbevelingen

Uit het oogpunt van preventie lijkt het verstandig patiënten met CU en een relatief hoog risico op het ontwikkelen van een CRC te behandelen met 5-aminosalicylaten (dosis bij kinderen 50-75 mg/kg/dg; volwassenen 3-4 gram per dag). Patiënten met een relatief hoog risico op het ontwikkelen van een CRC zijn onder meer patiënten met CU met een pancolitis die op relatief jonge leeftijd is gediagnosticeerd, patiënten met een pancolitis en een scleroserende cholangitis, en patiënten met CU en een positieve familieanamnese voor een sporadisch CRC.

Patiënten met CU en scleroserende cholangitis dienen te worden behandeld met ursodeoxycholzuur (dosis bij kinderen 20 mg/kg/dg; volwassenen 3 dd 300 mg of 2 dd 450 mg) niet alleen ter behandeling van de scleroserende cholangitis, maar ook omdat dit - op de langere termijn - de prevalentie van dysplasie en kanker van de dikke darm vermindert.

Omdat onvoldoende gegevens bekend zijn over de effectiviteit van chemopreventie bij de ZvC ten aanzien van het ontwikkelen van maligniteiten, dient hier naar onderzoek te worden verricht.

Literatuur

- Bernstein CN, Balnchard JF, Metge C, Yogendran M. Does the use of 5-amino-salicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003;98:2784-8.
- Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145-53.
- Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesebeck A, Brzezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:29-32.
- Moody GA, Jayanthi V, Probert CSJ, Mac Kay H, Mayberry JF. Long-term therapy with sulfasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1179-83.
- Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-93.
- Pinczowski D, Ekbom A, Baron J, Yuen J, Adami HO. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994;107:117-20.
- Reinacher-Schick A, Schoeneck A, Graeven U, Schwarte-Waldhoff I, Schmiegel W. Mesalazine causes a mitotic arrest and induces caspase-dependent apoptosis in colon carcinoma cells. *Carcinogenesis* 2003;24:443-51.

- Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-9.
- Terdiman JP, Ullman TA, Blumenthals WA, et al. A case-control study of 5-aminosalicylic acid therapy in the prevention of colitis-related colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl. 2):A299.
- Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, et al. Ursodiol is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89-95.
- Van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005;54:1573-8.
- Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observationale studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-53.

Psychosociale begeleiding bij inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag 42 Psychosociale zorg/begeleiding

Welke psychosociale zorg/begeleiding is gewenst bij kinderen met IBD, rekening houdend met de verschillende levensfasen, en hun gezin?

Inleiding

Patiënten met IBD worden geconfronteerd met een chronische ziekte die een onvoorspelbaar beloop heeft en waarvoor geen genezing kan worden geboden, behoudens in het geval van totale colectomie bij CU. Naast de algemene symptomen, zoals vermoeidheid, koorts en verminderde eetlust, zorgen de (buik)pijn en de overige, vaak zeer hinderlijke klachten, zoals frequente (bloederige) diarree en perianale klachten, voor een grote invloed op het dagelijks leven.

Kinderen en adolescenten met IBD worden bovendien geconfronteerd met gevolgen van de ziekte die aan deze leeftijdsfasen zijn gekoppeld, zoals achterblijvende lengtegroei en puberteitsontwikkeling. Daarnaast eist ook de therapie zijn tol: de behandeling met corticosteroiden kan bijvoorbeeld leiden tot een veranderd uiterlijk en er is kans op gedragsveranderingen. Ook is de kans een operatie te moeten ondergaan steeds aanwezig. De ziekte brengt zodoende niet alleen fysieke beperkingen met zich mee, maar interfereert ook in de leeftijds specifieke ontwikkelingsstaken.

Ondanks de enorme impact van de ziekte zijn de psychosociale aspecten van IBD bij kinderen slecht onderzocht. De bestaande literatuur ten aanzien van de psychosociale aspecten van IBD bij kinderen en adolescenten werd onderzocht, met als belangrijkste zoekcriteria gedrag, psychologie, psychiatrie, psychopathologie (inclusief depressie, angst), coping, kwaliteit van leven (KvL), emotioneel functioneren, stress, psychotherapie, psychiatrische behandeling, counseling, systeem- en gezinstherapie; dit werd toegepast op alle typen studies die in zowel de medische databases (Embase, Medline en Cochrane) als Psychinfo waren te vinden. Als belangrijkste redenen van exclusie werden gehanteerd: alleen beschrijving van een interventie zonder resultaten, alleen ontwikkeling en validatie van een meetinstrument voor KvL, het beschrijven van KvL na een interventie en het beschrijven van psychosociale factoren in relatie tot specifieke interventies of kenmerken van de ziekte (zoals chirurgie of slijmvlies schade).

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn bij kinderen en adolescenten met IBD weinig studies gedaan op het gebied van psychosociaal functioneren. De studies betreffen bovendien vaak slechts een klein aantal patiënten, vallen op door matige methodologie, beschrijven veelal geen (gerandomiseerde) interventie en zijn niet uitgesplitst naar leeftijdsfase.

Depressie en angst

Er is een aantal kleine studies dat aantoont dat bij kinderen met IBD meer depressie of depressieve symptomen en angststoornissen voorkomen dan bij gezonde controlepersonen. In een cohort van 20 kinderen met IBD toonde Engstrom (1991, 1992, 1999) aan dat zij in vergelijking met gezonde kinderen hoger scoorden op de *Child Behavior Checklist* (CBCL). Dit was met name het geval voor de subschaal internaliserende problematiek. Daarnaast rapporteerden zij ook significant meer depressieve symptomen op de *Children's Depression Inventory* (CDI). Burke (1990) toonde bij 36 kinderen met nieuwge-diagnosticeerde IBD aan dat 14% voldeed aan de criteria voor ernstige depressie en dat 28% voldeed aan de criteria van een angststoornis. Ook in de meest recente studie van Szigethy (2004) werd bij 24,5% van 102 kinderen een klinisch significante score op de CDI gevonden. Behoudens een kleine veelbelovende pilotstudie (Szigethy 2004) betreffende het effect van psychotherapie voor depressie bij 11 kinderen met IBD zijn er geen (vergelijkende) interventiestudies gepubliceerd.

Kwaliteit van leven

KvL kan worden gemeten door middel van generieke vragenlijsten en vragenlijsten die ziektespecifiek zijn. Voor kinderen en adolescenten met IBD is de meest gebruikte en goed gevalideerde ziektespecifieke vragenlijst de IMPACT. In verschillende populaties en in diverse landen is aangetoond dat kinderen en adolescenten met IBD een lagere kwaliteit van leven rapporteren dan gezonde kinderen. (Griffiths 1999, van der Zaag 2004, de Boer 2005) Bij 83 Nederlandse kinderen en adolescenten met IBD werd door middel van een generieke vragenlijst aangetoond dat laag werd gescoord op de domeinen emotioneel functioneren en somatische klachten. (van der Zaag 2004) Tevens werd een relatie aangetoond tussen KvL en de ernst van ziekte. (Loonen 2002)

Copingstijl

Goed opgezette studies naar de rol en betekenis van coping bij kinderen met IBD zijn schaars. Er zijn aanwijzingen dat actieve vormen van omgaan met problemen bijdragen aan het bereiken van acceptabele en haalbare oplossingen. In een gecontroleerde studie (van der Zaag, 2004) werd aangetoond dat adolescenten met IBD in vergelijking met gezonde controlepersonen vaker gebruikmaken van een vermijdende copingstijl. De Boer toont aan dat adolescenten met een vermijdende copingstijl een slechtere KvL rapporteren en meer internaliserende problematiek tonen, zoals angst en depressie.

Zelfvertrouwen blijkt in deze studie een onafhankelijk voorspellende factor te zijn voor KvL. In dit verband kan ook worden verwezen naar twee grootschalige, gerandomiseerde studies van Kennedy bij 700 patiënten met IBD (leeftijd vanaf 16 jaar) die aantonen dat actieve vormen van zelfmanagement het ziekteproces bij IBD positief beïnvloeden. De studie van Engstrom (1999) maakt aannemelijk dat, naast een gunstig open gezinsklimaat, een goede kennis van de ziekte en het gevoel als patiënt richting te kunnen geven aan de ziekte een positieve invloed uitoefenen op het beloop van de ziekte.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij kinderen met IBD vaker depressieve symptomen en angststoornissen voorkomen dan bij gezonde controlepersonen. C Engstrom 1991, 1992, 1999, Engstrom en Lindquist 1991, Burke 1994, Szigethy 2004
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de KvL bij kinderen en adolescenten met IBD lager is dan bij gezonde kinderen. B Van der Zaag 2004 C Griffiths 1999, Loonen 2002, de Boer 2005
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een passieve copingstijl, met name vermijding, een negatieve invloed heeft op de kwaliteit van leven bij kinderen en adolescenten met IBD. B Van der Zaag-Loonen 2004 C De Boer 2005
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat actievere vormen van zelfmanagement het ziekteproces bij IBD positief beïnvloeden. A2 Kennedy 2003, 2004 C Engstrom 1999

Overige overwegingen

Uit enquêtes onder patiënten en onderzoek van de patiëntenvereniging komt naar voren dat de psychosociale gevolgen van IBD onderbelicht blijven in de behandeling. Dit lijkt ook te worden weerspiegeld door de verminderde KvL die kinderen en adolescenten met IBD rapporteren. Uit de gegevens van de patiëntenvereniging blijkt bovendien dat er veel behoefte is aan adequate informatie. Omdat het aannemelijk is dat actievere vormen van zelfmanagement het beloop van de ziekte en de KvL gunstig kunnen beïnvloeden, is het volgens de

werkgroepleden van belang hieraan aandacht te besteden. Voor wat betreft kinderen met IBD kan dit onder meer worden bereikt door het kind en de ouders actief bij de behandeling te betrekken en zorg te dragen voor voldoende, adequate informatie (zie *uitgangsvraag 43*). Een open attitude binnen het gezin met betrekking tot de ziekte draagt bij aan de acceptatie en steunt het kind. Zeker voor pubers en adolescenten is het van belang dat zij actief bij de behandeling van hun ziekte worden betrokken, zodat hun de mogelijkheid wordt geboden mee te denken over de behandeling, hun zelfvertrouwen daarmee te vergroten en de gelegenheid te creëren zelf in het ziekteproces weloverwogen beslissingen te nemen.

Gezien de hoge comorbiditeit in de zin van internaliserende psychopathologie, vooral depressie en angst, is het te overwegen aan ieder kind en iedere adolescent bij wie de diagnose IBD wordt gesteld, psychosociale ondersteuning aan te bieden. De werkgroepleden hebben geconstateerd dat psychotherapeutische interventies bij kinderen met IBD en emotionele klachten onvoldoende zijn onderzocht en constateren dat er dringend behoefte is aan studies op dit gebied. Tevens adviseert de werkgroep KvL, gemeten door middel van een ziektespecifieke vragenlijst, als uitkomstmaat voor interventiestudies bij IBD mee te nemen. Het onvoorspelbare beloop, de consequenties van de ziekte én de behandeling maken het noodzakelijk ook gedurende de behandeling niet alleen navraag te doen naar de somatische gevolgen van de ziekte, maar hierbij ook de psychosociale gevolgen te betrekken. De werkgroep adviseert iedere patiënt met IBD de mogelijkheid aan te bieden voor verwijzing naar een kinderpsycholoog en/of kinder- en jeugdpsychiater.

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert kinderen met IBD en hun ouders te voorzien van voldoende en adequate informatie over de ziekte om daarmee het proces van zelfmanagement actief te bevorderen en een open gezinsklimaat met betrekking tot de ziekte te bewerkstelligen.

De werkgroep adviseert adolescenten met IBD actief bij de behandeling van hun ziekte te betrekken om daarmee het zelfvertrouwen te vergroten en de mogelijkheid te bevorderen zelf in het proces weloverwogen beslissingen te nemen.

Gezien het onvoorspelbare beloop en de consequenties van IBD op zowel het fysieke als psychosociale gebied, zou aan ieder kind en iedere adolescent bij wie de diagnose IBD wordt gesteld, psychosociale ondersteuning moeten worden aangeboden.

Literatuur

- Boer M de, Grootenhuis M, Derkx B, Last B. Health-related quality of life and psychosocial functioning of adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(4):400-6.
- Burke P, Kocoshis SA, Chandra R, et al. Determinants of depression in recent onset pediatric inflammatory bowel disease. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:608-10.

- Engstrom I, Lindquist BL. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: a somatic and psychiatric investigation. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:640-7.
- Engstrom I. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: mental health and family functioning. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28(4):28-33.
- Engstrom I. Mental health and psychological functioning in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a comparison with children having other chronic illnesses and with healthy children. *J Child Psychol Psychiatry* 1992;33:563-82.
- Griffiths AM, Nicholas D, Smith C, Munk M, Stephens D, Durno C, et al. Development of a quality-of-life index for pediatric inflammatory bowel disease: dealing with differences related to age and IBD type. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28(4):46-52.
- 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 patient-orientated, evidence-based self-help guidebook and patient-centred consultations on disease management and satisfaction in inflammatory bowel disease. *Health Technology Assessment* 2003;7[28]:113.
- Kennedy AP, Nelson E, Reeves D, Richardson G, Roberts C, Robinson A, et al. A randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost of a patient orientated self management approach to chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53[11]:1639-45.
- Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, Haan RJ de, Bouquet J, Derkx BH. Measuring quality of life in children with inflammatory bowel disease: the impact-II (NL). *Qual Life Res* 2002;11(1):47-56.
- Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, et al. Coping strategies and quality of life of adolescents with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 2004;13:1011-19.
- Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, et al. Quality of life in paediatric inflammatory bowel disease measured by a generic and a disease-specific questionnaire. *Acta Paediatr* 2002;91:348-54.
- Szigethy E, Levy-Warren A, Whitton S, Bousvaros A, Gauvreau K, Leichtner AM, Beardslee WR. Depressive symptoms and inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(4):395-403.
- Szigethy E, Whitton S, Levy-Warren A, DeMaso DR, Weisz J, Beardslee WR. Cognitive-behavioral therapy for depression in adolescents with inflammatory bowel disease: A pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(12):1469-77.
- Zaag-Loonen HJ van der, Grootenhuis MA, Last BF, Derkx HHF. Coping strategies and quality of life of adolescents with inflammatory bowel disease. *Qual Research* 2004;13(5):1011-19.

Uitgangsvraag 43 Patiëntenvoorlichting

Welke patiëntenvoorlichting is gewenst bij kinderen met IBD en hun familie en welke informatie is momenteel beschikbaar?

Inleiding

Uit onderzoeken, enquêtes en gesprekken met patiënten blijkt dat het hebben van een chronische darmziekte van grote invloed is op de kwaliteit van leven (KvL). Het signaleren van de eerste verschijnselen, het bezoek aan de huisarts, het vervolgonderzoek in het ziekenhuis, de behandeling en de toekomstverwachtingen zorgen bij patiënten voor veel onrust en onzekerheid.

Ouders van kinderen met IBD maken zich het meest zorgen over de effecten van medicijnen op lange termijn en de toekomstverwachting van hun kinderen. (Day 2004)

Het resultaat van een vragenlijst waarin kinderartsen werd gevraagd aan te geven wat voor kinderen met IBD belangrijk is voor de kwaliteit van leven, verschilt behoorlijk met de antwoorden van de kinderen. Artsen overschatten het belang van lichamelijke symptomen, zoals diarree, schaamte voor een vieze lucht, en het per ongeluk verliezen van ontlasting en windjes. (van der Zaag, 2002) Adolescenten met IBD hebben een verminderde KvL vergeleken bij hun leeftijdsgenoten. Dit kan een bedreiging zijn voor het losmakingproces van de ouders.

De kwaliteit van leven staat sterk in verband met de kennis die de patiënt heeft over het ziektebeeld en de sociale ondersteuning die de patiënt krijgt. (Quan, 2003)

Wetenschappelijk onderbouwing

Uit een vragenlijst onder kinderen en adolescenten (Shepanski, 2004), afgenomen vóór en na deelname aan een kamp voor IBD-patiënten, blijkt de KvL na het kamp sterk verbeterd te zijn. Er valt een verbetering te signaleren op het gebied van sociaal functioneren, betere acceptatie van de ziekte en betere therapietrouw.

Uit een studie onder 734 patiënten in de Verenigde Staten blijkt dat patiënten weinig kennis hebben over IBD. (Quan, 2003) Een voorlichtingsprogramma blijkt de kennis van patiënten over het verloop van de ziekte significant te verbeteren. Deze kennis bekijft minimaal drie maanden. Uit een gerandomiseerde klinische studie (Waters, 2005) blijkt eveneens dat een voorlichtingsprogramma leidt tot meer kennis en meer tevredenheid bij de patiënt. Tevens lijkt er minder behoefte aan zorg. Er is echter meer onderzoek nodig om de langetermijneffecten te kunnen vaststellen. In de laatste studie werd informatie gegeven over het ziektebeeld, de behandeling, risico op kanker en nieuwe ontwikkelingen op het gebied van medicatie.

Tegenwoordig wordt de informatie over IBD veelal gegeven door behandelaars. Uit een Europese studie in acht landen blijkt dat de kwaliteit en kwantiteit van informatie die artsen geven, door de patiënten anders wordt ervaren dan de artsen zelf inschatten. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat patiënten met een chronische ziekte een toenemende behoefte hebben aan gedetailleerde informatie omtrent de aard van hun ziekte, de klinische behandeling, sociale consequenties en prognose. (Eijk, 2002)

Naast informatie blijken patiënten met een ernstig ziektebeeld behoefte te hebben aan een gesprek met een arts en aan een gesprek met een psycholoog. (Duijvendijk, 2004)

De vraag hoe, wanneer en door wie de informatieverstrekking mogelijk wordt gemaakt, wordt niet eenduidig beantwoord in de literatuur.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het erop uittrekken met lotgenoten van invloed is op de kwaliteit van leven van jonge patiënten. Hiernaar zou echter meer onderzoek moeten worden gedaan. C Shepanski 2004
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ouders van kinderen met IBD zich het meest zorgen maken over de effecten van medicijnen op lange termijn en de toekomstverwachting van hun kinderen. C Day 2004

Overige overwegingen

Niet alleen uit wetenschappelijk onderzoek, maar ook uit een enquête onder leden en niet-leden van de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN) komt de behoefte aan informatie naar voren. Voorlichting dient in eerste instantie te worden gegeven door de behandelend arts, maar daarnaast kunnen de (IBD-)verpleegkundige en de patiëntenvereniging hierin een belangrijke rol vervullen.

Tijdens de gesprekken met deelnemers van de focusgroep¹ werd een aantal knelpunten benoemd met betrekking tot de behandeling van IBD. Eén van de genoemde knelpunten is het gebrek aan informatie over het ziektebeeld, de medicatie en de gevolgen op lange termijn. De behandelend arts kan een checklist volgen, waarop staat aangegeven welke informatie op welk tijdstip aan patiënt en ouders/verzorgers dient te worden gegeven. De (IBD-)verpleegkundige kan, in aansluiting op het bezoek aan de behandelend arts aanvullende informatie geven, waarvoor bij een reguliere controle weinig tijd is. Dit kan een belangrijke bijdrage leveren aan de behandeling van IBD.

Ouders van jongeren geven aan behoefte te hebben ervaringen te delen met andere ouders. In *bijlage 2* is een overzicht opgenomen van de informatie, te weten brochures, boeken en internetadressen, die momenteel beschikbaar is voor kinderen en hun ouders.

Aanbevelingen

Het volgen van een lotgenotencursus, waarin wordt besproken hoe met de ziekte om te gaan, wordt door de werkgroepleden aanbevolen voor jongeren (vanaf 12 jaar) met IBD. Het wordt aangeraden bijeenkomsten met jongeren over bepaalde aspecten van IBD te organiseren.

¹ Focusgroep: het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO heeft in samenwerking met de CCUVN focusgroepen georganiseerd, waarbij de CCUVN patiënten heeft aangedragen. Gedurende het project is deze focusgroep drie keer bij elkaar gekomen onder begeleiding van een adviseur van het CBO. Op deze wijze is, naast het feit dat de directrice van de CCUVN zitting nam in de werkgroep, gestalte gegeven aan patiëntenparticipatie.

Het is belangrijk dat de behandelend arts een goede interactie onderhoudt met de patiënt en zijn ouders en hen steeds goed informeert. De (IBD-)verpleegkundige kan hierbij ook een belangrijke rol spelen. Er kan een checklist worden gevolgd, waarop staat aangegeven welke informatie aan patiënt en ouders/verzorgers dient te worden gegeven. Dit kan een belangrijke bijdrage leveren aan de behandeling van IBD.

Checklist

- Informatie over het stellen van de diagnose.
- Informatie over onderzoek, met aandacht voor darmvoorbereiding en scopieën.
- Informatie over het ziektebeeld en de behandeling in het algemeen.
- Informatie toegesneden op de patiënt, hierbij valt te denken aan medicatie en bijwerkingen.
- Informatie over therapietrouw, roken, drankgebruik en voeding.
- Informatie over operatie en herhaling van darmonderzoek.
- Informatie over de kwaliteit van leven.
- Informatie over de impact op het gezin.
- Aanbieden van psychologische hulp.
- Verwijzing naar de patiëntenvereniging en haar diensten.
- Geven van folders, brochures en boeken.
- Meer specifieke informatie naarmate de patiënt langer de ziekte heeft.
- Inspelen op specifieke vragen met betrekking tot de leeftijd en de daarbij voorkomende vragen. Hierbij valt te denken aan seksualiteit, anticonceptie, zwangerschap, maar ook vervolgopleiding en beroepskeuze.
- Bespreken van transitie en vertrouwen in MDL-arts.
- Rol van de ouders in de toekomst.

Literatuur

- Duijvendijk J, Leven met IBD. Wetenschapswinkel. 2004 GV: 884.
- Eijk I van der, Vlachonikolis IG, Dphil MA, et al. The role of quality of care in health-related quality of life in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(4):392-8.
- Jones SC, Gallacher B, Lobo AJ, et al. A patient knowledge questionnaire in IBD. *J Clin Gastroenterol* 1993;17(a):21-4.
- Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, et al. Coping strategies and quality of life of adolescents with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 2004;13:1011-19.
- Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, et al. Quality of life in paediatric inflammatory bowel disease measured by a generic and a disease-specific questionnaire. *Acta Paediatr* 2002;91:348-54.
- Mayberry JF. The diagnosis of inflammatory bowel disease - What should we tell the patient? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:483-6.
- Nipo-enquête CCUVN. Knelpunten bij de behandeling van de ZvC. 2003.
- Quan H, Present JW, Sutherland LR. Evaluation of educational programs in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9(6):356-62.

- Shepanski MA, Hurd LB, Culton K, et al. Health-related QOL improves in children and adolescents with IBD after attending a camp sponsored by the CCFA. *Z Gastroenterol* 2005;43(4):367-71.
- Waters BM, Jensen L, Fedorak RN. Effects of formal education for patients with inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol* 2005;19(4):235-44.
- Zaag-Loonen HJ van der, Grootenhuis MA, Last BF, Derkx HHF. Coping strategies and quality of life of adolescents with inflammatory bowel disease. *Qual Research* 2004;13(5):1011-19.

Uitgangsvraag 44 Patiëntenvereniging CCUVN

Welke rol kan de patiëntenvereniging spelen in de informatieverstrekking aan kinderen met IBD en hun familie?

Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN)

De CCUVN heeft een informatielijn, waar leden en niet-leden diverse vragen kunnen stellen. Deze gegevens worden bijgehouden en geëvalueerd. De evaluatie van 2005 laat zien dat 48% van alle vragen gaan over algemene informatie over de ZvC en CU. De vragen worden gesteld door patiënten met de ZvC (36%), CU (30%) en ouders van kinderen met de ZvC of CU (11%). De overige vragenstellers zijn instanties en partners. Naast verzoeken om informatie over het algemene ziektebeeld, worden het frequentst vragen gesteld over voeding, WAO, verzekeringen en second opinion. Dat de telefoon wordt beantwoord door ervaringsdeskundigen, ervaren patiënten als plezierig, dit geeft hen een stuk erkenning en herkenning.

Naast persoonlijk contact heeft de vereniging de beschikking over foldermateriaal, een kwartaalblad, een digitale nieuwsbrief en een website. De jongerenwebsite heeft een forum waarop men met elkaar in contact kan komen. Daarnaast is er een videofilm voor jongeren.

Naast deze informatie ontwikkelt de vereniging steeds nieuwe methodes om jongeren met elkaar in contact te brengen. In 2006 stond de 'cyberpoli' op de agenda. Het ontwikkelen van een plaats waar jongeren hun vragen aan deskundigen kunnen stellen is een goede mogelijkheid om met de ziekte te leren omgaan. Een methode die past in de tegenwoordige tijd. Een vakantiereis of het organiseren van activiteiten aangepast aan jongeren blijven actiepunten van de vereniging.

Uit gepubliceerde artikelen is gebleken dat patiënten die lid zijn van een patiëntenorganisatie meer kennis hebben over hun ziekte. Patiënten hebben behoefte aan informatie, zowel van de behandelaar als van ervaringsdeskundigen. Uit een enquête van het NIPO komt naar voren dat de toegevoegde waarde van de patiëntenvereniging onder meer ligt in het uitwisselen van informatie en ervaringen, lotgenotencontact, belangenbehartiging en ondersteuning (CCUVN 2003).

Het geven van informatie over het ziektebeeld, nieuwe ontwikkelingen en behandelmethodes en de belangenbehartiging worden vooral gewaardeerd door patiënten. Deze informatie wordt verstrekt via het kwartaalblad, de digitale nieuwsbrief, de website en

folders. Tevens wordt een jaarlijks terugkerende informatiedag voor niet-leden en leden van de CCUVN georganiseerd, die bijdraagt aan informatievoorziening aan patiënten. De informatie over het ziektebeeld, behandeling en ontwikkelingen op het gebied van onderzoek zijn door de bezoekers als informatief ontvangen. Uit het aantal reacties en uit de vragen die naar aanleiding van de lezingen werden gesteld, blijkt dat er behoefte is aan informatie. Het samenwerken met de universitaire centra voldoet aan de informatiebehoefte van de patiënt.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging een belangrijke rol vervult in het verstrekken van informatie aan patiënten en hun familie. Door het geven van informatie via het kwartaalblad, de website en folders worden patiënten op de hoogte gehouden van ontwikkelingen, operaties, medicatie en algemene informatie over IBD.

Literatuur

- Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. An instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:105-11.
- Duijvendijk J. Leven met IBD. *Wetenschapswinkel*. 2004 CV: 884.
- Eijk I van der, Vlachonikolis IG, Dphil MA, et al. The role of quality of care in health-related quality of life in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10[4]:392-8.
- Jones SC, Gallacher B, Lobo AJ, et al. A patient knowledge questionnaire in IBD. *J Clin Gastroenterol* 1993;17(a):21-4.
- Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, et al. Coping strategies and quality of life of adolescents with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 2004;13:1011-9.
- Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, et al. Quality of life in paediatric inflammatory bowel disease measured by a generic and a disease-specific questionnaire. *Acta Paediatr* 2002;91:348-54.
- Mayberry JF. The diagnosis of inflammatory bowel disease - What should we tell the patient? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:483-6.
- Nipo enquête CCUVN. Knelpunten bij de behandeling van de ZvC. 2003.
- Quan H, Present JW, Sutherland LR. Evaluation of educational programs in inflammatory bowel disease. *Crohn's & Colitis Foundation of America: Inflamm Bowel Dis* 2003;9(6):356-62.
- Read AM, Mayberry JF. Doctor or nurse? The patients' choice. *Postgrad Med J* 2000;76:212-4.
- Shepanski MA, Hurd LBm Culton K, et al. Health-related QOL improves in children and adolescents with IBD after attending a camp sponsored by the CCFA. *Z Gastroenterol* 2005;43(4):367-71.
- Zaag-Loonen HJ van der, Grootenhuis MA, Last BF, Derkx HHF. Coping strategies and quality of life of adolescents with inflammatory bowel disease. *Qual Research* 2004;13(5):1011-9.
- Waters BM, Jensen, L, Fedorak RN. Effects of formal education for patients with inflammatory bowel disease: A randomised controlled trial. *Can J Gastroenterol* 2005;19(4):235-44.

Hoofdstuk 13

Zorgorganisatie bij inflammatoire darmziekten

Uitgangsvraag 45 Multidisciplinaire samenwerking en coördinatie

Op welke wijze dient de multidisciplinaire samenwerking en coördinatie bij de zorgverlening aan kinderen met IBD te worden vormgegeven?

Inleiding

Chronische ziekten als de ZvC en CU hebben vooral op kinder- en adolescentenleeftijd effect op de biologische, psychologische en sociale ontwikkeling.

Niet alleen de ziekte zelf is hieraan debet, ook de soms ingrijpende behandeling (medicatie/chirurgie) heeft zeker invloed op het welzijn van de patiënt. Daarbij speelt de begeleiding van kind en ouders door medische specialisten en overige teamleden een belangrijke rol. Er is geen specifieke literatuur gevonden over bovenstaande vraagstelling op het gebied van IBD. Er is wel enige literatuur op het gebied van multidisciplinaire samenwerking bij cystische fibrose en diabetes mellitus.

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij cystische fibrose is in een studie aangetoond dat multidisciplinaire aanpak in een gespecialiseerd centrum een klinisch aantoonbare verbetering teweegbrengt bij kinderen wat betreft de longfunctie, de BMI en het uitstellen van kolonisatie met *Pseudomonas aeruginosa*. Op het gebied van diabetes bij kinderen worden voornamelijk studies gezien bij de multidisciplinaire thuiszorg. Daarbij kon een reductie van het aantal ziekenhuisopnames, het aantal heropnames, kortere duur van de opnames en verbetering van de bloedglucosespiegel worden aangetoond. De rol van de gespecialiseerde pediatrie diabetesverpleegkundige is daarbij van groot belang. Vooral de intensieve training voor zelfbehandeling bij diabetes mellitus type I door een multidisciplinair team van endocrinologen, diëtisten, psychologen, gespecialiseerde verpleegkundigen en familieleden heeft een gunstige invloed.

Conclusie

Niveau 2

Het lijkt aannemelijk dat multidisciplinaire samenwerking een gunstige invloed heeft op belangrijke ziektespecifieke parameters. Dit is onderzocht bij de chronische ziektebeelden cystische fibrose en diabetes mellitus, maar niet bij IBD.

B Mahadeva 1998, Likitmaskul 2002, Laffel 2003

C Lowes 1997

D McEvilly 2005

Overige overwegingen

Inflammatoire darmziekten kunnen bij kinderen en adolescenten zo ernstig verlopen dat normaal functioneren gedurende langere tijd niet mogelijk is. Dit heeft implicaties op verschillende gebieden, die soms ver buiten het kennisgebied van de behandelend arts liggen. Het is daarom gewenst dat deze kinderen multidisciplinair worden behandeld door een team van medisch specialisten, verpleegkundigen (IBD-verpleegkundige, stomaverpleegkundige), diëtisten, maatschappelijk werkers en psychologen. Er is niet alleen sprake van een verandering van de lichamelijke gesteldheid, maar er vindt ook een biologische, psychologische en sociale verandering plaats. Als de diagnose is gesteld en het chronische karakter van de ziekte manifest geworden, zullen kind en ouders moeten leren omgaan met deze nieuwe situatie.

Vanwege de ingrijpende aard van de aandoening is een vroegtijdige identificatie van medische en psychologische complicaties (zoals ondervoeding, vertraagde groei/puberteitsontwikkeling, osteoporose, chirurgie, stomaplaatsing, problematiek op het vlak van stemming en angst en coping) nodig, om tijdig ingrijpen bij mogelijke ontsporing te kunnen waarborgen. Het is daarom van belang dat de behandelend arts zicht heeft op de uiteenlopende factoren die het ziekteproces kunnen beïnvloeden. De hoofdbehandelaar ziet toe op het inschakelen van de overige discipline's in het multidisciplinaire team. Tevens draagt de hoofdbehandelaar zorg voor een dusdanige wijze van coördineren, dat de hulpverlening aan de patiënt optimaal blijft.

Gezien de complexiteit van de behandeling is het zeer gewenst dat kinderen, vooral diegenen die chirurgische ingrepen moeten ondergaan, ondervoed zijn, groeivertraging hebben of psychologische, sociale en/of gezinsproblemen hebben, binnen een specifieke multidisciplinaire polikliniek (IBD-poli) worden gezien. Daarbij kunnen enkele leden van het bovengenoemde team aanwezig zijn, afhankelijk van het probleem. Bij geplande chirurgie is dat een (kinder)chirurg. Bij stomaproblemen een stomaverpleegkundige. Bij ondervoeding/groeivertraging een diëtiste, bij psychologische problemen een kinderpsycholoog en/of kinder- of jeugdpsychiater en bij sociale problemen een maatschappelijk werker. Daarbij kan een IBD-verpleegkundige een belangrijke bijdrage leveren aan het signaleren en in juiste banen leiden van bovenstaande problemen.

Continuïteit binnen het multidisciplinaire team is aan te bevelen, zodat specifieke expertise op gebied van IBD op de kinderleeftijd steeds aanwezig is. Als het kind de volwassen leeftijd heeft bereikt, is het aan te bevelen dat een goed opgezet transitietraject wordt gevolgd (zie *uitgangsvraag 48*).

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert de behandeling van alle kinderen met IBD zowel door de arts als door de IBD-verpleegkundige te laten plaatsvinden.

Tevens adviseert de werkgroep om kinderen met IBD multidisciplinair te behandelen als:

- er (in samenhang met IBD) problemen zijn op het psychologische en/of sociale gebied;
- er ernstige problemen zijn op het vlak van voeding en groei;
- het kind ondanks medicamenteuze therapie onvoldoende respons vertoont;
- het kind complicaties heeft van ziekte en/of behandeling.

De ernst van de ziekte hoeft niet altijd een reden te zijn voor multidisciplinaire zorg. De inzet van multidisciplinaire zorg is steeds het verbeteren van de kwaliteit van leven bij de patiënt.

De werkgroep tekent hierbij aan het van groot belang te vinden het perspectief van kind en ouders te betrekken bij het organiseren van de hulp rond de patiënt.

Het behoort tot de taak van de behandelend arts de zorg voor de patiënt met IBD te coördineren.

De behandelend arts zorgt ervoor dat een goede overdracht van de zorg plaatsvindt bij overgang van de kinderleeftijd naar de volwassen leeftijd.

Literatuur

- Laffel LM, Vangsnest L, Connell A, Goebel-Fabbi A, Butler D, Anderson BJ. Impact of ambulatory, family-focused teamwork intervention on glycemic control in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003;142(4):409-16.
- Likitmaskul S, Wekawanich J, Wongarn R, Chaichanwatanakul K, Kiattisakthavee P, Nimkarn S, et al. Intensive diabetes education program and multidisciplinary team approach in management of newly diagnosed type 1 diabetes mellitus: a greater patient benefit, experience at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai* 2002;85(Suppl 2):S488-95.
- Lowes L. Evaluation of a paediatric diabetes specialist nurse post. *Br J Nurs* 1997;6(11):625-6, 628-33.
- Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998;316(7147):1771-5.
- McEvilly A, Kirk J. Twenty years of a multidisciplinary paediatric diabetes home care unit. *Arch Dis Child* 2005;90:342-5.

Uitgangsvraag 46 Academie versus periferie

Welke afspraken tussen de perifeer werkende arts en de academisch werkende arts zijn noodzakelijk voor een goede behandeling van kinderen met IBD (wie doet wat wanneer)? Hoe kan de samenwerking tussen de centra (zowel academisch als perifeer) worden geoptimaliseerd en hoe kan uitwisseling van gegevens plaatsvinden?

Inleiding

IBD bij kinderen en adolescenten zijn complexe ziektebeelden waarbij verschillende disciplines betrokken kunnen zijn. Voor een goed georganiseerde zorg zijn duidelijke afspraken tussen verschillende centra en behandelaars geïndiceerd.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is geen literatuur gevonden over deze vraagstelling.

Overige overwegingen

Kinderen met verdenking van IBD dienen voor diagnostiek te worden verwezen naar een kinderarts-gastro-enteroloog met ruime endoscopische ervaring (in staat het macroscopisch beeld goed te beoordelen en in > 90% van de coloscopiën het einddoel te halen [coecum of ileum, afhankelijk van indicatie]). (Fox, 1998) Na diagnosestelling wordt de behandeling ingesteld door de kinderarts-gastro-enteroloog. Als klinische remissie is bereikt, kan een kind afwisselend door de algemeen kinderarts en de kinderarts-gastro-enteroloog worden gevolgd, mits de algemeen kinderarts op de hoogte is en blijft van de diagnostiek en behandeling van IBD, en er goed overleg plaatsvindt met de kinderarts-gastro-enteroloog. Indien hiervan geen sprake is dient het kind te worden gevolgd door de kinderarts-gastro-enteroloog. Geadviseerd wordt dat ieder kind nadat klinische remissie is bereikt, minimaal éénmaal per jaar door de kinderarts-gastro-enteroloog ter controle wordt gezien om te evalueren of de behandeling optimaal verloopt.

Samenwerking tussen centra kan worden bevorderd door landelijke registratie in een pediatriesch IBD-netwerk, in navolging van het IBD-netwerk bij volwassenen, dat momenteel wordt opgezet. Dit kan de basis vormen voor standaard integratie van patiëntinformatie, de ontwikkeling van richtlijnen en het opzetten van een kwaliteitsmanagementsysteem, hetgeen vervolgens wetenschappelijk en klinisch onderzoek kan bevorderen. (Folsch, 2004)

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de volgende afspraken tussen de perifeer werkende arts en de academische werkende arts noodzakelijk zijn voor een goede behandeling van kinderen met IBD, met optimale samenwerking tussen de centra:

- Diagnosestelling IBD door kinderarts-gastro-enteroloog.
- Instellen van behandeling door kinderarts-gastro-enteroloog totdat klinische remissie is bereikt.
- Een kind met IBD wordt minimaal éénmaal per jaar gezien door kinderarts-gastro-enteroloog.
- Regelmatig regionaal overleg tussen academische en algemene centra.
- Opzetten van een landelijk pediatriesch IBD-registratiesysteem ter bevordering van wetenschappelijk en klinisch onderzoek.

Uitgangsvraag 47 Registratie

Welke gegevens dienen minimaal te worden geregistreerd als een incidentiestudie van IBD bij kinderen wordt gestart? Aan welke voorwaarden dient een nationaal registratiesysteem te voldoen om incidentie van IBD te kunnen volgen?

Inleiding

Alhoewel IBD een relatief weinig voorkomende aandoening is op de kinderleeftijd, is sprake van een stijgende incidentie van IBD. De etiologie van IBD is nog steeds grotendeels onbekend, evenals de oorzaak van deze stijgende incidentie. IBD op de kinderleeftijd is een chronische aandoening die gepaard gaat met een aanzienlijke morbiditeit, met grote invloed op het dagelijks functioneren van de patiënten. Zowel lichamelijk, sociaal als emotioneel kunnen er beperkingen zijn, terwijl groei, psychomotore en intellectuele ontwikkeling vertraging kunnen oplopen. Om antwoord te kunnen geven op alle vragen die nog open staan ten aanzien van IBD op de kinderleeftijd, is het van belang alle nieuwe patiënten met IBD te registreren.

Wetenschappelijke onderbouwing

Een landelijke pediatriesch IBD-registratiebank is wenselijk. Deze kan worden gebruikt om epidemiologische data, zoals incidentie en het ziektebeloop van IBD, prospectief te volgen. Daarnaast kan de databank behulpzaam zijn bij verrichten van wetenschappelijk onderzoek. Idealiter dient de bank gegevens aangaande familiegeschiedenis, klachten bij presentatie, ziektekenmerken, groei en puberteitsontwikkeling, extra-intestinale manifestaties, beloop van de behandeling en chirurgische interventies te bevatten. (Verhave, 2002)

Voor het verkrijgen van betrouwbare gegevens is het wenselijk *alle* nieuwe patiënten met IBD te registreren. Registratie zou kunnen plaatsvinden door algemeen kinderartsen,

kinderarts-gastro-enterologen, internisten en MDL-artsen. Recent is aangetoond dat er bij klinische registratie door kinderartsen een aanzienlijke onderrapportage bestaat. Met name is gebleken dat veel van de adolescenten (kinderen ouder dan 14 jaar) niet werden gemeld door de kinderarts. De reden hiervoor is dat deze patiënten waarschijnlijk door de MDL-arts zijn gediagnosticeerd. Bij controle van gegevens uit de PALGA (landelijke pathologiedatabank), blijkt een groter patiëntenaantal met (vermoedelijke) IBD te worden gediagnosticeerd. (Loonen, 2004) Registratie moet een simpel prospectief proces zijn, dat om minimale tijdsinvestering vraagt. Om een volledige nationale registratie te waarborgen is een coördinator en secretariële ondersteuning noodzakelijk. Goedkeuring van landelijke ethische commissie voor landelijke registraties wordt aangeraden. (Taylor, 2003)

Aanbeveling

De werkgroep vindt het wenselijk dat een landelijke registratiesysteem wordt opgezet voor IBD bij kinderen. Het doel hiervan is betrouwbare incidentiegegevens te verkrijgen, maar ook beter te worden geïnformeerd over het beloop van de ziekte bij kinderen. Ook is een IBD-database onontbeerlijk bij de planning van multicenterstudies bij kinderen.

Het is belangrijk hierbij ook MDL-artsen te betrekken, aangezien zij (en niet de kinderarts) een aantal adolescenten verwezen krijgen.

Minimaal dienen de volgende gegevens te worden geregistreerd: demografische data, familiegeschiedenis, klachten bij presentatie en ziektekenmerken, medicamenteuze behandeling, chirurgische interventies en ziekenhuisopnames.

Literatuur

- Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the national registry of patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol* 1997;26:1003-8.
- Fox VL. Clinical competency in pediatric endoscopy. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1998;26(2):200-4.
- Lewis JD, Brensinger C, Bilker WB, Strom BL. Validity and completeness of General Practice research database for studies of inflammatory bowel disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:211-8.
- Taylor L, Casson D, Platt MJ. Issues and experience around the paediatric register of inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2003;88:891-3.
- Verhave M, Baldassano RN, Bousvaros A, Grand RJ, Kirschner BS. Research agenda for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition: chronic inflammatory bowel disease. Report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition for the Children's Digestive Health and Nutrition Foundation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:S286-90.
- Zaag-Loonen van der, Casparie M, Taminiau JA, Escher JC, Pereira RR, Derkx HH. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(3):302-7.

Hoofdstuk 14

Transitie van kinderen naar volwassenen

Uitgangsvraag 48 Transitie

Op welke wijze dient de transitie van de patiënt met IBD van de kinderarts naar de MDL-arts te worden vormgegeven wil de continuïteit van zorg gewaarborgd zijn?

Inleiding

Meer dan de helft van de kinderen bij wie vóór de leeftijd van 18 jaar de diagnose IBD wordt gesteld, is op het moment van de diagnose tussen 14 en 18 jaar. Deze adolescenten horen in eerste instantie door de kinderarts-gastro-enteroloog te worden gezien 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 is, dient deze zorg te zijn overgenomen door een MDL-arts. Een plotselinge verwijzing, waardoor deze overgang te abrupt verloopt, kan door het kind (maar ook door de ouders) als zeer onprettig worden ervaren. Jongeren stappen niet graag over naar een arts voor volwassenen, omdat de vertrouwensband en de communicatie met de kinderarts onderdeel zijn van hun behandeling. Ouders ervaren ook weerzin om hun kind te laten overstappen naar een arts voor volwassenen, omdat zij vaak een persoonlijke band hebben met de kinderarts, die is ontstaan tijdens een crisis. Met de kinderarts hebben zij de afgelopen jaren hun zorgen 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 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 (cystische fibrose, nierinsufficiëntie, 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 sleutelwoorden “*inflammatory bowel disease*”, “*pediatric*”, en “*transition*” in de leeftijdsgroepen (*limit to*) *child 0-18 years*, gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar. De gevonden literatuur werd nogmaals handmatig geselecteerd op ziektebeeld, therapie en leeftijd. Jaargangen 2004 en 2005 van het tijdschrift JPGN en IBD werden doorzocht op relevante artikelen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Aanbevelingen over de transitie bij kinderen met IBD zijn in diverse artikelen gepubliceerd door klinische experts in de Verenigde Staten, (Baldassano 2002, Hait 2006), Canada, (Pinzon 2004, Désir 2003) 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 kunnen worden afgewerkt 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-gastro-enteroloog en MDL-arts dienen samen deze zorg te organiseren, bij voorkeur in een transitiepoli. (Davies 2003) In de meeste centra wordt dit vormgegeven door middel van een gecombineerd spreekuur, waarbij de kinderarts-gastro-enteroloog 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 jongeren met IBD te laten bijstaan door een psycholoog, die erin getraind is om problemen van jongeren te behandelen. (Baldassano 2002) Een belangrijk onderdeel van het transitieproces is het bespreken door de kindergastro-enteroloog van het risico van kanker en de hiermee samenhangende noodzaak tot surveillance als de ziekte langer dan acht 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, aandacht te besteden aan transitie. (Hait 2006) De feitelijke overgang vindt plaats als 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	Voor een geslaagde overdracht van zorg dient het transitieproces reeds te worden besproken met ouders en kinderen vanaf de leeftijd van 12 jaar. <i>D Hait 2006</i>
Niveau 4	Door het ontwikkelen en volgen van een lokaal (of nationaal) transitieprotocol verbetert de klinische zorg voor deze patiënten. <i>D Davies 2003, Hait 2006</i>
Niveau 4	Een IBD-verpleegkundige kan dit transitieproces begeleiden. <i>D Davies 2003, Hait 2006</i>

Niveau 4	Optimale continuïteit wordt gewaarborgd door middel van een transitiepoli, waarbij de kinderarts-gastro-enteroloog en de MDL-arts een gezamenlijk spreekuur houden. <i>D Davies 2003, Escher 2005, Hait 2006</i>
----------	---

Overige overwegingen

Als 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 adolescentie patiënten met IBD dient een (lokaal of nationaal) stappenplan te worden ontwikkeld, gericht op het verzelfstandigen van de patiënt.

Vanaf 12 jaar wordt het begrip transitie geïntroduceerd bij het kind en zijn/haar ouders.

De eerste stap in het transitieproces is het zien van de patiënt zonder zijn/haar 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 transitiepoli essentieel, waarbij de kinderarts-gastro-enteroloog en de MDL-arts de patiënt één of meer malen gezamenlijk zien.

Indien dit (door lokale omstandigheden) niet mogelijk is, wordt door de kinderarts-gastro-enteroloog een MDL-arts benaderd die gemotiveerd is extra zorg te bieden aan jongvolwassenen, aan wie de patiënt kan worden overgedragen.

Zo nodig wordt het multidisciplinaire team van kinderarts-gastro-enteroloog, MDL-arts en IBD-verpleegkundige versterkt door een psycholoog en/of maatschappelijk werker.

Door de kinderarts-gastro-enteroloog wordt het risico van kanker en de daarmee samenhangende surveillance met de patiënt besproken.

Literatuur

- 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(1):70-3.
- Baldassano R, Ferry G, Griffiths A, Mack D, Markowitz J, Winter H. Transition of the patient 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(3):245-8.
- Désir B, Seidman EG. Transitioning the paediatric IBD patient to adult care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17(2):197-212.
- Davies IH, Jenkins HR. Transition clinics for adolescents with chronic gastrointestinal disease in the UK and Ireland. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(4):505-6.
- Escher JC, Woude CJ van der. Transitie van de adolescent met een chronische inflammatoire darmziekte. *Tijdschr Kindergeneeskd* 2005;73(1):36-41.

Hoofdstuk 15

Implementatie en indicatoren

Inleiding

In dit hoofdstuk zal antwoord worden gegeven op onderstaande uitgangsvragen: Hoe kan de implementatie van deze richtlijn worden bevorderd? Welke indicatoren kunnen worden gebruikt voor het toetsen van de implementatie van de richtlijn IBD bij kinderen?

Uitgangsvraag 49 Implementatie

Hoe kan de implementatie van deze richtlijn worden bevorderd?

De implementatie van medisch-specialistische, multidisciplinaire richtlijnen is in Nederland vooralsnog niet intensief onderzocht. Onderzoek naar de implementatie van standaarden (voor huisartsen) is iets beter beschikbaar. Uit deze onderzoeken kunnen conclusies worden getrokken die waarschijnlijk ook relevant zijn voor de implementatie van medisch-specialistische, multidisciplinaire richtlijnen.

In een onderzoeksrapport *Effectieve implementatie: theorieën en strategieën* zijn belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie van standaarden en richtlijnen weergegeven. (Hulscher 2000) In dit onderzoeksrapport, evenals in een eerder rapport, worden overzichtsartikelen met betrekking tot verschillende implementatiestrategieën becommentarieerd. (Hulscher 2000, Grol 2003)

Uit dit onderzoek blijkt dat richtlijnen die worden gemaakt en verspreid door erkende specialisten op dat gebied, die recht doen aan de gangbare praktijk en die 'interactief' worden verspreid relatief succesvol blijken. Uiteraard hebben ook vorm en inhoud van een richtlijn belangrijke invloed op de acceptatie van de richtlijn en (na acceptatie) op de implementatie. (Grol 1998)

Ideale richtlijnen zijn valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair, toepasbaar en flexibel, duidelijk, eenduidig en goed gedocumenteerd. Voor de kwaliteit van een richtlijn is het bevorderlijk dat een testtraject voor implementatie wordt uitgezet, dat de uitvoering ervan evalueerbaar is en op basis daarvan ook aanpasbaar. Van belang is tevens dat in de richtlijn, waar relevant, behalve aan het zorgverlenerperspectief ook aandacht wordt geschonken aan patiëntperspectief en aan het maatschappelijk perspectief (bijvoorbeeld: kosten en organisatie van zorg). Ten slotte is het van belang dat de richtlijn na implementatie ook daadwerkelijk wordt geëvalueerd en indien nodig

aangepast aan nieuwe inzichten. Een instrument ter controle van deze items is beschikbaar (AGREE instrument).

De richtlijn *IBD bij kinderen* is zo veel mogelijk opgesteld aan de hand van deze AGREE-criteria. De richtlijn is transparant in de argumentatie voor wat betreft de balans tussen wetenschappelijke overwegingen en overige overwegingen, zoals praktijkorganisatie, patiëntwensen en -voorkeuren en maatschappijbelang.

Naast een intrinsiek optimaal opgestelde richtlijn kunnen diverse maatregelen de implementatie van de richtlijn bevorderen. De belangrijkste conclusies ten aanzien van de effectiviteit van implementatiestrategieën van richtlijnen zijn de volgende: (NHS 1999, Bero 1998, Wensing 1994, Wensing 1998)

- Voor optimale implementatie van de richtlijn moet aandacht worden besteed aan factoren die compliantie met de richtlijn kunnen bevorderen of belemmeren (per doelgroep en/of setting); een goede analyse van deze bevorderende en belemmerende factoren is noodzakelijk vóór implementatie.
- Er bestaat geen een-op-een-relatie tussen de theorieën betreffende de implementatie en de concrete implementatiestrategieën.
- Het is onmogelijk één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van implementatie van vernieuwing of verandering (richtlijn), diverse strategieën zullen moeten worden gecombineerd.

Implementatie richtlijn IBD bij kinderen

De werkgroep rekent het niet tot haar taak exact weer te geven hoe deze richtlijn zal moeten worden geïmplementeerd. Wel wil zij in deze beknopte bijdrage een aantal voorstellen ter bevordering van de implementatie doen.

De volgende activiteiten zijn reeds ondernomen of in gang gezet ter bevordering van de implementatie van de richtlijn *Diagnostiek en behandeling van IBD bij kinderen*:

- Het gebruik van de richtlijn wordt vergemakkelijkt door stroomdiagrammen voor diagnostiek en behandeling en een samenvatting van de richtlijn op te nemen voor in het boekje. Deze samenvatting en stroomdiagrammen kunnen tevens apart worden gepubliceerd op geplastificeerde samenvattingskaartjes ‘voor in de borstzak’.
- De richtlijn zal zo intensief mogelijk worden verspreid onder de leden van de verschillende beroepsverenigingen.
- Informatie over de richtlijn zal worden verstrekt in publicaties in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en zo mogelijk in andere tijdschriften.
- De Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde en Nederlands Genootschap voor Maag-Darm-Leverartsen zal jaarlijks de inhoud van de richtlijn toetsen en beoordelen of gehele of gedeeltelijke bijstelling noodzakelijk is.
- De richtlijn komt integraal op het internet op de website van het CBO (www.cbo.nl) en pedianet van de NVK (<http://www.nvk.pedianet.nl>).

De werkgroep stelt de volgende activiteiten voor ter bevordering van de implementatie van de richtlijn *Diagnostiek en behandeling van IBD bij kinderen*:

- Presentatie van de aanbevelingen van de richtlijn op wetenschappelijke bijeenkomsten van betrokken beroepsorganisaties.
- Op de eerstkomende wetenschappelijke jaarvergaderingen van de deelnemende verenigingen de bespreking van de richtlijn agenderen om ‘startproblemen’ met de richtlijn te inventariseren en bijstelling mogelijk te maken.
- Ontwikkeling en gebruik van hulpmiddelen voor de implementatie van de richtlijn in de dagelijkse praktijk, zoals een PDA-versie van de richtlijn.
- Ontwikkeling van patiëntenvoorlichtingsmateriaal ter ondersteuning van de richtlijn.
- De werkgroep adviseert – waar relevant – delen van de richtlijn om te zetten in protocollen, rekening houdend met lokale omstandigheden.
- De werkgroep adviseert een budget-impactanalyse uit te voeren om te onderzoeken welke consequenties de geformuleerde aanbevelingen van de richtlijn hebben op de kosten binnen de zorg voor patiënten met IBD.
- Regelmatige evaluatie van de voortgang in implementatie en navolging van de richtlijn; dit kan met de door de werkgroep geformuleerde indicatoren.
- De geformuleerde onderzoeksthema’s en vragen die voor verder onderbouwing van de richtlijn noodzakelijk zijn, doorspelen aan de verschillende subsidiegevers en beleidsmakers.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de uitvoering van de in deze paragraaf genoemde initiatieven en voorstellen zal bijdragen aan implementatie van deze richtlijn en daardoor aan een verbetering van de kwaliteit van zorg aan kinderen met IBD.

Literatuur

- Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998;317:465-8.
- Gezondheidsraad: Van Implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000 publicatie nr 2000/18.
- Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:858-61.
- Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003;362(9391):1225-30 [Review].
- Hulscher M, Wensing M, Grol R. Effectieve implementatie: Theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, 2000.
- NHS centre for reviews and dissemination. Getting evidence into practice. *Effect. Health Care* 1999 (feb.).
- The AGREE collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. www.agreecolaboration.org ISBN 90-76316-13-9. © St George's Hospital Medical School, Londen, Juni 2001.

- Wensing M, Grol R. Single and combined strategies for implementing changes in primary care: a literature review. *Int J Qual Health Care* 1994;6:115-32.
- Wensing M, Weijden T van der, Grol R. Implementing guidelines and innovations in general practice: which interventions are effective? *Br J Gen Pract* 1998;48:991-7.

Uitgangsvraag 50 Indicatoren

Welke indicatoren kunnen worden gebruikt voor het toetsen van de implementatie van de richtlijn *Diagnostiek en behandeling van IBD bij kinderen*?

Inleiding

Voor het verbeteren van de kwaliteit van zorg kunnen verschillende instrumenten worden gebruikt, zoals bij- en nascholing, audits, indicatoren, visitatie en certificatie van praktijken/instellingen. Richtlijnen kunnen hierbij als basis voor verbeterprojecten worden gebruikt en zijn dus een belangrijk hulpmiddel om nieuwe inzichten in de zorg in te voeren. Afstemming met en inzet van andere instrumenten is essentieel om implementatie van richtlijnen te bevorderen. Op basis van de richtlijn *Diagnostiek en behandeling van IBD bij kinderen* is een instrument voorbereid om de implementatie van zwaartepunten uit de richtlijn te faciliteren: indicatoren.

Indicatoren

Indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de mate van de kwaliteit van de geleverde zorg. Een indicator heeft een signaalfunctie: het is geen directe maat voor kwaliteit, maar wijst op een bepaald aspect van het functioneren en kan aanleiding zijn tot nader onderzoek. Het betreft hier de kern van de kwaliteitszorg: het daadwerkelijk meten van de kwaliteit van zorg en op grond van die meting het eventueel invoeren van verbeteringen, met als doel de kwaliteit van zorg gericht te verbeteren.

Indicatoren kunnen zorgaanbieders inzicht geven in de resultaten van het eigen zorgproces en helpen bij interne sturing en verbetering ervan. Indicatoren met dit doel worden interne indicatoren genoemd. Indicatoren kunnen ook worden gebruikt om de prestaties van maatschappen of instellingen onderling te vergelijken (benchmarken). Door een structurele feedback van de uitkomsten van het medisch-specialistisch handelen en de introductie van benchmarking kan een voortdurende procesverbetering plaatsvinden.

Indicatoren kunnen ook een ander doel dienen. De overheid, Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en patiënten/consumenten willen beoordelen of zorgaanbieders voldoende kwaliteit leveren en streven daarvoor naar geschikte indicatoren. Indicatoren met dit doel worden ook wel externe indicatoren genoemd. De externe indicatoren kunnen ook bij DBC-onderhandelingen worden ingezet.

Doelstelling indicatorenset IBD bij kinderen

Deze set van kwaliteitsindicatoren heeft als doel het inzichtelijk maken van het zorgproces met betrekking tot de diagnose en behandeling van kinderen met IBD. De indicatoren kunnen worden gebruikt voor bijsturing en ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering binnen de eigen instelling. Op grond van meting van de indicatoren kunnen gerichte verbeteracties in gang worden gezet. Daarnaast kunnen de indicatoren als basis dienen voor het opzetten van een kwaliteitskader rondom IBD-zorg (bijvoorbeeld door opname van de indicatoren in kwaliteitsvisite/medische audit). Uiteindelijk zal dit moeten resulteren in een verbetering van de kwaliteit van zorg voor patiënten met IBD in Nederland en het reduceren van variatie tussen ziekenhuizen/centra.

Ontwikkeling indicatorenset

De indicatoren zijn gebaseerd op aanbevelingen uit de richtlijn *Diagnostiek en behandeling van IBD bij kinderen*. Een belangrijke gedachte bij het opstellen van de indicatoren was die onderdelen van het zorgproces te kiezen waar naar verwachting de meeste winst kan worden behaald.

In opdracht van de Orde van Medisch Specialisten is een methodologisch instrument ontwikkeld dat dient als evaluatie- en toetsingskader voor indicatoren. In de toekomst te ontwikkelen zorginhoudelijke indicatoren dienen aan de methodologische eisen van dit zogenaamde AIRE-instrument (*Appraisal of Indicators, Research and Evaluation*) te voldoen. Bij het opstellen van de indicatoren zijn relevante elementen uit het AIRE-instrument toegepast.

Iedere indicator is uitgewerkt in een *factsheet*. In onderstaand kader wordt een toelichting gegeven op de onderdelen genoemd in de *factsheets*.

Toelichting bij factsheets

Type indicatoren

Structuur	Beschrijven voorwaarden voor goede zorg.
Proces	Zeggen iets over het verloop van het zorgproces.
Uitkomst	Geven aan of de zorg voor patiënten op het gewenste niveau is, bijvoorbeeld of de zorg effectief en veilig is bereikt.

Kwaliteitsdomein

Veiligheid	Richt zich op het voorkómen van fouten en complicaties.
Effectiviteit	Richt zich op opbrengsten of resultaten.
Doelmatigheid	Gaat over de relatie tussen opbrengsten en kosten.
Tijdigheid	Richt zich op toegangstijd, doorlooptijd, wachttijd.
Gelijkheid	Bekijkt of bepaalde patiëntengroepen niet worden achtergesteld.
Patiëntgerichtheid	Bekijkt of de zorg aansluit bij de context van de patiënt (goede klachtopvang, mogen ouders meebeslissen, enzovoort).

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Dit criterium benadrukt het belang van het selecteren van onderwerpen waarvan bekend is dat er een grote variatie in de kwaliteit van de geleverde zorg bestaat.

Mogelijkheden tot verbetering

In het verlengde van onderwerpen waarvan bekend is dat er een grote variatie in de kwaliteit van de geleverde zorg bestaat, wordt beschreven of (en zo ja, hoe) er mogelijkheden tot verbetering zijn.

Validiteit

Bij validiteit gaat het om de vraag of de indicator daadwerkelijk meet wat hij beoogt te meten. Met een valide indicator is het mogelijk een onderscheid aan te geven tussen goede, minder goede en slechte zorg. Daarnaast komen de uitkomsten afkomstig van valide indicatoren overeen met andere (valide) meetinstrumenten, die overeenkomstige aspecten van de zorg beoordelen.

Betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid van een indicator is de mate van overeenstemming tussen de resultaten die worden verkregen als een meting diverse malen wordt uitgevoerd door dezelfde of verschillende personen. Als de meetcondities gelijk blijven, mag worden verwacht dat bij herhaling van de meting de resultaten gelijk blijven.

Discriminerend vermogen

Het gaat hierbij om de gevoeligheid van de indicator voor verandering. Veranderingen in de kwaliteit van zorg moeten te detecteren zijn, zodoende dat verschillen in prestaties aantoonbaar zijn. Dit is een belangrijk criterium voor de kwaliteit.

Minimale bias/beschrijving relevante *case-mix*

Controle voor verschillen in patiëntengroepen (*case-mix* en mogelijk andere covariabelen) is belangrijk als wij prestaties tussen bijvoorbeeld verzekeraars, zorginstellingen, maatschappen, of andere groepen professionals onderling willen vergelijken. Hierbij spelen factoren als leeftijd, geslacht, comorbiditeit, ernst van de aandoening en sociaal-economische factoren een belangrijke rol. Controle voor verschillen in patiëntengroepen maakt het mogelijk verschillen aan te tonen die daadwerkelijk berusten op verschillen in prestaties van zorgverleners en niet op verschillen in de samenstelling van de geïncludeerde onderzoekspopulatie. Controle voor verschillen in patiëntengroepen is minder belangrijk in situaties waarin de indicatoren worden gebruikt voor interne kwaliteitsverbetering.

Registreerbaarheid/haalbaarheid registratie/tijdsinvestering

Voor het vullen van indicator wordt veelal gebruikgemaakt van verschillende bronnen; bijvoorbeeld administratieve data, patiëntendossiers, onderzoeksbestanden en patiëntenvragenlijsten. Elk van deze bronnen heeft zijn voor- en nadelen. Voor het meten van bijvoorbeeld prestaties op het niveau van de individuele specialist wordt idealiter gebruikgemaakt van klinische data uit patiëntendossiers. Het extraheren van relevante en gedetailleerde gegevens uit patiëntendossiers is in veel gevallen arbeidsintensief en daarom kostenverhogend, met name als de kwaliteit van de registratie in de dossiers beperkt is.

Indicator 1. Inhaalgroei na de diagnose IBD

Relatie tot kwaliteit	Groeivertraging wordt bij ongeveer 60% van de kinderen met IBD op het moment van diagnose gezien; dientengevolge bestaat het risico dat de uiteindelijke lengte van het kind achterblijft. Bij zowel CU als bij de ZvC is vertraagde groeisnelheid en de daardoor achterblijvende lengtegroei reversibel, mits de ziekte adequaat wordt behandeld. Inhaalgroei wordt gezien bij langdurige remissie na succesvolle voedingstherapie, medicamenteuze en/of chirurgische therapie. (Motil 1993, Saha 1998) Bij het leveren van goede zorg is bij de meeste kinderen de groeiachterstand binnen een jaar hersteld.
Definitie	Het percentage kinderen met IBD met een lengtegroeiachterstand bij diagnose, bij wie na starten van de behandeling na één jaar herstel van de lengtegroei (tot op de SD-lijn (lengte voor leeftijd) die voor het manifesteren van de ziekte werd gevolgd) wordt geconstateerd. Groeivertraging wordt gedefinieerd als het afbuigen met een of meer SD-lijnen in de lengte-voor-leeftijdcurve.
Teller	Totaal aantal kinderen met IBD met een lengtegroeiachterstand bij diagnose, waarbij inhaalgroei binnen een jaar wordt geconstateerd.
Noemer	Totaal aantal kinderen met IBD die bij diagnose een lengtegroeiachterstand hebben.
In-/exclusiecriteria	<p>Inclusie Kinderen met IBD, bij wie nog groeipotentieel aanwezig is (nog geen volledige puberteitsontwikkeling; Tannerstadia maximaal 3) en bij wie groeiachterstand (afbuiging van SD-lijn met 1 of meer punt(en) in de jaren voorafgaand aan de diagnose) werd geconstateerd bij diagnose. Kinderen met IBD die een jaar of langer worden behandeld.</p> <p>Exclusie Kinderen zonder groeiachterstand. Kinderen met groeiachterstand met bijna volledige puberteit (Tannerstadia > 3). Deze kinderen hebben geen groeipotentieel meer.</p>
Type indicator	Uitkomstindicator.
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

De achterblijvende lengtegroei en de vertraging in de puberteitsontwikkeling worden veroorzaakt door een combinatie van anorexie (vast te stellen met behulp van voedingsanamnese), malabsorptie en chronische ontsteking. Naarmate het ziekteproces ernstiger verloopt, is er een grotere kans op een te kleine uiteindelijke lengte. (Alemzadeh 2002) De vertraagde puberteitsontwikkeling leidt tot langer doorgroeien en kan zo de gevolgen van de groeivertraging voor de uiteindelijke lengte voor een deel compenseren.

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

Bij een goede behandeling is bij zowel CU als bij de ZvC vertraagde groeisnelheid en achterblijvende lengtegroei reversibel. Inhaalgroei wordt gezien bij langdurige remissie na succesvolle voedingstherapie, medicamenteuze en/of chirurgische therapie. (Motil 1993, Saha 1998) Bij het leveren van goede zorg is bij de meeste kinderen de groeiachterstand binnen een jaar hersteld. De variatie tussen instellingen is niet bekend. Naar verwachting zijn er verschillen.

Mogelijkheden tot verbetering

Onvoldoende of geen inhaalgroei van een kind met IBD kan het signaal zijn dat er onvoldoende wordt behandeld. Beter monitoren van afwijkende lengtegroei kan leiden tot tijdige bijsturing van de behandeling. De richtlijn vermeldt dat bij elk poliklinisch en klinisch bezoek de lengte, het gewicht en puberteitsstadium worden gecontroleerd, zodat een oordeel kan worden gevormd over de groei.

Validiteit

De werkgroep is van mening dat de indicator betrekking heeft op een belangrijk aspect van kwaliteit van zorg.

Betrouwbaarheid

De werkgroep is van mening dat de indicator onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

Discriminerend vermogen

De indicator is gevoelig voor veranderingen in de kwaliteit van zorg.

Minimale bias/beschrijving relevante case-mix

Kinderen moeten nog wel groeipotentieel hebben. Kinderen met groeiachterstand met bijna volledige puberteit (Tannerstadium > 3) worden dan ook niet meegenomen (zie *exclusie-criteria*). Verdere controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is niet nodig volgens de werkgroep.

Registreerbaarheid/tijdsinvestering

Verzamelen van gegevens kan plaatsvinden door middel van het patiëntendossier (datum eerste diagnose) en vervolgens door middel van het registreren van de lengte, groei en puberteitsstadium van het kind bij elk poliklinisch en klinisch bezoek.

Het gebruik van een nationale database, waarin alle nieuwe patiënten met IBD worden geregistreerd vanaf het moment van diagnose, zorgt voor prospectieve en eenduidige verzameling van data, waardoor rapportage van deze indicator wordt vergemakkelijkt.

Literatuur

- Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LTM, Mearin ML, Wit JM, Lamers CBHW, Hogezaand RA van. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut* 2002;51(1):26-9.
- Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology*. 1993;105(3):681-91.
- Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA, Piccoli DA, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):2005-10.
- Saha MT, Ruuska T, Laippala P, Lenko HL. Growth of prepubertal children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26(3):310-4.

Indicator 2. Voedingstherapie als initiële behandeling bij de ZvC

Relatie tot kwaliteit	Volgens de richtlijn dient bij actieve ziekte bij kinderen met de ZvC voedingstherapie als initiële behandeling te worden gegeven. De redenen hiervoor zijn het positieve effect op de groei, het gebrek aan bijwerkingen en een effectiviteit die een behandeling met corticosteroïden evenaart.
Definitie	Het percentage kinderen met de ZvC dat als initiële behandeling voedingstherapie heeft gekregen bij actieve ziekte.
Teller	Het aantal nieuwe patiënten met de ZvC, dat als initiële behandeling voedingstherapie heeft gekregen bij actieve ziekte in een bepaalde periode.

Noemer	Het totaal aantal nieuwe patiënten met de ZvC met actieve ziekte in dezelfde periode.	
In-/exclusiecriteria	Inclusie	Kinderen met de ZvC (leeftijd < 18 jaar)
	Exclusie	Kinderen die bij diagnose een stenose hebben, die niet door ziekteactiviteit wordt veroorzaakt. Hierbij dient primair chirurgisch te worden ingegrepen.
Type indicator	Proces.	
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit en veiligheid.	

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Als inductietherapie bij kinderen met de ZvC is het geven van uitsluitend voedings-therapie (per sonde of oraal) gedurende zes weken de eerste keuze, met name bij eerste presentatie. De redenen hiervoor zijn het positieve effect op de groei, het gebrek aan bijwerkingen en de effectiviteit die een behandeling met corticosteroïden evenaart. Bij minimaal drie weken uitsluitend voedingstherapie kan een klinische remissie worden verwacht. Een polymere voeding verdient qua smaak de voorkeur. Goede begeleiding van kind en ouders door een diëtist en kinderverpleegkundige met ruime ervaring in de zorg voor chronisch ziek kind met voedingstherapie is van belang bij het laten slagen van de voedingstherapie (zie ook *uitgangsvraag 14*).

Behandeling met prednison wordt pas in tweede instantie gestart, indien voedings-therapie niet effectief blijkt binnen een tot twee weken (afhankelijk van de ernst van de ziekte) (zie ook *uitgangsvraag 7*).

De variatie tussen instellingen is niet bekend. Naar verwachting zijn er duidelijke verschillen.

Mogelijkheden tot verbetering

Bij actieve ziekte voedingstherapie als initiële therapie voorschrijven bij kinderen met de ZvC, en daarmee werken conform de richtlijn *Diagnostiek en behandeling van IBD bij kinderen*.

Validiteit

De werkgroep is van mening dat de indicator betrekking heeft op een belangrijk aspect van kwaliteit van zorg.

Betrouwbaarheid

De werkgroep is van mening dat de indicator onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

Discriminerend vermogen

De indicator is gevoelig voor veranderingen in de kwaliteit van zorg.

Minimale bias/beschrijving relevante case-mix

Kinderen die bij diagnose een stenose hebben, die niet door ziekteactiviteit wordt veroorzaakt, dienen primair chirurgisch te worden behandeld (resectie of verwijdingsplastiek). Deze patiëntengroep wordt dan ook niet meegenomen (zie *exclusiecriteria*). Verdere controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is volgens de werkgroep niet nodig.

Registreerbaarheid/haalbaarheid registratie/tijdsinvestering

Verzamelen van gegevens kan plaatsvinden door middel van het patiëntendossier. Het gebruik van een nationale database, waarin alle nieuwe patiënten met IBD worden geregistreerd vanaf het moment van diagnose, zorgt voor prospectieve en eenduidige verzameling van data, waardoor rapportage van deze indicator wordt vergemakkelijkt.

Literatuur

- Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(1):8-15.

Indicator 3. Gebruik azathioprine

Relatie tot kwaliteit	Volgens de richtlijn dient azathioprine te worden gestart als onderhoudstherapie tijdens de remissie-inductie van de ZvC. Door vroegtijdige start met azathioprine wordt de kans op prednisonafhankelijkheid verkleind. De gevolgen van langdurige prednisonbehandeling zijn desastreus voor een kind, zoals blijvende striae, botontkalking (met als gevolg pathologische fracturen, ingezakte wervels met blijvende invaliditeit) en groeivertraging.
Definitie	Het percentage kinderen met de ZvC bij wie tijdens remissie-inductie wordt gestart met azathioprine.
Teller	Het aantal kinderen met de ZvC bij wie tijdens de eerste remissie-inductie wordt gestart met onderhoudstherapie met azathioprine (in een bepaalde periode).
Noemer	Het totaal aantal kinderen met de ZvC bij wie remissie-inductie is gestart (in dezelfde periode).

In-/exclusiecriteria	Inclusie	Kinderen met de ZvC in het eerste jaar na de diagnose.
	Exclusie	Kinderen met de ZvC bij wie primair chirurgische behandeling is aangewezen of die een milde ZvC hebben die niet in het colon is gelokaliseerd.
Type indicator	Proces.	
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit en veiligheid.	

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Volgens de richtlijn moet azathioprine worden gestart tijdens de remissie-inductie, tenzij sprake is van milde ZvC, niet gelokaliseerd in het colon. Dit voorkomt steroïdafankelijkheid en vermindert het cumulatief gebruik van steroïden. De aanbevolen orale dosering voor azathioprine is 2-3 mg/kg/dag, te geven als dagelijkse éénmalige dosis. (zie ook *uitgangsvragen 10 en 11*). De variatie tussen instellingen is niet bekend. Naar verwachting zijn er duidelijke verschillen.

Mogelijkheden tot verbetering

Werken conform de richtlijn *Diagnostiek en behandeling van IBD bij kinderen* en tijdens remissie-inductie met immuunmodulatoren (azathioprine) starten (tenzij sprake is van milde ZvC, niet gelokaliseerd in het colon).

Validiteit

De werkgroep is van mening dat de indicator betrekking heeft op een belangrijk aspect van kwaliteit van zorg.

Betrouwbaarheid

De werkgroep is van mening dat de indicator onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

Discriminerend vermogen

De indicator is gevoelig voor veranderingen in de kwaliteit van zorg.

Minimale bias/beschrijving relevante case-mix

Kinderen die bij diagnose een stenose hebben, die niet door ziekteactiviteit wordt veroorzaakt, dienen primair chirurgisch te worden behandeld (resectie of verwijdingsplastiek). Deze kinderen blijken vaak steroïdafankelijk te zijn, zelfs tijdens behandeling met azathioprine. Deze patiëntengroep wordt dan ook niet meegenomen (zie *exclusiecriteria*). Verdere controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is volgens de werkgroep niet nodig.

Registreerbaarheid/haalbaarheid registratie/tijdsinvestering

Verzamelen van gegevens kan plaatsvinden door middel van het patiëntendossier. Het gebruik van een nationale database, waarin diagnostische en therapeutische gegevens van alle nieuwe patiënten met IBD worden geregistreerd vanaf het moment van diagnose, zorgt voor prospectieve en eenduidige verzameling van data, waardoor rapportage van deze indicator wordt vergemakkelijkt.

Indicator 4. Deelname infliximabregistratie

Relatie tot kwaliteit	Infliximab is een complexe behandeling met mogelijk (ernstige) bijwerkingen. De richtlijn beveelt aan bij kinderen met IBD deze therapie te beperken tot academische klinieken. Ieder kind dat wordt behandeld met infliximab dient te worden aangemeld in een landelijk registratiesysteem. Dit mede omdat de langetermijneffecten van het gebruik van infliximab nog onvoldoende bekend zijn.
Definitie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Worden in uw instelling kinderen met IBD met infliximab behandeld? Zo ja, hoeveel per jaar? 2. Houdt u een database bij waarin alle kinderen die u vanwege IBD behandelt met infliximab worden genoteerd? 3. Zijn alle met infliximab behandelde kinderen met IBD aangemeld bij de landelijke registratie?
Teller	Niet van toepassing.
Noemer	Niet van toepassing.
In-/exclusiecriteria	<p>Inclusie Niet van toepassing.</p> <p>Exclusie Niet van toepassing.</p>
Type indicator	Structuur.
Kwaliteitsdomein	Veiligheid.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Infliximab is een complexe behandeling met mogelijk (ernstige) bijwerkingen. De richtlijn beveelt aan deze therapie te beperken tot academische klinieken. Ieder kind dat wordt behandeld met infliximab dient te worden aangemeld bij een landelijk registratiesysteem. Dit mede omdat de langetermijneffecten van het gebruik van infliximab nog onvoldoende bekend zijn.

De variatie tussen instellingen is niet bekend. Infliximab wordt ook buiten academische instellingen als therapie gegeven aan kinderen met IBD. De verwachting is dat niet alle kinderen met infliximabtherapie worden aangemeld bij de registratie.

Mogelijkheden tot verbetering

Alle kinderen met IBD die worden behandeld met infliximab, aanmelden bij de registratie.

Validiteit

De werkgroep is van mening dat de indicator betrekking heeft op een belangrijk aspect van kwaliteit van zorg. Het is belangrijk patiënten te kunnen volgen op bijwerkingen op lange termijn en indien deze plaatsvinden de patiëntengroep direct te kunnen identificeren en indien mogelijk te kunnen behandelen.

Betrouwbaarheid

De werkgroep is van mening dat de indicator onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

Discriminerend vermogen

De indicator is gevoelig voor veranderingen in de kwaliteit van zorg.

Minimale bias/beschrijving relevante case-mix

Verdere controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is volgens de werkgroep niet nodig.

Registreerbaarheid/haalbaarheid registratie/tijdsinvestering

Deze structuurindicator heeft een lage registratielast. Het gebruik van een nationale database, waarin diagnostische en therapeutische gegevens van alle nieuwe patiënten met IBD worden geregistreerd vanaf het moment van diagnose, zorgt voor prospectieve en eenduidige verzameling van data, waardoor rapportage van deze indicator wordt vergemakkelijkt.

Indicator 5. Ileocolonoscopie

Relatie tot kwaliteit	Endoscopie speelt bij kinderen met verdenking van IBD een essentiële rol bij de diagnostiek. Endoscopie en de histologie van tijdens endoscopisch onderzoek afgenomen bipten levert informatie op wat betreft type IBD, ernst en uitgebreidheid van de aandoening. Dit is van belang voor de behandeling en prognose van de ziekte. Gastro-intestinale endoscopie bij kinderen met verdenking van IBD dient te worden uitgevoerd door een endoscopist met specifieke ervaring bij kinderen, die zowel technisch, diagnostisch als therapeutisch competent is. De endoscopist dient in meer dan 90% van de colonoscopieën het ileum te bereiken en in staat te zijn het endoscopisch beeld op juiste wijze te interpreteren. De verrichting zal in het algemeen binnen 30 minuten zijn gelukt. (richtlijn IBD bij kinderen, Fox 1998, Hassall 1997)	
Definitie	Het percentage colonoscopieën bij kinderen met verdenking van IBD, waarbij tijdens initiële diagnostiek het terminale ileum wordt gehaald.	
Teller	Het aantal colonoscopiën bij kinderen met verdenking van IBD waarbij tijdens initiële diagnostiek het terminale ileum wordt gehaald (in een bepaalde periode).	
Noemer	Het totaal aantal colonoscopiën bij kinderen met verdenking van IBD tijdens initiële diagnostiek (in dezelfde periode).	
In-/exclusiecriteria	Inclusie	Kinderen met verdenking van IBD (leeftijd < 18 jaar).
	Exclusie	Niet van toepassing.
Type indicator	Proces.	
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit.	

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Bij vermoeden van IBD is het aan te bevelen een ileocolonoscopie te verrichten, tegelijkertijd met een gastroduodenoscopie. Inspectie en bipteren van het terminale ileum is essentieel aangezien bij bijna 10% van de kinderen met de ZvC het colon niet is aangedaan. (Sawczenko 2003) Endoscopie en de histologie van tijdens endoscopisch onderzoek afgenomen bipten levert informatie op wat betreft type IBD, ernst en uitgebreidheid van de aandoening. Dit is van belang voor de behandeling en prognose van de ziekte (zie ook *uitgangsvraag 4*).

De variatie tussen instellingen is niet bekend. Naar verwachting zijn er duidelijke verschillen.

Mogelijkheden tot verbetering

Bij kinderen met verdenking van IBD de gastro-intestinale endoscopie laten uitvoeren bij specialisten die in staat zijn deze uit te voeren volgens de bij *Relatie tot kwaliteit* genoemde criteria. Dit zou kunnen worden bevorderd door een verplichte registratie in te voeren van specialisten die hiertoe in staat zijn.

Validiteit

De werkgroep is van mening dat de indicator betrekking heeft op een belangrijk aspect van kwaliteit van zorg.

Betrouwbaarheid

De werkgroep is van mening dat de indicator onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

Discriminerend vermogen

De indicator is gevoelig voor veranderingen in de kwaliteit van zorg.

Minimale bias/beschrijving relevante case-mix

Controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is volgens de werkgroep niet nodig.

Registreerbaarheid/haalbaarheid registratie/tijdsinvestering

Verzamelen van gegevens kan plaatsvinden door middel van het patiëntendossier. Het gebruik van een nationale database, waarin diagnostische en therapeutische gegevens van alle nieuwe patiënten met IBD worden geregistreerd vanaf het moment van diagnose, zorgt voor prospectieve en eenduidige verzameling van data, waardoor rapportage van deze indicator wordt vergemakkelijkt.

Literatuur

- Fox VL. Clinical competency in pediatric endoscopy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26(2):200-4.
- Hassall E. Requirements for training to ensure competence of endoscopists performing invasive procedures in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;24(3):345-7.
- Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. Arch Dis Child 2003;88(11):995-1000.

Indicator 6. Uitvoering colonoscopie door kindergastro-enteroloog

Relatie tot kwaliteit	Competentie in pediatrie gastro-intestinale endoscopie vraagt gespecialiseerde kennis van gastro-intestinale aandoeningen op de kinderleeftijd. De endoscopist moet daarom ook voldoen aan specifieke competenties om de colonoscopie goed uit te voeren bij kinderen. De kans op een goede uitvoering van de colonoscopie wordt vergroot als de endoscopist deze competenties heeft. Randvoorwaarden zijn kindergastro-enterologische kennis, setting voor kinderen (met betrekking tot darmvoorbereiding en anesthesie). Zo nodig dient een patiënt hiervoor te worden verwezen naar een centrum met kinder-gastro-enterologische expertise.
Definitie	Het percentage colonoscopiën uitgevoerd bij kinderen met IBD door kinderarts-gastro-enteroloog.
Teller	Totaal colonoscopiën bij kinderen met IBD/verdenking van IBD die zijn uitgevoerd door kinderarts-gastro-enteroloog (in een bepaalde periode).
Noemer	Totaal aantal uitgevoerde colonoscopiën bij kinderen met IBD/verdenking van IBD (in dezelfde periode).
In-/exclusiecriteria	Inclusie Kinderen met (verdenking van) IBD, bij wie colonoscopie wordt verricht (leeftijd < 18 jaar). Exclusie Niet van toepassing.
Type indicator	Proces.
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, veiligheid, patiëntgerichtheid.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Gastro-intestinale endoscopie bij kinderen met verdenking van IBD speelt een essentiële rol bij de diagnostiek. Endoscopie en de histologie van tijdens endoscopisch onderzoek afgenomen biopsies levert informatie op wat betreft type IBD, ernst en uitgebreidheid van de aandoening. Dit is van belang voor de behandeling en prognose van de ziekte.

Gastro-intestinale endoscopie bij kinderen met verdenking van IBD dient te worden uitgevoerd door een endoscopist met specifieke ervaring ten aanzien van kinderen, die zowel technisch, diagnostisch als therapeutisch competent is. De endoscopist dient in meer dan 90% van de colonoscopiën het ileum te bereiken en in staat te zijn het endoscopisch beeld op juiste wijze te interpreteren. De verrichting zal in het algemeen binnen 30 minuten zijn gelukt.

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

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

De variatie tussen instellingen is niet bekend. Naar verwachting zijn er duidelijke verschillen en worden kinderen nog regelmatig door huisartsen, chirurgen en zelfs kinderartsen doorverwezen naar de internist of MDL-arts voor een endoscopie.

Mogelijkheden tot verbetering

Bij kinderen met verdenking van IBD de gastro-intestinale endoscopie laten uitvoeren door specialisten die in staat zijn deze uit te voeren volgens de hierboven genoemde criteria. Dit zou kunnen worden bevorderd door een verplichte registratie in te voeren van specialisten die hiertoe in staat zijn.

Validiteit

De werkgroep is van mening dat de indicator betrekking heeft op een belangrijk aspect van kwaliteit van zorg.

Betrouwbaarheid

De werkgroep is van mening dat de indicator onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

Discriminerend vermogen

De indicator is gevoelig voor veranderingen in de kwaliteit van zorg.

Minimale bias/beschrijving relevante case-mix

Controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is volgens de werkgroep niet nodig.

Registreerbaarheid/haalbaarheid registratie/tijdsinvestering

Verzamelen van gegevens kan plaatsvinden door middel van het patiëntendossier. Het gebruik van een nationale database, waarin diagnostische en therapeutische gegevens van alle nieuwe patiënten met IBD worden geregistreerd vanaf het moment van diagnose,

zorgt voor prospectieve en eenduidige verzameling van data, waardoor rapportage van deze indicator wordt vergemakkelijkt.

Literatuur

- Fox VL. Clinical competency in pediatric endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26(2):200-4.
- Hassall E. Requirements for training to ensure competence of endoscopists performing invasive procedures in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24(3):345-7.

Indicator 7 Aanwezigheid transitiepoli

Relatie tot kwaliteit	Als bij kinderen tussen de 14 en 18 jaar tijd en aandacht worden besteed aan transitie, door betrokken specialisten en zo mogelijk een IBD-verpleegkundige, zal dit een aanzienlijke verbetering van zorg tot gevolg hebben. Een plotselinge verwijzing, waardoor deze overgang te abrupt verloopt, kan door het kind (maar ook door de ouders) als zeer onprettig worden ervaren.
Definitie	Is in de instelling een transitiepoli voor patiënten met IBD (volgens onderstaande minimale voorwaarden) aanwezig? De minimale voorwaarden om van een transitiepoli te spreken zijn: <ul style="list-style-type: none"> • aanwezigheid transitieverpleegkundige; • geclusterde spreekuren voor alleen patiënten met IBD; • team bestaand uit kinderarts-gastro-enteroloog, MDL-arts en transitieverpleegkundige; • werkwijze volgens een lokaal of nationaal transitieprotocol; • regelmatig overleg binnen het team over patiënten.
Teller	Niet van toepassing.
Noemer	Niet van toepassing.
In-/exclusiecriteria	Inclusie Niet van toepassing. Exclusie Niet van toepassing.
Type indicator	Structuur.
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit/patiëntgerichtheid.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

In de ideale situatie is sprake van een transitieproces, dat wordt afgesloten met de transfer, het actuele moment van overdracht. Voor een serieuze aanpak van transitie bij adolescente patiënten met IBD dient een (lokaal of nationaal) stappenplan te worden ontwikkeld, gericht op het verzelfstandigen van de patiënt. Vanaf 12 jaar wordt het begrip transitie geïntroduceerd bij het kind en zijn/haar ouders.

De eerste stap in het transitieproces is het zien van de patiënt zonder zijn/haar ouders door de kinderarts-gastro-enteroloog. Daarnaast is een essentiële stap in het transitieproces 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 transitiepoli essentieel, waarbij de kinderarts-gastro-enteroloog en de MDL-arts de patiënt één of meer malen gezamenlijk zien. Indien dit (door lokale omstandigheden) niet mogelijk is, wordt door de kinderarts-gastro-enteroloog een MDL-arts benaderd die gemotiveerd is extra zorg te bieden aan jongvolwassenen, aan wie de patiënt kan worden overgedragen.

Zo nodig wordt het multidisciplinaire team van kinderarts-gastro-enteroloog, MDL-arts en IBD-verpleegkundige versterkt door een psycholoog en/of maatschappelijk werker. Door de kinderarts-gastro-enteroloog wordt het risico van kanker en de daarmee samenhangende surveillance met de patiënt besproken.

De variatie tussen instellingen is niet bekend. Naar verwachting zijn er duidelijke verschillen.

Mogelijkheden tot verbetering

Als de transitie wordt vormgegeven conform hetgeen in de richtlijn staat beschreven is de verwachting dat dit zal leiden tot aanzienlijke verbeteringen.

Validiteit

De werkgroep is van mening dat de indicator betrekking heeft op een belangrijk aspect van kwaliteit van zorg.

Betrouwbaarheid

De werkgroep is van mening dat de indicator onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

Discriminerend vermogen

De indicator is gevoelig voor veranderingen in de kwaliteit van zorg.

Minimale bias/beschrijving relevante case-mix

Verdere controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is volgens de werkgroep niet nodig.

Registreerbaarheid/haalbaarheid registratie/tijdsinvestering

Deze structuurindicator heeft een lage registratielast.

Hoofdstuk 16

Lacunes in kennis

Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn *Diagnostiek en behandeling van IBD bij kinderen* is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen voor de beantwoording van de uitgangsvragen. Een deel van de uitgangsvragen is met het resultaat van de zoekacties te beantwoorden, het overgrote deel echter niet. Door gebruik te maken van de *evidence-based*-systematiek is duidelijk geworden, of liever gezegd bevestigd, dat binnen het zorgterrein van IBD bij kinderen nog lacunes in kennis aanwezig zijn. Om deze reden zijn de aanbevelingen die de werkgroep heeft geformuleerd op het gebied van onderzoek onder elkaar gezet, om inzicht te geven op welke vlakken onderzoek gewenst is. De volgorde van deze opsomming zegt niets over de prioriteit van de onderwerpen.

De werkgroep is van mening dat op de volgende gebieden onderzoek is gewenst:

Epidemiologie

- Incidentie in Nederland.
- Risicofactoren omgeving (kinderziekten, voeding, hygiëne).
- Relatie fenotype ziekte en ziektebeloop.

Diagnostiek

- Waarde van MRI bij onderzoek van de dunne darm (als alternatief voor X-dunne darm).
- Waarde van capsule-endoscopie versus enteroscopie bij te verwachten dunnedarm-pathologie.
- Diagnostische waarde van eenvoudig aanvullend onderzoek in de eerste lijn.

Behandeling

- Relatie fenotype en therapeutisch beloop van de ziekte.
- Effect van bijvoeding naast voedingstherapie; is echt uitsluitend sonde- of drinkvoeding toegestaan?
- Effect van voedingstherapie bij exacerbatie versus eerste presentatie van de ZvC.
- Effect onderhoudsbehandeling met voedingstherapie (nachtelijke sondevoeding of drinkvoeding).
- Mesalazine en sulfasalazine bij ZvC:
 - Dosis-effectrelatie bij actieve ziekte.
 - Effect onderhoudsbehandeling.
 - Effect combinatie mesalazine en voedingstherapie als onderhoudsbehandeling.

- Mesalazine en sulfasalazine bij CU:
 - Dosis-effectrelatie bij actieve ziekte.
 - Effect onderhoudsbehandeling.
 - Vroege identificatie van steroidresistente of steroidafhankelijke patiënten met IBD.
- Azathioprine bij de ZvC:
 - Langetermijneffecten.
 - Identificatie van patiënten die primaire behandeling behoeven.
 - Effect van staken van onderhoudsbehandeling na twee, drie, vier of meer jaren.
 - Effect en (langetermijn)veiligheid gecombineerde azathioprine- en infliximab-behandeling.
- Azathioprine bij CU:
 - Effect onderhoudsbehandeling.
 - Langetermijneffecten.
 - Identificatie van patiënten die primaire behandeling behoeven.
 - Effect van staken van onderhoudsbehandeling na twee, drie, vier of meer jaren
 - Effect en (langetermijn)veiligheid gecombineerde azathioprine- en infliximab-behandeling.
- Methotrexaat bij de ZvC:
 - Effect onderhoudsbehandeling.
 - Effect en (langetermijn)veiligheid gecombineerde methotrexaat- en infliximab-behandeling.
- Infliximab bij de ZvC:
 - Nationale registratie.
 - Langetermijneffecten: veiligheid combinatie azathioprine en infliximab.
 - Effect van primaire behandeling op remissieduur.
 - Identificatie van patiënten die vroeg met infliximab dienen te worden behandeld.
- Infliximab bij CU:
 - Nationale registratie.
 - Effect op actieve ziekte.
 - Effect op voorkomen colectomie.
 - Langetermijneffecten: veiligheid combinatie azathioprine en infliximab.
 - Effect van primaire behandeling op remissieduur.
 - Identificatie van patiënten die vroeg met infliximab dienen te worden behandeld.

Organisatie:

- Effect van transitieprotocol voor adolescenten op therapietrouw en ziektebeloop.
- Kosten effectiviteit van gecentraliseerde endoscopische diagnostiek.
- Kosten effectiviteit van gecentraliseerde behandeling.

Bijlage 1

Bijwerkingen, werkingsmechanisme en controles

Aminosalicylaten

Sulfasalazine

Bijwerkingen	Hoofdpijn, malaise, misselijkheid, maagpijn, zuurbranden, braken, anorexie, diarree, hemolyse Reversibele sperma-afwijkingen Huiduitslag, koorts, cholestase, hepatitis, pancreatitis, pneumonie, beenmergtoxiciteit, algemene allergische reacties, exacerbatie van de colitis Megaloblastaire anemie Interstiële nierontsteking
Werkingsmechanisme	Remming van de lipoxygenasecascade van het arachidonzuurmetabolisme (leukotrieen-B ₄ -productie) Remming productie <i>platelet activating factor</i> Remming cytokinegeïnduceerde lymfocytenproliferatie en functie Remming van interleukine-1-productie door macrofagen Remming immunoglobuline (IgA)-productie door mononucleaire cellen in de darm Remming van de upregulatie van leukocytenadhesiemoleculen (geïnduceerd via TNF α) Remming productie en wegvangen van zuurstofradicalen Remming transcriptiefactor NF- κ B
Controles	Tevens behandelen met foliumzuur oraal 1-2 mg per dag (of 5 mg per week) Bloedbeeld (Hb, Ht, trombocyten, leukocyten), ureum, creatinine. Urine: eiwit, soortelijk gewicht Maand 1 - 3 minstens elke 4 weken Maand 4-12 elke 3 maanden Jaar 1 - 4 elke 6 maanden Jaar 5 elk jaar

5-ASA (mesalazine)

Bijwerkingen	Misselijkheid, overgeven, duizeligheid, hoofdpijn, pijn in de (onder)buik, diarree, (huid)uitslag, haaruitval Pancreatitis, hepatitis, pneumonitis, pericarditis, aplastische anemie, interstitiële nierontsteking
Werkingsmechanisme	Remming van de lipoxygenasecascade van het arachidonzuurmetabolisme (leukotrieen- B ₄ -productie) Remming productie <i>platelet activating factor</i> Remming cytokinegeïnduceerde lymfocytenproliferatie en functie Remming van interleukine-1-productie door macrofagen Remming immunoglobuline (IgA)-productie door mononucleaire cellen in de darm Remming productie en wegvangen van zuurstofradicalen
Controle	Jaarlijks: bloedbeeld, ALAT, ureum, creatinine, urine-eiwit, soortelijk gewicht

Corticosteroiden

Bijwerkingen Cushing-gelaatstrekken (maangezicht, *buffalo hump*), abnormale vetverdeling op de romp, acne, hirsutisme
Huidproblemen, hoge bloeddruk, glucose-intolerantie, cataract (posterieur subcapsulair), osteoporose, osteonecrose
Cognitieve stoornissen, psychiatrische effecten (stemmingsstoornissen, slaapstoornissen)
Infecties
Candida-infectie (oraal, slokdarm, vaginaal)
Verzwakte reactie op huidallergenen (PPD, allergenen)
Bij langdurig gebruik (onjuist*): groeivertraging bij kinderen

Werkingsmechanisme Remming perifere en intestinale B-lymfocytimmunoglobulinesecretie en remming productie van pro-inflammatoire cytokines, (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, interferon- γ)
Remming van activatie van NF- κ B-transcriptie
Remmend effect van neutrofielenactivatie en functie, zoals chemotaxie, adhesie, transmigratie, apoptose, oxidatieve *burst*, fagocytose, prostaglandinesynthese

Controle Tijdens behandeling met hoge dosis:
Eén- tot tweemaal per week: bloeddruk, serumglucose en kalium, urineglucose
Voorafgaand aan de behandeling en bij herhaald of continu gebruik*

Vervolgens elk jaar:
Botdichtheid d.m.v. DEXA-scan, lengtegroei
Preventie of behandeling van osteoporose:
Vitamine-D (400 IU/dag) en
Calciumsuppletie afhankelijk van de leeftijd:
Leeftijd 1-5 jaar: 800 mg/dag
6-10 jaar: 1.200 mg/dag
11-24 jaar: 1.500 mg/dag

Oogheelkundig onderzoek, elke 12 maanden (glaucoom, cataract)

*Herhaalde behandeling met corticosteroiden dient te worden voorkomen door bijvoorbeeld vroege introductie van azathioprine als onderhoudstherapie (zie uitgangsvraag 18 en 25). Een continue behandeling met corticosteroiden is geen effectieve onderhoudsbehandeling en is vanwege de vele bijwerkingen obsoleet (zie uitgangsvraag 17 en 24).

Azathioprine of 6-mercaptopurine (6-MP)

Bijwerkingen Type allergisch (dosisonafhankelijk): koorts, pancreatitis, (huid)uitslag, gewrichtspijnen, malaise, misselijkheid, diarree
Type niet-allergisch (dosis- en metabolismeafhankelijk): leukopenie, trombocytopenie, infecties, hepatitis, huidverbranding bij blootstelling aan veel zonlicht
Mogelijk maligniteit: risico op maligniteiten is verhoogd bij patiënten met IBD die azathioprine of 6-MP gebruiken. Dit risico kan het gevolg zijn van de thiopurines, de ernst van onderliggende ziekte of een combinatie van beiden
Risico van huidkanker is mogelijk verhoogd bij langdurige behandeling met thiopurines ten gevolge DNA-veranderingen in de huid door blootstelling aan zonlicht

Werkingsmechanisme Lymfocytotoxisch effect
Actieve 6-thioguanine is antimetabool: remming purinesynthese
Remming naturalkilleractiviteit en onderdrukking van cytotoxische T-celfunctie
Inductie van T-celapoptose
Prodrug die via diverse stappen wordt omgezet in onder meer de 6-thioguaninenucleotiden (6-TGN), die sterke structurele gelijkenis vertonen met de purinebase guanine en als vals substraat worden ingebouwd in leukocyt-DNA, resulterend in cytotoxiciteit en immuunsuppressie

Controle Voor zowel azathioprine als 6-MP:

TPMT-enzymactiviteit of genotype: niet noodzakelijk

Bloedbeeld (Hb, Ht, trombocyten, leukocyten):
1e maand : wekelijks
2e - 3e maand : elke 2 weken
na 3 maanden: elke 2-3 maanden, gedurende de behandeling en in geval van onverklaarbare koorts of malaise

ALAT en amylase:
1e - 3e maand : elke maand
na 3 maanden: elke 3 maanden

In geval van: ernstige leukopenie ($L \leq 2 \times 10^9/l$) of trombocytopenie ($Tr \leq 100 \times 10^9/l$):
Stop de behandeling en begin eventueel nadat het bloedbeeld is genormaliseerd opnieuw met een lagere, op de patiënt afgestemde dosis
Bij pancreatitis: stoppen (herstarten niet zinvol)

Ciclosporine

Bijwerkingen Paresthesieën (26%), hypertrichose (13-50%), hoge bloeddruk (11%), trillen (7%), misselijkheid/overgeven (6%), stijging van serumcreatinine > 30% (6%), hoofdpijn (5%), infectie (3%), hepatotoxiciteit (3-30%), tandvleeshypertrofie (2%), epileptische insulten (1%), anafylaxie na i.v.-toediening (0,3%)
Nefrotoxiciteit: vasoconstrictie en verlies van nierfunctie ten gevolge van vasoconstrictie van afferente arteriolen
Bij hoge dalspiegels kans op tot 20% reductie van de glomerulaire filtratie-rate (soms irreversibel)
Hepatotoxiciteit is meestal het gevolg van cholestase en verdwijnt meestal als de dosis wordt verlaagd
Lichtelijke toename van de incidentie (tot 0,3%) van maligne lymfomen bij patiënten met een auto-immuunziekte

Werkingsmechanisme Remming van calcineurine, een cytoplasmatisch fosfatase, IL-2-productie door T-helperlymfocyten wordt geblokkeerd
Remming van de T-celproliferatie
Indirecte remming van de B-celfunctie door blokkade van productie van B-celactiverende factoren en interferon- γ door T-helpercellen

Controle Voorafgaande aan de behandeling:
Bloeddruk, feceskweken inclusief *Clostridium difficile*-toxines A+B
Serum: creatinine, elektrolyten, ureum, glucose, ALAT, amylase, lipase, cholesterol, magnesium, bloedbeeld (Hb, Ht, trombocyten, leukocyten), bezinking of CRP (voor het monitoren van de colitisactiviteit)
24-uurscreatinineklaring

Gedurende het eerste uur van de infusie:
Monitor elke 15 minuten in verband met allergische reacties of anafylaxie. Stop met de infusie als deze symptomen zich ontwikkelen en behandel deze als dit noodzakelijk is

Gedurende i.v. behandeling in het ziekenhuis:
Dagelijks de bloeddruk meten
Ciclosporinebloedspegel elke twee dagen (dagelijks bij afwijkende waarden), doel: 150-200 ng/ml in volbloed
Verminder de ciclosporinedosis (met $\geq 25\%$) als de bloedspegel > 200 ng/ml is gedurende twee opeenvolgende dagen

Gedurende orale behandeling thuis:
Ziekenhuisbezoek eerste vier weken elke week, daarna elke twee weken gedurende een maand en vervolgens maandelijks
Laboratoriumbepalingen zoals hierboven omschreven bij elk bezoek

Methotrexaat

Bijwerkingen	<p>Veelvoorkomend: gastro-intestinale bezwaren, zoals misselijkheid en braken (tot 42%), anorexie, stomatitis, diarree (7%), huiduitslag (6%), hoofdpijn (17%), duizeligheid, moeheid (16%) stemmingswisselingen; veel van deze bijwerkingen zijn te voorkomen door wekelijks toediening van foliumzuur</p> <p>Leukopenie, trombocytopenie of pancytopenie is zeldzaam bij lage dosering methotrexaat (zoals hier gebruikt)</p> <p>Teratogeen</p> <p>Longschade, in het bijzonder interstitiële pneumonitis, kan op elk moment tijdens de behandeling optreden</p> <p>Opportunistische infecties zijn zeldzaam (herpes zoster, schimmelinfecties, <i>Pneumocystis carinii</i>-infecties)</p> <p>Hepatotoxiciteit (zeldzaam)</p>
Werkingsmechanisme	<p>Foliumzuurremmer, met immuunmodulerende en anti-inflammatoire werking</p> <p>Remming DNA-synthese door remming dihydrofolaatreductase, afremmen IL-1-productie, inducie van apoptose</p>
Controle	<p>Ter voorkoming van bijwerkingen: tevens behandelen met foliumzuur oraal 1x per week 5 mg per dag (op de dag na de s.c. methotrexaatdosis)</p> <p><i>Cave</i> beenmergdepressie bij comediatie met co-trimoxazol</p> <p>Alcoholgebruik wordt streng afgeraden (kans op hepatotoxiciteit)</p> <p>Geslachtsrijpe leeftijd: anticonceptie bespreken vanwege het teratogene effect van methotrexaat (dit geldt ook voor mannen die methotrexaat gebruiken)</p> <p>Voor starten:</p> <p>Overweeg zwangerschapstest, X-thorax en longfunctietesten, bloedbeeld + differentiatie, bezinking, ALAT, totaaleiwit, albumine</p> <p>1e-2e maand : elke 2 weken bloedbeeld (Hb, Ht, trombocyten, leukocyten, diff), ALAT na 3 maanden : elke 6 weken bloedbeeld (Hb, Ht, trombocyten, leukocyten, diff), elke 8-12 weken ALAT, albumine, BSE</p> <p>Op indicatie: X-thorax en longfunctietesten</p> <p>Dosisverlaging bij bijwerkingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Halvering van de dosis indien leukocyten $\leq 4 \times 10^9/l$ of neutrofielen $\leq 1,5 \times 10^9/l$ of trombocyten $\leq 120 \times 10^9/l$ of ALAT $\geq 2x$ uitgangswaarde • Verhoog, na normalisering van de bloedwaarden, de dosis weer afhankelijk van kliniek en bloedwaarden • Stop behandeling indien leukocyten $\leq 3 \times 10^9/l$ of neutrofielen $\leq 1,0 \times 10^9/l$ of trombocyten $\leq 100 \times 10^9/l$ of ALAT $\geq 3x$ uitgangswaarde • Herstart voorzichtig als bloedbeeld is genormaliseerd, en/of ALAT terug op uitgangswaarde <p>Bij blijvende verhoging ALAT: leverbiopt overwegen</p>

Infliximab

Bijwerkingen	<p>Allergische reacties: (regelmatig) niet alleen infusiereacties (bij 8,1% tot 16,5% van de patiënten en bij respectievelijk 1,5% tot 9,7% van alle infusies) die goed behandelbaar zijn, maar ook anafylactische reacties die soms noodzakelijk tot staken van de infliximabtherapie. Wel lijken bij kinderen minder vaak reacties op te treden dan bij volwassenen</p> <p>Ernstige bacteriële en schimmelinfecties, die goed behandelbaar bleken in de gepubliceerde studies, met uitzondering van één patiënt die overleed (een jongen van 11 jaar met buikwandfistels en diverse darmresecties in de voorgeschiedenis overleed aan bacteriële sepsis en meervoudig orgaanfalen)</p> <p>Late hypersensibiliteitsreacties worden gerapporteerd bij 0,7% van de kinderen; deze bijwerking wordt geassocieerd met een te groot doseringsinterval</p> <p>ATI's (<i>antibodies to infliximab</i>; ook HACA) kunnen ontstaan na een of meer infusies (bij 13% van volwassen patiënten), geassocieerd met vaker optreden van infusiereacties bij reïnfusie; of ATI's/HACA's de werkzaamheid negatief beïnvloeden is nog onbekend</p> <p>Door gelijktijdig gebruik van immuunsuppressieve medicatie kan HACA-ontwikkeling mogelijk worden voorkomen</p> <p>Voor de lange termijn bestaat de zorg en discussie dat er mogelijk een verhoogd risico bestaat op maligniteiten, in het bijzonder bij combinatiebehandeling met immuunsuppressieve medicatie, zoals azathioprine: de follow-up tijd van de meeste patiënten is te kort, daarom is surveillance essentieel</p>
Werkingsmechanisme	<p>Neutraliseert vrij en membraangebonden tumornecrosefactor (TNF), waardoor een direct anti-inflammatoir effect optreedt als geactiveerde T-lymfocyten tot apoptose worden gedoemd</p>
Controle	<p><i>Voorafgaand aan de behandeling:</i></p> <p>Evalueer voor latente tuberculose: mantouxtest en X-thorax</p> <p><i>Voorafgaand aan elke infusie:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vitale functies controleren (temperatuur, pols, bloeddruk), lengte en gewicht 2. Beoordeling klinische ziekteactiviteit 3. Noteer effect en bijwerkingen voorgaande infusies 4. Noteer dosis predniso(lo)n (indien van toepassing) 5. Bloedafname bij inbrengen infuus: bloedbeeld (Hb, Ht, trombocyten, leukocyten, diff), BSE, ALAT, albumine, creatinine, ureum, gammaGT 6. Bij voorgaande infusiereactie: solumedrol <i>i.v.</i> 7. Klaarleggen in verband met mogelijke anafylaxie: clemastine (Tavegil®), hydrocorticon en adrenaline <p><i>Gedurende infusie:</i></p> <p>Vitale functies controleren 15 minuten na de start van de infusie, daarna na elke 30 minuten en 30 minuten nadat het infuus is doorgelopen</p> <p><i>Gedurende en na infusie:</i></p> <p>Alert zijn op negatieve effecten of bijwerkingen</p> <p><i>Tijdens en na behandeling:</i></p> <p>Landelijke registratie van ernstige bijwerkingen en langetermijneffecten</p>

Bijlage 2

Beschikbare informatie voor kinderen en volwassen met IBD

Titel	Omschrijving	Jaar van uitgifte	Overige opmerkingen
<i>Kindervraagbaak</i>	Kinderboek voor kinderen vanaf zes jaar over de ZvC en CU	1996	
<i>Jeugdvragebaak</i>	Jeugdboek voor jonge-ren vanaf 12 jaar met informatie over IBD	1996	
<i>Je buik de baas</i>	Video en dvd waarop jongeren praten over IBD	2004	
<i>Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland</i>	Folder met algemene informatie over de CCUVN	2006	
<i>De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa</i>	Folder met korte informatie over IBD	2004	
<i>Zwangerschap en de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa</i>	Folder met korte informatie over zwangerschap e.d.	2002	
<i>Een stoma bij de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa</i>	Folder met de meest gestelde vragen over stoma's	2003	
<i>Darmonsteking: dagboek</i>	Folder met mogelijkheid om de diversiteit van de stoelgang aan te geven		
<i>Fistels: een pijnlijk probleem</i>	Folder met informatie over soorten fistels en behandeling	2003	
<i>Aan de slag met Crohn en colitis ulcerosa. Weet jij hoe het werkt?</i>	Folder met informatie over werken met een chronische ziekte	2003	
<i>Roken en de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa</i>	Folder over de invloed van roken op IBD	2006	In voorbereiding
<i>De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa</i>	Brochure met uitgebreide informatie over het ziektebeeld	2006	In herdruk
<i>Voeding en de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa</i>	Brochure met informatie over voeding bij IBD	2004	
<i>Medicijnen. Bij de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa</i>	Brochure over medicijnen en (bij)werkingen	2002	
<i>101 vragen over langdurige darmziekten</i>	Boek uitgegeven door Lannoo, G. D'Haens en P. Rutgeerts	2005	Vervolg op boek <i>Leven met langdurige darmziekten</i>
<i>Leven met langdurige darmziekten</i>	Boek uitgever Lannoo, G. D'Haens en P. Rutgeerts	1999, derde druk	Laatste exemplaren bij CCUVN
<i>Moeilijk verteerbaar</i>	Video en dvd over het leven met IBD	2004	

<i>Behandeling van de ziekte van Crohn met Remicade®</i>	Folder over de behandeling met Remicade® bij de ziekte van Crohn	2006	Uitgave van fabrikant
<i>Behandeling van colitis ulcerosa met Remicade®</i>	Folder over de behandeling met Remicade® bij colitis ulcerosa	2006	Uitgave van fabrikant
www.crohn-colitis.nl	Website met informatie van de CCUVN		
http://gedicht.home.fmf.nl	Website voor jongeren met IBD-CCUVN		
www.kronkels.be	Website België		
www.ccv-vzw.be	Website vereniging België		
www.crohnjuwelen.nl	Website met videodagboeken		
www.cyberpoli.nl/ibd	Interactieve website van Stichting Artsen voor Kinderen		

Bijlage 3

Ziekteactiviteitschalen bij inflammatoire darmziekten

Colitis ulcerosa, Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI®)*

ITEM	Punten
1. Pijn in de (onder)buik	
Geen pijn	0
Pijn te hanteren	5
Pijn niet te hanteren	10
2. Rectaal bloedverlies	
Niet	0
Kleine hoeveelheid bij minder dan 50% van de keren ontlasting	10
Kleine hoeveelheden bij meeste keren van de ontlasting	20
Grote hoeveelheden (> 50% van inhoud van de ontlasting)	30
3. Consistentie van de ontlasting	
Normaal gevormd	0
Dun en brijig	5
Dun en waterig	10
4. Aantal keren stoelgang per 24 uur	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
> 8	15
5. Nachtelijk diarree (reden om te ontwaken)	
Nee	0
Ja	10
6. Activiteiten niveau	
Geen beperking van de activiteiten	0
Incidentiele beperkingen van de activiteiten	5
Ernstige beperkingen van de activiteiten	10
Totaal aantal punten PUCAI (0-85)	

* Met toestemming van de auteurs overgenomen

PUCAI®-gebruikersinstructies

De meeste items die zijn opgenomen in de PUCAI® kunnen worden gescoord door gebruik te maken van de instructies die bij het instrument zijn geleverd. De volgende onderwerpen vragen aanvullende verklaring:

Duur van de periode van evaluatie

- De antwoorden zouden een reflectie moeten zijn van het dagelijks gemiddelde van de laatste twee dagen.
- Als de klinische conditie snel verandert (bijvoorbeeld gedurende intensieve intraveneuze therapie) moet uitgegaan worden van de laatste 24 uur.
- Voor patiënten die een colonoscopie ondergaan, moeten de antwoorden een reflectie zijn van de laatste twee dagen voor de start van de darmreiniging.

Rectaal bloedverlies

- 'Grote hoeveelheden' moet worden geselecteerd als grote hoeveelheden bloed aanwezig zijn bij de ontlasting.

Aantal keren stoelgang per 24 uur

- Frequentie kleine hoeveelheden ontlasting in een korte tijd, die gerelateerd zouden kunnen zijn aan tenesmus of onvolledige stoelgang, moeten worden gezien als één keer ontlasting.

Activiteitsniveau

- Incidentiële beperkingen van de activiteiten (de patiënt kan naar school gaan of deelnemen aan een vergelijkbare activiteit, maar moet activiteit verminderen; de patiënt gaat bijvoorbeeld wel naar school maar speelt niet mee gedurende de pauze).
- Ernstige beperkingen van de activiteiten (de patiënt kan niet naar school gaan of deelnemen aan een vergelijkbare activiteit)

PUCAI®-definitie van ziekteactiviteit, remissie en respons op de therapie

- Remissie: totale score minder dan 10 punten.
- Milde ziekteactiviteit: totale score tussen 10 en 34 punten.
- Matige ziekteactiviteit: totale score tussen 35 en 64 punten.
- Ernstige ziekteactiviteit: totale score van 65 punten of meer.
- Respons (minimale klinisch significante verandering in de score): een verandering in de score van ten minste 20 punten.

Literatuur

- Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133(2):423-32.

Ziekte van Crohn, de *Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)*

Pijn in de (onder)buik (aankruisen):

- Nee (0)
 Mild-vluchtig, geen invloed op activiteiten (5)
 Matig-ernstig-dagelijks, duurt langer, beïnvloed activiteiten, nachtelijke diarree (10)

Stoelgang (per dag) (aankruisen):

- 0-1 dun-vloeibaar, geen bloed (0)
 max. 2 brijig met beetje bloed, 2-5 vloeibaar (5)
 Overwegend bloed of ≥ 6 dun-vloeibaar of nachtelijke diarree (10)

Algemeen welbevinden (aankruisen):

- Geen beperkingen van activiteiten, voelt zich goed (0)
 Incidentele moeilijkheden bij het volhouden van activiteiten passend bij de leeftijd (5)
 Regelmatige beperkingen in activiteiten, zeer slecht (10)

Laboratorium (aankruisen):

Hematocriet:

- < 10 jaar: > 33 (0) 11-14 jaar (jongens): > 35 (0)
 28-33 (2,5) 30-34 (2,5)
 < 28 (5) < 32 (5)
- 11-19 jaar (meisjes): ≥ 34 (0) 15-19 jaar: ≥ 37 (0)
 29-33 (2,5) 32-36 (2,5)
 < 29 (5) < 32 (5)

BSE (mm/hr)

- < 20 (0)
 20-50 (2,5)
 > 50 (5)

Albumine (g/l):

- ≥ 35 (0)
 31-34 (2,5)
 ≤ 30 (5)

Gewicht (aankruisen):

- Gewichtstoename of vrijwillig gewichtsverlies/stabiel (0)
 Onvrijwillig gewichtsverlies 1-9%, gewicht stabiel (5)
 Gewichtsverlies $\geq 10\%$ (10)

Lengte (aankruisen):

- Afbuiging in lengte groeicurve $\geq -1SD$ (0)
 Afbuiging in lengte groeicurve $< -1SD$, $> 2SD$ (5)
 Afbuiging in lengte groeicurve $\leq -2SD$ (10)

(Onder)buik (aankruisen):

- Niet pijnlijk, geen palpabele weerstand (0)
 Pijnlijk, of palpabele weerstand zonder pijn (5)
 Pijnlijk, defense, duidelijk palpabele weerstand (10)

Perianale fistels (aankruisen):

- Nee, asymptomatische huid (0)
 1-2 inactieve fistels, geringe drainage, niet pijnlijk (5)
 Actieve fistels, drainage, pijnlijk, of absces(sen) (10)

Extra-intestinale manifestaties (aankruisen):

- (koorts $\geq 38,5$ ffc gedurende 3 dagen van de afgelopen week, duidelijke artritis, uveitis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum)
 Nee (0)
 Eén (5)
 \geq Twee (10)

Totale PCDAI-score:

PCDAI < 10 klinische remissie
 PCDAI 10-30 mild - matige ziekteactiviteit
 PCDAI > 30 ernstige ziekteactiviteit

Literatuur

- Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, et al. Pediatric Inflammatory.
- Bowel Disease Collaborative Research Group. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(4):416-21.
- Loonen HJ, Griffiths AM, Merkus MP, Derkx HH. A critical assessment of items on the Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(1):90-5.
- Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12(4):439-4.

Bijlage 4

Gehanteerde afkortingen

ACTH test	functietest voor de bijnier met injectie van adrenocorticotroop-hormoon
AGREE-criteria	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AIRE-instrument	Appraisal of Indicators, Research and Evaluation
ALAT	alanineaminotransferase
Anti-TNF	antitumornecrosefactor; infliximab, Remicade®
5-ASA	aminosalicylaten, mesalazine of sulfasalazine
ASAT	aspartaataminotransferase
ASCA	anti-saccharomyces cerevisiae antibody
ASGE	American Society of Gastrointestinal Endoscopy
ATI's	antibodies to infliximab (voorheen HACA's genoemd)
BMC	bone mineral content
BMD	bone mineral density, botmineraaldichtheid
BMI	body mass index, ook wel queteletindex, wordt berekend door het lichaamsgewicht in kilo's te delen door het kwadraat van de lichaamslengte
BMR	(vaccinatie tegen) bof, mazelen en rode hond
BOZ	conventionele röntgenfoto's van de buik
BSE	bezinkingsnelheid
CARD15	caspase recruitment domain family, member 15
CBCL	Child Behavior Checklist
CBO	Centraal Begeleidings Orgaan, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg
CCUVN	Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland
CDAI	Crohn's disease activity index
CDI	Children's Depression Inventory
CIR	controlled ileal release
CRC	colorectaalcarcinoom
CRP	C-reactief proteïne
CT	computertomografie
CU	colitis ulcerosa
DBC	Diagnosebehandelcombinatie
DDP	dunnedarmpassageonderzoek waarbij het contrast wordt gedronken
DEXA	dual energy X-ray absorptiometry
DXR	digital X-ray radiogrammetry

ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition	Probioticum LGG	de melkzuurbacterie <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG. (de twee G's in de naam LGG staan voor Gorbach en Goldin, de twee Amerikaanse wetenschappers die de bacterie ontdekten)
HACA	human antibodies to chimaeric antibody; antistoffen tegen het muizengedeelte van infliximab	PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
Hb	hemoglobine	QCT	quantitative computed tomography
HB	Harvey-Bradshaw-index	QUS	quantitative ultrasonography
Ht	hematocriet	REACH-studie	gerandomiseerde klinische multicenterstudie met als doel het bepalen van de effectiviteit en veiligheid van infliximab bij kinderen en adolescenten met matige tot ernstige ZvC
IBD	inflammatory bowel diseases; chronische inflammatoire darmziekten	REE	resting energy expenditure
IFX	infliximab	RR	relatief risico
IgA	immunoglobuline-A	SD	standaarddeviatie
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg	SDS	standaarddeviatiescore
IMPACT	vragenlijst over kwaliteit van leven bij kinderen en adolescenten met IBD	TBC	tuberculose
IPAA	ileo-pouch-anale anastomose	TGF- β	groefactor
JPGN	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	6-TGN	6-thioguaninenucleotiden
KvL	kwaliteit van leven	TI	terminale ileum
LCAI	Lichtiger Colitis Activity Index	TNF α	tumornecrosefactor-alfa
MDL-arts	maag-, darm- en leverarts	TPMT	thiopurine s-methyltransferase, enzym betrokken bij het thioprinemetabolisme
6-MP	6-mercaptopurine	Tr	trombocyten
99mTc-HMPOA-scintigrafie	nucleair onderzoek met technetium-99m gelabeld hexamethylpropyleenamineoxide	TYBC	totaalijzerbindingscapaciteit
MRI	magnetische resonantie imaging	US	ultrasound, echografie
MTX	methotrexaat	VCE	videocapsule-endoscopie
n-3 vetzuur	een van de essentiële vetzuren: alfa-linoleenzuur (zit vooral in visolie)	ZvC	ziekte van Crohn
NASPGHAN	North American Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition		
NF- $\kappa\beta$	nucleaire factor kappaB		
NIPO	Nederlands Instituut voor de Publieke Opinie		
NK-cel	naturalkillercel		
NNT	number needed to treat		
NOD2	nucleotide-binding oligomerization domain containing 2		
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug (diclofenac, naproxen en ibuprofen)		
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde		
OR	oddsratio		
PALGA	landelijke pathologie databank		
p-ANCA	peri-nuclear antineutrophil cytoplasmic antibody		
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index		
PCR	histologisch en microbiologisch onderzoek van bipten afkomstig uit het aangedane darmweefsel		
PICO	Patient - Intervention - Controle - Outcome		
PPD	purified protein derivative, tuberculine dat voor de mantouxtest wordt gebruikt		

