

HANDLEIDING BEHANDELING IBD – 2014-2015

Moderniseren van de Richtlijn IBD 2009

Gemandateerd door het Initiatief in Crohn en Colitis (initiative on Crohn's and Colitis - ICC) in de vergadering van 10 juni 2015.

Gemandateerd door de Nederlandse Vereniging van Maag-, Darm- en Leverartsen, oktober 2015

INHOUD

Blz 3-4	Hoofdstuk 1	Verantwoording
Blz 5-21	Hoofdstuk 2	Behandeldoelen 2.1 Ziekte van Crohn 2.2 Colitis ulcerosa
Blz 22-38	Hoofdstuk 3	Biologics - start en stop
Blz 39-49	Hoofdstuk 4	Therapeutic drug monitoring en farmacogenetica ter optimalisatie van IBD therapie
Blz 50-58	Hoofdstuk 5	Vaccinaties en reisadviezen bij immunosuppressie
Blz 59-68	Hoofdstuk 6	Fertiliteit, zwangerschap en borstvoeding bij IBD-patiënten
Blz 69-74	Hoofdstuk 7	Surveillancebeleid bij IBD-patiënten
Blz 75-82	Bijlagen	2.1 Voedingsnormen en suppletieadviezen van vitamine D 2.2 Fecale markers: relatie met (endoscopische) ziekteactiviteit en predictie van opvlamming 4.1 Tioguanine (voorheen 6-thioguanine) 6.1 Geneesmiddelen bij IBD: conceptie, zwangerschap en lactatie
Blz 82	Lijst met Tabellen/Figuren	
Blz 83-84	Lijst met afkortingen	
Blz 85-116	Literatuur per hoofdstuk	
Blz 117-119	Auteurs en Verklaring van potentiële beïnvloeding van objectiviteit	

Hoofdstuk 1. Verantwoording

In 2009 is in een samenwerkingsproject van het Centraal Begeleidings Orgaan voor de intercollegiale toetsing (CBO), Initiatief in Crohn en Colitis (ICC), Nederlandse Vereniging van Maag-, Darm en Leverartsen (NVMDL) en verscheidene wetenschappelijk verenigingen¹ de Richtlijn Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen, kortweg Richtlijn IBD voor Volwassenen tot stand gekomen (2009). Hierin is opgenomen dat na een periode van enige jaren de richtlijn zou dienen te worden gemoderniseerd. In het veld van de behandeling van IBD is inderdaad de laatste jaren veel gebeurd wat een modernisering van de richtlijn rechtvaardigt.

Onderwijl zijn er recent verschillende richtlijnen ontwikkeld in het internationale veld, waaronder in de Verenigde Staten (door de AGA; zie literatuurlijst), in Engeland (door de BSG; zie literatuurlijst) en in Europees verband onder hoede van de Europese Crohn en Colitis Organisatie (ECCO; zie literatuurlijst). Deze richtlijnen zijn alle *evidence-based* in vorm, waarbij in onderlinge vergelijking blijkt dat iets andere methodieken zijn gehanteerd om tot de respectievelijk richtlijnen te komen.

Met het verdwijnen van het CBO als zelfstandige organisatie zijn de organisatiestructuur en de financiële middelen voor een uitgebreide exercitie, zoals de Richtlijn IBD 2009 behelste, niet meer beschikbaar.

Er is daarom gekozen voor een andere werkwijze.

Door een werkgroep samengesteld uit de leden van de ICC en vertegenwoordigers uit meer dan 20 ziekenhuizen uit Nederland werd begin 2013 een inventarisatie gemaakt van de knelpunten in de huidige Richtlijn IBD voor Volwassenen. Op basis hiervan werden 6 onderwerpen geïdentificeerd die nader zijn uitgewerkt.

Er werd een werkgroep per onderwerp gemaakt bestaande uit 2 tot 5 leden die de literatuur uitputtend bestudeerde met behulp van de recente BSG, AGA en ECCO-richtlijnen in aanvulling op de oorspronkelijke CBO-richtlijn. Daarnaast werd gestructureerd gezocht naar de recentste literatuur in wetenschappelijke databases (waaronder Pubmed) in combinatie met data gepresenteerd op internationale fora zoals de *Digestive Disease Week* in de Verenigde Staten van Amerika en de *European United Gastroenterology Week* onder auspiciën van de Europese Vereniging voor Gastro-enterologie.

¹ Mandaterende verenigingen: Instituut van Psychologen, Nederlandsche Internisten Vereeniging, Nederlandse Vereniging van Diëtisten, Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Nederlandse Vereniging voor Radiologie.

Na verzamelen van de literatuur werd een gezamenlijk werkdocument gemaakt dat door alle auteurs en IBD-experts, zijnde vertegenwoordigers van verscheidene ziekenhuizen in Nederland, kritisch werd gelezen en van commentaar voorzien.

Dit leidde tot een *evidence-based* werkdocument dat werd besproken en becommentarieerd op een wetenschappelijke bijeenkomst te Veldhoven (Najaarsdagen NVGE, 2014) ten einde te komen tot een consensus in geval van specifieke problematiek en discussiepunten die onvoldoende stringent konden worden gestaafd door literatuuronderzoek. Na implementatie van alle commentaar is dit document, de Handleiding Behandeling IBD 2014, aangeboden aan de Commissie Richtlijnen van de NVMDL voor goedkeuring door de Vereniging.

Daarmee is beoogd dat de geaccordeerde tekst een op literatuur en moderne wetenschap gebaseerde samenvatting van de huidige therapeutische mogelijkheden is die kan dienen als handleiding voor de moderne *evidence-based* behandeling van IBD en die daarmee de standaard voor kwalitatief goede, ofwel gepaste en gebruikelijke, IBD-zorg vormt.

De Werkgroep Modernisering Richtlijn IBD voor Volwassenen.

Oktober 2014- Februari 2015

HOOFDSTUK 2.1 **Behandeldoelen**

INLEIDING Ziekte van Crohn

Het beloop van de Ziekte van Crohn (ZvC) is heterogeen. Er wordt in de Montreal-classificatie onderscheid gemaakt tussen drie fenotypes: ontstekingsziekte (B1), stenoserende ziekte (B2) en penetrerende ziekte (B3). Bij alle types kan er tevens sprake zijn van perianale ziekte (+ p). Stricturen en fistels zijn complicaties van de ZvC. In Europese populatie-gebaseerde studies is gevonden dat reeds bij diagnose in 14-25% van de gevallen sprake is van stenoserende ziekte en bij 7-10% van penetrerende ziekte (Solberg I, 2007; Romberg-Camps M, 2009). Deze percentages lopen in de tien jaar na diagnose op naar respectievelijk 31% en 22% (Solberg I, 2007). Het klassieke uitgangspunt bij de behandeling van de ZvC is het in (klinische) remissie brengen van de ziekte en deze vervolgens in remissie te houden. Hierbij moet zoveel mogelijk steroïdensparend worden behandeld en daarnaast, waar mogelijk, darmresecties worden voorkomen. Op dit moment gebeurt de (medicamenteuze) therapie volgens het *step-up* principe: in het kort, bij falen van initiële therapie wordt een volgende medicamenteuze groep gekozen. Uit de literatuur blijkt dat we met de huidige medicatie en behandeldoelen het ziekteverloop op langere termijn niet kunnen beïnvloeden (Cosnes J, 2009). Ook het hoge percentages operatieve ingrepen (Frolkis A, 2013), zelfs in het tijdperk van immunosuppressieve therapie, onderstreept de beperkte effectiviteit van de huidige behandelstrategie (Vester-Andersen M, 2014). Daarom wordt gezocht naar nieuwe behandelstrategieën, parallel aan onderzoek naar nieuwe farmacologische aangrijpingspunten. In het kader van verbetering van de langetermijnresultaten wordt ook beproefd of gebruik van de conventionele geneesmiddelen kan worden geoptimaliseerd. Tot slot worden, behalve nieuwe strategieën van therapie, ook nieuwe behandeldoelen voorgesteld. Er wordt in de literatuur gesproken over histologische remissie, endoscopische remissie en biochemische remissie.

SAMENVATTING CBO RICHTLIJN 2009

In tegenstelling tot bij CU worden er bij de behandeling van de ZvC geen concrete behandeldoelen besproken in de CBO-richtlijn. Wel wordt, analoog aan de behandeldoelen van CU, gesproken over een remissie-inductie fase en een onderhoudsfase. Bij de remissie-inductiefase wordt de actieve ziekte in remissie gebracht en in de onderhoudsfase wordt getracht de remissie te behouden en nieuwe ziekteactiviteit te voorkomen. De remissie-inductie fase omvat 8-12 weken. Er wordt echter niet gesproken over hoe respons moet worden bepaald (bijvoorbeeld endoscopisch, biochemisch, klinisch). Evenmin worden definities gegeven van “respons op behandeling” of “remissie”. Over de prognostische waarde van endoscopische remissie wordt slechts vermeld dat daar intensief klinisch onderzoek naar wordt verricht.

SAMENVATTING INTERNATIONALE RICHTLIJNEN

Richtlijn British Society of Gastroenterology, BSG, 2011

In de Britse richtlijn wordt gesteld dat het induceren en het onderhouden van remissie de belangrijkste behandeldoelen zijn (Mowat C, 2011). Een definitie van remissie wordt niet gegeven, adviezen met betrekking tot het diagnostische instrument of de timing van bepaling evenmin. Er wordt aangegeven dat ziekteactiviteit objectief moet worden vastgesteld alvorens een therapiewijziging door te voeren. Er wordt gesuggereerd dat dit bij sommige patiënten kan worden gedaan door een laboratoriumbepaling van het volledig bloedbeeld, CRP en albumine. Er wordt gesteld dat iedere ZvC-patiënt bij diagnose moet worden geclassificeerd volgens de Montreal-classificatie, omdat ziekte-locatie, -fenotype en -activiteit moeten worden meegenomen in de overweging met welke behandeling wordt gestart. In deze BSG-richtlijn worden verder uitspraken gedaan over hoe om te gaan met enkele complicaties van de ZvC. Monitoring van osteopenie/osteoporose is geïndiceerd indien er sprake is van chronisch of veelvuldig prednisongebruik. Ferriprievie anemie dient te worden geïdentificeerd. Er wordt geadviseerd om jaarlijks een controle van het haemoglobine met een volledige ijzerstatus uit te voeren. Eveneens wordt bij betrokkenheid van het terminaal ileum geadviseerd om jaarlijks vitamine B12 spiegels te meten. Bij baseline moet de vaccinatiestatus van de patiënt worden bepaald en moet de infectieuze voorgeschiedenis worden uitgevraagd. Een voedingsstatus aan de hand van een BMI en MUST-score² is belangrijk; er worden echter geen uitspraken gedaan over het al dan niet routinematig bepalen van deze indices.

Richtlijn American College of Gastroenterology, ACG, 2009

In de Amerikaanse richtlijn wordt gesteld dat de behandeldoelen bij ZvC zijn: 1) het elimineren van alle ziekte-gerelateerde symptomen, 2) het verbeteren en handhaven van de kwaliteit van leven en 3) het verbeteren en handhaven van het algemeen welzijn van ZvC-patiënten en dit alles met inductie van zo min mogelijk bijwerkingen (Lichtenstein G, 2009). Net als de richtlijnen van het CBO en de BSG zijn de concrete doelen, volgens het ACG: behandelen van acute ziekte, induceren van klinische remissie en in stand houden van klinische remissie. Behandeling dient te worden geëvalueerd na twee tot vier weken en na twaalf tot zestien weken, waarbij bij het eerste evaluatiemoment verbetering en bij het tweede evaluatiemoment maximale respons mag worden verwacht van de ingestelde inductietherapie. Bij het bepalen van de optimale keuze van behandeling moet gebruik worden gemaakt van kennis over de ziekte-locatie, ziekte-ernst en ziekte-geassocieerde complicaties. Bepaling van ziekteactiviteit dient te geschieden op basis van symptomatologie. Er wordt onderscheid gemaakt tussen remissie, mild tot matige actieve ziekte, matig tot ernstig actieve ziekte en ernstig actieve ziekte (*remission, mild-moderate, moderate-severe, severe-fulminant*), conform de Europese richtlijn en voornamelijk gebaseerd op definities die gebruikelijk zijn in klinische trials (zie tabel 2.1). Er worden geen concrete adviezen gegeven over de momenten waarop de ziekteactiviteit dient te worden geëvalueerd tijdens onderhoudstherapie.

² MUST = Malnutrition Universal Screening Tool; score op basis van BMI, ongewenst gewichtsverlies en aanwezigheid van ziekte, waarbij uitkomst wordt uitgedrukt in laag, gemiddeld of hoog risico op aanwezigheid van malnutritie

Tabel 2.1: Indeling klinische ziekteactiviteit volgens ECCO & ACG (Dignass A, 2010)

Mild	Moderate	Severe
Equivalent to a CDAI of 150–220 e.g. Ambulatory, eating and drinking, <10% weight loss. No features of obstruction, fever, dehydration, abdominal mass, or tenderness. CRP usually increased above the upper limit of normal.	Equivalent to a CDAI of 220–450 e.g. Intermittent vomiting, or weight loss >10%. Treatment for mild disease ineffective, or tender mass. No overt obstruction. CRP elevated above the upper limit of normal.	Equivalent to a CDAI of >450 e.g. Cachexia (BMI <18 kg m ⁻²), or evidence of obstruction or abscess. Persistent symptoms despite intensive treatment. CRP increased.

Note: symptoms of obstruction are not always related to inflammatory activity and should be investigated with additional imaging as outlined further in the paper.

Europese richtlijn, European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO, 2009

In de ECCO-richtlijn wordt gesteld dat het doel van de behandeling van de ZvC is: 1) het medicamenteus induceren van remissie en 2) het onderhouden van medicamenteus-geïnduceerde remissie (Dignass A, 2010; van Assche, G, 2010). Remissie wordt gedefinieerd aan de hand van de *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI), gebaseerd op gegevens uit klinische (registratie)trials (zie tabel 2.1). Een ander behandeldoel is het volledig afbouwen van steroïden en het minimaliseren van (de duur van) het gebruik van corticosteroïden. Opeenvolgende cycli van prednisonbehandeling zijn volgens de ECCO-richtlijn niet langer acceptabel. Het beïnvloeden/verbeteren van het natuurlijk ziektebeloop wordt als potentieel nieuw behandeldoel geopperd. Alvorens een medicatiewijziging uit te voeren dient ziekteactiviteit geobjectiveerd te worden, omdat door artsen endoscopische ziekteactiviteit niet correct kan worden ingeschat. Er wordt echter geen advies gegeven over de concrete parameters waarmee ziekteactiviteit moet worden bepaald. Zoals ook in de eerder besproken richtlijnen dient behandeling te worden afgestemd op ziekte locatie en -activiteit, naast het fenotype B volgens de Montreal-classificatie. Naast ziekteactiviteit moet een ijzergebreksanemie worden geïdentificeerd en behandeld. Er worden geen uitspraken gedaan over de frequentie van controle. Daarnaast moeten vitamine D en calcium worden gesuppleerd bij prednisongebruik. Er wordt geen uitspraak gedaan over het routinematig verrichten van diagnostiek naar botdichtheid bij ZvC-patiënten.

RECENT VOORGESTELDE BEHANDELDOELEN

Het klassieke behandeldoel bij de ZvC is klinische remissie te induceren en vervolgens te behouden. Zoals eerder beschreven is het langetermijnresultaat van medicamenteuze behandeling van de ZvC teleurstellend te noemen; de meeste patiënten ontwikkelen na verloop van tijd complicaties, verliezen functionaliteit van het darmstelsel en veel patiënten ondergaan nog steeds een operatie. Teneinde de langetermijnresultaten op behandeling te verbeteren zijn recent nieuwe behandeldoelen voorgesteld. Hieronder worden kort argumenten voor histologische remissie, endoscopische remissie en biochemische remissie en *Patient-Reported Outcome Measures (PROM)* besproken.

Klinische remissie

Klinische remissie wordt in de meeste trials gemeten aan de hand van de CDAI. De CDAI werd ontwikkeld voor het systematisch opvolgen van ziekteactiviteit in klinische trials en werd gevalideerd ten opzichte van een global physician's assessment (GPA) door experts in het midden der zeventiger jaren in het midden van de Verenigde Staten (Best W, 1976). Voor de dagelijkse praktijk is deze klinische index echter minder geschikt; de patiënt moet een week een symptoom-dagboek invullen, dat geassocieerd wordt met ziekteactiviteit. De schaal is semi-kwantitatief en laat slechts grove indeling toe (remissie, mild-actief, matig-actief en ernstig ziek), waarbij geen ruimte is voor een graduele verbetering of deelverbeteringen in de ziekte-toestand. Het is daarnaast een complex meetinstrument. In 1980 ontwikkelden Harvey en Bradshaw een versimpelde index (later de *Harvey-Bradshaw index* genoemd), waarbij het aantal items afnam en de uitkomsten zeer goed correleerden met de oorspronkelijk CDAI-index ($r=0.93$) (Harvey R, 1980). Alhoewel deze HBI simpeler te bepalen is, kleven er soortgelijke nadelen aan als aan de CDAI. Verder is de correlatie tussen deze twee indices (CDAI/Harvey-Bradshaw) en endoscopische vastgestelde ziekteactiviteit of fecale ontstekingsbepalingen en de CRP-concentratie slecht, waardoor het discutabel is of dit type indices daadwerkelijk inflammatoire activiteit goed weergeeft (Cellier G, 1994; Sipponen T, 2010; Daperno M, 2004). Hiermee wordt duidelijk dat er behoefte is aan meer relevante, reproduceerbare en inflammatie-objectiverende klinische markers voor ziekteactiviteit.

Histologische remissie

Mucosal healing (slijmvliesherstel) van IBD werd in 1984 voor het eerst genoemd. Er werd toen het verdwijnen van microscopische veranderingen mee bedoeld (Korelitz, 1984). Het definiëren van histologische remissie is echter ingewikkeld. Dit zou kunnen zijn dat een inflammatoir infiltraat op een bepaalde plaats in de darm bij een volgende coloscopie volledig verdwenen zou zijn. Zoiets vereist bipten op precies dezelfde locatie bij seriële endoscopieën (Geboes, 2004). Histologische remissie als eindpunt voor behandeling in de klinische praktijk is dus moeilijk te implementeren vooral in geval van ZvC. Gevolg is dat in de literatuur veel verschillende definities worden gebruikt om aan te geven wat histologische remissie inhoudt.

Endoscopische remissie

Met het verzamelbegrip *mucosal healing* wordt in de recentste klinische trials bedoeld op het verdwijnen van mucosale inflammatie in macroscopische zin (volgens de endoscopist dus), veelal bepaald door wel of niet aanwezig zijn van slijmvliesletsel als erosie of ulceratie (Korelitz, 2010). Er zal hier verder gesproken worden over endoscopische remissie. De meeste data over endoscopische remissie komen uit subanalyses van grote medicatietrials. Daarin wordt *mucosal healing* gedefinieerd op basis van bepaalde *cut-off* waarden van bekende endoscopische activiteitscores, zoals de SES-CD en CDEIS (D'Haens G, 1999; Rutgeerts P, 2006). Deze *cut-off* waarden zijn voor dit doel gedefinieerd noch gevalideerd. Onder andere uit post-hoc substudies

van de ACCENT (Rutgeerts P, 2006) en de 'step-up top-down'- trial (D'Haens G, 2008) blijkt dat het bereiken van endoscopische remissie na behandeling is geassocieerd met een langere klinische en steroïdenvrije remissie. In een observationele studie in een Noors, populatie-gebaseerd cohort bleek evenwel dat *mucosal healing*, 1 jaar na diagnose, niet was geassocieerd met minder opvlammingen of minder chirurgische interventies in de daarop volgende jaren (Froslic K, 2007). Beoordelen van endoscopische remissie suggereert opnieuw dat de endoscopist kan beoordelen dat inflammatie verdwenen is op een plaats waar er vroeger wel inflammatie was. Reproduceerbaarheid van een individuele waarneming, zeker bij een discontinue ziekte als de ZvC, blijft echter een methodologisch probleem. Samenvattend is de werkgroep van mening dat een eenduidige definitie van endoscopische remissie (*mucosal healing*, slijmvliesherstel) noodzakelijk is voor verantwoorde uitspraken over prognostische waarde in de dagelijkse praktijk kunnen worden gedaan. Dit vergt nader onderzoek met endoscopische remissie als primaire uitkomstmaat.

Biochemische remissie

Biochemische remissie kan worden bepaald met behulp van de klassieke acute-fase eiwitten CRP, BSE en albumine, alsook met de recenter toegepaste fecale leukocyten-markers. De sensitiviteit van CRP is erg laag. CRP correleert redelijk met endoscopische ziekteactiviteit (Cellier G, 1994; Schoepfer A, 2010; Langhorst J, 2008), waarbij de correlatie sterker lijkt te zijn bij patiënten met ernstige inflammatie (Solem C, 2005). Als aanvullende parameter (en wel op klinische ziekteactiviteit) lijkt de positief voorspellende waarde toe te nemen (Solem C, 2005). Calprotectine-concentratie is een fecale marker voor intestinale inflammatie en de bepaling vindt de laatste jaren zijn weg naar de dagelijkse praktijk. Als biochemische marker correleert het goed met endoscopische ziekteactiviteit en is het een betere voorspeller van activiteit dan het CRP en de CDAI met vooral een hogere negatief-voorspellende waarde (Burri E, 2012; Langhorst J, 2008; Schoepfer A, 2010). Ook is een daling van de calprotectine-concentratie geassocieerd met een klinische en endoscopische respons op behandeling. Daarom kan het worden gebruikt om de effectiviteit van een ingestelde therapie te monitoren (Roseth A, 2004). De correlatie met endoscopische en klinische remissie lijkt minder sterk te zijn bij het L1-fenotype (Sipponen T, 2008). Verder voorspelt een gestegen calprotectine een klinische opvlamming in het daarop volgende jaar. (zie bijlage 2.2) Het volgen over de tijd van fecale markers bij een individuele patiënt en aanpassen van de behandeling bij oplopende waarden lijkt daarmee zinvol.

Echter, de *cut-off* waarden verschillen in de literatuur tussen studies en tussen verschillende *ELISA assays*: vooralsnog is er geen *cut-off* waarde voor remissie gedefinieerd.

Patient-reported outcome measures (PROM)

Een in de belangstelling staand meetinstrument in klinische trials is de *Patient-Reported Outcome measure* (PROM) (Williet N, 2014). Bij andere chronische ontstekingsziekten, zoals reumatoïde artritis en MS, wordt deze uitkomstmaat regelmatig gebruikt in klinische trials. Kwaliteit van leven, verlies van functie (ofwel *disability*), vermoeidheid, werkparticipatie en algehele stemming zijn onderwerpen die hiermee gepoogd worden in kaart te brengen. Voor IBD

worden de IBD-Q en de *IBD-disability index* (Allen P, 2013) gebruikt, soms de GICLI (GastroIntestinal Quality of Life Index), meer recent de *IBD-Control Questionnaire* (Bodger K, 2014). De *IBD-disability index* wordt op dit moment gevalideerd en getoetst aan de internationale richtlijnen voor PROM-ontwikkeling zoals opgesteld door de FDA. Er zijn weinig data over de invloed van de huidige behandelingen op de PROM.

Een zeer aanzienlijk percentage, 43% - 60% van de volwassenen met IBD, is niet adherent aan behandelvoorschriften. Zelfs een aanzienlijk deel van de patiënten die anti-TNF krijgen voorgeschreven zijn *non compliant*. IBD-patiënten die niet-adherent zijn hebben 5,5 keer meer kans op een opvlamming dan degenen die wel adherent zijn (Kane S, 2003). Ter vergelijking: het verschil tussen deze twee groepen is groter dan het verschil in opvlamming na het behalen van wel of geen endoscopische remissie. Een maat voor adherentie aan de voorgestelde therapie wordt op dit moment nauwelijks gebruikt als behandeldoel in de huidige IBD literatuur.

Potentieel nieuw behandeldoel: verbeteren ziekteverloop

Een potentieel nieuw behandeldoel is het verbeteren van het ziekteverloop op de lange termijn, waarbij vooral complicaties in de vorm van stenoserende en penetrerende ziekte dienen te worden voorkomen (Lichtenstein G, 2009). Vanuit de reumatologie (reumatoïde artritis) en neurologie (multiple sclerose) is bekend dat tijdig starten met krachtige anti-inflammatoire medicatie de kans op het ontstaan van ontstekings-geassocieerde complicaties kan reduceren (Lichtenstein G, 2007). Hiertoe is het belangrijk risicogroepen te definiëren, zodat bijvoorbeeld een *top-down* benadering of *accelerated step-care* (zie hoofdstuk 3) gericht kan worden toegepast. Hierbij doen zich echter enkele problemen voor. Allereerst is het aantal langlopende cohortstudies dat onderzoek heeft gedaan naar risicofactoren voor een ernstig ziektebeloop schaars. Daarbij worden er in de gepubliceerde studies uiteenlopende definities gebruikt voor een ernstig ziektebeloop en zijn de risicofactoren voornamelijk bepaald in geselecteerde populaties, vaak afkomstig van tertiaire centers (Beaugerie L, 2006; Dias C, 2013). Aanvullend onderzoek is dus nodig om risicogroepen te identificeren teneinde tot individuele behandelstrategieën (*personalized care*) te komen. In de ECCO-richtlijnen wordt gesteld dat vroegtijdig starten met immunosupprimerende middelen of anti-TNF kan worden overwogen indien twee van de volgende risicofactoren aanwezig zijn: jonge leeftijd bij diagnose, noodzaak tot steroiden-inductiebehandeling bij eerste opvlamming, peri-anale betrokkenheid (Montreal-classificatie =p) en locatie van de ziekte in ileum en colon, dus Montreal-classificatie L3 (Van Assche G, 2010; Dignass A, 2010).

Screening op anemie

Anemie komt met een geschatte prevalentie van 12-27% frequent voor bij ZvC-patiënten (Filmann N, 2014; Romberg-Camps M, 2010). Oorzaken van anemie bij ZvC zijn gelegen in deficiënties (ijzer en vitamine B12), alsook het gevolg van chronische inflammatie. De meest voorkomende oorzaak van anemie bij ZvC is een ijzerdeficiëntie (57% van de gevallen van anemie) (Filmann N, 2014). Aangezien anemie een zwaarwegende invloed kan hebben op de kwaliteit van leven van ZvC-patiënten is diagnostiek geïndiceerd bij verdenking op anemie (Wells C, 2006). De vraag rijst of ook routinematig moet worden gescreend op anemie met aanvullend bepaling van ijzer- of vitamine B12-status. Een Europese werkgroep heeft

aanbevelingen gedaan op basis van een literatuurreview en expert opinion. Er wordt geadviseerd om in het geval van remissie of milde ziekte elke zes tot twaalf maanden anemie-diagnostiek te verrichten en in het geval van actieve ziekte elke drie maanden te screenen. Diagnostiek dient dan te bestaan uit bloedbepalingen van haemoglobine, ferritine en CRP. Aangezien ferritine een acute fase eiwit is, wordt bij patiënten met een verhoogd CRP een ferritine-ondergrens van 100 microgram/l geadviseerd te gebruiken. Het serumtransferrine is bij anemie door ontsteking meestal juist verlaagd. De transferrinesaturatie levert hierbij aanvullende informatie. Een transferrineverzadiging <20 % wordt gezien als een aanwijzing voor suboptimale ijzervrijzetting voor de hematopoïese. Aanvullend wordt bij patiënten met een verhoogd risico op een vitamine B12-deficiëntie (d.w.z. een dunnedarmlokalisatie of ileoceaalresectie in het verleden) geadviseerd om in ieder geval jaarlijks vitamine B12 en daarnaast, als er sprake is van macrocytose, foliumzuur te bepalen (Gassche C, 2007). In de Britse richtlijn wordt voorgesteld jaarlijks te screenen op anemie, waarbij in ieder geval een haemoglobine- en ijzerstatus moeten worden geprikt en bij risicogroepen ook een vitamine B12 (Mowat C, 2011). In de ECCO richtlijn wordt aangegeven dat een (ijzergebreks)anemie moet worden geïdentificeerd en behandeld bij klachten, maar hierin staan verder geen concrete screeningsadviezen (Dignass A, 2010, van Assche G, 2010), net zo min als in de Amerikaanse richtlijn (Lichtenstein G, 2009).

Overige

Ten aanzien van osteoporosepreventie is de aanpak onveranderd ten opzichte van de IBD-CBO-richtlijn van 2009. Conform wordt een botdichtheidmeting aanbevolen als *case-finding* instrument bij IBD-patiënten met extra risicofactoren zoals een *low-energy* fractuur, langdurig corticosteroïdegebruik, IBD vanaf de kinderleeftijd, malabsorptie, hypotestosteronisme, laag BMI en bij postmenopauzale vrouwen en mannen > 55 jaar.

De Gezondheidsraad heeft aangepaste normen geadviseerd ten aanzien van vitamine D, een vitamine dat vaak verlaagd is bij IBD-patiënten. (Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/15. ISBN 978-90-5549-931-1). Een samenvatting van nieuwe normen genoemd in dit advies staat in Bijlage 2.1. Meting van 25-OH-vitamine D-spiegels, in het bijzonder in wintermaanden en voorjaar, is aan te bevelen ter identificering van patiënten met hypovitaminose D.

CONCLUSIE

De langetermijnresultaten van de behandeling van de ZvC zijn matig. Veel patiënten ontwikkelen complicaties en hebben in het beloop van de ziekte heelkundige behandeling nodig. De behandeling van ZvC was tot dusver gericht op het behandelen van klachten en symptomen. Het is waarschijnlijk dat een behandeling gericht op het volledig laten verdwijnen van objectief gemeten inflammatie betere langetermijnresultaten zal geven, maar dit is nog niet bewezen en is met het huidige arsenaal aan medicatie maar in een beperkt percentage patiënten mogelijk (Sandborn W, 2014). Het advies is vroegtijdig het risicoprofiel op snelle progressie van ziekte of complicaties in te schatten en de behandeldoelen, inclusief de risico's gepaard gaande met de behandeling, samen met de patiënt te bespreken.

Op dit moment wordt in alle (internationale) richtlijnen aangeraden te streven naar klinische remissie.

Gebruik van endoscopische scores of klinische activiteitscores wordt op dit moment niet geadviseerd in de dagelijkse praktijk. Voor endoscopische remissie gebruikt kan worden, moet er een eenvormige definitie voor endoscopische remissie komen en dient deze gevalideerd. Daarnaast moet worden vastgesteld hoeveel tijd na starten van een behandeling een tweede endoscopie moet worden gepland (indien noodzakelijk voor objectivering van persisterende ziekteactiviteit). Klinische activiteitscores correleren slecht met endoscopische activiteit. Fecale markers correleren goed met endoscopische ziekteactiviteit en met een endoscopische respons op een behandeling. Fecale markers correleren ook minder goed met ziekteactiviteit bij patiënten met alleen dunnedarmziekte. Referentiewaarden (voor de dagelijkse praktijk) zijn niet bekend.

Er worden in de literatuur verschillende nieuwe behandeldoelen voorgesteld, voornamelijk gericht op (sub)klinische mucosale inflammatie, in de vooronderstelling de prognose te verbeteren.

Bij beoordeling van het resultaat van een therapeutische behandeling wordt geadviseerd naast het oordeel van de arts (Global Physician's Assessment/GPA) ook het oordeel van de patiënt over diens ziekte en het behandeldoel (Patient's Global Assessment, eventueel gemeten via een gevalideerde PROM, of bij ontstentenis daarvan een simpele *Visual Analogue Scale* (VAS)-score) mee te wegen.

Er zijn geen gegevens over de kosteneffectiviteit van strategieën met aangepast (nieuw) behandeldoel.

Bij ontbreken van consensus in internationale richtlijnen met welk interval en hoe vaak een patiënt beoordeeld moet worden, stelt de werkgroep voor na twaalf weken vast te stellen of steroïdenvrije klinische remissie is bereikt, en de behandeling aan te passen aan de dan vastgestelde situatie door therapie-intensivering of omzetten in (alleen) onderhoudsstrategie.

Screening op anemie en ijzer, vitamine B12 - en vitamine D deficiëntie dient ten minste bij diagnose plaats te vinden. Bepalen van de ijzerstatus is na iedere opvlamming aangewezen. Verder is het belangrijk bij ieder polikliniek bezoek aandacht te besteden aan de medicatie-adherentie, de voedingstoestand van de patiënt en de (infectie)risico's van immunosuppressieve behandeling (zie ook hoofdstuk 5).

Een botdichtheidmeting wordt aanbevolen als *case-finding* instrument bij IBD-patiënten met extra risicofactoren zoals een *low-energy* fractuur, langdurig corticosteroïdengebruik, IBD vanaf de kinderleeftijd, malabsorptie, hypotestosteronisme, laag BMI en bij postmenopauzale vrouwen en mannen > 55 jaar.

Conclusies

- Het ziektebeloop bij ZvC-patiënten is vaak ongunstig; dit veelal ook indien adequate conventionele *step-up* medicamenteuze therapie
- Gebruik van endoscopische scores of klinische activiteitscores wordt op dit moment niet geadviseerd in de dagelijkse praktijk
- Adherentie moet bij elk poliklinisch consult specifiek worden nagegaan

Aanbevelingen

- Verandering van strategie biedt perspectieven en is het waard in studieverband en eventueel in geselecteerde patiënten, met een voorspeld ongunstig beloop, toe te passen
- Het klinisch oordeel van de arts (Global Physician's Assessment/GPA) is vooralsnog een afdoende methode voor het bepalen van het effect van therapie
- Het gebruik maken van Patient-Reported Outcome measures (PROM), alhoewel nog geen gevalideerde versies beschikbaar zijn, wordt aanbevolen, zeker bij geïndividualiseerde behandeldoelen.
- Twaalf weken na het instellen van een nieuwe behandeling moet worden beoordeeld of steroïdenvrije remissie werd bereikt en dient zo mogelijk de behandeling te worden aangepast als dit niet zo is.
- Fecaal calprotectine kan een rol spelen bij de beoordeling van resultaat van behandeling bij sequentiële bepaling in één patiënt
- Screening naar anemie en ijzer-, vitamine B12 - en vitamine D-deficiëntie dient ten minste bij aanvang van ziekte en na iedere opvlamming plaats te vinden
- Osteoporose of osteopenie moet worden geanalyseerd door middel van DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) in risicogroepen (het zogeheten *case finding*)

INLEIDING Colitis ulcerosa

Het traditionele behandeldoel bij de behandeling van CU is het verminderen van klachten die vooral bestaan uit een frequente stoelgang met verlies van bloed en slijm en daarnaast het voorkomen van complicaties zoals anemie, darmperforatie of toxisch megacolon.

Er wordt thans in de literatuur gesproken over klinische remissie, biochemische remissie, endoscopische remissie en histologische remissie.

Met klinische remissie wordt in conventionele zin bedoeld: herstel van een normaal defecatiepatroon en verdwijnen van bloedbijmenging bij of in de ontlasting. Een opvlamming wordt gebruikelijkerwijze gedefinieerd als: toename van ontlastingsfrequentie met meestal (opnieuw) bloed in de ontlasting.

De keuze en toedieningswijze van geneesmiddelen zijn steeds afhankelijk van de ernst en uitgebreidheid van de colonaantasting en het al dan niet aanwezig zijn van extra-intestinale manifestaties. In gerandomiseerde studies worden ongunstige langetermijnresultaten van medicamenteuze behandeling gemeld, na één jaar is maar ongeveer 50% van de patiënten in remissie. Ook door epidemiologisch onderzoek is aangetoond dat het grootste deel van de mensen met colitis ulcerosa opvlammingen of ziekteactiviteit heeft in een tijdspanne van vele jaren na het stellen van de diagnose (Solberg I, 2009; Romberg M, 2009). Om de langetermijnresultaten te verbeteren worden nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld en wordt beter gebruik van de klassieke geneesmiddelen eveneens onderzocht. Recent worden nieuwe behandeldoelen voorgesteld in de hoop de prognose, dan wel het ziektebeloop te verbeteren.

SAMENVATTING CBO RICHTLIJN 2009 (van Bodegraven A, 2010)

Bij de behandeling van de colitis ulcerosa kunnen twee doelen worden onderscheiden. De remissie-inductie fase waar actieve ziekte in remissie wordt gebracht, bij voorkeur medicamenteus, eventueel chirurgisch. Doel van de behandeling is een herstel van een normaal defecatiepatroon en verdwijnen van rectaal bloedverlies. In studieverband wordt dit meestal gecontroleerd door endoscopie waarbij bij endoscopische remissie macroscopisch normaal slijmvlies en bij histologische remissie ook microscopische afwezigheid van ontsteking wordt nagestreefd. Na een inductiefase wordt in de onderhoudsfase getracht de remissie te behouden en heropvlamming van de ziekte te voorkomen. Er staan in de huidige CBO richtlijn geen suggesties voor klinische, endoscopische of laboratoriumparameters die moeten worden gemeten om het effect van een ingestelde therapie te beoordelen, evenmin worden specifieke tijdstippen waarop dit moet gebeuren genoemd. Wat betreft het tweede behandeldoel, voorkomen van complicaties, zoals anemie, wordt gesteld dat dit veel voorkomt zonder concrete verdere aanwijzingen. Aangezien complicaties als een perforatie en een toxisch megacolon vooral voorkomen in het kader van een ernstige (pan)colitis (gedefinieerd volgens Truelove & Witts criteria) wordt vroege besluitvorming geadviseerd door het effect van intraveneuze steroïden na drie tot vijf dagen te beoordelen volgens de zogeheten Travis-criteria (vermindering van ontlastingsfrequentie tot onder de 8 x dd en een daling van de CRP-

concentratie tot onder 45 mg/l) en na 7-10 dagen te beslissen over aanvullende medicamenteuze therapie (in CBO richtlijn standaardtherapie ciclosporine) of een colectomie, met aanvullende behandeling van het proctum in rustiger fase.

Tabel 4.2 Truelove & Witts criteria

<p>TRUELOVE & WITTS CRITERIA</p> <p>Bloody stool frequency = 6/d</p> <p>+ One of the following:</p> <ul style="list-style-type: none">- Tachycardia (>90bpm)- Temperature > 37.8- Anaemia (Hemoglobin < 10.5 g/dl)- ESR > 30 mm/h.

SAMENVATTING INTERNATIONALE RICHTLIJNEN

BSG-richtlijnen

De British Society of Gastroenterology richtlijn beschrijft geen andere behandeldoel dan het induceren en onderhouden van remissie. Het begrip remissie wordt niet verder gedefinieerd (Mowat, 2011).

ECCO-richtlijnen (Dignass A, 2012)

Het doel van behandeling is inductie van steroïdenvrije remissie en vervolgens het voorkomen van een opvlamming bij degenen bij wie medicamenteus remissie werd geïnduceerd. Remissie wordt door de ECCO-werkgroep gedefinieerd als het complete verdwijnen van symptomen en endoscopisch vastgestelde "*mucosal healing*". In de richtlijn wordt gesteld dat in de dagelijkse praktijk remissie kan worden gedefinieerd als minder dan drie ontlastingen per dag, zonder bloedverlies en loze aandrang .

<p>ECCO STATEMENT 6A</p> <p>the goal of maintenance therapy in UC is to maintain steroid-free remission , clinically (EL1,RGA) and endoscopically (EL2,RGB).</p>
--

Remissie aangegeven door individuele patiënten (=Patient-reported) heeft een sensitiviteit van 86% en specificiteit van 76% indien gecontroleerd met de objectieve standaard, zijnde endoscopische remissie. Daarmee is sigmoidoscopie over het algemeen in de dagelijkse praktijk niet nodig om de aanwezigheid van (endoscopische) remissie aan te tonen. Verder staat in de ECCO richtlijn en blijkt uit reviews (D'Haens G, 2007) dat geen enkele klinische of endoscopische activiteitscore voor CU goed is gevalideerd en dat de inter-observer variabiliteit tussen de scores groot is. De *Ulcerative Colitis Endoscopic index of Severity* (UCEIS) werd ontwikkeld met het doel deze lacune te vullen (Travis S, 2013).

ECCO STATEMENT 31

Instruments for measuring clinical and/or endoscopic disease in UC are available, but non has been subjected to an adequate validation process. In daily routine such indices are barely used. The incorporation of a simple clinical and/or endoscopic scoring system is desirable, intended to improve care of UC patients and to realize a standardised IT system for IBD. Immediate admission to hospital is warranted for all patients fulfilling Truelove and Witts criteria for severe colitis to prevent delayed decision making wich may lead to increased perioperative morbidity and mortality. (EL4,RGD)

Verder wordt in de richtlijn aanbevolen de respons op een ingestelde medicamenteuze behandeling gedurende enkele weken te vervolgen teneinde klinische remissie vast te stellen of maximaal behaalbare verbetering. Daarna is het doel van de behandeling voorkomen van een opvlamming (onderhoudsbehandeling). Opvlamming (*relapse*) wordt gedefinieerd als een toename van de ontlastingsfrequentie of recidief van bloed in de ontlasting.

(va

ECCO Statement 5F

The response to intravenous steroids is best assessed objectively around the third day [EL2b, RGB]. Treatment options including colectomy should be discussed with patients with severely active UC not responding to intravenous steroids. Second line therapy with either ciclosporin [EL1b, RG B], or infliximab [EL1b, RG B] or tacrolimus [EL4, RG C] may be appropriate. If there is no improvement within 4–7 days of salvage therapy, colectomy is recommended [EL4, RG C]. Third linemedical therapy may be considered at a specialist centre[EL4, RG C].

Tenslotte wordt geadviseerd te screenen op anemie. De gewenste frequentie hiervan wordt niet nader beschreven.

Statement 11Q

Treatment of anaemia should be considered for all patients with a haemoglobin level below normal. The approach to treatment depends mainly on symptoms, the severity of anaemia and aetiology [EL4, RG D]

RECENT VOORGESTELDE BEHANDELDOELEN

In recente literatuur worden verschillende nieuwe behandeldoelen voorgesteld om de langetermijnresultaten, in het bijzonder remissiepercentage, van een ingestelde medicamenteuze therapie te verbeteren. In een systematische review en meta-analyse van placebogecontroleerde studies in patiënten met actieve CU werd getoond dat remissiepercentages in de verschillende placebogroepen varieerden van 0 tot 40%. Remissie in placebogroepen was onder andere lager als er duidelijk objectiveerbare definities werden gebruikt voor respons en remissie, als er klinische scores werden gebruikt waarin rectaal bloedverlies voorkwam en als in studies normalisatie van het slijmvlies (endoscopische remissie) als eindpunt werd gebruikt. Hieronder worden kort argumenten en problemen bij histologische remissie, endoscopische remissie en biochemische remissie en door patiënten gerapporteerde uitkomstmaten (Patient- Reported Outcome Measures, PROM) besproken.

Histologische remissie

Mucosal healing (slijmvliesherstel) bij IBD werd in 1984 voor het eerst genoemd. Er werd toen het verdwijnen van microscopische veranderingen mee bedoeld (Korelitz B, 1984). Het definiëren van histologische remissie is echter ingewikkeld. Dit zou kunnen zijn dat een inflammatoir infiltraat op een bepaalde plaats in de darm bij een volgende coloscopie volledig verdwenen zou zijn. Zoiets vereist bipten op precies dezelfde locatie bij seriële endoscopieën (Geboes K, 2004). Histologische remissie als eindpunt voor behandeling in de klinische praktijk is dus moeilijk te implementeren vooral in geval van ZvC. Gevolg is dat in de literatuur veel verschillende definities worden gebruikt om aan te geven wat histologische remissie inhoudt.

Endoscopische remissie

Met het begrip *mucosal healing* wordt in de recentste klinische trials gedoeld op het verdwijnen van mucosale inflammatie in macroscopische zin (volgens de endoscopist dus), veelal bepaald door wel of niet aanwezig zijn van slijmvliesletsel als erosie of ulceratie (Korelitz B, 2010). Er zal hier verder gesproken worden over endoscopische remissie. Argumenten om endoscopische remissie als behandelgoal te gebruiken zijn afkomstig uit epidemiologisch onderzoek. In een op de populatie gebaseerde studie bleek dat CU-patiënten met endoscopische remissie na één jaar minder kans hadden op een colectomie (Frosli K, 2007). Retrospectieve analyse van gegevens uit Leuven maakte duidelijk dat minder colectomieën bij patiënten met endoscopische remissie

werden verricht in het eerste jaar *follow-up* (Ferrante M, 2008). Door post-hoc analyse van data van klinische studies is aannemelijk gemaakt dat de langetermijnresultaten na inductie van remissie met steroïden- (Korelitz B, 2010), mesalazine- (Frosli K, 2007) en anti-TNF-behandeling (Rutgeerts P, 2005; Afif W, 2009; Reinisch W, 2011, zie tabel 4.3) beter zijn bij patiënten die endoscopische remissie bereikten na inductiebehandeling dan bij patiënten die nog endoscopische activiteit hadden na inductietherapie.

Beoordelen van endoscopische remissie suggereert dat de endoscopist kan beoordelen dat inflammatie verdwenen is op een plaats waar voorheen inflammatie was vastgesteld. Van geen enkele endoscopische activiteitscore van CU is een gevalideerde maat of *cut-off* voor remissie beschikbaar. Verschillende klinische studie die endoscopische remissie als secundair eindpunt gebruiken, passen verschillende endoscopische scores en cut-off waarden toe (tabel 4.3). Ook wordt endoscopische remissie op verschillende tijdstippen beoordeeld, wat de reproduceerbaarheid evenmin ten goede komt (Yokoyama K, 2013; Orlandi F, 1998; de Lange T, 2004). Bij CU is er een belangrijke inter-observer variabiliteit vastgesteld bij de endoscopische beoordeling, die voornamelijk afhankelijk is van de ervaring van de endoscopist met betrekking tot CU endoscopie (Yokoyama K, 2013; Orlandi F, 1998; de Lange T, 2004).

Tabel 4.3 Slijmvliesherstel (*mucosal healing-MH*) in verschillende klinische trials; variatie in meetmoment en beperkt tot macroscopische score

Author	design	n	MH	MH%	timing
Rutgeerts (2005)	Multicenter Randomised, IFX (ACT1–ACT2)	726	ACT1 (Mayo 0–1)	62	8
				50	30
				45	54
			ACT2 (Mayo-1)	60	8
				46	30
27	8				
Afif (2009)	Ada uncontrolled open label	20	Mayo 0-1	30	8
Reinisch (2011)	Multicentre randomize d ADA	390	Mayo 0-1	47	8
Sandborn		494	Mayo 0-1	41	8
				25	52

Biochemische remissie

De klassieke acute-fase-eiwitten CRP, albumine en BSE hebben een lage sensitiviteit en specificiteit voor ziekteactiviteit bij CU-patiënten. Fecale leukocytenmarkers correleren goed met de aanwezigheid van leukocyten in de mucosa van de dikke darm. Er is een goede correlatie tussen endoscopisch vastgestelde ziekteactiviteit en de fecaal calprotectine - en lactoferrineconcentratie (bijlage 4.2). Fecaal calprotectine is ook een goede marker voor het

vervolgen van het resultaat van een ingestelde behandeling (Sipponen T, 2010). Het dalen van de fecale calprotectineconcentratie correleert met endoscopische respons op een ingestelde behandeling. Gelijk als bij de endoscopische scores is er ook voor fecaal calprotectine geen gevalideerde *cut-off* waarde die remissie aangeeft. De *cut-off* waarde moet daarnaast voor iedere gebruikte *assay* apart worden vastgesteld, gezien de belangrijke onderlinge verschillen tussen de beschikbaar testen. Verder bestaat er een aanzienlijke variabiliteit tussen verschillende monsters van een patiënt, zeker bij gevormde ontlasting, overigens ook hier zonder dat de klinische betekenis van deze variabiliteit geheel duidelijk is.

Patient-Reported Outcome Measures (PROM)

In recente literatuur verschijnen steeds meer vragenlijsten die zogenaamde *Patient- Reported Outcome Measures (PROM)* meten zoals bijvoorbeeld de *IBD-Control Questionnaire* (Bodger K, 2014), en *IBD-Disability Questionnaire* (Allen P, 2013). In de dagelijkse praktijk worden PROM niet systematisch vastgelegd.

Uit de literatuur blijkt dat 43% - 60% van de volwassenen met IBD niet adherent is aan behandelvoorschriften. Zelfs een aanzienlijk deel van de patiënten die anti-TNF krijgen voorgeschreven zijn niet-adherent. IBD-patiënten die zich niet aan behandelvoorschriften houden hebben 5,5 keer meer kans op een nieuwe opvlamming indien vergeleken met adherente IBD-patiënten (Kane S, 2003). Ter vergelijking: het verschil tussen deze twee groepen is groter dan het verschil in opvlamming na het behalen van wel of geen endoscopische remissie. Een maat voor adherentie aan de voorgestelde therapie wordt op dit moment nauwelijks gebruikt als behandeldoel in de huidige IBD literatuur.

Naast bovengenoemde bestaat het behandeldoel “complicaties voorkomen”, zoals bijvoorbeeld anemie en toxisch megacolon bij een ernstige (pan)colitis.

Aangezien anemie de meest voorkomende complicatie is van IBD wordt geadviseerd een Hb binnen referentiewaarden na te streven. Voor differentiatie tussen ijzergebreksanemie en een anemie door chronische ziekte wordt meting van een combinatie van serumferritine en transferrineverzadiging aanbevolen (zie ook metingen bij ijzergebrek bij ZvC, hoofdstuk 4.1).

Bij een ernstige (pan)colitis is niet het primaire doel de darm te behouden, maar beperking van grotere morbiditeit en voorkomen van mortaliteit. Vroegtijdige hospitalisatie en besluitvorming is hierbij aangewezen waarbij als *rescue*-therapie, afhankelijk van de lokale expertise, primair gekozen moet worden tussen ciclosporine, tacrolimus of infliximab. De eerst en laatst genoemde therapie hebben vergelijkbare effectiviteit (Croft A, 2013; Chang K, 2013). Indien er binnen 4-7 geen verbetering is op deze *rescue*-therapie lijkt in de meeste gevallen een (subtotale) colectomie aangewezen.

Malnutritie verhoogt de kans op perioperatieve complicaties bij buikoperaties, waaronder (procto)colectomie. Studies naar de relatie tussen malnutritie en het resultaat na colectomie bij CU zijn heterogeen en conflicterend. In de huidige richtlijnen staan geen duidelijke

aanbevelingen over screenen op ondervoeding, met uitzondering van het hoofdstuk Voeding in de CBO-Richtlijn IBD voor Volwassenen. De werkgroep beveelt thans hernieuwde aandacht aan voor preoperatieve screening op malnutritie aan, conform de CBO Richtlijn Perioperatief Voedingsbeleid (2007).

CONCLUSIE

Het succes op langetermijnremissie na medicamenteuze behandeling van colitis ulcerosa is teleurstellend. Op dit moment is het behandeldoel volgens de CBO- en ECCO-richtlijn klinische remissie, met andere woorden minder dan drie ontlastingen per dag zonder bloed of loze aandrang.

Gebruik van endoscopische scores of klinische activiteitscores wordt op dit moment niet geadviseerd. Voor het beoordelen of een patiënt een fulminante (*acute severe*) CU heeft, waarvoor onmiddellijke opname in het ziekenhuis nodig is, is het aan te raden de Truelove & Witts criteria en vroegtijdige besluitvorming volgens de Travis-criteria toe te passen.

Endoscopie is aangewezen om endoscopische activiteit te objectiveren bij iedere opvlamming van de ziekte die niet reageert op therapie.

Er worden in de literatuur verschillende nieuwe behandeldoelen voorgesteld.

Voordat endoscopische remissie en biochemische remissie door bepalen van fecale leukocytenmarkers gebruikt kunnen worden in de dagelijkse praktijk moeten er eenduidige definities voor "remissie" worden gemaakt.

Hoe en wanneer patiënten opnieuw beoordeeld moeten worden verdient onderzoek, vooralsnog ontbreken data dienaangaande. Bij lichte tot matig ernstige CU is bij het niet bereiken van klinische steroïdenvrije remissie uiterlijk zestien weken na het starten van een behandeling aan te bevelen deze aan te passen.

Bepalen van fecaal calprotectine kan een alternatief zijn voor een sigmoidoscopie bij verdenking op een opvlamming die klinisch nog niet manifest is. Een nadeel van deze strategie is dat uitbreiding en de ernst van de ziekte niet kan worden vastgesteld. Regelmatig vervolgen van fecale leukocytenmarkers en aanpassen van therapie als de waarde oploopt is een strategie die momenteel in een aantal *tight-control* studies wordt onderzocht. De resultaten van deze studies volgen de komende jaren.

Prospectieve studies gericht op valideren van de overige nieuw aanbevolen eindpunten ontbreekt, zowel in termen van klinische meerwaarde, prognosebepaling voor de individuele patiënt als kosteneffectiviteit.

Verder is het erg belangrijk bij ieder polikliniek bezoek aandacht te besteden aan de therapie- en medicatie-adherentie en de risico's van behandeling in het bijzonder ten aanzien van immunosuppressie (zie ook hoofdstuk 2).

Naar anemie moet worden gezocht door middel van onderzoek naar hemoglobinegehalte en ijzerstatus: waar nodig dient een behandeling te worden ingezet.

Conclusies

- Het behandeldoel bij actieve CU is steroïdenvrije klinische remissie, met andere woorden minder dan drie ontlastingen per dag zonder bloed of loze aandrang.
- Gebruik van endoscopische scores of klinische activiteitscores heeft geen meerwaarde in de klinische praktijk
- Adherentie en anemie moeten worden geëvalueerd bij poliklinische controle.

Aanbevelingen

- Bij fulminante CU wordt toepassing van Truelove & Witts criteria en Travis-criteria aanbevolen.
- Actieve CU dient na twaalf tot zestien weken in steroïdenvrije remissie te zijn, anders is aanpassing van de ingestelde behandeling noodzakelijk. Endoscopie is aanbevolen indien CU niet op de ingestelde therapie reageert binnen de gestelde termijn
- Voor gebruik in de dagelijkse praktijk ontbreekt een standaarddefinitie voor endoscopische - of biochemische remissie (waaronder bepaling van fecale leukocytenmarkers)
- Vervolgen van fecale markers door sequentiële bepaling in één patiënt kan behulpzaam bij de beoordeling van resultaat van behandeling

Hoofdstuk 3. Biologics - start en stop

INLEIDING

Therapeutische antistoffen die gericht zijn tegen TNF zijn effectief als remissie-inductiebehandeling en onderhoudsbehandeling bij patiënten met ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU). In Nederland zijn infliximab (Remicade®) en adalimumab (Humira®) geregistreerd voor actieve ZvC en CU waarbij er sprake is van niet of onvoldoende reageren op conventionele middelen of intolerantie voor deze medicijnen. Certolizumab-pegol (Cimzia®) is klinisch effectief voor de behandeling van actieve ZvC, maar het is niet geregistreerd in Europa voor deze indicatie. In september 2013 is golimumab (Simponi®) ook in Nederland geregistreerd voor de behandeling van patiënten met CU die onvoldoende respons hebben op conventionele therapieën of intolerant zijn voor deze medicijnen.

Anti-TNF antistoffen hebben een relatief gunstig bijwerkingenprofiel. Bij iedere patiënt dient de therapeutische effectiviteit van anti-TNF therapie afgewogen te worden tegen de mogelijke bijwerkingen en complicaties op de korte en lange termijn. Vervolgstudies zijn nodig met langere follow-up om eventuele cumulatieve bijwerkingen te identificeren.

In dit hoofdstuk zal daarnaast worden ingegaan op de positiebepaling van de integrineremmers, in het bijzonder vedolizumab (Entyvio®), recent geregistreerd voor de behandeling van patiënten met ZvC of CU, waarbij er sprake is van niet of onvoldoende reageren op conventionele middelen of intolerantie voor deze medicijnen.

Nederlands onderzoek heeft aangetoond dat de zorgkosten van patiënten met ZvC en CU voornamelijk bestaan uit het gebruik van anti-TNF therapie, maar desondanks, gecorrigeerd voor inflatie, stabiel zijn over de laatste decade (van der Valk M, 2014). De werkgroep meent dat het zowel vanuit patiëntenperspectief als vanuit economisch oogpunt van belang is het gebruik van anti-TNF antistoffen te kaderen met behulp van zogeheten **Start- en Stopcriteria voor het gebruik van anti-TNF therapie** bij ZvC en CU. De werkgroep gaat kort in op de anti-TNF *biosimilars* die de komende jaren naar verwachting zullen worden geïntroduceerd.

SAMENVATTING IBD RICHTLIJN 2009

In de IBD richtlijn 2009 wordt de medicamenteuze behandeling van ZvC en CU apart besproken waarbij er onderscheid wordt gemaakt tussen remissie-inductie- en onderhoudstherapie. De keuze van de medicamenteuze behandeling hangt onder andere af van de ziektelokalisatie en de mate van ziekteactiviteit.

Ziekte van Crohn: remissie-inductie behandeling met anti-TNF therapie

Anti-TNF therapie, waaronder infliximab en adalimumab, zijn effectief gebleken als remissie-inductiebehandeling en onderhoudsbehandeling van matig tot ernstige ZvC. Met infliximab is de meeste klinische ervaring opgedaan en over infliximab is de meeste literatuur bij IBD-patiënten

beschikbaar. Infliximab is effectief als remissie-inductiebehandeling van matig tot ernstige ZvC (Targan S, 1997). Inductietherapie met infliximab bestaat uit intraveneuze toediening van 5 mg/kg op week 0, 2 en 6. Adalimumab wordt subcutaan toegediend (inductieschema: 160/80 mg op week 0 en 2) en is eveneens effectief als remissie-inductiebehandeling van milde, matige tot ernstige ZvC (Hanauer S, 2006). Adalimumab is effectief bij patiënten die eerder respons op infliximab verloren (secundair falen), dan wel een allergische reactie hadden als gevolg van behandeling met infliximab (Sandborn W, 2007). Een derde anti-TNF antistof (certolizumab, merknaam: Cimzia®) wordt slechts kort in de 2009 richtlijn besproken. Ondanks het feit dat subcutane toediening met certolizumab-pegol (400 mg op week 0, 2 en 4) klinisch effectief leek als inductietherapie van milde, matige tot ernstige ZvC, is dit middel niet geregistreerd in Europa voor ZvC, maar wel als derdelijns middel in onder andere de Verenigde Staten en Zwitserland (Schreiber S, 2005; Sandborn W, 2007; Schreiber S, 2007). Inmiddels verschenen verscheidene publicaties die *effectiveness* van certolizumab bij ZvC-patiënten onderschrijven.

Ziekte van Crohn: onderhoudsbehandeling met anti-TNF therapie

Anti-TNF therapie is effectief als onderhoudstherapie voor ZvC. Dit geldt voor behandeling met infliximab (5 mg/kg iedere 8 weken) (Hanauer S, 2002), adalimumab (40 mg iedere 2 weken) (Colombel J, 2007; Sandborn W, 2007) en naar oordeel van de auteurs ook met certolizumab-pegol (400 mg iedere 4 weken) (Schreiber S, 2005).

Step-up versus top-down behandeling³

De Richtlijn 2009 gaat uit van de zogeheten *step-up* strategie, dat wil zeggen dat volgens een vast patroon (immunosuppressieve) middelen na elkaar worden gebruikt nadat gebleken is dat de aanvankelijk voorgeschreven medicatie niet (meer) effectief is. Deze strategie is onderwerp van debat: enerzijds kan met betrekkelijk milde en veelal in eerste instantie relatief goedkope middelen een deel van de patiënten goed behandeld worden, anderzijds kan het vinden van een effectief medicament lang duren, dat los van een ongunstige situatie voor de patiënt mogelijk ook kan leiden tot blijvende schade aan het maagdarmkanaal (Pariante B, 2011).

In een gerandomiseerde studie in opeenvolgende patiënten met ZvC is *step-up* therapie met *top-down* behandeling vergeleken, waarbij in de *top-down* groep is gestart met een combinatie van infliximab en azathioprine bij een eerste presentatie van actieve ziekte. De intensieve *top-down* behandeling met gecombineerde immunosuppressie was effectiever dan de conventionele *step-up* behandeling voor het induceren van corticosteroidvrije klinische remissie (D'Haens G, 2008).

³ *Step-up* therapie gaat uit van een vaste volgorde van inzetten van (immunosuppressieve) medicamenten, na elkaar, waarbij de eerst/eerder gebruikte stap ineffectief is gebleken

Top-down therapie behelst het inzetten van de krachtigste medicament(groep)en bij (eerste) presentatie van ziekte, zo mogelijk in combinatie, meestal gedurende een korte periode met het oogmerk op termijn de chronische ziekte beter in te dammen.

Behandeling van Crohnse fistels met anti-TNF therapie

Infliximab (5 mg/kg) is effectief voor de behandeling van perianale fistels (Present D, 1999; Sands B, 2004), waarbij geadviseerd wordt een MRI te verrichten ter uitsluiting van een onderliggend abces voordat gestart wordt met infliximab. De ACCENT II studie toonde aan dat infliximab tevens effectief kan zijn als behandeling van andere fistels, zoals rectovaginale fistels (Sands B, 2004). Het effect op lange termijn valt echter tegen, zeker indien uitgedrukt als percentage patiënten zonder perianale klachten. De recidiefkans na staken van anti-TNF therapie is hoog.

Colitis ulcerosa: inductietherapie en onderhoudsbehandeling met anti-TNF therapie

Infliximab (5 mg/kg) (Rutgeerts P, 2005) en adalimumab (Reinisch W, 2011; Sandborn W, 2012) zijn beide effectief als remissie-inductie therapie en onderhoudsbehandeling van CU. Voor ernstige corticosteroïdresistente CU is infliximab in een eenmalige dosering van 5 mg/kg effectief als inductietherapie (Jarnerot G, 2005).

Immunogeniciteit en anti-TNF therapie

Het trachten te voorkomen of beperken van immunogeniciteit bij patiënten die behandeld worden met anti-TNF therapie is van belang voor onder andere therapierespons. In de richtlijn 2009 wordt geadviseerd om bij behandeling met infliximab gelijktijdig of al eerder te beginnen met een immunosuppressivum (thiopurine of methotrexaat) om de kans op antistofvorming gericht tegen het TNF-blokkerende medicijn te verkleinen of te voorkomen, in ieder geval in de eerste maanden na start met infliximab (Farrell R, 2003; Vermeire S, 2007; van Assche G, 2008). Waakzaamheid is echter geboden voor zeldzame bijwerkingen bij langdurige gecombineerde immunosuppressieve behandeling (Mackey A, 2007).

Infliximab versus adalimumab

Een voorkeur voor infliximab of adalimumab is niet uitgesproken bij ontbreken van vergelijkende studies voor ZvC en CU. Beide middelen hebben specifieke karakteristieken die gebruik bij specifieke patiëntengroepen aantrekkelijk kunnen maken. Hoe lang onderhoudsbehandeling met anti-TNF therapie moet worden gecontinueerd is onvoldoende onderzocht. Aangenomen moet worden dat, na toepassen van een *step-up strategie*, onderhoudstherapie met anti-TNF therapie eerder jaren dan maanden moeten worden voortgezet.

SAMENVATTING HUIDIGE LITERATUUR

Indicaties voor behandeling met anti-TNF therapie

Infliximab en adalimumab zijn geregistreerd voor patiënten met actieve ZvC en CU die onvoldoende respons hebben op corticosteroiden en/of een immunosuppressivum (thiopurine of methotrexaat), of die dergelijke behandelingen niet verdragen, dan wel indien het gebruik van immunosuppressiva gecontra-indiceerd is. Infliximab is geregistreerd voor de behandeling van fistelende ZvC waarbij er sprake is van onvoldoende respons op conventionele behandelingen, zoals antibiotica, drainage en immunosuppressiva. Golimumab (Simponi®) is een volledig gehumaniseerde anti-TNF antistof dat subcutaan wordt toegediend. Sinds september 2013 is golimumab in Nederland geregistreerd voor de behandeling van patiënten met actieve CU die onvoldoende respons hebben op conventionele therapieën of intolerant zijn voor deze medicijnen (Sandborn W, 2014). Het inductieschema dat voor golimumab wordt gehanteerd is 200 mg op week 0 en 100 mg op week 2. Onderhoudstherapie met golimumab bestaat uit 4 wekelijkse subcutane injecties met 50 mg (lichaamsgewicht < 80 kg) of 100 mg (≥ 80 kg). Prospectieve vergelijkende studies bij patiënten met ZvC en CU waarbij de effectiviteit en veiligheid tussen verschillende anti-TNF antistoffen *head to head* met elkaar zijn vergeleken ontbreken. De effectiviteit van infliximab en adalimumab zijn getalsmatig min of meer vergelijkbaar voor ZvC, waarbij opgemerkt dient te worden dat onder andere de studiepopulaties tussen de onderzoeken verschillen. Ook in de Nederlandse setting lijken beide middelen vergelijkbaar effectief (Kestens C, 2013). Met infliximab is de meeste klinische ervaring opgedaan bij de behandeling van ZvC en CU en van infliximab is ook de meeste op IBD betrekking hebbende literatuur beschikbaar. Ondanks aangetoonde klinische effectiviteit van het anti-TNF antistof-fragment certolizumab-pegol bij ZvC (primaire eindpunt: klinische respons) (Sandborn W, 2007; Schreiber S, 2007), ook aangevuld met gegevens uit verscheidene recentere *case series*, is het effect op slijmvliesherstel (*mucosal healing*) zeer beperkt, wat een aanwijzing kan zijn dat het onvoldoende krachtig therapeutisch effectief is als anti-TNF antistof van eerste keuze. In de zogeheten MUSIC trial werd specifiek gekeken naar endoscopische respons, een eindpunt dat beter reproduceerbaar lijkt, waarbij slijmvliesherstel in slechts 4% en 8% van de certolizumab-pegol behandelde ZvC patiënten werd gezien op de 10^e week en de 50^e week van studie (Colombel J, 2013). De beslissing welke anti-TNF antistof te gebruiken in de dagelijkse klinische praktijk hangt onder andere af van persoonlijke ervaring van de behandelaar, geprefereerde wijze van toediening en daarmee vooral in belangrijke mate van de voorkeur en mogelijkheden van de patiënt, teneinde adherentie te optimaliseren. In dit kader is het gezien het aangrijpingspunt en de aviditeit van golimumab zeer aannemelijk dat golimumab ook werkzaam is bij de ZvC en dus rationeel ingezet kan worden bij antistofvorming tegen geregistreerde anti-TNF antistoffen infliximab en adalimumab, zo zeer dat ook geldt voor het in Zwitserland en de Verenigde Staten van Amerika door FDA geregistreerde certolizumab. Voor aanvullende details zie: ECCO (Dignass A, 2010, 2012) en AGA richtlijn (Lichtenstein G, 2009; Kornbluth A, 2010).

Behandeling van Crohnse fistels met anti-TNF antistoffen

De effectiviteit van infliximab voor de behandeling van fistels, in het bijzonder perianale fistels, is beter gedocumenteerd dan voor andere anti-TNF antistoffen (Present D, 1999; Sands B, 2004 van Assche G, 2010). Adalimumab lijkt tevens een effectieve therapeutische optie voor actieve perianale fistels (Colombel J, 2007; Colombel J, 2009; Dewint P, 2013). De werkgroep adviseert infliximab of adalimumab als inductietherapie en onderhoudsbehandeling voor patiënten met symptomatische fistelende ZvC. In geval van actieve fisteling draagt gelijktijdige behandeling

met antibiotica (ciprofloxacine) bij aan een betere respons op de korte termijn (Dewint P, 2014). Tot op heden zijn er geen gerandomiseerde studies verricht naar de medicamenteuze behandeling van niet-perianale fistels, zoals rectovaginale of enterocutane fistels. De werkgroep adviseert de behandeling van symptomatische perianale en niet-perianale fistels te bespreken in een multidisciplinair team waarbij voldoende (lokale) expertise beschikbaar is. Adequate (chirurgische) drainage van alle aanwezige abscessen, eventueel in combinatie met een antibioticum (metronidazol, ciprofloxacine of andere de intestinale flora breed dekkende antibiotica) is essentieel voordat gestart wordt met anti-TNF therapie.

Bij voorkeur anti-TNF therapie starten in combinatie met een immunosuppressivum

Combinatiebehandeling van anti-TNF therapie met een thiopurinederivaat, en mogelijk andere immunosuppressiva, is effectiever dan monotherapie met elk van de afzonderlijke middelen bij ZvC en CU, zoals in het bijzonder voor infliximabgebruik is gedocumenteerd. In de zogenaamde SONIC trial is de effectiviteit van combinatiebehandeling van azathioprine met infliximab onderzocht ten opzichte van behandeling met elk van de twee afzonderlijke middelen voor het induceren en behouden van klinische remissie bij de ZvC (Colombel J, 2010). In deze driearmige gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie zijn patiënten geïncludeerd met actieve ZvC die naïef waren voor immunosuppressiva en anti-TNF therapie. Na randomisatie kregen patiënten infliximab (5 mg/kg op week 0, 2, 6 en vervolgens iedere 8 weken), azathioprine (2,5 mg/kg per dag) of combinatiebehandeling met azathioprine en infliximab. De studiemedicatie werd voortgezet tot en met week 30 en de primaire uitkomstmaat was corticosteroïdvrije klinische remissie na 26 weken. Klinische remissie werd vaker bereikt bij patiënten die behandeld werden met infliximab monotherapie en infliximab-azathioprine combinatietherapie dan bij azathioprine monotherapie. De grootste effectiviteit werd gezien bij de combinatiebehandeling. Slijmvliesherstel, een goed objectiveerbaar eindpunt, werd gerapporteerd in 17 % van de patiënten met azathioprine-monotherapie, in 30% bij infliximab-monotherapie en in 44% van de patiënten in de infliximab-azathioprine combinatietherapie groep (op week 26). Er werden geen relevante verschillen gevonden in het aantal bijwerkingen, met inbegrip van ernstige infecties, tussen de verschillende behandelgroepen in het eerste jaar (Colombel J, 2010; Siegel C, 2012).

Overeenkomstig deze bevindingen is in onderzoek bij patiënten met actieve CU die behandeld werden met infliximab-azathioprine combinatietherapie versus infliximab- of azathioprinemonotherapie aangetoond dat corticosteroïdvrije klinische remissie vaker wordt bereikt in de combinatietherapiegroep (SUCCESS trial; Panaccione R, 2014). Opgemerkt dient te worden dat de follow-up periode van 16 weken relatief kort was, te meer omdat het optimale effect van thiopurines wordt waargenomen na 2 tot 4 maanden behandeling. Daarnaast werd in deze studie geen *therapeutic drug monitoring* toegepast en werd de inclusie vroegtijdig gestopt waarbij minder dan de helft van de beoogde 600 patiënten geïncludeerd werden. De resultaten van deze twee vergelijkende studies dienen afgewogen te worden tegen de mogelijke bijwerkingen op de lange termijn, zoals opportunistische infecties en het risico op het ontstaan van maligniteiten. Hierdoor is vanwege de korte looptijd van de SONIC en SUCCESS studies verdere evaluatie van lange termijneffecten aangewezen.

Uit de SONIC en SUCCESS studies kan worden geconcludeerd dat immunosuppressie-naïeve patiënten met ZvC en CU, waarbij er een indicatie is te starten met infliximab, bij voorkeur combinatiebehandeling wordt gegeven met een thiopurine. Als alternatief kan gekozen worden methotrexaat te geven in combinatie met een anti-TNF antistof. Een vergelijkende studie tussen combinatiebehandeling met methotrexaat en infliximab versus infliximab monotherapie bij patiënten met ZvC liet echter na één jaar follow-up geen verschil zien in corticosteroïdvrije klinische remissie tussen beide behandelgroepen (Feagan B, 2013). In deze studie werden alle patiënten eerst behandeld met een prednison-inductiekuur waardoor de interpretatie van deze resultaten lastig is.

Indien anti-TNF therapie geïndiceerd is bij hoog risicopatiënten, dan is de optimale behandelstrategie een combinatietherapie bestaande uit een anti-TNF antistof en een immunosuppressivum (thiopurine of methotrexaat bij ZvC). Indien de patiënt reeds een immunosuppressivum krijgt, bij adequate spiegels, kan in de meeste gevallen worden volstaan met het toevoegen van anti-TNF therapie. De eventuele risico's van combinatietherapie dienen in ogenschouw te worden genomen, vooral bij kinderen, en bij jonge, mannelijke volwassenen zo zeer als bij ouderen (Siegel C, 2009).

Veilig gebruik van anti-TNF therapie

Als altijd moeten de gewenste therapeutische effecten van anti-TNF therapie afgewogen worden tegen de potentiële risico's zoals infecties en maligniteiten (Hoentjen F, 2009); zie daartoe tevens richtlijn 'Verantwoord gebruik van biologicals' (www.mdl.nl/uploads/240/894/Richtlijn_biologicals_geautoriseerd.pdf). Voordat anti-TNF therapie gestart wordt, dient onder andere een latente TBC-infectie te worden uitgesloten door middel van een *interferon-gamma release assay*, een (aanvullende) Mantouxtest, waarvan de betrouwbaarheid momenteel minder is, en zeker nog een thorax-röntgenfoto (Rahier J, 2014) en moet de vaccinatiestatus geüpdatet worden (Rahier J, 2014), zie hiertoe ook hoofdstuk 5. van deze handleiding. Het gebruik van anti-TNF therapie is geassocieerd met opportunistische infecties. Uit de TREAT registratiedata uit de Verenigde Staten (follow-up > 5 jaar) blijkt dat behandeling met infliximab geassocieerd is met een licht verhoogd risico op ernstige infecties (Lichtenstein G, 2012). Voornamelijk lijkt er sprake van een verhoogd risico op infecties bij het gelijktijdig gebruik van anti-TNF therapie en immunosuppressiva (Lichtenstein G, 2008; Toruner M, 2008; Hoentjen F, 2009; Lichtenstein G, 2012; Rahier J, 2009). Echter, in een recente *gepoolde* analyse van infliximab-, adalimumab- en certolizumab-pegol-studies werden geen statistisch relevante verschillen gevonden in het voorkomen van ernstige infecties bij anti-TNF therapie vergeleken met placebo. Hetzelfde werd ook in een andere studie gemeld waarbij in geval van combinatietherapie versus monotherapie met anti-TNF of azathioprine gelijke bijwerkingpercentages werden gemeld (Dassopoulos T, 2013). Aangaande maligniteiten lijkt er geen verschil te zijn tussen infliximab behandelde patiënten met ZvC versus patiënten die andere behandelingen kregen (Lichtenstein G, 2008, 2012; Williams C, 2014). Het risico op lymfomen lijkt echter verhoogd te zijn bij combinatietherapie van een anti-TNF antistof met een thiopurine (Beaugerie L, 2009; Herrinton L, 2011; Dassopoulos T, 2013). In een meta-analyse blijkt het gebruik van anti-TNF therapie geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op non-Hodgkin lymfomen in vergelijking met de algemene populatie, waarbij het absolute risico laag blijft (6,1/10.000 patiëntjaren) (Siegel C, 2009). Studies met een langere cumulatieve follow-up

zijn gewenst voor een betere schatting van het risico op het ontstaan van maligniteiten (lymfomen en solide tumoren zoals huidkanker) bij patiënten die behandeld worden met anti-TNF therapie (Hudesman D, 2013), met en zonder immunosuppressiva (Karran P, 2008; Attard N, 2012). Anti-TNF therapie wordt gecontra-indiceerd geacht bij patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten in de vijf voorgaande jaren voor start met anti-TNF therapie (met uitzondering van niet-melanoom huidkanker), bij lymfoproliferatieve aandoeningen, bij ernstig congestief hartfalen of bij demyeliniserende neurologische aandoeningen. Deze aanbeveling is geenszins onderbouwd door klinisch onderzoek.

Conclusies huidige literatuur

- Infliximab (Remicade®) en adalimumab (Humira®) zijn in Nederland geregistreerd voor behandeling van matige tot ernstige actieve ZvC en CU waarbij patiënten onvoldoende gereageerd hebben op een corticosteroïd en/of een immunosuppressivum, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. Golimumab (Simponi®) is sinds medio 2013 geregistreerd voor CU, waarbij klassieke immunosuppressieve therapie niet succesvol bleek.
- De verschillende spécialités hebben onderling verschillen in werkzaamheid en toepasbaarheid die relevant zijn voor toepassing in de klinische praktijk.
- Anti-TNF therapie heeft een relatief gunstig bijwerkingprofiel; vervolgstudies met langere follow-up zijn echter gewenst.
- Combinatiebehandeling van infliximab met een thiopurinederivaat (en mogelijk ook andere anti-TNF therapieën en immunosuppressiva) is effectiever dan monotherapie met de afzonderlijke middelen bij ZvC en CU, waarbij de overtuigendste data bestaan voor immunosuppressie-naïeve patiënten. Indien er een indicatie bestaat voor behandeling met infliximab dan is combinatietherapie met een thiopurine de behandelstrategie van voorkeur. Ten aanzien van de overige anti-TNF therapieën en methotrexaat zijn de gegevens minder eenduidig.
- De eventuele risico's van combinatietherapie, met name op de lange-termijn, dienen in overweging te worden genomen, vooral bij kinderen, jongvolwassen mannen en ouderen.

OVERWEGINGEN

Selecteren van patiënten voor behandeling met anti-TNF therapie

Niet alle patiënten komen in aanmerking voor behandeling met anti-TNF therapie, zo valt te leren uit de *top-down* studie (D'Haens G, 2008). Het op juiste wijze selecteren van patiënten is cruciaal opdat deze middelen efficiënt en verantwoord kunnen worden ingezet. Met betrekking tot de zogenaamde Startcriteria voor de behandeling met anti-TNF therapie is er voor gekozen om ZvC en CU samen te behandelen. Klinische kenmerken van de patiënt, medische voorgeschiedenis (zoals eerdere reactie op andere medicijnen), eventuele co-morbiditeit,

bevindingen bij diagnostisch onderzoek en voorkeur van de patiënt, spelen hierbij een belangrijke rol.

Startcriteria voor anti-TNF therapie

Naast de klassieke indicaties voor anti-TNF therapie, zijnde actieve ziekte waarbij conventionele middelen falen en corticosteroïdresistentie ofwel -refractaire, actieve ziekte, wordt voortvarender gebruik van anti-TNF therapie aanbevolen (Colombel J, 2010; Panaccione R, 2014). In verschillende studies is anti-TNF therapie namelijk effectiever gebleken dan de klassiek gebruikte middelen als prednison en thiopurines. Patiënten die een groter risico hebben op het falen van corticosteroïden of conventionele immunosuppressieve therapieën, zijn daarmee kandidaten voor vroege behandeling met anti-TNF therapie. Deze zogeheten *accelerated* anti-TNF strategie is voorgesteld indien er sprake is van één of meer klinische kenmerken die hieronder beschreven worden (Allez M, 2002; Beaugerie L, 2006; Loly C, 2008; Seksik P, 2007; Louis E, 2012):

- Aanwezigheid van grote/diepe zweren bij endoscopie
- Recidief van de ziekte na darmresectie(s) in de voorgeschiedenis
- Uitgebreide of proximale dunne darm betrokkenheid (ZvC)
- Aanwezigheid van symptomatische fistel(s) (ZvC)

Toepassing van deze criteria kunnen behulpzaam zijn, doch zijn niet bewezen effectief in termen van verbeterd beloop van ziekte, zoals uit een Canadese trial bleek (Khanna R, 2014, ECCO, of Feagan B, 2014, DDW)

De thans veel aangeprezen, en wellicht niet helemaal scherp omschreven, *personalized* (behandelen op basis van het persoonlijke profiel van patiënt en individuele ziektebeloop) of *treat-to-target* (doorbehandelen tot slijmvliesherstel (*mucosal healing*)) strategie in plaats van totdat klinische remissie is opgetreden, is nog te beschouwen als experimenteel⁴ (Mosli M, 2014). Zie verder in hoofdstuk 2.

⁴ *Treat-to-target* therapie is een therapie waarbij een technisch einddoel, meestal een objectieve maat voor het verdwijnen van inflammatie, wordt nagestreefd en niet (noodzakelijkerwijze) het verdwijnen van klachten.

Personalized therapy is een therapeutische strategie waarbij de gebruikte middelen gekozen worden op basis van klinische, biochemische, genetische of anderszins profilerende eigenschappen van de patiënt, meer dan dat een algemene populatie-gebaseerde strategie wordt gevolgd.

Accelerated-use therapy duidt op het vroeg inzetten van de krachtigst beschikbare geneesmiddelen (meestal in dit verband anti-TNF therapie) bij patiënten met een voorspeld ongunstig beloop van ziekte.

Timing van behandeling: vroege introductie van anti-TNF is geassocieerd met gunstiger uitkomst van therapie

Behandeling met anti-TNF therapie is vaker succesvol bij patiënten met een korte(re) ziektegeschiedenis, een karakteristiek die anti-TNF therapie overigens met de meeste anti-inflammatoire therapieën gemeen heeft (Schreiber S, 2007; Hyams J, 2007; D'Haens G, 2008; Dignass A, 2010, 2012). Initiatie van anti-TNF behandeling vroeg in het verloop van de ziekte leidt tot snellere klinische remissie dan wanneer behandeld wordt volgens de conventionele *step-up* behandeling (D'Haens G, 2008). In de CHARM studie (waarin adalimumab is gebruikt) werd een remissiepercentage vastgesteld bij 60% van patiënten met ZvC die een ziektegeschiedenis van minder dan 2 jaar hadden versus 40% bij patiënten met een langere ziekteduur (> 2 jaar), een statistisch significant verschil (Colombel J, 2007). Opvallend is dat naast snellere respons, ook het effect op de langere termijn gunstiger lijkt te zijn. Zo is het recidiefpercentage van vroeg met anti-TNF behandelde patiënten lager dan dat van conventioneel *step-up* behandelde patiënten, zo is gezien bij langere *follow-up* van de *top-down* studie, een effect dat mogelijk samenhangt met een zogeheten *lead-time bias* (Baert F, 2010).

Onderhoudstherapie met infliximab is effectief in het voorkomen van postoperatief recidief van ZvC na een ileocecaal resectie (Yamamoto T, 2009; Regueiro M, 2014). Observationeel en vergelijkend onderzoek heeft aangetoond dat behandeling met adalimumab postoperatief recidief van de ZvC kan voorkomen bij hoog risicopatiënten (Aguas M, 2012; Savarino E, 2013), alhoewel deze bevindingen niet eenduidig lijken te kunnen worden gereproduceerd in recent uitgevoerde trials.

Alhoewel precieze risicogroepen niet optimaal zijn af te bakenen, zo min als duidelijk is hoe lang anti-TNF therapie moet worden voortgezet, adviseert de werkgroep vanwege de beschreven therapeutische voordelen bij patiënten met slechte prognostische karakteristieken van ZvC of CU, behandeling met anti-TNF therapie voortvarend te overwegen, bij voorkeur een anti-TNF therapie (infliximab) in combinatie met een immunosuppressivum (Colombel J, 2010; Panaccione R, 2014).

Combinatietherapie: hoe lang continueren?

De werkgroep adviseert om combinatietherapie minimaal voor de duur van één jaar te continueren, indien de behandeling effectief is en goed wordt verdragen. Bij patiënten die na een trager voortraject uiteindelijk anti-TNF therapie voorgeschreven kregen, is het verstandig deze periode (aanzienlijk) langer voort te zetten, gezien de hoge recidiefkans.

Na één jaar kan er voor worden gekozen ofwel de anti-TNF medicatie dan wel de immunosuppressivum te stoppen afhankelijk van de voorgeschiedenis en indien er sprake is van overtuigende tekenen van remissie (zie stop-criteria hieronder); dit betekent concreet dat er altijd een endoscopie zal moeten worden verricht. De beslissing welk medicijn te stoppen en welk geneesmiddel te continueren dient op individuele basis gemaakt te worden. Of combinatietherapie ook de therapie-uitkomst met adalimumab en golimumab kan verbeteren is tot op heden niet goed onderzocht, maar lijkt aannemelijk gezien het overeenkomstig geachte werkingsmechanisme. En daarmee de vooronderstelde synergie.

Vervolgonderzoek zal zich verder moeten richten op de economische consequenties van combinatietherapie.

Effectiviteit van een tweede behandelingsperiode met infliximab of bij switchen tussen anti-TNF therapieën

Prospectieve data hieromtrent zijn schaars. Enerzijds is er de SWITCH trial, waarbij electieve omzetting van infliximab naar adalimumab bij patiënten met stabiele ziekte van Crohn geassocieerd was met verlies van effectiviteit en meer bijwerkingen (van Assche G, 2012). Ook in een Nederlands universiteitsziekenhuis werden gelijkelijke bevindingen gedaan na overzetten van infliximab op adalimumab (Hoentjen F, 2013). Het electief 'switchen' van anti-TNF antistoffen wordt derhalve afgeraden, indien de therapie effectief is en goed wordt verdragen. Anderzijds is er in een studie aangetoond dat na staken van infliximab bij patiënten in (langdurige) remissie, bij 93% van die patiënten opnieuw remissie kan worden geïnduceerd door herbehandeling met infliximab als zich een nieuwe opvlamming voordoet (Louis E, 2012).

De effectiviteit van herbehandeling met infliximab na eerder staken van de onderhoudsbehandeling met infliximab bij patiënten met de ZvC is eveneens, weliswaar retrospectief, onderzocht in een patiëntencohort van twee tertiaire IBD-klinieken in Nederland. In dit cohort werd bij de primaire onderhoudsbehandeling met infliximab een 5-jaarseffectiviteit (*sustained benefit*) van 56% gevonden, waarbij het gelijktijdig gebruik met thiopurines geassocieerd was met betere effectiviteit. Een tweede behandelingsperiode met infliximab bleek voor patiënten met een goede respons even effectief vergeleken met de eerdere behandelingsperiode met hetzelfde geneesmiddel; wel werd de therapie vaker gestaakt vanwege bijwerkingen (Eshuis E, 2013).

Ander onderzoek van recente datum heeft aangetoond dat de meerderheid van patiënten met ZvC baat heeft bij een tweede behandeling met infliximab na eerdere behandeling met infliximab en adalimumab. Herstarten van infliximab na eerder sequentieel falen van infliximab en adalimumab bleek effectief in 62% van de patiënten bij een follow-up van 18 maanden (Brandse J, 2014). In deze retrospectieve studie kregen twee van de 29 patiënten een anafylactische reactie na herstart van de infliximab. Interpretatie van de klinische betekenis van deze cohorten voor de dagelijkse praktijk is evenwel moeilijk; de werkgroep adviseert bij falen van twee anti-TNF therapieën te switchen van therapeutische klasse dan wel chirurgisch ingrijpen te overwegen. Bij herstarten van behandeling met infliximab (of andere anti-TNF antistoffen) is uit praktisch oogpunt veelal gekozen voor premedicatie met prednison en eventueel ook, zij het met weinig bewezen effect, een antihistaminicum (zoals clemastine (Tavegil®)) waardoor, wederom naar ervaring, een betere verdraagbaarheid.

Stopcriteria voor anti-TNF therapie

Een eminente vraag is of en wanneer behandeling met anti-TNF therapie gestopt kan worden bij patiënten die in langdurige remissie zijn. Het stoppen van de behandeling met anti-TNF therapie kan worden overwogen om verschillende redenen: voorkeur van de patiënt, veiligheid op de

lange termijn (dit geldt in het bijzonder voor combinatiebehandeling met anti-TNF therapie en een thiopurine (Hoentjen F, 2009; Colombel J, 2010; Panaccione R, 2014), zwangerschap (zie hoofdstuk 6 van deze handleiding) en, vanwege de hoge investeringskosten die behandeling met anti-TNF therapie inhouden, onvermijdelijk ook economische redenen. Financiële overwegingen mogen nooit doorslaggevend zijn om onderhoudsbehandeling met anti-TNF therapie te stoppen.

Het criterium waaraan minimaal voldaan moet worden voordat een verantwoorde overweging kan worden gemaakt om anti-TNF therapie te stoppen, is een *aantoonbare, volledige remissie: klinische, biologische én endoscopisch*. De definitie van een volledige remissie is daarmee: klinische, biologische (lage inflammatoire testen, bijvoorbeeld C-reef proteïne ≤ 5 mg/l en fecaal calprotectine ≤ 300 $\mu\text{g/g}$, afhankelijk van lokale referentiewaarden) én endoscopische remissie (dat is afwezigheid van endoscopisch aantoonbare ulceraties) (Louis E, 2012). Voor iedere patiënt dient de afweging anti-TNF therapie te stoppen op individuele basis genomen te worden. Een belangrijke factor die in ogenschouw dient te worden genomen is wat de indicatie was voor behandeling met anti-TNF therapie. Indien er sprake was van bijvoorbeeld uitgebreide betrokkenheid van de dunne darm of van complexe perianale fistels dient overwogen te worden de combinatiebehandeling met anti-TNF therapie (zeer lang) te continueren, juist omdat een goed en medisch verantwoord alternatief ontbreekt.

Fibroserende stenoserende ZvC zonder actieve inflammatie

Patiënten met ZvC en een fibroserende stenose zonder aanwijzingen voor een actieve inflammatoire component, ook wel 'koude stenose' genoemd, vast te stellen met behulp van laboratoriumonderzoek (CRP, fecaal calprotectine, eventueel trombocytgetal en albumine), radiologie of endoscopie, al dan niet in combinatie, hebben een slechte respons op (doorgaande) behandeling met anti-TNF therapie (Lichtenstein G, 2006; Louis, 2007; Colombel J, 2010; Tielbeek J, 2013). Anti-TNF therapie is derhalve niet geïndiceerd indien er sprake is van één of meer symptomatische, fibroserende, Crohnse stenoses zonder dat er aanwijzingen zijn voor actieve inflammatie. Bij klinisch vastgestelde intestinale passageklachten is een chirurgische interventie of een endoscopische dilatatie de aangewezen strategie, in het bijzonder indien er sprake is van prestenotische dilatatie bij beeldvorming.

Overige registratie-indicaties anti-TNF therapie

Naast ZvC en CU is infliximab geregistreerd voor reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, artritis psoriatica, psoriasis en juveniele ZvC en CU (vanaf 6 jaar) (SPC Remicade: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

Naast ZvC en CU is adalimumab geregistreerd voor de volgende indicaties: reumatoïde artritis, polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, axiale spondylartritis, spondylitis ankylopoetica, artritis psoriatica, psoriasis en juveniele ZvC (vanaf 6 jaar) (SPC Humira: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

Golimumab is geïndiceerd voor behandeling van reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylosans en CU (SPC Golimumab: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf).

Biosimilars

Het patent op infliximab loopt in 2014 af in Nederland. *Biosimilars* (generieke biologicals) zijn biologische geneesmiddelen die in grote mate gelijk zijn aan het referentieproduct (dat is een geregistreerde *originator*) in termen van farmacologische structuur (Gecse K, 2013). Eveneens moet een dossier worden overlegd dat gelijkwaardigheid van kwaliteit, veiligheid en effectiviteit aannemelijk maakt. De productie van *biologicals* is complex en minimale veranderingen van het molecuul kunnen leiden tot veranderde uitkomsten in werkzaamheid en veiligheid. Infliximab *biosimilar* is recent geregistreerd door EMA (*European Medicines Agency* = Europese Registratie Autoriteit) voor alle indicaties waarvoor de *originator* Remicade® is geregistreerd (afkomstig van één producent uit Zuid-Korea, Celltrion, met Benelux-licentiehouders Medipharm, en een licentiehouders/mede-eigenaar uit de Verenigde Staten, Hospira). Verscheidene van de farmaceutisch (financieel) succesvolle biologicals zitten in de pijplijn voor registratie, waaronder de bekende biologicals voor IBD-indicaties. De komende jaren worden goedkeuringsprocedures van alle veelgebruikte biologicals (*'originators'*) als *biosimilars* verwacht bij en door zowel FDA als EMA.

Biosimilars zullen waarschijnlijk een aanzienlijke impact hebben op de markt aangezien ze naar verwachting goedkoper zullen zijn dan de referentieproducten. Tot dusver zijn geen data gepubliceerd over *biosimilar*-gebruik bij patiënten met ZvC of CU. Behoudens het registratieproces, kan er op dit moment geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit en immunogeniciteit van deze producten; de grote mate van vergelijkbaarheid met de *originators* en de nauwkeurige procedure bij de EMA zijn vooralsnog geruststellend. Zo blijven werking, het bijwerkingenprofiel en de veiligheid van *biosimilars* evenwel belangrijke aandachtspunten. Daar waar starten van een *biosimilar* bij anti-TNF naïeve patiënten te overwegen valt, zij het met uitdrukkelijke toelichting aan de patiënt, adviseert de werkgroep, gelijk de Orde van Medische Specialisten, niet van een biological (*originator*) naar de *biosimilar* over te stappen, vanwege het risico van effectiviteitsverlies (of bijwerking) bij overstap naar een tweede biological en de vooralsnog niet benoembare voordelen voor een patiënt. Ook bij een eerste keer gebruik van infliximab (bijvoorbeeld na eerder adalimumab-gebruik) kan in plaats van een *originator* de *biosimilar* worden voorgesteld. Na een zogeheten *drug holiday*, dat is een interval van zes maanden na laatste toediening van infliximab (Remicade®), is herstarten met een *biosimilar* niet aan te raden; eventuele bijwerkingen op infusie treden in deze situatie vaker op en, indien zo, dan is onduidelijk of dit te maken heeft met antistofvorming tegen infliximab of met specifieke problematiek ten gevolge van het starten van een 'nieuw' geneesmiddel, zijnde de *biosimilar*. De werkgroep is zich bewust dat dit belangrijk onderzoeksvelden zijn, waarbij switchen binnen één specifiek product mogelijk zonder effectiviteitsverlies of verandering van bijwerkingenprofiel gepaard zou kunnen gaan. Herhaaldelijk wijzigen van biological (of *biosimilar*) is evenwel altijd risicovoller, in termen van potentieel wisselende immunogeniciteit en (bij)werkingen, dan voortgezette therapie van één product. Er dient derhalve te allen tijde terughoudend met

switchen te worden omgesprongen waarbij een sluitende administratie van toegediend product en patiënt noodzakelijk is. Het besluit om over te stappen van een biological naar een *biosimilar* kan daarmee op individuele basis worden genomen, waarbij economische redenen nooit de primaire reden horen te zijn.

Nieuwe biologische medicijnen

De laatste jaren zijn nieuwe therapeutische antistoffen ontwikkeld met verschillende aangrijpingspunten. In deze handleiding beperken wij ons tot de zogenaamde integrineremmers, in het bijzonder vedolizumab, aangezien dit middel recent in Europa werd geregistreerd. Antistoffen die gericht zijn tegen adhesiemoleculen onderdrukken de ontsteking doordat de migratie van bepaalde leukocyten naar de darm wordt geremd.

Vedolizumab

Vedolizumab is een gehumaniseerde antistof gericht tegen $\alpha 4\beta 7$ die specifiek de interactie blokkeert tussen T en B lymfocyten, die deze integrine tot expressie brengen, en endotheelcellen in de darm. Vedolizumab is werkzaam als remissie-inductietherapie en als onderhoudsbehandeling van zowel CU (Feagan B, 2013) als van de ZvC (Sandborn W, 2013). In de studies werden patiënten geïnccludeerd die matig tot ernstige ziekteactiviteit ondanks voorgaande therapie met een conventioneel immunosuppressivum of met anti-TNF therapie. Bij het gebruikte schema van 300 mg vedolizumab, intraveneus toegediend in 30 minuten op week 0, 2 en 6 en daarna iedere 8 weken bleek na 6 weken 47% van de geïnccludeerde CU-patiënten (106 uit 225) verbeterd te zijn ten opzichte van 26% in de placebogroep (38 uit 149) na de eerste twee infusies, zoals vastgesteld na 6 weken met de uitgebreide MAYO-score (Feagan B, 2013). Het effect bleek ook aantoonbaar na 52 weken; bij 8-weeks gebruik van 300mg vedolizumab in die patiënten die gunstig repondeerden op inductietherapie was 41,3% van de CU-patiënten in remissie (51 uit 122) ten opzichte van 15,9% van de patiënten (20 uit 126) die placebotherapie als onderhoud hadden geloot. Al deze resultaten waren statistisch significant verschillend. In *numbers-needed-to-treat* (NNT) uitgedrukt moeten ongeveer 5 (4,7) CU-patiënten worden behandeld om effectieve remissie te bereiken na 6 weken, waarvan ongeveer 4 (3,9) patiënten moeten worden doorbehandeld voor remissie bij één CU-patiënt na één jaar.

Bij de ZvC waren de uitkomsten getalsmatig minder gunstig. Vijftien procent van de patiënten (32 uit 220) geraakte in remissie, zijnde een CDAI-score ≤ 150 , op vedoluzimub 300mg op week 0 en 2, gemeten na 6 weken met de CDAI; bij placebogebruik repondeerde hier 7% (10 uit 148) (Sandborn W, 2013). Bij ZvC-patiënten in remissie na inductie bleek bij 8-weekse onderhoudstherapie met vedolizumab 300mg 39% in remissie na 52 weken, zijnde 60 van de 150 geïnccludeerde patiënten, terwijl de placebobehandeling in 21,6% remissie onderhield (33 van 133) (Sandborn W, 2013). Ook hier waren alle resultaten statistisch significant; uitgedrukt in NNT moeten ongeveer 12 (12,5) ZvC-patiënten worden behandeld om effectieve remissie te bereiken na 6 weken, waarvan ongeveer 6 (5,7) patiënten moeten worden doorbehandeld voor blijvende remissie bij één ZvC-patiënt na één jaar.

In een studie waar vedolizumab werd gegeven aan ZvC-patiënten die voordien niet respondeerden op anti-TNF therapie bleek van 315 geïncludeerde patiënten, na het gebruikelijke inductieschema vedolizumab 300mg bij begin en na twee weken, op week 6 15,2% van de patiënten in remissie, terwijl 12,1% van de placebopatiënten verbeterde ($p=0,433$). Op week 10, een secundair eindpunt van studie, reageerde 26,6% versus 12,1% ($p=0,001$; NNT ongeveer 7), duidend op een traag inductie-effect. Deze resultaten waren overigens gelijk aan die in 101 geïncludeerde ZvC-patiënten die voordien nooit anti-TNF therapie kregen (Sands B, 2014).

Het bijwerkingenprofiel van vedolizumab is vooralsnog niet ongunstig te noemen (Feagan B, 2013; Sandborn W, 2013, Parikh A, 2013) en dit zou verband kunnen houden met het selectieve werkingsmechanisme (Milch C, 2013). Vedolizumab is medio 2014 geregistreerd in Nederland voor ZvC en CU, en daarmee is vedolizumab de eerste en tot nu enige integrineremmer die beschikbaar is voor de behandeling van ZvC en CU.

Het is vooralsnog de vraag hoe dit middel moet worden gepositioneerd (in therapie-strategische zin) ten opzichte van andere beschikbare medicijnen voor de behandeling van ZvC en CU. Patiënten met CU reageerden in studie in een duidelijk groter percentage dan het deel dat reageerde bij de ZvC. Vergelijk met de (absolute) studieresultaten van registratiestudies voor anti-TNF therapieën is moeilijk, maar grofweg deze resultaten in overweging nemend heeft vedolizumab meer waarde als primaire vervolghtherapie bij CU na falen van immunosuppressiva dan bij de ZvC. Vergelijkende (therapie-strategische) studie tussen beide therapeutische medicijn groepen is niet beschikbaar. De werkgroep adviseert daarom in eerste instantie vedolizumab te reserveren voor patiënten die intolerant zijn voor, of falen op behandeling met anti-TNF therapie in geval van de ZvC, risico en effect van bekende, 'conventionele' therapie strategieën versus een relatief nieuwe therapie afwegend. Dit in het bijzonder indien weinig ervaring is opgedaan met dit nieuwe type geneesmiddel. Bij CU spelen patiëntspecifieke karakteristieken een belangrijker rol, waarbij de voorkeur kan uitgaan naar vedolizumab als derdelijns middel.

Vedolizumab en comediatie

Bij inductietherapie met vedolizumab is respons eerst na enige weken (tot maanden) te verwachten, reden waarom een 'snel' co-inductiegenesmiddel, zoals corticosteroiden, klinisch nodig geacht kan worden. Dit lijkt niet meer risico te hebben dan elk der middelen afzonderlijk. Of in deze setting anti-TNF therapie als co-inductiemiddel kan worden gegeven is niet onderzocht, zo min als het interval na laatste anti-TNF therapietoediening (of ander immunosuppressivum) en starten van vedolizumab uitgekristalliseerd is. Theoretisch is blokkade van anti-TNF én integrineblokkade niet riskanter dan de combinatie van blokkade van 'intestinale lymfocytintegrinen' met vedolizumab en daarnaast een diffuus immunosuppressivum als prednison; onderzoek in dit veld is zeer welkom

Gezien de gehumaniseerde eiwitconstructie die vedolizumab is, is immunosuppressieve comediatie conceptueel van meerwaarde, mogelijk in therapeutisch-synergistische zin of om (neutraliserende) antistofvorming tegen vedolizumab, die overigens niet frequent lijkt voor te komen, tegen te gaan; nadere gegevens hieromtrent ontbreken vooralsnog. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of er ruimte is om vedolizumab te combineren met een

immunosuppressivum, waarbij in registratiestudies geen verschil in effectiviteit of bijwerkingprofiel werd aangetoond (Feagan B, 2013; Sandborn W, 2013). Voorzichtigheidshalve lijkt het in eerste instantie de voorkeur te genieten monotherapie met vedolizumab te adviseren.

Conclusies uit recente literatuur

- Het doel van het op juiste wijze selectief inzetten van biologicals, waaronder anti-TNF antistoffen, is primair het verbeteren van het patiëntenwelzijn en, secundair, het reduceren van de zorgkosten.
- Op basis van indirect bewijs lijkt de effectiviteit van infliximab en adalimumab getalsmatig vergelijkbaar voor ZvC. Voor matig tot ernstig actieve (niet gehospitaliseerde) CU lijkt de effectiviteit van infliximab, adalimumab en golimumab min of meer vergelijkbaar. De beslissing welke anti-TNF therapie te gebruiken hangt af van persoonlijke ervaring van de behandelaar, wijze van toediening, patiëntkarakteristieken en patiëntvoorkeur.
- Patiënten met therapieresistente ziekte, aanwezigheid van diepe zweren bij endoscopie, uitgebreide betrokkenheid van de (proximale) dunne darm, darmresectie(s) in de voorgeschiedenis of aanwezigheid van symptomatische fistels komen in aanmerking voor behandeling met anti-TNF therapie, waarbij bij voorkeur anti-TNF therapie gestart wordt in combinatie met een immunosuppressivum.
- Overwogen kan worden om anti-TNF therapie te stoppen indien er sprake is van klinische, biologische én endoscopische remissie gedurende tenminste één jaar waarbij voor iedere patiënt een weloverwogen individuele afweging genomen dient te worden.
- Behandeling met anti-TNF therapie is niet geïndiceerd indien er sprake is van fibroserende, stenoserende ZvC zonder actieve inflammatie.
- De gewenste therapeutische effecten van anti-TNF therapie dienen te worden afgewogen tegen de potentiële risico's van infecties en maligniteiten. Het risico op infecties en maligniteiten (i.h.b. lymfomen) lijkt met name verhoogd te zijn bij combinatietherapie met een thiopurine.
- *Biosimilars* ('generieke biologicals') worden de komende jaren verwacht en naar verwachting zullen deze goedkoper zijn dan de referentieproducten (*originators*). Tot dusver zijn er onvoldoende specifieke gegevens voor handen ten aanzien van effectiviteit en veiligheid van deze geneesmiddelen bij ZvC en CU.

- Vedolizumab is de eerste integrineremmer die geregistreerd is voor remissie-inductietherapie en onderhoudsbehandeling van ZvC en CU. Het bijwerkingprofiel van vedolizumab lijkt vooralsnog gunstig. Op dit moment is het onduidelijk hoe dit middel gepositioneerd moet worden ten opzichte van de andere beschikbare medicijnen. Bij registratie is vedolizumabgebruik bij CU en ZvC gepositioneerd na falen van een klassiek immunosuppressivum, waarbij klinische overwegingen eventuele voorkeur ten opzichte van anti-TNF therapie aannemelijker maken bij CU- dan bij ZvC-patiënten.

Aanbevelingen

- Patiëntstratificatie is essentieel: patiënten met een verwacht ongunstig beloop van ZvC of CU dienen voortvarender te worden behandeld met anti-TNF therapie.
- Combinatietherapie bestaande uit azathioprine en infliximab verkleint de kans op immunogeniciteit en is daarnaast effectiever dan monotherapie met elk der afzonderlijke middelen.
- Aangenomen moet worden dat onderhoudstherapie, indien gestart volgens de *step-up* strategie, met anti-TNF therapie eerder jaren dan maanden moeten worden voortgezet.
- Om verschillende redenen (patiëntvoorkeur, veiligheid op de lange termijn, zwangerschap, economische redenen) kan overwogen worden om behandeling met een anti-TNF antistof te stoppen indien er sprake is van langdurige, geobjectiveerde remissie (klinische, biologische én endoscopische remissie).
- Bij ineffectiviteit of bijwerkingen ten gevolge van behandeling met infliximab kan behandeling met adalimumab (of golimumab bij CU) worden gegeven en omgekeerd, in het bijzonder bij ontwikkeling van antistoffen tegen en lage dalspiegels van de gebruikte medicatie (zie hoofdstuk 4 van deze handleiding).
- Een tweede behandelingsperiode met infliximab na eerder staken van onderhoudsbehandeling met infliximab bij patiënten met de ZvC is in particuliere gevallen te overwegen. Alternatief is therapieklaseswitch dan wel chirurgie.
- *Biosimilars* kunnen worden gestart in biological-naïeve (of, nauwkeuriger, *originator*-naïeve) patiënten, electief switchen van een *originator* naar een *biosimilar* wordt afgeraden.
- Integrineremmers vormen de eerste klasse van niet anti-TNF biologicals in de behandeling van ZvC en CU, dat potentieel een belangrijke aanvulling van het therapeutisch arsenaal vormt, in het bijzonder bij chronisch-actieve, anti-TNF therapie-refractaire patiënten.
- De effectiviteit en veiligheid van combinatietherapie van vedolizumab met een immunosuppressivum dient nader in studieverband te worden onderzocht.

BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN EN VERSCHILLEN T.O.V. 2009 RICHTLIJN

- Startcriteria van anti-TNF therapie: naast de klassieke indicaties (actieve ziekte waarbij conventionele middelen falen) wordt voortvarender gebruik van anti-TNF antistoffen aanbevolen indien er sprake is van grote/diepe zweren bij endoscopie, geobjectiveerd snel recidief van de ziekte na eerdere darmresecties, uitgebreide (of proximale) betrokkenheid van de dunne darm of aanwezigheid van symptomatische fistels.
- Combinatietherapie met anti-TNF antistof en een immunosuppressivum dient minimaal voor de duur van één jaar gecontinueerd te worden, indien de behandeling effectief is en goed wordt verdragen
- Stopcriteria: het stoppen van anti-TNF therapie kan worden overwogen naar aanleiding van verschillende redenen. Het criterium waaraan minimaal voldaan moet worden voordat een verantwoorde overweging kan worden gemaakt om anti-TNF therapie te stoppen is aantoonbare volledige remissie (in klinische, biologische én endoscopische zin).
- Overwegingen ten aanzien van therapeutische risico's: de gewenste therapeutische effecten van anti-TNF therapie dienen te worden afgewogen tegen de potentiële risico's. Het risico op infecties en lymfomen lijkt voornamelijk verhoogd bij combinatietherapie met een anti-TNF antistof en een thiopurine, waarbij studies met een langere follow-up gewenst zijn.
- Strategieën anti-TNF therapie in te zetten, zoals *top-down*, *accelerated use*, *treat-to-target*, zijn nader toegelicht, inclusief voorwaarden en beperkingen.
- Introductie van anti-TNF *biosimilars* en integrineremmers vormen potentieel een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal. De toekomst zal moeten uitwijzen hoe deze middelen gepositioneerd moeten worden. Het buiten studieverband switchen, ook binnen één product / werkzame stof, is af te raden; goede documentatie en traceerbaarheid van toegediend biological is een *sine-qua-non*.

Hoofdstuk 4. Therapeutic drug monitoring en farmacogenetica ter optimalisatie van IBD therapie

INLEIDING

De medicamenteuze behandeling van inflammatoir darmlijden (IBD) wordt enerzijds beperkt door een matige effectiviteit en anderzijds door het risico op bijwerkingen. De tekortkomingen van behandeling kunnen worden verbeterd door de beschikbare medicatie optimaal in te zetten. In dit hoofdstuk wordt ingegaan op het monitoren van de toegepaste behandeling door middel van het meten van concentraties van het geneesmiddel of metabolieten daarvan in het bloed. Tevens wordt beschreven of relevante afgeleiden daarvan een plaats hebben in de dagelijkse praktijk, zoals het meten van antistoffen tegen het geneesmiddel of bepalingen die het metabolisme van het geneesmiddel illustreren. In de CBO richtlijn "Diagnostiek en behandeling van IBD bij volwassenen" (2009) kwam dit onderwerp slechts beperkt aan de orde. Bij het gebruik van de thiopurines en biologicals zijn er met betrekking tot therapeutische drug monitoring (TDM) nieuwe gegevens verschenen die vragen oproepen hoe deze nieuwe kennis in de dagelijkse praktijk toe te passen.

SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJN 2009

Ten aanzien van het gebruik van TDM bij het voorschrijven van thiopurines werd in de CBO richtlijn het volgende genoemd in bijlage 4 (bespreking afzonderlijke medicijnen bij IBD): therapeutische drug monitoring (TDM) (6-thioguaninenucleotide (6-TGN) en 6-methylmercaptapurine-ribonucleotiden (6-MMPR) metabolietspiegels) en farmacogenetica (thiopurine S-methyltransferase (TPMT)) kunnen nuttig zijn voor het individualiseren van farmacotherapie. De farmacogenetica bij thiopurine-therapie bestaat uit het bepalen van het TPMT genotype, waarbij heterozygoot mutanten / intermediaire enzymactiviteit: 50 tot 75% van de standaarddosering wordt geadviseerd en bij TPMT homozygote variëteit / verwaarloosbare enzymactiviteit: 5-10% van de standaarddosering. Therapeutische drug monitoring bestaat uit het meten van 6-TGN spiegels in rode bloedcellen (RBC) met als streefwaarden 250-500 picomol / 8×10^8 RBC (volgens methode Lennard) of 600-1250 (volgens methode Dervieux). Tevens kunnen 6-MMPR spiegels worden bepaald met als advies deze onder de 5700 picomol / 8×10^8 RBC te houden, omdat hogere spiegels mogelijk geassocieerd zijn met toegenomen levertoxiciteit. Deze genoemde spiegels komen ook naar voren in de paragrafen over de onderhoudsbehandeling van de ZvC en CU waarbij werd gesteld dat de klinische relevantie van het bepalen van metabolietspiegels ter discussie wordt gesteld in de literatuur. Tegenstrijdige data, de retrospectieve aard van gepubliceerde studies en de beperkte positief of negatief voorspellende waarde roepen tot prospectieve studies op dit gebied. Het routinematig bepalen van metabolietspiegels is niet noodzakelijk geacht, maar kan wel worden geadviseerd in geval van mogelijke non-compliance, bij patiënten met verlaagde TPMT-activiteit en bij patiënten met uitblijvend effect op standaarddoseringen (Sandborn W, 1997; de Boer N, 2007). Daarnaast is het van belang dat de combinatie van mesalazine met thiopurinederivaten de spiegel van de werkzame eindmetabolieten 6-TGN verhoogt bij

gelijkblijvende 6-MMPR spiegels, hetgeen de effectiviteit kan vergroten, maar ook de toxiciteit (de Boer N, 2007; Gilissen L, 2005).

Met betrekking tot het monitoren van biologicals is in de richtlijn alleen gesproken over het ontstaan van antistoffen en het eventueel meten daarvan. Er werden geen gegevens over spiegelmetingen opgenomen in de richtlijn. Er werd gesteld dat antistofvorming tegen infliximab frequent voorkomt en is geassocieerd met optreden van infuusreacties (17%) en verminderde respons. Vergeleken met episodisch gebruik van infliximab bleek bij niet-episodisch gebruik een kleiner percentage van de patiënten antistoffen tegen infliximab (ATI) te ontwikkelen (Hanauer S, 2004), terwijl ze een betere kwaliteit van leven hadden (Rutgeerts P, 2004). Combinatie van immunosuppressiva met infliximab bij de therapie van de ZvC is wetenschappelijk onderzocht en zinvol bevonden ter voorkoming van antistofvorming tegen infliximab, in ieder geval in de eerste maanden (Farrell R, 2003; Vermeire S, 2007; van Assche G, 2008). Bij behandeling met infliximab is het voorkomen van antistofvorming belangrijk. Derhalve werden de volgende strategieën aanbevolen: behandeling met infliximab bij voorkeur starten met een dosering van 5mg per kg lichaamsgewicht in een behandelingschema van 0-2-6 weken. Daarbij gelijktijdig of al eerder beginnen met een immunosuppressivum en hydrocortison 200 mg i.v. als comedicatie geven voorafgaand aan de infliximab-infusies. Dit werd aanbevolen omdat hiermee de langetermijneffectiviteit mogelijk toe kon nemen. Over antistofvorming dan wel spiegelmetingen bij adalimumab was bij het schrijven van de richtlijn nog onvoldoende bekend, zodat dit niet werd beschreven.

Samenvatting van de actuele internationale richtlijnen

In de huidige vigerende richtlijnen van de *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), *British Society of Gastroenterology* (BSG) en *American Gastroenterology Association* (AGA), wordt het onderwerp TDM en farmacogenetica beperkt besproken. Hieronder staan de betreffende stellingen van de verschillende richtlijnen weergegeven.

ECCO richtlijnen

Patiënten die azathioprine of mercaptopurine krijgen en die een opvlamming hebben van hun inflammatoir darmziekte moeten geëvalueerd worden op therapietrouw en de dosis moet zo nodig geoptimaliseerd worden. De maximale thiopurinedosering dient dan te worden gegeven (te weten 2,5 mg/kg azathioprine en 1,5 mg/kg mercaptopurine) dan wel de dosis moet worden aangepast aan de hand van de gemeten 6-TGN concentratie. Er wordt niets gemeld in deze richtlijnen over TPMT-bepalingen.

Ten aanzien van TDM tijdens infliximab-therapie wordt gesteld dat de afwezigheid van detecteerbare infliximab-dalspiegels een voorspeller is van een slechte respons op infliximab bij zowel ZvC (Maser E, 2006) als CU-patiënten (Seow C, 2010). Voorts wordt gemeld dat antistoffen tegen infliximab relatief vaak vroeg in de behandeling optreden, zodat overwogen kan worden, op basis van de resultaten van één open-label studie, dat het immunosuppressivum na 6 maanden gestaakt kan worden en infliximab doorgegeven kan worden als monotherapie

met behoud van effect (Van Assche G, 2008). Over adalimumab-therapie en TDM worden geen meldingen gedaan.

BSG richtlijn

Bij alle patiënten moet de TPMT-status bekend zijn voor aanvang van thiopurine-therapie, in het bijzonder om een patiënt met afwezige TPMT-activiteit geen standaard thiopurine-therapie te geven, gezien de grote kans op ernstige (soms fatale) bijwerkingen. Het bewijs dat de TPMT-activiteit bijwerkingen kan voorspellen is beperkt. Ten aanzien van thiopurine-spiegelmetingen wordt gesteld dat het MCV (mean corpuscular volume) in de regel stijgt tijdens thiopurine-therapie en om deze reden gebruikt kan worden als surrogaatmarker voor de hoogte van de 6-TGN concentratie.

Episodische infliximab-therapie en 'drug holidays' zijn geassocieerd met de vorming van antistoffen en moeten daarom vermeden worden. Antistoffen tegen infliximab kunnen zowel een acute infusiereactie als een vertraagde serumziekte-achtige reactie geven. Antistoffen tegen infliximab zijn ook geassocieerd met een grotere kans op verlies van effectiviteit. Het is voornamelijk onduidelijk wat de gewenste infliximab-dalspiegel streefwaarde moet zijn. Tijdens adalimumab-therapie kunnen ook antistoffen worden gevormd, die leiden tot een verminderde effectiviteit van de therapie bij de ZvC.

AGA richtlijnen

Geen stellingen over TDM en farmacogenetica bij thiopurines en biologicals.

Thiopurines

Therapeutic drug monitoring (TDM) heeft zijn waarde bewezen bij het vergroten van effectiviteit en verminderen van toxiciteit bij vele geneesmiddelen, zoals antibiotica (gentamicine), anti-epileptica (fenytoïne), cardiaca (digoxine) en immunosuppressiva (cyclosporine). In de jaren negentig werden diverse analysemethoden ontwikkeld voor het kwantificeren van actieve metabolieten van thiopurines, de 6-thioguaninenucleotiden (6-TGN) en de 6-methylmercaptipurinemetabolieten (6-MMPR) (Lennard L, 1992; Dervieux T, 1998; Erdmann G, 1990). Vervolgens zijn talloze studies uitgevoerd waarbij thiopurinemetabolietspiegels werden gemeten (Cuffari C, 1996; Dubinsky M, 2000; Cuffari C, 2001; Achkar J, 2004; Hindorf U, 2004; Dubinsky M, 2002; Belaiche J, 2001; Lowry P, 2001; Gupta P, 2001; Goldenberg B, 2004).

Tot op heden wordt er gediscussieerd over het nut van TDM bij het optimaliseren van farmacotherapie met een thiopurine bij IBD-patiënten, omdat er tegenstrijdige gegevens zijn gepubliceerd (Sandborn W, 1997; Cohen R, 2002). In een farmacokinetische studie met IBD-patiënten werd een grote interindividuele variabiliteit in 6-TGN en 6-MMPR-spiegels aangetoond. Dosering in mg/kg correleerde niet met 6-TGN noch 6-MMPR-concentraties (Derijks L, 2004). Het gebruik van standaarddoseringen in mg/kg/dag, zoals tot op heden

gebruikelijk, wordt niet door deze data onderbouwd, omdat dit leidt tot onvoorspelbare metabolietspiegels. Te hoge of te lage metabolietspiegels kunnen tot geneesmiddeltoxiciteit of therapiefalen leiden (Dubinsky M, 2000; Derijks L, 2004).

In een van de eerste klinische studies waarbij thiopurinemetaboliëten werden bepaald, werd een correlatie aangetoond tussen enerzijds 6-TGN spiegels en klinische effectiviteit en anderzijds 6-MMPR-spiegels en toxiciteit (Cuffari C, 1996). In een daaropvolgende studie werden streefwaarden voorgesteld, waarbij de kans op een therapeutische respons toenam met 6-TGN-spiegels boven de 235 picomol/8x10⁸ RBC en hepatotoxiciteit toenam met 6-MMPR-spiegels boven de 5700 picomol/8x10⁸ RBC. In een subpopulatie met leukopenie werd een gemiddelde 6-TGN spiegel van 490 picomol/8x10⁸ RBC gemeten (Dubinsky M, 2000).

Extreem hoge 6-MMPR-spiegels kunnen eveneens leukopenie veroorzaken. In een case-report werd een patiënt met een ernstige pancytopenie zeven weken na het starten met mercaptopurine beschreven, waarbij een extreem hoge 6-MMPR-spiegel van 57000 picomol/8x10⁸ RBC werd gemeten, terwijl de 6-TGN-spiegel slechts 126 picomol/8x10⁸ RBC was (Gilissen L, 2004). Bij deze zogenaamde ultramethyleerders kan gebruik worden gemaakt van de, in potentie gevaarlijke, interactie tussen thiopurines en allopurinol, waarbij de 6-MMPR/6-TGN-ratio fors toeneemt (> 20). Een groot deel van deze *nonresponders* kon succesvol worden behandeld met een combinatie van allopurinol 100mg eenmaal daags gecombineerd met laag gedoseerde thiopurines (25-33% reguliere dosis) gevolgd door intensieve metabolietspiegelmetingen en reguliere bloedcontroles (Hoentjen F, 2013; Smith, 2012; Sparrow M, 2007).

Therapieontrouw is een ander probleem dat dikwijls wordt gezien bij chronische patiëntpopulaties in zijn algemeenheid en bij IBD in het bijzonder. Bij IBD-patiënten, die behandeld worden met thiopurines, zal therapieontrouw leiden tot suboptimale metabolietspiegels en een verhoogde kans op ziekte-opvlamming. TDM is de enige betrouwbare methode om dit te ontdekken (Gilissen L, 2012).

Mogelijke verklaringen voor gemeten *steady-state* thiopurinemetaboliëtspiegels bij IBD-patiënten zijn opgesomd in tabel 3.1.

Een andere strategie die de farmacotherapie met thiopurines potentieel kan verbeteren is het genotyperen (of fenotyperen) van cruciale enzymen in het metabolisme van thiopurines, zoals thiopurine S-methyltransferase (TPMT) en inosine-triphosphate-pyrophosphatase (ITPA).

Patiënten met één of twee TPMT-mutant allelen hebben een gereduceerde enzymactiviteit, hetgeen leidt tot verhoogde 6-TGN spiegels met een verhoogde kans op myelotoxiciteit tot gevolg (Ansari A, 2002; Black A, 1998; Lennard L, 2002). Echter, het regulier toepassen van TPMT genotyperen, het exacte moment wanneer dit te doen en de klinische gevolgen blijven onderwerp van discussie. TPMT genotyperen heeft een voorspellende waarde voor het ontstaan van vroege leukopenie bij thiopurine-naïeve patiënten en kan, mits gevolgd door een dosisadvies op maat, het aantal leukopenieën (leukocyten < 3,0 x 10⁹/l) bij heterozygoot-mutanten tienvoudig reduceren (TOPIC-trial, ECCO-abstract 2014). De meerwaarde is echter beperkt bij patiënten die reeds enige tijd worden behandeld met thiopurines (Lennard L, 2002; Louis E, 2003; Colombel JF, 2000).

Tabel 3.1. Mogelijke toepassingen van metabolietenmetingen bij IBD-patiënten behandeld met azathioprine of mercaptopurine (dus niet tioguanine)

	6-TGN level (in pmol/8x10 ⁸ RBC)		6-MMPR level (in pmol/ 8x10 ⁸ RBC)	6-MMPR/6-TGN ratio	
Method to assess metabolites	Lennard	<i>Dervieux</i>	Lennard = Dervieux	Lennard	<i>Dervieux*</i>
therapeutic target achieved	250-500	600-1200	<5700	5-25	2-10
non-compliance	<<250	<<600	<<5700	5-25	2-10
under-dosing	<250	<600	<5700	5-25	2-10
potential myelotoxicity (absent TPMT activity)	>>500	>>1200	<<5700	0	0
possible myelotoxicity (low TPMT activity)	>500	>1200	<5700	0	0
possible hepatotoxicity (high TPMT activity)	<250- 500	<600- 1200	>5700	30-100	12-50
potential myelotoxicity (very high TPMT activity)	<<250	<<600	>>5700	>100	>50

6-TGN, 6-thioguaninenucleotides; 6-MMPR, 6-methylmercaptopurine ribonucleotides; pmol, picomoles; RBC, red blood cell; TPMT, thiopurine S-methyl transferase *= berekend (niet gestaafd door literatuur).

NB. Voor tioguanine en haar metabolieten gelden andere waarden en afkappunten (zie bijlage 3.1 Tioguanine).

De rol van de het enzym ITPA bij het ontwikkelen van thiopurine-toxiciteit is onduidelijk en lijkt voor de klinische praktijk van geen belang (van Asseldonk D, 2009).

In het laatste decennium zijn er diverse studies uitgevoerd waarbij geïndividualiseerde therapie, dat wil zeggen een combinatie van TPMT geno- of fenotyperen met of zonder TDM van thiopurinemetabolieten, werd vergeleken met het doseren op lichaamsgewicht. Ook hierbij zijn de resultaten niet eenduidig te noemen (Reinshagen M, 2007; González-Lama Y, 2011; Dassopoulos T, 2014).

De klinische uitkomsten verbeterden bij 87% van een retrospectief onderzochte IBD-populatie die volgens een thiopurinemetaboliet-gestuurd algoritme werd behandeld (Haines M, 2011). In een prospectieve studie werd 40% klinische remissie bereikt in de geïndividualiseerde groep versus 16% in de op lichaamsgewicht gedoseerde groep, hetgeen pleitte voor geïndividualiseerde therapie. Deze studie bereikte echter geen statistische significantie, omdat deze vanwege inclusieproblemen voortijdig werd afgebroken (Dassopoulos T, 2014).

Daar tegenover staan verscheidene studies waarbij geen meerwaarde werd aangetoond voor geïndividualiseerde therapie. In een studie met 57 patiënten met actieve ZvC werd geen verschil aangetoond in remissiepercentages en toxiciteit (Reinshagen M, 2007). Bij een soortgelijke studie bij 113 IBD-patiënten kon eveneens geen verschil worden aangetoond tussen beide groepen (González-Lama Y, 2011).

Biologicals

Concentraties van infliximab of adalimumab alsook antistoffen tegen beide biologicals kunnen bepaald worden in het bloed, waarbij de verschillende testkarakteristieken assay-afhankelijk zijn (Vande Castele N, 2012). Antistofvorming in het bijzonder tegen infliximab en in mindere mate tegen adalimumab komt frequent voor. Hoewel de plaats van bepaling van dalspiegels en antistoffen tegen infliximab of adalimumab in de dagelijkse praktijk nog niet geheel gedefinieerd is, lijkt TDM van belang te zijn ter optimalisatie van therapie.

De aanwezigheid van antilichamen tegen infliximab (ATI) is geassocieerd met kortere duur van klinische respons en verhoogde kans op acute infusiereacties (Baert F, 2003; O'Meara S, 2014). Een recente meta-analyse (Nanda K, 2013) onderstreept dat de aanwezigheid van ATI geassocieerd is met een hogere kans op verlies van respons (ongeveer 3 maal verhoogd) in vergelijking met afwezigheid van ATI. Daarnaast beschrijven verschillende studies dat een hogere ATI geassocieerd is met een hogere kans op therapeutisch falen van IFX dan bij lage concentratie ATI.

De ontwikkeling van ATI kan op verschillende manieren worden tegengegaan. Omwille van de relatief hoge kans op vorming van ATI (tot 70%) bij episodische toediening van infliximab wordt deze infusiestrategie als obsoleet beschouwd. Aangezien antistofvorming voornamelijk bij de eerste infusies wordt gezien, onderdrukt intraveneuze toediening van hydrocortison bij het inductieschema met infliximab antistofvorming effectief (Farrell R, 2003). Het verder routinematig toedienen van hydrocortison bij de vervolgoedieningen van infliximab lijkt van beperkte waarde, tenzij het interval met vorige toediening meer dan twaalf weken (een zogenaamde '*drug holiday*') bedraagt (van Assche G, 2008). Hoewel initieel een

combinatietherapie met een immunosuppressivum gedurende de eerste zes maanden van infliximabtoediening mogelijk als afdoende werd beschouwd, wijzen recente studies op een toegevoegde waarde van langdurige combinatietherapie (Colombel J, 2010; Ungar B, 2014; Lee L, 2012). Het lijkt alsof de combinatie van infliximab en thiopurine een meerwaarde heeft boven de combinatie van infliximab en methotrexaat, in ieder geval bij ZvC (Colombel J, 2010; Feagan B, 2013).

Over adalimumab-bloedspiegels en -antistoffen is beperkt literatuur beschikbaar. Ondanks het gehumaniseerde karakter van adalimumab worden in een niet onaanzienlijk percentage (tot 8,2%) antistoffen tegen adalimumab (ATA) gevormd, waarbij de aanwezigheid van deze antistoffen geassocieerd is met lagere dalspiegels, verlies van respons en noodzaak tot eerdere dosisverhoging (Karmiris K, 2009; Bartelds G, 2011). De aanwezigheid van antistoffen tegen adalimumab is mogelijk geassocieerd met een verminderde kans op slijmvliesherstel (Roblin, 2014). De adalimumab-dalspiegels zijn hoger in patiënten die in remissie zijn in vergelijking met actieve ziekte (Roblin, 2014). Ook in de context van adalimumab toediening, tonen prospectief verzamelde data aan dat toevoeging van azathioprine zinvol is ter preventie van vorming van antistoffen tegen adalimumab (Kiss L, 2011).

Het optimaliseren van infliximab door de dosering te titreren op basis van dalspiegels (streefwaarden tussen 3 en 7 µg/mL) na aanvang van therapie lijkt te leiden tot effectievere therapie en verminderde kosten (Vande Castele N, 2013). Voorlopig zijn echter nog onvoldoende gegevens voorhanden om routinematig dalspiegels en antistoffen tijdens de behandeling te adviseren. Daarentegen heeft het bepalen van deze parameters wel een implicatie voor het verdere beleid in het geval van therapeutisch falen bij infliximab, data voor adalimumab zijn beperkt maar zijn waarschijnlijk vergelijkbaar (tabel 3.2).

Adalimumab-dalspiegels en -antistoffen zijn recent eveneens in de belangstelling gekomen. In essentie zijn hier gelijke bevindingen gerapporteerd als die bij infliximab (Karmiris K, 2009; Roblin X, 2014).

Tabel 3.2 Management op basis van TDM tijdens infliximab en adalimumab (IFX/ADA) therapie

	Antistof tegen IFX/ADA afwezig	Antistof tegen IFX/ADA aanwezig
Dalspiegel: laag/afwezig	Dosering omhoog	Wissel naar medicijn in dezelfde klasse <i>Adalimumab naar infliximab switch weinig gedocumenteerd</i>
Dalspiegel: aanwezig	Anti-TNF therapie refractair. Bij bewezen actieve inflammatie, wissel naar andere klasse van medicatie	Wissel naar andere klasse van medicatie

Bij een therapeutische dalspiegel, wordt inflammatie vermoedelijk in stand gehouden via een mechanisme niet gerelateerd aan TNF en kan worden gesproken over falen van anti-TNF. Een formele uitspraak op basis van de literatuur of het zinvol is om nog een andere anti-TNF in te zetten kan niet worden gedaan, evenwel lijken een veelvoud aan studies te suggereren dat de kans op respons klein kan worden ingeschat (Frederiksen M, 2014).

Bij een subtherapeutische dalspiegel bepaalt de aanwezigheid van antistoffen het verdere beleid. Indien geen antilichamen aanwezig, is sprake van onvoldoende beschikbaarheid van anti-TNF en dient de dosis te worden geïntensiveerd, waarbij het nog onduidelijk is of intervalverkorting dan wel dosisverdubbeling moet worden verkozen (Katz L, 2012). Indien antilichamen aanwezig zijn, is anti-TNF in onvoldoende mate beschikbaar als gevolg van immunogemedieerde farmacokinetiek tegen de ingezette biological en is een wissel naar een ander anti-TNF te verkiezen (Sandborn W, 2004). Indien de concentratie van antilichamen tegen anti-TNF laag is, kan overwogen worden de dosis van anti-TNF te verhogen (Paul S, 2013). Er zijn ook beperkte aanwijzingen dat het starten van een immunosuppressivum naast infliximab in het geval van therapiefalen bij aanwezige antistoffen kan leiden tot een vernieuwde klinische respons (Paul S, 2013; Ben-Horin S, 2013).

Conclusies uit recente literatuur

- TDM lijkt een effectieve strategie ter optimalisatie van falende thiopurine- en anti-TNF therapie.
- Thiopurine-geïnduceerde bijwerkingen kunnen deels worden verklaard op basis van het metabolisme en daarvan afgeleide bloedspiegels van metabolieten.
- Anti-TNF therapie kan gepaard gaan met antistofvorming dat de effectiviteit en verdraagzaamheid negatief beïnvloedt.
- Anti-TNF therapieën dienen, bij *step-up* strategie, te worden gegeven te worden met de intentie een onderhoudsbehandeling te starten en niet alleen een inductiebehandeling.
- Bij aanvang van anti-TNF therapie dient een strategie te worden ingezet/overwogen om antistofvorming tegen te gaan (zoals daar zijn: combinatietherapie met een immunosuppressivum of hydrocortison voor infliximabtoediening)

Overwegingen voor gebruik van TDM en farmacogenetica in de dagelijkse praktijk

Thiopurines

Het bepalen van de TPMT-status voor aanvang van thiopurines blijft punt van discussie, juist ook omdat patiënten frequent na aanvang van therapie hematologische parameters moeten laten controleren. Echter bij het bekend zijn van de TPMT-status kan afhankelijk van de

genotypering zo nodig een dosisaanpassing worden gedaan, waarbij er minder leukopenie optreedt zonder verlies van effectiviteit. De te volgen strategieën zijn als volgt: heterozygoot mutanten / intermediaire enzymactiviteit: 50 tot 75% van de standaarddosering wordt geadviseerd en bij TPMT homozygote variëte / verwaarloosbare enzymactiviteit: 5-10% van de standaarddosering.

Bij het falen van thiopurine-therapie door toxiciteit of ineffectiviteit is het bepalen van metaboliëten (6-TGN en 6-MMP) zinnig om te begrijpen waarom de voorgeschreven behandeling niet werkt. Afhankelijk van de uitkomsten kan de therapie mogelijk worden geoptimaliseerd: 1) bij extreem lage 6-TGN en 6-MMP spiegels moet worden getwijfeld aan de compliantie. Bij goede compliantie kan de dosering worden verhoogd, 2) bij adequate 6-TGN (boven 235 picomol/8x10⁸ RBC) en 6-MMP spiegels (onder 5700 picomol/8x10⁸ RBC) is de patiënt waarlijk refractair of intolerant voor thiopurine-therapie en zijn er geen werkzame optimalisatiëstrategieën voorhanden, 3) bij het optreden van myelotoxiciteit kan de 6-TGN spiegel verhoogd zijn (boven 490 picomol/8.10⁸ erythrocyten volgens Lennard, hetwelk omgerekend boven 1200 picomol/8.10⁸ erythrocyten bepaald volgens Dervieux is) dan dient de thiopurinedosering te worden verlaagd, 4) in het geval van verhoogde 6-MMP spiegels (boven 5700 picomol/8x10⁸ RBC) met relatief lage 6-TGN spiegels (ratio 6-MMP:6-TGN > 20 volgens Lennard, dus $\approx > 10$ volgens Dervieux) is het toevoegen van allopurinol (100mg per dag) gecombineerd met het verlagen van de thiopurine (25 tot 33% van de originele dosering) een werkzame optimalisatiëstrategie.

Aangaande het nut van routinematig bepalen van thiopurinemetaboliëtspiegels is vooralsnog geen eenduidig bewijs beschikbaar. Uit lopend onderzoek lijkt een mogelijke meerwaarde te bestaan (bijvoorbeeld een meting in de 8^e week na starten), daar patiënten met een aberrant thiopurinemetabolisme vroegtijdig kunnen worden herkend, waarna therapie kan worden geoptimaliseerd zodat mogelijke bijwerkingen en ineffectiviteit kunnen worden vermeden (Kreijne J, 2015).

Een geheel andere materie is TDM bij tioguanine, ook bekend als 6-thioguanine. De biochemische omzetting van thiopurinemetaboliëten in erythrocyten is anders dan die in leukocyten, waarbij tioguanine zorgt voor relatief hoge 6-TGN concentraties in de erythrocyt terwijl de concentratie in de leukocyt vergelijkbaar is met die wordt gevonden bij gebruik van 6-mercaptopurine (Lancaster et al. Cancer Chemotherapy pharmacology 2002) Er zijn geen data over klinische effectiviteit gerelateerd aan spiegels van het metabolië 6-TGN van tioguanine beschikbaar; de potentieel hepatotoxische 6-MMP worden niet gemaakt (Van Asseldonk D, 2012). Aanbevolen streefwaarden zijn derhalve een transformatie van de gegevens beschikbaar bij conventionele thiopurinederivaten. Indicaties en gebruiksadvisen voor tioguanine worden in bijlage 4.1 besproken.

Biologicals

Om antistofvorming, en dus ook kans op verminderde effectiviteit door lagere dalspiegels en infusiereacties, tegen te gaan dient infliximab-therapie als onderhoudsbehandeling te worden gegeven gecombineerd met een immunosuppressivum. De intraveneuze toediening van hydrocortison voorafgaande aan infliximabinfusie is, in het bijzonder tijdens de inductiefase, ook te overwegen. De kans op antistofvorming tegen adalimumab (en daarmee een lagere

dalspiegel) is minder als er gelijktijdig ook een immunosuppressivum gebruikt wordt. Om de kans op succesvolle adalimumab-therapie te verhogen dient combinatietherapie overwogen te worden. In het algemeen dient elke anti-TNF therapie primair zo optimaal mogelijk te worden gegeven, daar het vaak een behandeling betreft van (jonge) patiënten met een complexer beloop van de onderliggende inflammatoire darmziekte.

Aangaande het nut van routinematig bepalen van infliximab- en adalimumabspiegels is voorsnog geen formeel gepubliceerd bewijs. Echter op basis van de gepresenteerde data van de TAXIT-studie, die als doel had optimaal infliximab te doseren gebaseerd op dalspiegels, kan worden overwogen dit als standaardstrategie te gaan doen na aanvang van therapie (influximab dalspiegelstreefwaarden tussen 3 en 7 µg/mL).

Het wordt aangeraden dalspiegels en antistoffen te bepalen tijdens het optreden van ineffectiviteit. Op basis van deze parameters kunnen er verschillende strategieën worden toegepast bij verlies van response (tabel 3.2). Het wetenschappelijke bewijs is grotendeels gebaseerd op studies met infliximab. Het lijkt redelijk aan te nemen dat de gebruikte optimalisatiestrategieën ook opgaan voor adalimumab-therapie.

Aanbevelingen

Voor thiopurines

- Het vooraf bepalen van de TPMT genotype, gevolgd door een dosisadvies op maat, leidt tot een veiligere therapie zonder dat aan effectiviteit wordt ingeboet
- Het routinematig bepalen van thiopurinemetabolietspiegels heeft voorsnog beperkte klinische meerwaarde
- Thiopurinemetabolietspiegels kunnen worden bepaald ter controle van de therapietrouw, bij ineffectiviteit of toxiciteit. Aan de hand van deze uitkomsten kan de therapie vaak worden geoptimaliseerd (zie “Overwegingen voor gebruik van TDM en farmacogenetica in de dagelijkse praktijk”)
- Bij thiopurine-falende patiënten, die een aberrant thiopurinemetabolisme hebben in de vorm van een overmatig hoge productie van 6-MMP ten koste van 6-TGN aanmaak, is het toevoegen van allopurinol (100mg per dag) gecombineerd met een verlaagde dosering thiopurine (25-33% van de oorspronkelijk dosering) succesvol gebleken

Voor biologicals (anti-TNF therapie)

- Het routinematig bepalen van bloedspiegels van of antistoffen tegen een biological heeft meerwaarde in een beperkt aantal klinische situaties

- Op basis van de huidige literatuur kunnen geen eenduidige streefwaarden worden gegeven voor adalimumab-bloedspiegels, lage waarden en antistofvorming heeft wel voorspellende waarde voor therapeutisch effect. Bij infliximab-therapie lijkt een dalspiegel tussen 3 en 7 $\mu\text{g/mL}$ therapeutisch effectief en veilig. Van golimumab zijn geen gegevens beschikbaar.
- Bij ineffectiviteit van infliximab-therapie of adalimumab-therapie, is het nuttig de dalspiegel, eventueel in combinatie met antistoffen, te bepalen. Aan de hand van deze uitkomsten kan de therapie worden geoptimaliseerd (tabel 2)
- Antistofvorming tegen infliximab dient te worden voorkomen door bij voorkeur een niet-episodische infusie strategie aan te houden gecombineerd met onderhoudstherapie met een immunosuppressivum
- De kans op antistofvorming tegen adalimumab kan verminderd worden door het te combineren met onderhoudstherapie met een immunosuppressivum. Als regel dient daarom combinatietherapie overwogen te worden.

Hoofdstuk 5. Vaccinaties en reisadviezen bij immunosuppressie

INLEIDING

De laatste 10 tot 15 jaar bestaat er een duidelijke trend IBD-patiënten vaker en in een eerder stadium te behandelen met immunosuppressiva (voornamelijk thiopurinederivaten en methotrexaat) en 'biologicals' (TNF-antagonisten, en recent ook vedolizumab). Patiënten die behandeld worden met deze medicamenten worden als 'immunogecompromitteerd' beschouwd. Dit geldt derhalve voor vrijwel alle patienten met de ZvC die medicamenteus behandeld worden, immers behandeling met 5-aminosalicylaten wordt inmiddels niet meer aanbevolen. Hoewel de immunosuppressieve therapeutische strategie heeft geleid tot betere mogelijkheden IBD te behandelen, verhoogt deze ook het risico op (opportunistische) infecties. In deze tekst is een opportunistische infectie (OI) gedefinieerd als een infectie door een micro-organisme dat onder normale, fysiologische omstandigheden nauwelijks pathogeen is, maar ernstige ziekte kan veroorzaken als gevolg van een onderliggende ziekte of de behandeling van deze ziekte (Symmers W, 1965). Een aantal van deze infecties is potentieel te voorkomen door middel van adequate vaccinaties.

SAMENVATTING CBO-RICHTLIJN EN INTERNATIONALE RICHTLIJNEN

In de richtlijn IBD van 2009 kwam dit onderwerp nog niet aan de orde.

Samenvatting van de actuele internationale richtlijnen

In de recente richtlijnen van de *British Society of Gastroenterology* (BSG) en de *American Gastroenterology Association* (AGA), wordt het onderwerp 'Vaccinaties en reisadviezen' niet besproken. Er bestaat een zeer uitgebreide *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) richtlijn over dit onderwerp (Rahier J, 2014). Onderstaande adviezen in deze Handleiding zijn dan ook voornamelijk gebaseerd op deze recent gepubliceerde 'Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease'.

Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie – statement NVALT

Wat betreft de aanbevelingen ten aanzien van tuberculose bij anti-TNF therapie is het Statement "Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie" (2014) van de Tuberculose Commissie van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) geraadpleegd.

Welke patiënten worden als immunogecompromitteerd beschouwd?

Bij immunogecompromitteerde patiënten is er sprake van verzwakte immunologische afweer. Dit kan zowel de fagocytair, cellulair als humorale afweer betreffen, en verhoogt in desbetreffende patiënten het risico op infecties. Hoewel er bij IBD *ipso facto* sprake is van een gestoorde mucosale immuniteit, worden IBD-patiënten die niet met immunosuppressieve therapie worden behandeld en niet ondervoed⁵ zijn, niet als immunogecompromitteerd

⁵ Ondervoed gedefinieerd als: ongewenst verlies van lichaamsgewicht van 5% in één maand, of 10% in zes maanden, of BMI < 17,5 kg/m²

beschouwd. Het is belangrijk zich te realiseren dat ook oudere leeftijd (dat is in immunologische zin: > 50 jaar) en co-morbiditeit (diabetes mellitus, COPD, alcoholisme en cerebrale ziekte) de afweer negatief kunnen beïnvloeden (Doran M, 2002). Veel patiënten worden behandeld met verschillende immunosuppressiva tegelijkertijd. Het is niet eenduidig vastgesteld of combinatietherapie leidt tot een cumulatief verhoogd infectierisico. Corticosteroïden, gebruikt als monotherapie of in combinatie, lijken geassocieerd met het hoogste infectierisico (Lichtenstein G, 2006).

Thiopurines

Thiopurine derivaten (azathioprine, 6-mercaptopurine en tioguanine) in hogere (oncologische) doses veroorzaken een remming van de clonale expansie van geactiveerde B- en T- cellen. In therapeutische doses bij de behandeling van IBD (2,0-2,5 mg/kg voor azathioprine; 1,0-1,5 mg/kg voor mercaptopurine; 0,3 mg/kg voor tioguanine, zie verder hoofdstuk 3 van deze Handleiding) is apoptose van geactiveerde T-cellen het belangrijkste immunosuppressieve effect. Thiopurines ondergaan een ingewikkeld metabool proces waarbij het 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) het belangrijkste metaboliet is (de Boer N, 2007). De halfwaardetijd van tioguanine is 3-13 dagen, hetgeen betekent dat een patient tot minimaal twee maanden na het stoppen van thiopurine als immunogecompromitteerd beschouwd moet worden (tabel 5.1) (Jharap B, 2011; Visser L, 2012).

Methotrexaat

Methotrexaat (MTX) is een folaatantagonist die in polygeglutameerde vorm een breed spectrum van anti-inflammatoire effecten uitoefent. Omdat polygeglutameerd MTX zich ophoopt in weefsels en cellen is de halfwaardetijd langer dan op grond van de serum-halfwaardetijd van drie dagen verwacht zou mogen worden (Genestier L, 1998). Hoewel de immunosuppressieve activiteit van methotrexaat waarschijnlijk zo'n vier weken aanhoudt (Visser L, 2012), wordt in de IBD-gerelateerde richtlijnen en reviews voor MTX een periode van drie maanden aangehouden (Tabel 5.1) (Wasan S, 2010; Rahier J, 2012).

Corticosteroïden

Er zijn diverse corticosteroïden die onderling verschillen in hun anti-inflammatoire effect. De meest gebruikte glucocorticoïden in de behandeling van IBD-patiënten zijn prednisolon en budesonide. In het algemeen kan gesteld worden dat doses van minder dan 10 mg per dag niet leiden tot klinisch significante immunosuppressie, mits de cumulatieve doses lager is dan 280 mg (Visser L, 2012). Andersom gesteld: het risico op infecties bij prednisolongebruik is verhoogd bij doses > 10/dag gedurende > 2 weken (Stuck A, 1989). De anti-inflammatoire capaciteit van budesonide is ongeveer 15x zo groot als die van prednisolon, echter door een sterk 'first pass effect' in de lever is biologische beschikbaarheid maar 10-15% (Rutgeerts P, 1994; Edsbacker S, 2004). Immunosuppressie blijft zeker een maand na het stoppen van corticosteroïden bestaan (Visser L, 2012). Vooral bij langdurige therapie kan het langer duren voordat de patiënt herstelt van de steroïdgeïnduceerde lymfopenie.

Biologicals

Er zijn op dit moment in Nederland voor IBD drie geregistreerde TNF-antagonisten beschikbaar: infliximab, adalimumab en sinds kort golimumab. Verder is er etanercept en certolizumab voor andere indicaties en worden *biosimilars* verwacht, die mogelijkwijze in immunosuppressieve zin andere karakteristieken zullen vertonen. TNF speelt een sleutelrol in de afweer tegen

(intracellulaire) bacteriële, virale (herpes zoster en hepatitis B) en mycobacteriële infecties. De halfwaardetijd van de drie originele TNF-antagonisten voor IBD ('*originators*') ligt in grote lijnen tussen de 10-20 dagen. Als er een zeer veilige periode van 6x de halfwaardetijd aangehouden wordt, zou na 3 maanden vrijwel alle anti-TNF activiteit geklaard moeten zijn (zie tabel 5.1) (Winter M, 2014). In baby's van met infliximab behandelde moeders kan tot 6 maanden na de geboorte nog infliximab in het bloed aangetoond worden (Dubinsky M, 2008), wijzend op individuele verschillen die deels enzymatisch bepaald zijn.

Over vedolizumab, een in belangrijke mate darmspecifieke remmer van lymfocytenmigratie, zijn op dit moment onvoldoende data beschikbaar. Er zijn aanwijzingen dat de systemische afweer ongemoeid is (gemeten aan titerstijging op hepatitis-B vaccinatie), daar waar orale (intestinale) antigenen (Cholera-toxine) juist een geringe immunologische respons geven (Wyant T, 2015).

VACCINATIES

Ondanks de verhoogde kans op (ernstige) infecties is nog geen derde van de patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva gevaccineerd tegen influenza, hepatitis B of pneumokokken (Melmed G, 2006; Loras C, 2009). Er bestaan diverse overwegingen patiënten wel of niet te vaccineren. In de eerste plaats is het de vraag of de immunogecompromitteerde patiënt een adequate immunorespons op vaccinatie kan ontwikkelen en dus of het vaccineren voldoende effectief is. In de tweede plaats bestaat er zorg dat vaccinatie een opvlaming van IBD kan uitlokken. In de derde plaats moeten de geografische en sociale context in aanmerking worden genomen. Tot slot moet worden aangetoond of vaccinatie leidt tot minder incidentie infectieuze ziektegevallen, waarbij mogelijk ook kosteneffectiviteitsanalyse bijdraagt aan de uiteindelijke advisering. Het is in deze goed te realiseren dat de vergoedingstatus voor vaccinaties in Nederland (per ziektekostenverzekeraar en per indicatie) varieert.

Er wordt geadviseerd (in het ideale geval) de vaccinatiestatus van een patiënt bij zekerstelling van diagnose IBD direct in kaart te brengen, omdat wellicht in de toekomst behandeling met immunosuppressiva geïndiceerd zal zijn.

Levend verzwakte vaccins

Het toedienen van levend verzwakt vaccin aan immunogecompromitteerde patiënten is gecontra-indiceerd. De belangrijkste zijn BMR- (bof, mazelen, rode hond), varicella-, BCG- (Bacillus Calmette-Guérin) en gele koortsvaccin.

De vaccinatiestatus voor varicella en BMR kan bij diagnosestelling gedocumenteerd worden. Doorgaans volstaat de vraag of patiënten als kind het volledige vaccinatie programma hebben doorlopen en of zij als kind 'de waterpokken' hebben gehad. Als er onduidelijkheid bestaat kunnen eventueel titers bepaald worden.

Primaire varicella zoster infecties (waterpokken) kunnen een ernstig beloop hebben in immunogecompromitteerde patiënten. In een literatuurreview over waterpokken in IBD-patiënten hadden vijf van de twintig gerapporteerde infecties een fatale afloop (Cullen G, 2012). Bij afwezige immuniteit voor varicella zoster is het aan te bevelen de patiënt, indien mogelijk, te vaccineren. Immunocompetente patiënten worden gevaccineerd met twee doses met een maand tussentijd (Hambleton S, 2005; Marin M, 2007). Daarna is het uitstellen van start met immunosuppressieve medicatie gedurende drie weken gewenst (Marin M, 2007; Rahier J, 2014). Indien seronegatieve immunogecompromitteerde of zwangere patiënten in aanraking zijn gekomen met waterpokken of herpes zoster (gordelroos) wordt geadviseerd tot tien dagen na blootstelling *varicella zoster immune globulin* (VZIG) toe te dienen (Marin M, 2007; Breuer J, 2011). In geval van een varicella zoster-infectie (waterpokken of gordelroos) onder

immunosuppressieve therapie wordt geadviseerd onmiddellijk antivirale therapie te starten en bij ernstige infecties zelfs de immunosuppressieve therapie te staken. Deze kan herstart worden als de koorts weg is en de blaasjes verdwenen zijn (Rahier J, 2014). Na BMR-vaccinatie mag zes weken geen immunosuppressieve medicatie gestart worden (Watson J, 1998; Levin M, 2008; Rahier J, 2009). Na stoppen van immunosuppressieve therapie kan pas na 3-6 maanden veilig gevaccineerd worden voor varicella of BMR (Rahier J, 2014).

Bij veel reizende patiënten (luchtvaartpersoneel, wereldreizigers) kan aanvullend de gelekoortsvaccinatie ter sprake gebracht worden.

Dode of geïnactiveerde vaccins

Humaan Papilloma Virus (HPV) is de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoening ter wereld. Het is onder andere geassocieerd met anaalcarcinoom, keelkanker en cervixcarcinoom. Mogelijk zou er een verhoogde incidentie van afwijkende cervicale uitstrijkjes bestaan onder IBD-patiënten, die worden behandeld met immunosuppressiva (Kane S, 2008). HPV-vaccinaties worden in Nederland aangeboden aan meisjes van 12 jaar. Indien gemist wordt de vaccinatie aanbevolen tot 18 jaar. Voor vrouwen ouder dan 26 jaar is de effectiviteit niet aangetoond. HPV-vaccin kan zonder probleem worden toegediend aan immunogecompromitteerde patiënten (Rahier J, 2014). Het advies van de werkgroep is HPV-negatieve vrouwen onder de 26 jaar de vaccinatie aan te bieden als dit niet gebeurd is in het verleden. HPV-infectie wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor het gebruik van immunosuppressieve therapie. Wel kan overwogen worden bij uitgebreid voorkomen van (therapieresistente) wratten of condylomata specifiek thiopurinederivaten te staken.

Wat betreft *influenza* zijn er weinig specifieke data beschikbaar voor IBD, maar over het algemeen wordt gedacht dat behandeling met immunosuppressiva het risico op een influenza-infectie verhoogt en daarenboven ernstiger doet verlopen (Fiore A, 2007). In een recente Japanse studie werd evenwel geen verhoogde incidentie van influenza onder IBD-patiënten geconstateerd (Naganuma M, 2013). Hoewel er enkele meldingen in de literatuur zijn van exacerbaties van CU na influenza-infecties, is nu aannemelijk gemaakt dat het vaccineren van IBD-patiënten niet tot opvlammingen leidt (Melmed G, 2006; Moscandrew M., 2009; Rahier J, 2011). Jaarlijkse vaccinatie met geïnactiveerd, intramusculair toe te dienen influenzavaccin is aanbevolen voor alle patiënten die behandeld worden met anti-TNF of immunosuppressiva (Rahier J, 2009). Glucocorticosteroïdengebruik, methotrexaat en anti-TNF therapie hebben weinig invloed op het beoogde effect van vaccinatie, zijnde seroconversie. Thiopurines hebben dat wel, echter effectief vaccineren is meestal goed haalbaar (Fomin I, 2006; Kapetanovic M, 2007; Gelinck L, 2008).

Streptococcus pneumoniae

IBD-patiënten die met immunosuppressiva behandeld worden hebben een verhoogd risico op invasieve pneumococcal-infecties en in cohortstudies zijn bacteriële pneumonieën de meest prevalentie ernstige infecties (Colombel J, 2004; Blonski W, 2007; Fidder H, 2009). Het is onduidelijk in welk deel van de gevallen hier daadwerkelijk sprake was van een (eenduidige) pneumococcalpneumonie en in hoeverre streptococcalinfecties in de Nederlandse praktijk feitelijk een probleem vormen (van der Heijde, 2014). Aangezien immunosuppressiva de respons op pneumococcalvaccin verminderen (Melmed G, 2010; Fiorino G, 2012), wordt ter overweging gegeven alle IBD-patiënten, en zeker in geval van ZvC, bij diagnose te vaccineren of tenminste twee weken voor de start van immunosuppressieve therapie. Bij patiënten die

immunosuppressieve onderhoudstherapie gebruiken kan deze vaccinatie eenmalig na 3-5 jaar herhaald worden (Rahier J, 2014), een *boost*-vaccinatie waarvan de noodzaak thans aan discussie onderhevig is. Bij een pneumococcenpneumonie onder immunosuppressiva kan deze medicatie het beste tijdelijk gestaakt worden.

Hepatitis B

Reactivatie van hepatitis B (HBV) in IBD-patiënten is beperkt gedocumenteerd in de literatuur; er zijn voornamelijk *case reports* van ernstig verlopende HBV in patiënten behandeld met infliximab (Millonig G, 2006). Ernstige opvlammingen zijn ook beschreven in patiënten behandeld met chemotherapie, in het bijzonder bij corticosteroïd-bevattende schema's. In IBD-patiënten met een acute HBV-infectie wordt aanbevolen de behandeling met immunosuppressiva of anti-TNF therapie uit te stellen of te staken tot resolutie van de acute infectie c.q. reactivatie (HBV DNA levels < 2000 IU/mL). Vanwege de potentieel letale consequenties van HBV-reactivatie onder immunosuppressieve therapie wordt wel geadviseerd alle seronegatieve IBD-patiënten te vaccineren tegen HBV (Rahier J, 2012). Dit zou ook in de Nederlandse praktijk ter overweging genomen kunnen worden. De antilichaamrespons is evenwel in bijna de helft van de immunogecompromitteerde IBD-patiënten ontoereikend (Vida P, 2009) en daarom moeten, na vaccinatie, titers(stijgingen) gecontroleerd worden; dit met eventueel handelen naar bevind van zaken, zoals vaccineren met dubbele doses.

Tabel 5.1: Minimale duur van het aanhouden van het immunosuppressieve effect van verscheidene bij IBD gebruikte medicamenten

Medicatie	Duur immunosuppressie
<i>Prednison</i>	1 maand
<i>Azathioprine, mercaptopurine</i>	2 maanden
<i>Methotrexaat</i>	1-3 maanden
<i>Ciclosporine</i>	7 dagen
<i>Sirolimus</i>	18 dagen
<i>Everolimus</i>	9 dagen
<i>Mycofenolaat</i>	5 dagen
<i>Adalimumab, infliximab</i>	3 maanden

DE REIZENDE IBD-PATIËNT

Internationaal reizen, en naar verre bestemmingen in het bijzonder, is toenemend populair, ook onder (goed behandelde) IBD-patiënten. Er zijn niet veel data beschikbaar over de reizende IBD-patiënt. In het algemeen lijkt het reizen naar verre oorden niet geassocieerd met opvlammingen van de IBD (Soonawala D, 2012; Ben-Horin S, 2012), mogelijk vliegvlagen wel (Vavricka W, 2014). Hoewel er weinig aanwijzingen voor een ernstiger verloop van voorkomende tropische ziektes in IBD-patiënten zijn, ligt een gecompliceerd beloop van dit soort aandoeningen in immunogecompromitteerde patiënten wel voor de hand. Om deze reden is actieve advisering ten aanzien van een adequate vaccinatiestrategie aan deze patiëntengroep zeer aanbevolen.

Patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva of TNF-antagonisten mogen geen levend vaccin krijgen. In de dagelijkse praktijk is dit alleen een probleem voor reizen naar het tropisch regenwoud van Zuid-Amerika en West-Afrika, waar gele koorts endemisch is. 'Veel-reizigers' zijn in het verleden al eens tegen gele koorts gevaccineerd en hebben nog beschermende antistoftiters van een eerdere vaccinatie ook al is de vaccinatie langer dan tien jaar geleden. Als dit niet het geval is, moet reizen naar deze gebieden worden afgeraden. Mocht de patiënt ter wille van een gelekoortsvaccinatie zijn immunosuppressiva willen stoppen (zie voor minimale stopperiodes van de verschillende medicaties de paragraaf "Welke patiënten worden als immunogecompromitteerd beschouwd?" en tabel 5.1), dan moet er tussen de vaccinatie en het hervatten van de medicatie een periode van vier weken aangehouden worden (Visser L, 2012).

Immunorespons na primaire vaccinatie bij de immunogecompromitteerde patiënt is dikwijls inadequaet. Het is daarom raadzaam in ieder geval na initiële hepatitis A of B vaccinatie titers te bepalen, bij voorkeur 4 tot 8 weken na vaccinatie. Indien mogelijk, leidt revaccinatie, eventueel samen met tetanus of DTP, doorgaans alsnog tot beschermende titers van antistoffen, maar deze bescherming houdt mogelijk wel korter aan, omdat vaak een lagere responstiter wordt vastgesteld. Het is daarom aan te raden bij een eventuele volgende reis naar zulk een gebied opnieuw titers te bepalen voor het vaststellen van de noodzaak tot revaccinatie.

Reizigersdiarree lijkt niet frequenter voor te komen onder reizende IBD patiënten, alhoewel niet alle geneesmiddelen hier uitgebreid op zijn onderzocht (Baatens G, 2011; Soonawala D, 2012; Ben-Horin S, 2012). Infecties zijn vaak moeilijk te onderscheiden van exacerbaties van IBD. In het algemeen wordt geadviseerd quinolonen mee te nemen voor zelfmedicatie bij reizigersdiarree. In geval van resistentie (Zuidoost-Azië en het Indisch subcontinent) of onvoldoende respons op quinolonen wordt azithromycine geadviseerd (Adachi J, 2003; Rahier J, 2014). Buiktyfus wordt veroorzaakt door *Salmonella typhi* en komt voor in Afrika, Zuid-Amerika en Azië. Patiënten na colectomie hebben mogelijk een verminderde respons op oraal *Salmonella enterica* serovar Typhi Ty21a vaccin omdat colonisatie van de vaccin-bacteriën in het afwezige colon onmogelijk is. Vaccinatie van deze patiëntengroep en immunogecompromitteerde patiënten gebeurt bij voorkeur met parenteraal geïnactiveerd *S. typhi* Vi polysaccharide vaccin – dus het in Nederland beschikbare (13 valente) pneumokokkenconjugaatvaccin- (Rahier J, 2014). In hoeverre lokale darmafweerblokkade door selectieve integrineremmers, zoals vedolizumab, de kans op infecties doet toenemen is vooralsnog niet vastgesteld; orale vaccinatie heeft een verminderde antilichaamrespons, zo werd aangetoond (Wyant T, 2015).

Het is aan te raden de gebruikelijk geadviseerde extra voorzorg voor wat betreft hygienische maatregelen zoals het vermijden van rauwe eieren, ongepasteuriseerde melkproducten, en onvoldoende verhit vlees, het wassen van de handen en het gebruik van handalcohol of zeepvrije desinfectans (nogmaals) onder de aandacht te brengen.

Reizigers die langdurig (> 1 maand) rondtrekken in gebieden waar tuberculose hoogendemisch is (Afrika, Centraal-Amerika, Zuid- Zuidoost Azië, het Midden-Oosten, de voormalige Sovjet Unie en delen van Zuid-Amerika) hebben een aanzienlijke kans deze infectie (1 per 1000 persoonsmaanden) op te lopen (Cobelens F, 2000). Ook langdurige terugkeer naar of bezoek aan landen van herkomst waar tuberculose nog endemisch voorkomt, zoals Marokko, of met lagere maar eventueel relevante prevalentie zoals Turkije en Portugal, kan leiden tot infectie met tuberculose, terwijl de internationalisering van Nederland ook gemakkelijk kan leiden tot tuberculosecontact in Nederland. Immunogecompromitteerde patiënten, en met anti-TNF therapie behandelde patiënten in het bijzonder, hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van symptomatische tuberculose. Daarom wordt geadviseerd bij terugkomst, en indien negatief na 8-10 weken nogmaals, op tuberculose te testen, momenteel bij voorkeur door middel van zowel een Mantoux- als een QuantiFERON TB-Gold test (Rahier J, 2014).

Behandeling van tuberculose (en overige bedreigende infecties) bij IBD-patiënten met immunosuppressieve therapie en anti-TNF therapie in het bijzonder

Indien bij een IBD-patiënt die immunosuppressieve therapie gebruikt tuberculose infectie wordt voorondersteld of aangetoond (*de novo* infect, reactivatie en verandering van titer, actieve en latente tuberculose) dient behandeling via de tuberculose-arts te geschieden.

Omdat TNF-antagonisten zijn geassocieerd met een verhoogd risico op activatie van latente tuberculose en deze infecties over het algemeen een ernstig beloop hebben, moeten patiënten voorafgaande aan behandeling met deze middelen worden gescreend op latente (of actieve) tuberculose (Rahier J, 2014;2014c). Eenzelfde strategie wordt aanbevolen bij vedolizumab, alhoewel het selectieve werkingsmechanisme daar geen specifieke aanleiding voor vormt.

In Nederland wordt de volgende analyse geadviseerd: een goede anamnese, een X-thorax, een Mantoux-reactie en een *Interferon-gamma Release Assay* (IGRA), meestal een QuantiFERON TB-Gold. De Mantoux-test kan vals negatief zijn bij patiënten op immunosuppressie of zelfs in patiënten met IBD zonder immunosuppressie (Zabana Y, 2008; Keystone E, 2011). Fout-positieve Mantouxreacties worden gezien bij voorafgaande Bacillus Calmette-Guerin (BCG)-vaccinatie of infectie met een atypische mycobacterie. De Mantoux-test wordt positief beschouwd bij een induratie ≥ 5 mm bij immunogecompromitteerde patiënten en ≥ 10 mm bij immunocompetente personen. Deze afkapwaarden zijn momenteel punt van discussie vanwege inadequate Mantouxvloei-stof van het Deense *Staten Serum Institute* en deze zijn daardoor naar beneden bijgesteld. Inmiddels is (in 2015) een Canadees serum geïntroduceerd dat deze problemen met induratie niet meer heeft. Voor de QuantiFERON Goldtest geldt een afkappunt van 35 IE interferon-gamma, uitslagen tussen de 20 en 35 IE zijn niet eenduidig en dienen te worden herhaald (Arend S, 2007 a, b). De QuantiFERON Goldtest is specifiek voor mycobacterium tuberculosis en deze wordt niet beïnvloed door kruisreacties met andere mycobacteriestammen (o.a. mycobacterium bovis die gebruikt wordt voor het BCG-vaccin). De test is echter minder sensitief voor oude infecties (Leyten E, 2007).

Indien één van de bovenstaande testen positief is, bestaat er verdenking op een latente tuberculose of (in)actieve tuberculose. In dit geval dient preventieve behandeling gestart te worden, bestaande uit 9 maanden isoniazide of 4 maanden isoniazide en rifampicine, in Nederland in een mogelijk iets aangepast antibiotisch schema (Solovic I, 2010). In de tweede ECCO-consensus wordt geadviseerd in geval van latente tuberculose de start van anti-TNF therapie tenminste drie weken uit te stellen na het starten van de chemoprophylaxe, de NVALT adviseert één tot twee maanden te wachten (Rahier J, 2014). Beider aanbevelingen zijn niet gebaseerd op prospectieve of gecontroleerde data. In geval van actieve tuberculose

(besmettelijke, kweek, zuurvaste staaf of PCR-positieve tuberculose) kan, zo nodig, de anti-TNF therapie twee maanden na het starten van de anti-tuberculose behandeling herstart worden (Rahier J, 2014). Over het risico van het voortzetten van therapie met thiopurines in deze periode is niets bekend, en dus wordt aanbevolen deze te continueren (Rahier J, 2009).

In geval van opportunistische infecties bij reizigers moet in het bijzonder gedacht worden aan *Strongyloides stercoralis* en *Entamoeba histolytica*.

In algemene zin geldt vanzelfsprekend dat een goede reisverzekering met mogelijkheid voor repatriëring sterk is aan te bevelen.

Aanbevelingen

- Tuberculosescreening voorafgaand aan het starten van anti-TNF therapie bestaat uit een Mantoux-test, een IGRA en een X-thorax. Bij vedolizumab wordt een gelijke strategie aangehouden, zij het niet op basis van een bewezen verhoogd risicoprofiel.
- Gezien het frequente toepassen van immunosuppressieve therapie is het raadzaam de vaccinatiestatus van IBD-patiënten, zeker in het geval van de ZvC, bij diagnose in kaart te brengen.
- Bij immunocompetente IBD-patiënten (dat is minimaal 3-6 weken voor het starten van immunosuppressieve therapie) dient idealiter gevaccineerd te worden tegen varicella en BMR, indien de vaccinatiestatus zulks (nog) noodzakelijk en geïndiceerd maakt.
- In geval van een varicella zoster-infectie (waterpokken of gordelroos) onder immunosuppressieve therapie wordt geadviseerd onmiddellijk antivirale therapie te starten
- Jaarlijkse influenzavaccinatie wordt aanbevolen bij alle IBD-patiënten die met immunosuppressieve therapie behandeld worden.
- Voor IBD-patiënten die behandeld gaan worden met immunosuppressiva wordt pneumokokkenvaccinatie, eventueel te herhalen na 3-5 jaar, in Europees verband geadviseerd, in de Nederlandse praktijk kan dit (kritisch) overwogen worden.
- HBV-vaccinatie is aanbevolen in anti-HbcAg negatieve IBD-patiënten. De effectiviteit van vaccinatie kan gereduceerd zijn. Titercontrole is aangewezen.

- Reizende IBD-patiënten dienen voor de relevante ziektes te worden gevaccineerd. In geval van gebruik van immunosuppressiva wordt voor HBV en HAV titercontrole na vaccinatie aanbevolen.
- In geval van infectie met opportunistische pathogenen, dan wel bij een ernstige ontsteking met een gebruikelijker pathogeen wordt geadviseerd de immunosuppressieve therapie tijdelijk te staken en te hervatten na resolutie van de acute ziekte
- Als vaccinatie voor gele koorts niet mogelijk is in immunogecompromitteerde patiënten, wordt reizen naar landen waar gele koorts endemisch is afgeraden
- Zelfmedicatie met één der quinolonen, subsidiair azithromycine, is aan te bevelen bij reizigersdiarree
- Na bezoek aan hoogrisicogebieden is het aanbevolen opnieuw op (reactivatie of *de novo* infectie van) tuberculose te testen bij IBD-patiënten behandeld met immunosuppressieve therapie
- Indien één van de tuberculostesten positief is, bestaat er een verdenking op een latente tuberculose en dient preventieve behandeling gestart te worden. De start van anti-TNF therapie moet, indien klinisch haalbaar, drie à vier weken uitgesteld worden.
- In geval van actieve tuberculose kan de anti-TNF therapie twee maanden na het starten van de anti-tuberculose behandeling herstart worden

HOOFDSTUK 6. Fertilititeit, zwangerschap en borstvoeding bij IBD-patiënten

INLEIDING

IBD heeft een relatief hoge prevalentie ten tijde van de vruchtbare leeftijd. De activiteit van de ziekte kan de kans op zwanger worden negatief beïnvloeden, maar ook de uitkomst van de zwangerschap. Ziekteactiviteit tijdens de conceptie en de zwangerschap is geassocieerd met een hogere kans op spontane abortus, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht. Het is daarom van groot belang dat al vroeg in de behandeling van IBD, het onderwerp zwangerschap uitvoerig wordt besproken met patiënten in de vruchtbare leeftijd. Er kan dan in allerlei opzichten rekening worden gehouden met een zwangerschap en de behandeling kan hierop worden afgestemd. Bij het verschijnen van de IBD-richtlijn in 2009 was er nog maar beperkte literatuur beschikbaar over het effect van verschillende medicamenten op de uitkomst van de zwangerschap en op de veiligheid van het geven van borstvoeding. Inmiddels is er al meer bekend, al zijn er nog onzekerheden. In dit hoofdstuk worden de laatste inzichten besproken wat betreft fertilititeit bij patiënten met IBD en medicatiegebruik voor IBD tijdens de zwangerschap bij zowel mannelijke en vrouwelijke patiënten. Borstvoeding bij het gebruik van medicatie voor IBD zal ook worden besproken.

SAMENVATTING CBO RICHTLIJN 2009

In de CBO richtlijn van 2009 is een hoofdstuk opgenomen over verloskunde en gynaecologie. In deze richtlijn worden verschillende onderwerpen besproken zoals erfelijkheid, de kans op aangeboren afwijkingen, de invloed van zwangerschap op het beloop van IBD en omgekeerd besproken. Vruchtbaarheid komt summier aan de orde, wel wordt aanbevolen om IBD-patiënten te adviseren in een rustige fase van de ziekte zwanger te worden; dit om de kans op ongewenste uitkomsten te verkleinen. Daarnaast wordt aanbevolen preconceptioneel advies te geven en de zwangerschapscontrole in de tweede lijn te laten plaatsvinden.

De invloed van medicatie op het ongeboren kind bij zowel IBD-vrouwen en -mannen komt meer uitgebreid aan de orde. Ook in 2009 werd beschreven dat de meeste geneesmiddelen veilig kunnen worden gebruikt in de zwangerschap, met uitzondering van MTX en thalidomide die gecontra-indiceerd zijn vanaf 6 maanden voor de conceptie. Sinds 2009 zijn meer studies verschenen die een laag risico op zwangerschap- of vruchtcomplicaties door thiopurinegebruik onderstrepen. Over het gebruik van anti-TNF therapie tijdens de zwangerschap is inmiddels meer bekend geworden en naast gegevens over het gebruik van infliximab tijdens de zwangerschap, zijn er ook gegevens beschikbaar gekomen over het gebruik van adalimumab tijdens de zwangerschap.

Het geven van borstvoeding werd geadviseerd, maar in verband met zeer beperkte gegevens over thiopurines en borstvoeding werd aanbevolen dit te bespreken met de ouders. Het werd echter ontraden onderhoudsmedicatie te staken vanwege de wens om borstvoeding te geven.

Er werd aanbevolen de besluitvorming over de methode van bevallen van obstetrische argumenten te laten afhangen. Echter in het geval van actieve luminale ziekte met kans op een colectomie en pouchreconstructie of actieve perianale ziekte en daarnaast bij nullipara met een ileoanale pouch werd aangegeven een sectio te overwegen gezien de grotere kans op latere fecale incontinentie. In de richtlijn van 2009 stonden geen adviezen wat betreft endoscopie tijdens de zwangerschap.

SAMENVATTING INTERNATIONALE RICHTLIJNEN

In 2010 is de *European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease* verschenen van de European Crohns and Colitis Organisation (ECCO); recent kwam een update beschikbaar (van der Woude, 2010; 2014). Dit is een uitgebreid document waarin niet alleen op vragen rondom fertiliteit, medicatie tijdens zwangerschap en tijdens borstvoeding wordt ingegaan, maar in deze consensus komen ook zaken als contraceptie, trombose en seksualiteit aan de orde. De algemene aanbevelingen van de in deze Nederlandse richtlijn gepresenteerde aanbevelingen komen in hoge mate overeen met deze ECCO-aanbevelingen.

Fertiliteit

Het is van belang onderscheid te maken tussen fertiliteit (gedefinieerd als de mogelijkheid om nakomelingen te krijgen, (Practice committee of American society for reproductive medicine in collaboration with Society of reproductive endocrinology and infertility, 2008) en fecunditeit (de kans op zwangerschap per maand met onbeschermdde gemeenschap).

Er is geen verminderde fertiliteit bij patiënten met IBD in een rustige fase van de ziekte. Wel hebben patiënten met de ZvC minder kinderen dan de algemene populatie, vooral door vrijwillige kinderloosheid (Manosa M, 2013, Marri S, 2007). Fysiologische factoren, zoals verminderde seksuele activiteit door vermoeidheid, pijn, angst voor incontinentie en diarree en een negatief zelfbeeld spelen hierbij een rol. Vaak wordt de keuze echter vooral bepaald door (incorrecte) opvattingen omtrent negatieve gevolgen op de zwangerschap door de ziekte zelf of de daarvoor genomen medicatie (Dubinsky M, 2008, Muller K, 2010; Mountifield R, 2009; Selinger C, 2013). Activiteit van de ZvC gedurende conceptie en zwangerschap heeft een negatief effect op de uitkomst en leidt mogelijk tot verminderde fertiliteit (Manosa M, 2013; Hudson M, 1997; Abhyankar A, 2013). Hierin lijkt een belangrijke rol weggelegd voor betere voorlichting van patiënten over zwangerschap (Selinger C, 2013; Tavenier N, 2013).

Patiënten met CU die geen abdominale chirurgie ondergingen, hebben een normale fertiliteit (Selinger CP, 2013). Abdominale chirurgie heeft wel een duidelijk negatief effect op de fertiliteit bij vrouwen. In oudere studies werd tot wel 30% vermindering in fecunditeit bij vrouwen na pouch-chirurgie gevonden (Ording Olsen K, 2002; Waljee A, 2006; Cornish J, 2007; Rajaratnam S, 2011). Recent werden in twee studies bij laparoscopisch verrichte pouch-chirurgie betere resultaten gerapporteerd (Bartels S, 2012; Beyer-Berjot L, 2013).

Bij mannen met de ZvC is aangetoond dat zij voor de diagnose IBD meer kinderen kregen dan daarna. Deze gegevens zijn moeilijk te interpreteren omdat niet is gekeken naar vrijwillige kinderloosheid. In een recente systematische review werd bij mannen met CU geen negatief effect op de fertiliteit gevonden (Tavenier N, 2013).

In tegenstelling tot bij vrouwen, bestaan bij mannen wel aangetoonde effecten van IBD-medicatie op de fertiliteit (Burnell D, 1986). Sulfasalazine geeft een reversibele vermindering van de beweeglijkheid van sperma. Ook methotrexaat vermindert de kwaliteit van sperma. Gezien de teratogeniciteit is dit middel gecontra-indiceerd 3 tot 6 maanden voor de conceptie (Moody G, 1997).

Na chirurgie in het kleine bekken kunnen mannen last hebben van erectiestoornissen of retrograde ejaculatie. Dit lijkt echter niet te leiden tot een verminderde seksuele functie ten opzicht van de preoperatieve situatie (Tiainen J, 1999; Damgaard B, 1995; Johnson E, 2001; Davies R, 2008). Bij vrouwen kan het orgasme worden verstoord door iatrogene schade aan de zenuwen van de plexus sacralis.

Aanbevelingen

- Zwangerschap en fertiliteit dienen expliciet en vroegtijdig te worden besproken met patiënten met IBD om misvattingen over de invloed van ziekte en medicatie te voorkomen.
- Er is geen bewijs voor een negatief effect van CU of inactieve ZvC op de fertiliteit.
- Actieve ZvC kan de fertiliteit verminderen. Om deze reden wordt geadviseerd te streven naar remissie.

Medicatie gebruik tijdens de zwangerschap

Het is belangrijk dat de IBD in een rustige fase is voor een goede uitkomst van een zwangerschap; actieve ziekte brengt meer risico's met zich mee. Daarom dient de medicatie in zijn algemeenheid niet gestopt, maar juist te worden voortgezet tijdens de zwangerschap. Van de meeste IBD-medicatie is aannemelijk gemaakt dat er geen negatieve invloed bestaat op de uitkomst van de zwangerschap, noch dat het congenitale afwijkingen veroorzaakt (Ban L, 2014). Daarom kunnen de meeste geneesmiddelen worden gecontinueerd. Echter methotrexaat en thalidomide zijn absoluut gecontra-indiceerd.

Aminosalicylaten

Verandering ten opzichte van CBO tekst 2009.

Mesalazine en sulfalazine kunnen worden voorgeschreven tijdens de zwangerschap (Norgard B, 2001; Rahimi R, 2008). Recent werd gerapporteerd dat een van de mesalazine spécialités (Asacol®) een hulpstof bevat, dibutylphthalaat, dat geassocieerd is met malformaties van de

mannelijke tractus urogenitalis (Hernandez-Diaz S, 2013) en mogelijk ook met het vroegtijdig optreden van de puberteit (Jurewicz J, 2011). Inmiddels (in 2015) is door alle merkhouders het dibutylphthalaat uit de coating verwijderd. Sulfalazine interfereert met foliumzuuropname om welke reden er rond de conceptie een hogere dosis foliumzuur wordt geadviseerd (2 mg/dag). Bij mannen is gevonden dat er een relatie is tussen het gebruik van sulfalazine en infertiliteit. Dit is echter na het stoppen van het middel reversibel (Levi A, 1979; O'Morain C, 1984).

Budesonide

Geen verandering ten opzichte van CBO tekst 2009.

Over het gebruik van budesonide tijdens de zwangerschap is niet zoveel bekend. Er is één serie beschreven van acht patiënten waarbij de uitkomst van de zwangerschap normaal leek te zijn (Beaulieu D, 2009).

Corticosteroiden

Verandering ten opzichte van CBO tekst 2009.

Corticosteroiden kunnen tijdens de zwangerschap worden gegeven en lijken niet geassocieerd te zijn met een toename van congenitale afwijkingen (Ban L, 2014; Hviid A, 2011). Deze kunnen dan ook gebruikt worden wanneer er sprake is van een opvlamming van de ziekte. Echter patiënten moeten wel gecontroleerd worden op bekende bijwerkingen van corticosteroiden zoals hypertensie en diabetes mellitus. Verder is het gebruik van corticosteroiden in de laatste trimester van de zwangerschap geassocieerd met onderdrukking van de foetale bijnierschorsfunctie. Het is van belang dat neonaten, waarvan de moeder corticosteroiden in de laatste trimester heeft gebruikt, gecontroleerd worden door een kinderarts (Homar V, 2008).

Thiopurines

Verandering ten opzichte van CBO tekst 2009.

Thiopurines kunnen worden gecontinueerd tijdens de zwangerschap. Azathioprine passeert evenwel de placenta. In navelstrengbloed kunnen 6-TGN (6-thioguaninenucleotiden) spiegels worden aangetoond, maar vaak in een lagere concentratie dan bij de moeder (Jharap B, 2013). Er is geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen geconstateerd (Angelberger S, 2011; Casanova M, 2013; Coelho J, 2011; Hutson J, 2013; Shim L, 2011). In een recente studie is gerapporteerd dat bij kinderen, van wie de moeder thiopurines in de zwangerschap heeft gebruikt, geen verhoogd risico bestaat op infecties of immunodeficiënties op de kinderleeftijd (de Meij T, 2013). In een meta-analyse werd wel geconcludeerd dat er een verhoogd risico is op vroeggeboortes in de populatie vrouwen die thiopurines gebruikt (Akbari M, 2013). Verder werd in een recente studie met 30 zwangere IBD patiënten die een thiopurine gebruikten aangetoond dat zwangerschap een invloed heeft op de thiopurinemetabolisme van de moeder (Jharap B, 2014). Het bleek dat 6TGN concentraties afnemen tijdens de zwangerschap om na de zwangerschap tot het voormalig niveau te stijgen. De 6MMP concentraties namen juist

(trendmatig) toe om ook weer na de zwangerschap tot op het niveau van voor de zwangerschap te dalen. Opmerkelijkwijze werd 60% van de kinderen geboren met een lichte anaemie. Over het gebruik van tioguanine in de zwangerschap zijn geen nieuwe studies beschreven en er is nog steeds niet veel meer bekend dan dat het de placenta passeert (de Boer N, 2005).

Methotrexaat

Verandering ten opzichte van CBO tekst 2009.

Het gebruik van methotrexaat tijdens de zwangerschap wordt afgeraden vanwege een associatie met congenitale afwijkingen en ontwikkelingsstoornissen van het kind (Kozlowski R, 1990). Het advies is om ten minste drie, liefst zes maanden, voor de conceptie te stoppen met deze therapie. Mocht er toch een zwangerschap optreden dan wordt aangeraden methotrexaat te stoppen en een hoge dosis foliumzuur te gebruiken, en de risico's te bespreken met de aanstaande ouders, dit in overleg met een gespecialiseerd teratologie-centrum. In een recente studie (Weber-Schiendorfer C, 2013) is echter gevonden dat het gebruik van een lage dosis methotrexaat door de vader geen invloed heeft op de uitkomst van de zwangerschap. Elders werden evenmin congenitale afwijkingen gezien bij kinderen van moeders die methotrexaat gebruikten (N=8) gedurende het eerste en tweede trimester van de zwangerschap (Viktil K, 2012).

Monoklonale antistoffen tegen TNF-alfa

Verandering ten opzichte van CBO tekst 2009.

Het gebruik van infliximab en adalimumab tijdens de zwangerschap lijkt niet geassocieerd met verhoogde risico's voor moeder of kind. Er zijn nog onvoldoende gegevens over golimumab; dit middel zal hier verder ook niet besproken worden. Zowel infliximab als adalimumab kunnen de placenta passeren (Mahadevan U, 2013; Zelinkova Z, 2013). Uit verschillende studies blijkt dat het gebruik van infliximab tijdens de zwangerschap op de korte termijn geen gevolgen heeft voor het kind en het gebruik tijdens de zwangerschap ook niet geassocieerd is met congenitale afwijkingen (Marchioni R, 2013; Schnitzer F, 2011; Mahadevan U, 2012; Nielsen O, 2013). Er zijn minder studies beschikbaar over de uitkomst van zwangerschappen bij het gebruik van adalimumab; dit lijkt evenmin een verhoogd risico voor moeder of kind te induceren (Mahadevan U, 2013; Zelinkova Z, 2013; Mahadevan U, 2012; Nielsen O, 2013). Er is maar weinig bekend over de langetermijneffecten en de invloed op de ontwikkeling van het immunosysteem en het ontwikkelen van infecties bij gebruik van anti-TNF therapie. Aangezien IgG1 antilichamen wel de placenta passeren, vooral in het laatste gedeelte van de zwangerschap, valt het te overwegen om bij vrouwen in langdurige remissie deze middelen te staken rond een zwangerschapsduur van 22 tot 24 weken om zo de foetale blootstelling aan deze antistoffen te beperken. De medicatie kan echter alleen worden gestaakt wanneer een patiënte geen actieve ziekte heeft (Mahadevan U, 2013). Certolizumab passeert ook de placenta maar door passieve diffusie. In een kleine studie, waarbij tijdens tien zwangerschappen certolizumab werd gebruikt, werden zeer lage concentraties certolizumab gevonden in het navelstrengbloed (Mahadevan U, 2013). Het advies is om geen levende vaccins toe te dienen voor de leeftijd van 6 maanden aan kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan een anti-TNF, indien wel

noodzakelijk is het aan te bevelen eerst de anti-TNF spiegels bij het kind te bepalen. In Nederland wordt echter het eerste levend vaccin pas na 14 maanden geven (Huang V, 2014).

Andere geneesmiddelen

Geen verandering ten opzichte van CBO tekst 2009.

Ciclosporine in de zwangerschap is voornamelijk beschreven in de transplantatiegeneeskunde (Paziana K, 2013). In een recent overzichtartikel, waarin alle literatuur tussen 1970 en 2012 bekeken is, wordt een associatie beschreven met vroeggeboorte en een laag geboortegewicht in de populatie die ciclosporine gebruikt in de zwangerschap. Ook wordt er bij deze vrouwen een hogere incidentie van hypertensie, diabetes mellitus en pre-eclampsie gevonden. De studies bij IBD zijn gebaseerd op kleine aantallen waarbij slechts prudent conclusies getrokken mogen worden (Paziana K, 2013). Het advies is dat ciclosporine wel gebruikt kan worden in de zwangerschap maar dat strikte controle noodzakelijk is.

Overige medicamenten

Thalidomide mag absoluut niet gebruikt worden in de zwangerschap aangezien er ernstige congenitale afwijkingen kunnen optreden (Smithells R, 1992).

De meest gebruikte antibiotica bij patiënten met IBD zijn metronidazol en ciprofloxacine. In een recente studie werd aangetoond dat het gebruik van metronidazol gedurende de zwangerschap niet geassocieerd was met een ongunstige uitkomst van de zwangerschap (Koss C, 2012). In studies met ciprofloxacine werd geen verhoogde incidentie gezien van spontane abortus of congenitale afwijkingen (Berkovitch M, 1994). In een studie met dieren werden wel meer musculoskeletale afwijkingen gevonden (Linseman D, 1995).

Allopurinol wordt gebruikt als aanvullende therapie om de effectiviteit van thiopurines te verbeteren. Er zijn maar enkele *case reports* bekend wat betreft het gebruik tijdens de zwangerschap en de uitkomst van de zwangerschap. De uitkomsten verschillen. Er zijn ernstige malformaties beschreven bij een kind waarvan de moeder allopurinol tijdens de zwangerschap heeft gebruikt in het eerste trimester (Kozenko M, 2011). In een tweede *case report* werd een gunstige uitkomst van de zwangerschap beschreven bij een moeder met IBD die de recent beschreven combinatie van lage dosis allopurinol met een lage dosis azathioprine/mercaptopurine gebruikte tijdens de zwangerschap (Seinen M, 2013). Ook traden er bij drie kinderen van vrouwen met IBD die gedurende de zwangerschap allopurinol voor jicht gebruikten geen afwijkingen op (Fazal M, 2013). In een *case series*, waarin 31 zwangere patiënten zonder IBD werden beschreven die allopurinol in het eerste trimester hadden gebruikt, werden twee spontane abortussen, twee electieve abortussen en één kind met ernstige malformaties (die overeen kwamen met die van het kind in het eerder beschreven *case report*) vermeld (Kozenko M, 2011; Hoeltzenbein M, 2013). Er was geen relatie met de dosis van de allopurinol. In een recente publicatie in *Gut* worden in totaal twaalf zwangerschappen beschreven waarbij vrouwen werden behandeld met de combinatie van een thiopurine en allopurinol; bij de kinderen werden geen afwijkingen geconstateerd (Sheikh M, 2014). Concluderend zijn er nog weinig goede studies beschikbaar die ondersteunen dat het gebruik

van deze combinatie zonder veel risico is voor te schrijven. De werkgroep adviseert allopurinol terughoudend voor te schrijven in het eerste trimester en alleen toe te passen bij patiënten waarbij het niet mogelijk is deze combinatie voor de conceptie te stoppen en eventueel te switchen naar een ander onderhoudsmedicijn.

Aanbevelingen

- Het is belangrijk dat de IBD in een rustige fase is voor een goede uitkomst van een zwangerschap; actieve ziekte brengt meer risico's met zich mee.
- De meeste geneesmiddelen kunnen worden gebruikt in de zwangerschap, maar methotrexaat en thalidomide zijn gecontra-indiceerd.
- Mesalazine en (conventionele) thiopurines kunnen worden voorgeschreven: ten aanzien van low-dose allopurinol + tioguanine ontbreken vooralsnog voldoende gegevens en is derhalve terughoudendheid aanbevolen.
- Indien mogelijk en de vrouw is in langdurige remissie kan worden overwogen om anti-TNF therapie rond week 22 en 24 te staken om de anti-TNF concentratie bij het (geboren) kind te beperken.
- Patiënten die corticosteroïden gebruiken moeten strikt gecontroleerd worden op hypertensie en diabetes mellitus.

Lactatie

In algemene zin wordt aan vrouwen geadviseerd om borstvoeding te geven, ook indien ze een inflammatoire darmziekte hebben. Borstvoeding heeft voor het kind gezondheidsvoordelen op de lange en korte termijn en mogelijk beschermt borstvoeding tegen het ontwikkelen van IBD (Long term effects of breastfeeding: World health organisation). Borstvoeding is niet geassocieerd met een opvlamming van IBD. Wel zou het geven van borstvoeding voor sommige vrouwen te belastend kunnen zijn (bijvoorbeeld bij ernstige vermoeidheid ten gevolge van de IBD) (Moffatt D, 2009).

In het algemeen wordt aangenomen dat de IBD-medicatie gebruikt tijdens borstvoeding weinig gezondheidsrisico's oplevert voor het kind. Deze inschatting is echter gebaseerd op beperkte data.

Mesalazine/ sulfasalazine

Geen veranderingen vergeleken met de CBO tekst 2009.

In het algemeen wordt aangenomen dat het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van mesalazine geen gezondheidsrisico's oplevert voor het kind en dit is bevestigd in enkele

prospectieve studies (Diav-Citrin O, 1998; Habal F, 1993; Marteau P, 1998; Esbjorner E, 1987). Het gebruik van sulfasalazine lijkt niet te leiden tot een verhoogd risico voor het kind, hoewel dit middel in lage concentraties wordt uitgescheiden in de moedermelk en er een casus van bloederige diarree is beschreven bij een kind bij borstvoeding tijdens gebruik van sulfasalazine door de moeder (Branski D, 1986).

Er is ook een melding van een baby met diarreeklachten als gevolg van mesalazinegebruik bij de lacterende moeder (Nelis G, 1989)

Corticosteroiden (prednison, prednisolon)

Verandering ten opzicht van CBO tekst 2009.

In verschillende ziektegeschiedenissen werd gerapporteerd dat het gebruik van prednison tijdens borstvoeding geen gezondheidsrisico's oplevert voor het kind (Katz F, 1975; Ito S, 1993; Ost L, 1985). Wel kan worden overwogen om bij het gebruik van hoge doseringen te wachten met borstvoeding tot vier uur na inname van de prednison. Deze vier uur is gebaseerd op de volgende gegevens: na inname van respectievelijk 10 mg, 20 mg en 120 mg prednison per os bleken de piekwaarden in de moedermelk te worden bereikt twee uur na inname. De waarden bleken hoger bij inname van een hogere dosering prednison (Sagraves R, 1981; Berlin jr C, 1979). De klinische betekenis is onbekend.

Thiopurines

Veranderingen vergeleken met de CBO tekst 2009.

Thiopurine-metabolieten zijn aangetoond in moedermelk, maar slechts in lage concentraties (Christensen L, 2008; Zelinkova Z, 2009; Gardiner S, 2006; Moretti M, 2006). Of deze geringe concentraties in de moedermelk aanleiding geven tot een verhoogd gezondheidsrisico bij het kind is onduidelijk en moeilijk te voorspellen gezien de grote interindividuele variabiliteit in biologische beschikbaarheid en thiopurinemetabolisme. Tot op heden zijn er geen negatieve uitkomsten beschreven bij kinderen die borstvoeding kregen tijdens het gebruik van borstvoeding door de moeder (Angelberger S, 2011).

Allopurinol

Verandering vergeleken met de CBO tekst 2009.

Bij dagelijks gebruik van 300 mg allopurinol door de moeder tijdens borstvoeding werden therapeutische spiegels gemeten bij het kind (Kamilli I, 1991; Kamilli I, 1993). Er zijn beperkte gegevens over het effect van deze spiegels op het kind. Allopurinol wordt bij IBD-patiënten meestal in een dosering van 100mg per dag voorgeschreven. Indien allopurinol noodzakelijk is (bij combinatie met een conventionele thiopurine) kan de borstvoeding worden gecontinueerd.

Ciclosporine

Over het gebruik van ciclosporine tijdens borstvoeding zijn weinig gegevens. In één studie werd bij kinderen een therapeutische ciclosporinespiegel gemeten, terwijl in andere studies deze waarden niet gemeten konden worden (Moretti M, 2003; Munoz-Flores-Thiagarajan K, 2001; Nyberg G, 1998; Lahiff C, 2011). Overigens zijn bij de kinderen geen gezondheidsrisico's geobserveerd.

Anti-TNF therapie

Verandering ten opzicht van CBO tekst 2009.

Aanvankelijk kon infliximab niet worden gedetecteerd in de moedermelk (Kane S, 2009). Door aanpassing van de bepaling werden in latere casus wel detecteerbare waarden van infliximab gevonden (Ben-Horin S, 2011). De spiegels in de moedermelk bereiken een piekwaarde 3 dagen na de infusie met infliximab. Ook bij het gebruik van adalimumab worden spiegels gemeten in de moedermelk (Ben-Horin S, 2010; Fritzsche J, 2012). Het is onduidelijk wat de invloed of klinische betekenis is.

Aanbevelingen

- Het geven van borstvoeding heeft positieve effecten en wordt in zijn algemeenheid geadviseerd, ook aan IBD-vrouwen.
- Geadviseerd wordt de voor- en eventuele nadelen van borstvoeding bij gebruik van medicatie voor IBD met de ouders te bespreken gezien de beperkte onderbouwing van de risico's van het gebruik van thiopurines (zeker indien met allopurinol), corticosteroiden en anti-TNF therapie voor het kind. Het gebruik van ciclosporine tijdens borstvoeding staat ter discussie en behoeft monitoring van het kind.

SPECIALE SITUATIES

Partus

Geen verandering ten opzichte van CBO tekst 2009.

De keuze tussen een vaginale bevalling en een sectio ligt bij de gynaecoloog. Er zijn situaties waarbij een sectio vanuit MDL-oogpunt eerder overwogen moet worden gezien de verhoogde kans op *soiling* of fecale incontinentie op de korte of lange termijn na bevalling. Bij patiënten met (actieve) perianale (fistelende) ziekte wordt in algemene zin en voornamelijk uit een preventief oogpunt aanbevolen een sectio te verrichten (Ilnyckyji A, 1999). Patiënten met een ileoanale pouch hebben meer kans op *soiling* of fecale incontinentieklachten na een vaginale

kunstverlossing, een perineumruptuur of een episiotomie. Bij nullipara met een pouch kan, ter verkleining van de kans op potentiële continentieproblematiek, een sectio worden overwogen (Hahnloser D, 2004; Ramalingam T, 2003; Remzi F, 2005; Polle S, 2006). Patiënten met een ileo- of colostoma kunnen vaginaal bevallen, maar zoals in alle zwangerschappen, is de obstetrische overweging leidend in de keuze wel of niet een sectio te verrichten (Nicholl M, 1993).

Endoscopie tijdens de zwangerschap

Verandering ten opzicht van CBO tekst 2009.

Er is een beperkt aantal studies beschikbaar wat betreft endoscopie en zwangerschap; dit lijkt veilig uit te voeren (van der Woude C, 2014). Wat betreft de voorbereiding kunnen polyethyleenglycol (PEG)-preparaten veilig worden gegeven aangezien deze middelen niet geresorbeerd worden.

Wat betreft sedatie worden aan de meest gebruikte middelen geen teratogene bijwerkingen toegeschreven. *Midazolam (Dormicum®)* heeft de voorkeur als benzodiazepine, in algemene zin wordt gebruik ervan tijdens het eerste trimester afgeraden. Er zijn maar beperkte gegevens bekend over *flumazenil (Anexate®)*, de antagonist voor benzodiazepines. In studies met ratten werden wel minimale neurologische afwijkingen gevonden. Derhalve lijkt voorzichtige titratie van midazolam nog meer aangewezen dan anders. *Propofol* kan veilig toegediend worden onder strikte controle van een anesthesist gezien de smalle therapeutische breedte. *Naloxon* een antagonist voor opiaten passeert de placenta binnen 2 minuten na intraveneuze toediening maar het lijkt geen teratogeen effect te hebben. Lokaal werkende anesthetica zoals lidocaïne kunnen veilig toegediend worden.

Aanbevelingen

- De keuze voor een sectio of vaginale bevalling ligt bij de obstetricus in nauw overleg met de MDL-arts.
- Bij actieve perianale ziekte of betrokkenheid van het rectum kan met voortvarendheid een sectio worden overwogen.
- Bij een ileoanale pouch zou een primaire sectio ter verkleining van functieverlies van de anale functie kunnen worden overwogen.
- Endoscopie kan veilig worden uitgevoerd tijdens de zwangerschap. De voorbereiding brengt geen risico's met zich mee. De gebruikelijke sedatie, indien noodzakelijk, kan veilig worden toegediend net zoals de antagonisten hiervoor. Prudente titratie wordt aanbevelen.

HOOFDSTUK 7. SURVEILLANCEBELEID BIJ IBD-PATIËNTEN

INLEIDING

Het risico op colorectaal carcinoom (CRC) bij patiënten met IBD is de laatste decennia afgenomen. De laatste jaren zijn risicofactoren geïdentificeerd die het risico op CRC beïnvloeden in positieve dan wel negatieve zin. Vanwege deze nieuwe inzichten is ook de surveillance richtlijn aangepast.

Als referentie voor dit hoofdstuk is gekozen de recentste en meest ter zake doende consensus uit te werken voor de Nederlandse situatie (Annese V, 2013).

SAMENVATTING CBO CONSENSUS (2009)

Hoofdstuk 10. Risico op maligniteit en preventieve strategieën.

In dit hoofdstuk wordt geconstateerd dat patiënten met CU en ZvC een verhoogd risico op CRC hebben, waarbij vooral de ziekteduur, anatomische uitbreiding, een begeleidende primair scleroserende cholangitis (PSC), familiair CRC en een debuut van de ziekte op jongere leeftijd onafhankelijk geassocieerd zijn met een verhoogd risico. Screening wordt zinvol verondersteld, alhoewel het niet aangetoond is dat dit de levensverwachting beïnvloed. Geadviseerd werd om acht jaar na het ontstaan van de symptomen een screeningsscopie te verrichten indien er in ieder geval sprake is van betrokkenheid van meer dan het rectosigmoid (bij de combinatie van idiopathische chronische colitis en PSC meteen na het stellen van deze diagnose). Surveillance intervallen werden vastgesteld op basis van ziekteduur, terwijl tijdens de procedure naast het verwijderen van zichtbare lesies ook het nemen van 4 at random bipten per 10 cm aanbevolen werd. Tenslotte werd geconcludeerd dat in geval van een *Dysplasia Associated Lesion or Mass* (DALM), hooggradige dysplasie of carcinoom een proctocolectomie geïndiceerd is. Een eenduidig advies voor een laaggradige dysplasie werd niet gegeven.

ICC richtlijn IBD-geassocieerd colorectaal carcinoom

In veel aangehaalde meta-analyses werden hoge prevalentie en cumulatieve risico's gerapporteerd voor het ontstaan van CRC bij patiënten met CU en ZvC van het colon (L2). Nieuwe, op populatie gebaseerde studies laten een minder verhoogd risico of zelfs een vergelijkbare incidentie met de achtergrondpopulatie zien. Een recente meta-analyse, waarin ook populatiestudies zijn opgenomen, levert een '*standardized incidence ratio*' bij alle IBD-patiënten van 1.7 op (Lutgens M, 2013).

CONCLUSIE ICC 1 (conform ECCO 13A)

Patiënten met een lang bestaande colitis op basis van de ZvC of CU hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van CRC

De uitdaging ligt op dit moment vooral in het identificeren van die individuen die een evident verhoogd risico hebben en daarom in aanmerking zouden moeten komen voor surveillance. In deze aangepaste richtlijn beogen wij vooral een antwoord te geven op de volgende vragen: 1. welke patiënten lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van darmkanker? 2. Hoe dient surveillance bij deze patiënten uitgevoerd te worden? 3. Hoe moet worden omgegaan met afwijkingen die tijdens surveillanceprocedures gevonden worden?

Risicofactoren

Het risico op het ontwikkelen van een CRC bij patiënten met colitis neemt toe met de duur, de uitgebreidheid en de ernst van de ziekte. Indien de ziekte beperkt blijft tot een proctitis is er geen sprake van een verhoogd risico. Een volstrekt normaal colon (bij endoscopie of histologisch) beschermt tegen het ontwikkelen van CRC. De aanwezigheid van chronisch actieve ontstekingsziekte, post-inflammatoire-of pseudopoliepen, PSC, dysplastische lesies in het verleden en stenosen (het laatste alleen in geval van CU) zijn geassocieerd met de ontwikkeling van CRC. Tenslotte zijn er aanwijzingen dat het voorkomen van CRC in de familie een onafhankelijke risicofactor is.

CONCLUSIE ICC 2 (conform ECCO 13B)

Het risico op CRC is het hoogst bij patiënten met uitgebreide ziekte (CU: proximaal van de flexura lientalis, ZvC >50% van het colon), bij patiënten met een ziektebeloop gekenmerkt door chronisch activiteit, patiënten met PSC en patiënten met een positieve familieanamnese voor CRC.

Surveillance

Goede studies die het routinematig uitvoeren van surveillance bij patiënten met een colitis rechtvaardigen ontbreken. Naast in eerdere richtlijnen genoemd onderzoek (van veelal matige kwaliteit) zijn recent data over het Nederlandse PSC cohort gepubliceerd die conform eerdere resultaten suggereren dat surveillance leidt tot een afname van CRC bij IBD-patiënten (Boonstra K, 2013). Daarom volgt de werkgroep de ECCO consensus:

CONCLUSIE ICC 3 (conform ECCO 13C)

Surveillance-coloscopie kan door vroege herkenning van dysplasie en CRC leiden tot een betere prognose.

Ondanks het feit dat een deel van de colitis-patiënten reeds binnen 8 jaar na aanvang van symptomen een CRC ontwikkelt (voornamelijk bij patiënten die in tertiaire klinieken worden gecontroleerd), acht de commissie een eerste screeningsscopie om de ernst en de uitbreiding van de ontsteking te evalueren vóór die tijd niet noodzakelijk, omdat dit tot een onevenredige toename van het aantal verrichtingen zou leiden. In geval van gelijktijdig voorkomen van PSC blijft gelden dat patiënten direct na diagnose opgenomen worden in een surveillanceprogramma.

Er wordt geadviseerd om bij de eerste screeningsscopie enkele bipten te nemen uit alle (ook endoscopisch niet aangedane) colonsegmenten om zodoende geïnformeerd te zijn over de maximale, histologische uitbreiding van de ziekte.

CONCLUSIE ICC 4 (conform ECCO 13D)

Een screenings-coloscopie moet worden geadviseerd aan alle patiënten, 8 jaar na de start van symptomen om het risicoprofiel voor CRC van de patiënt te bepalen. Hierbij dienen uit elk colonsegment een aantal bipten genomen te worden ter bepaling van de maximale histologische uitbreiding van de ziekte.

CONCLUSIE ICC 5 (afwijkend ECCO 13E)

Patiënten dient te worden geadviseerd om te participeren in een surveillanceprogramma, behalve als er alleen sprake is van een proctitis (bij CU) of betrokkenheid van slechts één colonsegment (bij ZvC).

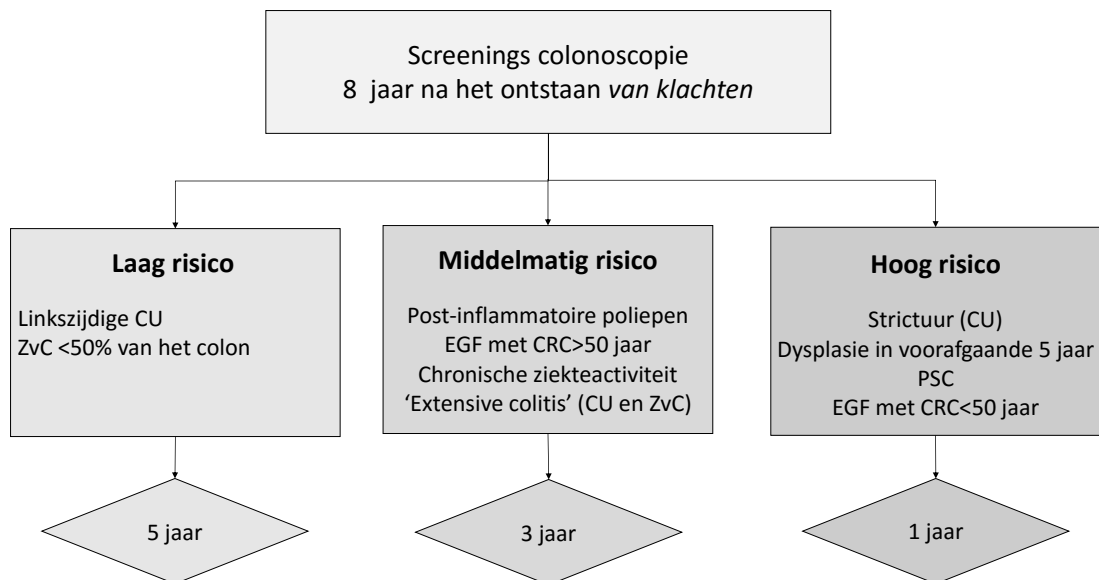
Om reden van duidelijkheid is gekozen voor het volgende algoritme (zie Figuur 7.1).

De belangrijkste aanpassingen aan de ECCO richtlijn zijn deze:

- De activiteit van de ontsteking ten tijde van de screenings-of surveillancescopie wordt net als een onvoldoende voorbereid geprepareerd colon (Boston Bowel Preparation Scale < 7) beschouwd als een insufficiënte procedure. Daarom dient de procedure herhaald te worden na remissie-inductie. Indien deze situatie zich dan opnieuw voordoet wordt de patiënt ingedeeld in de hoog-risicogroep.
- Bij gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing is voor de middelmatig-risicogroep voor een intervalduur van drie jaar gekozen (in plaats van twee of drie jaar zoals geadviseerd in de ECCO consensus).
- Indien bij patiënten in de middelmatig risicogroep bij surveillance-coloscopie tweemaal achtereenvolgens geen slijmvliesafwijkingen worden gevonden, valt patiënt terug naar de laag-risicogroep.
- Indien bij patiënten in de laag-risicogroep bij surveillance-coloscopie tweemaal achtereenvolgens geen slijmvliesafwijkingen worden gevonden, kan patiënt stoppen met surveillance en valt patiënt terug op het bevolkingsonderzoek.

- Bij patiënten ouder dan 75 jaar dient het verder verrichten van surveillancescopieën opnieuw met de patiënt te worden besproken (conform de richtlijn voor surveillance voor colonpoliepen)

Figuur 7.1 Screeningsalgoritme bij IBD-patiënten (EGF=eerstegraads familielid)



Voorbeeld:

Bij een patiënt van 30 jaar met een pancolitis ulcerosa wordt gestart met surveillance acht jaar na het debuut van de darmklachten. Patiënt wordt twee maal gezien met een interval van drie jaar waarbij geen afwijkingen gevonden worden. Patiënt ondergaat vervolgens twee maal surveillance met een interval van vijf jaar zonder afwijkingen. Patiënt zal vervolgens niet meer actief screening aangeboden worden na zestien jaar (24 jaar na start van klachten). Indien zich tussentijds nieuwe exacerbaties voordien of als er andere redenen zijn om aan te nemen dat het risico op CRC toch weer toegenomen is, dient opnieuw een screeningscoloscopie verricht te worden.

CONCLUSIE ICC 7 (afwijkend van ECCO 13G)

Er dient bij surveillance en screening gebruik gemaakt te worden van chromoendoscopie met gerichte bipten van alle zichtbare afwijkingen. Indien hier geen ervaring mee bestaat adviseert de commissie om de procedure te verrichten met wit licht.

De belangrijkste aanpassing aan de ECCO richtlijn is deze:

Gezien de te verwaarlozen bijdrage van 'random biopsies' bij het gebruik van wit licht endoscopie wordt niet meer geadviseerd om seriële biopten te nemen (Kiesslich R, 2003; Rutter M, 2004; Marion J, 2008)

Dysplasie

CONCLUSIE ICC 8 (conform ECCO 13J)

Dysplasie moet worden bevestigd door een onafhankelijk patholoog met expertise op dit gebied.

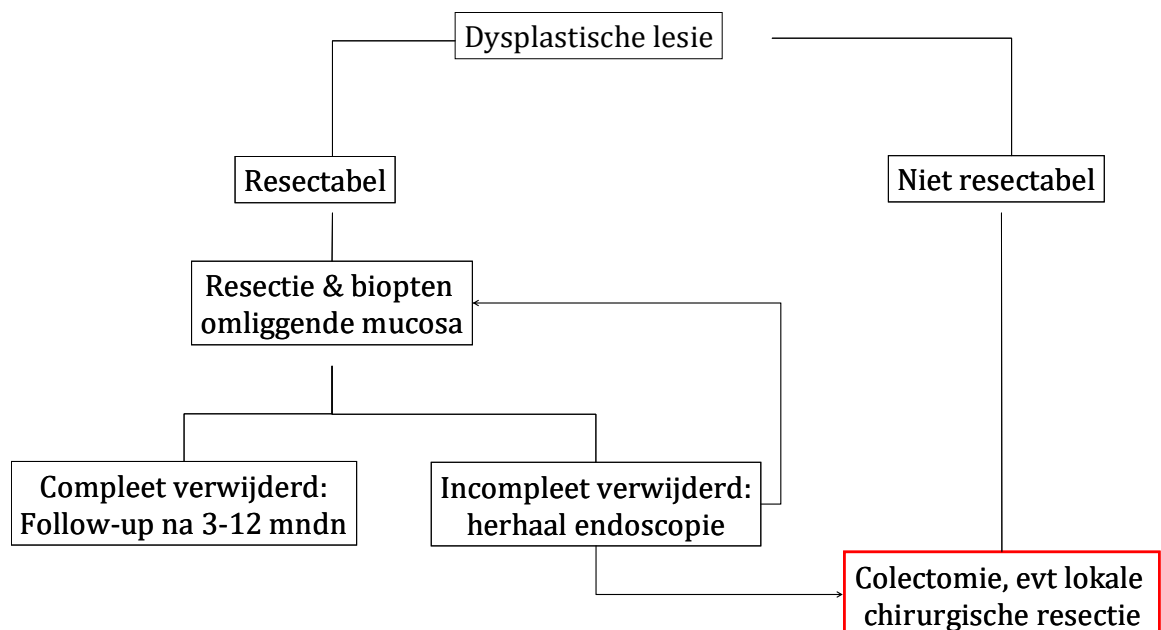
CONCLUSIE ICC 9 (conform ECCO 13K)

Een zichtbare dysplastische lesie moet volledig worden verwijderd door een ter zake kundig endoscopist, onafhankelijk van de dysplasiëgraad, lokalisatie of relatie met ontstoken mucosa. Indien omgevingsbiopten geen dysplasie laten zien, dient regelmatige controle, te bespreken in een multidisciplinair team, plaats te vinden. Indien resectie niet mogelijk is, of indien er sprake is van dysplasie in de omgeving moet een proctocolectomie worden overwogen.

CONCLUSIE ICC 10 (afwijkend van ECCO 13L)

Een dysplastische lesie moet geprotocolleerde follow-up hebben volgens het schema weergegeven in figuur 7.2

Figuur 7.2 . Aanbevolen strategie bij het vinden van een dysplastische lesie bij surveillance van een IBD patiënt (Handleiding IBD 2015)



De belangrijkste verschillen met eerdere richtlijnen (maar niet met de ECCO-richtlijn) zijn deze:

- de termen DALM (Dysplasia-associated Lesion or Mass) en ALM (Adenoma-like Mass) dienen niet meer gebruikt te worden. Het onderscheid tussen beide afwijkingen kan door zowel de endoscopist, als door de patholoog niet betrouwbaar worden gemaakt.
- de term 'vlakke lesie' (*flat lesion*) werd traditioneel gebruikt voor afwijkingen die endoscopisch niet konden worden herkend. De meeste dysplastische lesies kunnen worden geïdentificeerd. Om verwarring met de term '*flat lesion*', zoals gebruikt in de Parijs-classificatie, te vermijden geniet het de voorkeur om te spreken van zichtbare en niet-zichtbare afwijkingen.
- in het algoritme wordt de optie "dysplasie in de vlakke mucosa" nadrukkelijk niet meer genoemd, daar het nemen van *at random* biopsien niet meer noodzakelijk wordt geacht

ADVIES ICC 11 (overeenkomstig ECCO)

In geval van het identificeren van dysplastische lesies, of het nu verwijderbare of niet verwijderbare lesie, of een LGD of een HGD betreft, adviseert de werkgroep het beleid in een multidisciplinair team te overleggen. In alle gevallen acht de werkgroep het raadzaam beslissingen, zoals intensivering van surveillance of resectie op de individuele patiënt toe te snijden en vanzelfsprekend uitgebreid met de patiënt te bespreken.

CONCLUSIE ICC 12 (afwijkend van ECCO 13M)

Na (procto)colectomie hebben patiënten een verhoogd risico op een carcinoom van de '*rectal cuff*', de pouch of van de rectumstomp, vooral indien er sprake is van eerdere dysplasia/CRC of PSC. In geval van een pouch geldt ook type C mucosa van de pouch (persisterende atrofie en ernstige ontsteking) als risicofactor.

De belangrijkste aanpassing aan de ECCO richtlijn is deze:

- het is aannemelijk dat het risico op CRC in geval van een rectumstomp eveneens verhoogd is. De commissie kiest er voor om in het kader van eenduidigheid patiënten met een rectumstomp dezelfde surveillance aan te bieden als patiënten met een pouch.
- Geadviseerd wordt om alle patiënten met een pouch of rectumstomp en bovengenoemde risicofactoren jaarlijks te controleren. Een interval van eenmaal per vijf jaar wordt redelijk geacht voor patiënten met pouch of rectumstomp zonder extra risicofactoren.

Bijlagen

Bijlage 2.1 Voedingsnormen en suppletieadviezen van vitamine D

Uit: Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/15. ISBN 978-90-5549-931-1).

Tabel Dagelijkse behoefte voor vitamine D en bijbehorende aanbevelingen voor suppletie (microgram per dag).

Groep	Criterium	Dagelijkse behoefte ^a	Niveau van suppletie	
			Lichte huid met voldoende zonlichtblootstelling ^b	Lichte huid met onvoldoende zonlichtblootstelling of donkere huid
0 tot 4 jaar	Risico rachitis en serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l	10	10	10
4 tot 50 jaar (vrouwen) en tot 70 jaar (mannen)	Serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l en totale voorziening	10 ^c	0	10
50-70 jaar vrouwen	Serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l en totale voorziening	10	10 ^d	10 ^d
Vanaf 70 jaar	Risico op botbreuken en serum 25OHD-gehalte > 50 nmol/l	20 ^e	20 ^d	20
Zwangere vrouwen	Serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l	10	10	10

a Onvoldoende zonlichtblootstelling is gedefinieerd als dagelijks minder dan 15 tot 30 minuten blootstelling aan hoogstaande zon (tussen 11.00 en 15.00 uur) met hoofd en handen ontbloot bij alledaagse activiteiten. Voor kinderen en volwassenen van 4-50 jaar (vrouwen) en 70 jaar (mannen) geldt dat zij bij voldoende buitenkomen ongeveer twee derde van hun behoefte uit blootstelling van de huid aan zonlicht verkrijgen en ongeveer een derde via de voeding, gemiddeld over het hele jaar.

b Bij het blootstellen aan zonlicht is het van groot belang de aanbevelingen van de KWF Kankerbestrijding op te volgen, waarin wordt afgeraden om kinderen onbeschermd aan een hoogstaande zon bloot te stellen, vanwege de kwetsbare kinderhuid en het risico op huidkanker.

c In vergelijking met de voedingsnormen uit 2000 is dit een verhoging van 5 naar 10 microgram vitamine D per dag voor personen van 4 tot 50 jaar. Dit heeft te maken met nieuwe gegevens die sinds 2000 beschikbaar zijn gekomen over de relatie tussen de vitamine D-inname en het serum 25OHD-gehalte en de bijdrage van zonlicht aan de vitamine D voorziening.

d Dit advies is ten opzichte van het vorige uit 2008 vereenvoudigd met het oog op communicatie.

Bijlage 2.2 Fecale markers: relatie met (endoscopische) ziekteactiviteit en predictie van opvlamming

Fecale calprotectineconcentratie en endoscopisch vastgestelde ziekteactiviteit in IBD-patiënten

Table 3: Studies investigating the correlation between faecal calprotectin levels and endoscopic IBD activity.

Author	No. of patients/ endoscopies	Patient population	Endoscopic Activity Index	Correlation with calprotectin
Bunn, SK [33]	22/22	UC/CD	Saverymuttu score	0.75
D'Inca, R [59]	46/46	UC	Mayo score	0.51
D'Inca, R [59]	31/31	CD	SES-CD	0.48
Langhorst, J [62]	42/42	UC	Rachmilewitz index	0.49
Langhorst, J [62]	43/43	CD	SES-CD	0.35
Roseth, AG [49]	62/64	UC	Mayo score	0.57
Jones, J [87]	164/164	CD	SES-CD	0.72
Schoepfer, AM [88]	140/140	CD	CDEIS	0.75
Denis, MA [85]	28/28	CD	CDEIS	not significant
Xiang, JY [86]	66/66	UC	Sutherland criteria	0.87
Hanai, H [104]	31/31	UC	Matts' index	0.81
Aomatsu, T [112]	17/17	UC	Matts' index	0.84
Aomatsu, T [112]	18/18	CD	SES-CD	0.76
Langhorst, J [106]	31/31	UC	Rachmilewitz index	0.51
Sipponen, T [108]	61/87	CD	SES-CD	0.64
Fagerberg, UL [107]	39/39	UC/CD	Study score *	0.52
Sipponen, T [109]	77/106	CD	CDEIS	0.73
Schoepfer, AM [111]	134/134	UC	Rachmilewitz index	0.83
Sipponen, T [110]	15/15	CD	CDEIS	0.83

For each study, the number of included patients and the number of endoscopies (No. of patients/endoscopies), the type of inflammatory bowel disease (IBD), the endoscopic activity index (for UC: Mayo score [97], Matts' index [94], Sutherland criteria [98], Saverymuttu score [136], Rachmilewitz index [99]; for CD: Crohn's Disease endoscopic index of severity [CDEIS] [90], simple endoscopic score for Crohn's Disease [SES-CD] [92]), and the correlation coefficient (Spearman's correlation, R) are given. *Colonoscopy scoring system of macroscopic inflammation in 8 colonic segments. Adapted from [139].

Voor referenties uit bovenstaande tabel, zie hieronder:

33 Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(1):14-22.

59 D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(4):429-37

49 Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion.* 1997;58(2):176-80.

62 Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):162-9

85 Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, Belaiche J, Louis E. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(9):1100-5.

86 Xiang JY, Ouyang Q, Li GD, Xiao NP. Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(1):53-7.

87 Jones J, Loftus EV, Jr., Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, Baudhuin L, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(11):1218-24.

- 88 Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):162-9.
- 104 Hanai H, Takeuchi K, Iida T, et al. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2004;49(9):1438-43.
- 106 Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(12):1085-91.
- 107 Fagerberg UL, Loof L, Lindholm J, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4):414-20.
- 108 Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(10):1221-9.
- 109 Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(1):40-6.
- 110 Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(10):1392-8.
- 111 Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummeler M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(12):1851-8.
- 112 Aomatsu T, Yoden A, Matsumoto K, et al. Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2011

Fecale calprotectineconcentratie en voorspelling van opvlamming van IBD

Table 4: Studies investigating the use of faecal calprotectin to predict relapse of IBD activity.

Author	No. of patients	Patient population	Calprotectin cut-off (µg/g)	Relapse rate below cut-off (%)	Relapse rate above cut-off (%)
Costa, F [74]	41	UC	>150	10	81
Costa, F [74]	38	CD	>150	57	87
Tibble, J [68]	37	UC	>50	10	85
Tibble, J [68]	43	CD	>50	15	85
Sipponen, T [114]	72	UC/CD	>100	25	39
D'Inca R [130]	97	UC	>130	21	59
D'Inca R [130]	65	CD	>130	20	43
Gisbert, JP [133]	163	UC	>150	9	31
Gisbert, JP [133]	163	CD	>150	8	30
Diamanti, A [132]	73	UC/CD	>275	1	84
Walkiewicz, D [131]	32	CD	>400	11	56
Kallel, L [134]	53	CD	>340	5	67

For each study, the number of included patients (No. of patients), the patient population (ulcerative colitis [UC], Crohn's disease [CD], or both [UC/CD]), the calprotectin value (µg/g) used as cut-off, and relapse rates (%) of patients below and above the calprotectin cut-off are given. Adapted from [139].

Voor referenties uit bovenstaande tabel, zie hieronder:

74 Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54(3):364-8.

68 Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;119(1):15-22.

114 Sipponen T, Kolho KL. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(7-8):872-7.

130 D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, et al. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):2007-14.

131 Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M, Hanaway P, Kugathasan S. Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(5):669-73.

132 Diamanti A, Colistro F, Basso MS, et al. Clinical role of calprotectin assay in determining histological relapses in children affected by inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(9):1229-35.

133 Gisbert JP, Bermejo F, Perez-Calle JL, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1190-8.

134 Kallel L, Ayadi I, Matri S, et al. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(3):340-5.

Bijlage 4.1 Tioguanine (ook bekend als 6-thioguanine of 6-TG)

Tioguanine is één der thiopurinederivaten. In vergelijking met de conventionele derivaten azathioprine en mercaptopurine wordt tioguanine betrekkelijk eenvoudig omgezet in de werkzame anti-inflammatoire metaboliet 6-thioguaninenucleotiden (6-TGN). Tioguanine wordt beschouwd als 'rescue drug' bij falen van therapeutische toepassing van conventionele thiopurinederivaten (De Boer N, 2006).

Er is een aantal redenen waarom conventionele thiopurinetherapie kan falen. Meest voorkomende redenen zijn intoleranties waaronder gastro-intestinale bijwerkingen waar onder de betrekkelijk zeldzame pancreatitis, artralgieën, myalgieën, huiduitslag en koorts. Dit falen van conventionele thiopurines is regelmatig geassocieerd met een therapeutisch ongunstig thiopurinemetabolisme waarbij voornamelijk gemethyleerde producten (6-MMP) gevormd worden ten koste van de gewenste 6-TGN. Bij zulk metabolisme wordt ook wel gesproken van ultramethylering. Naast accumulerend bewijs dat allopurinol-plus-een-conventioneel-thiopurinederivaat combinatietherapie in deze gevallen een mogelijke plaats heeft, valt evenzo als alternatieve therapie het gebruik van tioguanine te overwegen. Observatieve studies tonen dat tioguanine getolereerd wordt door het merendeel van de patiënten die intolerant waren voor conventionele thiopurines, inclusief diegenen met pancreatitis (Derijks L, 2003; De Boer N, 2005; Bonaz B, 2003). Hiernaast suggereren verscheidene, weliswaar ongecontroleerde studies, vergelijkbare effectiviteit met conventionele thiopurines (Herrlinger K, 2003; Ansari A, 2008).

De associatie tussen het gebruik van tioguanine en vasculaire leverschade (sinusoidaal obstructie syndroom, nodulaire regeneratieve hyperplasie en pericellulaire fibrose) heeft het gebruik van tioguanine internationaal ontmoedigd. Er zijn evenwel sterke aanwijzingen, zowel vanuit dierexperimenteel- als vanuit cohortonderzoek dat deze hepatotoxiciteit, deels in biochemische en deels in histologische zin, dosisafhankelijk is (Oancea I, 2013; Dubinsky M, 2003; Teml A, 2007; Van Asseldonk D, 2015 aangeboden voor publicatie). Hiernaast zou het verdelen van doses over de dag tot minder leverschade kunnen leiden (Pavlidis P, 2014). Er is geen eenduidige correlatie tussen biochemische, histologische en klinische symptomatologie, zoals het beeld van non-cirrotische portaal hypertensie, een potentieel klinisch eindpunt van nodulair regeneratieve hyperplasie van de lever.

Tioguanine kan worden voorgeschreven indien het gebruik van de conventionele thiopurines azathioprine en mercaptopurine geïndiceerd is maar tot bijwerkingen leidt (al dan niet gerelateerd aan ultramethylering) en er contra-indicaties zijn voor het gebruik van methotrexaat (bij de ZvC). Het lijkt op theoretische gronden niet zinvol om bij *nonresponders* op conventionele thiopurines, indien de concentratie 6-TGN binnen de referentiewaarde van therapeutische effectiviteit valt (zie hoofdstuk 4), tioguanine voor te schrijven. Alhoewel steeds duidelijker wordt dat, als gevolg van farmacogenetische verschillen in het thiopurinemetabolisme, doseren op basis van gewicht niet tot eenduidige spiegels leidt, heeft de ervaring geleerd dat tioguanine relatief veilig en effectief kan worden voorgeschreven in doses rond de 0.3 mg per kilogram per dag (Derijks L, 2006; De Boer N, 2005; Gilissen L, 2007). Dit betekent in de praktijk dagelijkse doses tussen de 15 tot 30 mg waarbij het verdelen van de dosis over de dag de veiligheid ten goede lijkt te komen (Pavlidis P, 2014).

Er zijn voorsnog onvoldoende gegevens beschikbaar om conclusies te kunnen trekken met betrekking tot de zinvolheid van het bepalen van 6-TGN concentraties. Er is geen

referentiewaarde bekend en er zijn geen studies beschikbaar die deze concentraties met effectiviteit of toxiciteit associëren. Hiernaast kunnen de 6-TGN referentiewaarden zoals deze bekend zijn bij gebruik van azathioprine of mercaptopurine niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar tioguanine. Dit heeft met een verschil in ratio leukocyt 6-TGN en erythrocyt 6-TGN te maken. Bij gebruik van tioguanine worden in de erythrocyten relatief hoge concentraties 6-TGN gemeten terwijl de concentraties 6-TGN in de leukocyten niet veel verschillen ten opzichte van die gemeten bij gebruik van azathioprine of 6-mercaptopurine (Erb N, 1998; Lancaster DL, 1998). Het thiopurinederivaatmetabolisme in de erythrocyt verschilt kennelijk tussen tioguanine en conventionele thiopurinederivaten als mercaptopurine en azathioprine (en dus ook van allopurinol met *low-dose* thiopurine). Dit verklaart mede waarom hoge erythrocyt 6-TGN concentraties tijdens gebruik van tioguanine niet direct geassocieerd zijn met myelosuppressie.

Ten aanzien van de follow-up lijkt het, zoals bij het starten van azathioprine en mercaptopurine, zinvol om in de beginfase frequent (bijvoorbeeld in week 1, 2, 4, 8 en 12) het bloedbeeld te bepalen met het doel vroegtijdige myelosuppressie te detecteren. Tioguanine wordt immers net als conventionele thiopurines door thiopurine S-methyltransferase (TPMT) gemetaboliseerd. Na de beginfase wordt aangeraden 1x per 3 maanden het bloedbeeld te controleren. Hiernaast blijft er een risico op (vasculaire) hepatotoxiciteit bestaan tijdens gebruik van tioguanine, overigens, zoals gezegd, zonder direct correlaat met symptomatologie (Van Asseldonk, 2014 aangeboden voor publicatie). Het routinematig uitvoeren van een leverbiopsie, zoals aanbevolen in een internationale werkgroep, heeft geen bewezen meerwaarde, zo min als de aanbevolen gastroscopie (De Boer N, 2006). Routinematig bepalen van levertesten en bloedbeeld alsmede het verrichten van een abdominale echo wordt aangeraden waarbij er geen gegevens beschikbaar zijn over de optimale frequentie (De Boer N, 2006). Een verhoogd alkalisch fosfatase, verlaagd trombocyten getal, splenomegalie en hogere leeftijd zijn namelijk geassocieerd met histologische afwijkingen. Indien er geen goede alternatieve verklaring voor gevonden wordt, valt in zulke gevallen het verrichten van aanvullend onderzoek, waar onder een leverbiopsie, sterk te overwegen. Juist ook gezien het feit dat er aanwijzingen zijn dat tioguanine-geassocieerde hepatotoxiciteit reversibel kan zijn (Ferlitsch A, 2007).

Bijlage 6.1 Geneesmiddelen bij IBD: conceptie, zwangerschap en lactatie

Geneesmiddel	Man		Vrouw	
	Conceptie	Zwangerschap	Conceptie	Lactatie
<i>Mesalazine</i>	laag risico	laag risico	laag risico	laag risico
<i>Sulfasalazine</i>	laag risico	laag risico	laag risico	laag risico
<i>Budesonide</i>	laag risico	laag risico	laag risico	laag risico
<i>Prednison</i>	laag risico	laag risico	laag risico	laag risico
<i>Thiopurines</i>	laag risico	laag risico	laag risico	afwegen
<i>Methotrexaat</i>	gecontra-indiceerd	gecontra-indiceerd	gecontra-indiceerd	gecontra-indiceerd
<i>Anti TNF-α therapie</i> (<i>Infliximab</i> ; <i>Adalimumab</i>)	laag risico	laag risico*	laag risico*	afwegen
<i>Ciclosporine</i>	laag risico	laag risico	laag risico	afwegen
<i>Thalidomide</i>	gecontra-indiceerd	gecontra-indiceerd	gecontra-indiceerd	gecontra-indiceerd
<i>Metronidazol</i>	laag risico	laag risico	laag risico	laag risico
<i>Ciprofloxacin</i>	laag risico	laag risico	laag risico	laag risico
<i>Allopurinol</i>	laag risico	afwegen **	afwegen **	laag risico

* = overwogen te stoppen laatste trimester

** = (let op eerste trimester)

Lijst met Tabellen/Figuren

Hoofdstuk 3

- Tabel 3.1 Mogelijke toepassingen van metabolietmetingen bij IBD-patiënten behandeld met azathioprine of mercaptopurine (dus niet tioguanine)
- Tabel 3.2 Management op basis van TDM tijdens infliximab en adalimumab (IFX/ADA) therapie

Hoofdstuk 4

- Tabel 4.1 Indeling klinische ziekteactiviteit volgens ECCO & ACG
- Tabel 4.2 Truelove & Witts criteria
- Tabel 4.3 Slijmvliesherstel (*mucosal healing-MH*) in verschillende klinische trials; variatie in meetmoment en beperkt tot macroscopische score

Hoofdstuk 5

- Tabel 5.1 Minimale duur van het aanhouden van het immunosuppressieve effect van verscheidene bij IBD gebruikte medicamenten

Hoofdstuk 6

- Tabel 6.1 Minimale duur van het aanhouden van het immunosuppressieve effect van verscheidene bij IBD gebruikte medicamenten

Hoofdstuk 7

- Figuur 7.1 Screeningsalgoritme bij IBD-patiënten
- Figuur 7.2 . Aanbevolen strategie bij het vinden van een dysplastische lesie bij surveillance van een IBD patiënt (Handleiding IBD 2015)

Lijst met afkortingen

(6-)MMPR	(6-)Methyl MercaptoPurine(n)
(6-)TGN	(6-)ThioguanineNucleotiden
(6-)TGNTP	(6-)ThioguanineNucleotide-TriFosfaat
ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
AGA	<i>American Gastroenterology Association</i>
ALM	<i>Adenoma-Like Mass</i>
Anti-TNF therapie	Anti-tumornecrosisfactor therapie
ATA	Antilichamen tegen adalimumab
ATI	Antilichamen tegen infliximab
BCG(-vaccin)	Bacillus Calmette-Guérin(-vaccin)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BMR(-vaccinatie)	Bof-Mazelen-Roodvonk(-vaccinatie)
BSE	BezinkingsSnelheid der Erythrocyten
BSG	<i>British Society of Gastroenterology</i>
CBO	Centraal Begeleidings Orgaan
CDAI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
CDEIS	<i>Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity</i>
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRC	Colorectaal carcinoom
CRP	C-reactief proteïne
CU	Colitis ulcerosa
DALM	<i>Dysplasia Associated Lesion or Mass</i>
DTP(-vaccinatie)	Difterie-Tetanus-Polio(-vaccinatie)
ECCO	<i>European Crohn and Colitis Association</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Agency</i>

GIQLI	<i>GastroIntestinal Quality of Life Index</i>
GPA	<i>Global Physician's Assessment</i>
HBI	<i>Harvey-Bradshaw Index</i>
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HGD	<i>High Grade Dysplasia</i>
HPV	Humaan Papilloma Virus
IBD	<i>Inflammatory bowel disease</i>
IBD-Q	<i>Inflammatory bowel disease – Quality-of-life score</i>
ICC	Initiatief in Crohn en Colitis
LGD	<i>Low Grade Dysplasia</i>
MS	Multiple Sclerose
MUST	<i>Malnutrition Universal Screening Tool</i>
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVGE	Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie
NVMDL	Nederlandse Vereniging voor maag-, darm- en leverartsen
OI	Opportunistische infectie
PROM	<i>Patient Reported Outcome Measure(s)</i>
PSC	Primair Scleroserende Cholangitis
SES-CD	<i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i>
TDM	<i>Therapeutic Drug Monitoring</i>
TPMT	Thiopurine-S MethylTransferase
UCEIS	<i>Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VZIG	<i>varicella zoster immune globulin</i>
ZvC	Ziekte van Crohn

Literatuur per hoofdstuk

Bij hoofdstuk 1. Verantwoording

- Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Dec 15;7(12):982-1018.
- Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010 May;59(5):666-89. Review
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):28-62.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):965-90.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012 Dec;6(10):991-1030.
- Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):501-23.
- Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):465-83.
- Mowat C, Cole A, Windsor A, et al; IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011 May;60(5):571-607. Review
- Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013 Aug;7(7):556-85.
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Jun;8(6):443-68.
- Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):63-101.
- Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*. 2013 Feb;7(1):1-33.

- van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al.; European Crohn's Colitis Organisation (ECCO). European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010 Nov;4(5):493-510.
- van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al.; for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Nov 26. [Epub ahead of print]

2.1 Ziekte van Crohn

- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):650-6.
- Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976 Mar;70(3):439-44.
- Burri E, Beglinger C. Faecal calprotectin -- a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Medical Weekly*. 2012;142:w13557.
- Cellier C, Sahnoud T, Froguel E, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. *The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gut*. 1994 Feb;35(2):231-5.
- Cosnes J. Can we modulate the clinical course of inflammatory bowel diseases by our current treatment strategies? *Dig Dis*. 2009;27(4):516-21.
- Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004 Oct;60(4):505-12.
- D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology*. 1999 May;116(5):1029-34.
- D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008 Feb 23;371(9613):660-7.
- Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology : World J Gastroenterol*. 2013 Jun 28;19(24):3866-71.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):28-62.
- Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, et al. Prevalence of Anemia in Inflammatory Bowel Diseases in European Countries: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 May;20(5):936-45
- Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013 Nov;145(5):996-1006.
- Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):412-22.
- Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Dec;13(12):1545-53.

- Geboes K. Is histology useful for the assessment of the efficacy of immunosuppressive agents in IBD and if so, how should it be applied ? *Acta Gastroenterol Belg* 2004 Jul-Sep;67(3):285-9.
- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980 Mar 8;1(8167):514.
- Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med*. 2003 Jan;114(1):39-43.
- Korelitz BI, Cheskin LJ, Sohn N, Sommers SC. Proctitis after fecal diversion in Crohn's disease and its elimination with reanastomosis: implications for surgical management. Report of four cases. *Gastroenterology*. 1984 Sep;87(3):710-3.
- Korelitz BI. Mucosal healing as an index of colitis activity: back to histological healing for future indices. *Inflamm Bowel Dis* 2010 Sep;16(9):1628-30.
- Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):162-9.
- Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of G. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):465-83; quiz 4, 84.
- Mowat C, Cole A, Windsor A, et al; IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011 May;60(5):571-607. Review
- Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):371-83.
- Romberg-Camps MJ, Bol Y, Dagnelie PC, et al. Fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease: results from a population-based study in the Netherlands: the IBD-South Limburg cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Dec;16(12):2137-47.
- Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004 Oct;39(10):1017-20.
- Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2006 Mar;63(3):433-42; quiz 64.
- Sandborn WJ. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):702-5.
- Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jan;105(1):162-9.
- Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Dec;16(12):2131-6.
- Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Nov 15;28(10):1221-9.

- Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Dec;5(12):1430-8.
- Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Aug;11(8):707-12.
- van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010 Feb;4(1):7-27.
- Vester-Andersen MK, Prosberg MV, Jess T, et al. Disease Course and Surgery Rates in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based, 7-Year Follow-Up Study in the Era of Immunomodulating Therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014 May;109(5):705-14.
- Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2006 Feb;12(2):123-30.
- Williet N, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Patient-Reported Outcomes as Primary End Points in Clinical Trials of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug;12(8):1246-56.

2.2 Colitis Ulcerosa

- Afif W 2012 Jan;11(1):62-8., Leighton JA, Hanauer SB, et al. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009 Sep;15(9):1302-7.
- Allen PB, Kamm MA, Peyrin-Biroulet L, et al. Development and validation of a patient-reported disability measurement tool for patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 Feb;37(4):438-44.
- Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;9(6):483-489.
- Bodger K, Ormerod C, Shackcloth D, Harrison M, IBD Control Collaborative. Development and validation of a rapid, generic measure of disease control from the patient's perspective: the IBD-control questionnaire. *Gut* 2014 Jul;63(7):1092-102.
- Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Mar;28(3):287-93. Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Mar;28(3):287-93.
- Croft A, Walsh A, Doecke J, Cooley R, Howlett M, Radford-Smith G. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs. infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Aug;38(3):294-302.
- de Lange T, Larsen S, Aabakken L. Inter-observer agreement in the assessment of endoscopic findings in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2004 May 18;4:9.

- D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007 Feb;132(2):763-86.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):965-90.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012 Dec;6(10):991-1030.
- Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2008 Sep;2(3):219-25.
- Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007 Aug;133(2):412-22
- Geboes K. Is histology useful for the assessment of the efficacy of immunosuppressive agents in IBD and if so, how should it be applied? *Acta Gastroenterol Belg* 2004 Jul-Sep;67(3):285-9.
- Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003 Jan;114(1):39-43.
- Korelitz BI, Cheskin LJ, Sohn N, Sommers SC. Proctitis after fecal diversion in Crohn's disease and its elimination with reanastomosis: implications for surgical management. Report of four cases. *Gastroenterology*. 1984 Sep;87(3):710-3.
- Korelitz BI. Mucosal healing as an index of colitis activity: back to histological healing for future indices. *Inflamm Bowel Dis* 2010 Sep;16(9):1628-30.
- Mowat C, Cole A, Windsor A, et al; IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011 May;60(5):571-607. Review.
- Orlandi F, Brunelli E, Felicciangeli G, et al. Observer agreement in endoscopic assessment of ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998 Oct;30(5):539-41.
- Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011 Jun;60(6):780-7.
- Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):371-83.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005 Dec 8;353(23):2462-76.
- Sipponen T, Bjorkesten CG, Farkkila M, Nuutinen H, Savilahti E, Kolho KL. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. *Scand J Gastroenterol* 2010 Mar;45(3):325-31.
- Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al.; IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431-40.
- Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology* 2013 Nov;145(5):987-95.

- van Bodegraven AA, van Everdingen JJ, Dijkstra G, et al. Guideline 'Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease in adults'. I. Diagnosis and treatment. Ned Tijdschr Geneeskd 2010;154:A1899.
- Yokoyama K, Kobayashi K, Mukae M, Sada M, Koizumi W. Clinical Study of the Relation between Mucosal Healing and Long-Term Outcomes in Ulcerative Colitis. Gastroenterol Res Pract 2013;2013:192794.

Bij hoofdstuk 3. Biologics - start en stop

- Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol*. 2012 Aug 28;18(32):4391-8.
- Allez M, Lemann M, Bonnet J, et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002 Apr;97(4):947-53.
- Attard NR, Karran P. UVA photosensitization of thiopurines and skin cancer in organ transplant recipients. *Photochem Photobiol Sci*. 2012 Jan;11(1):62-8.
- Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):463-8.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):650-6.
- Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009 Nov 7;374(9701):1617-25.
- Brandse JF, Peters CP, Gecse KB et al. Effects of infliximab retreatment after consecutive discontinuation of infliximab and adalimumab in refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Feb;20(2):251-8.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):52-65.
- Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009 Jul;58(7):940-8.
- Colombel J, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
- Colombel JF. Understanding combination therapy with biologics and immunosuppressives for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010 Aug;6(8):486-90.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Allez M, et al. Association between plasma concentrations of certolizumab pegol and endoscopic outcomes of patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar;12(3):423-31.
- Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013 Dec;145(6):1464-78 .
- Dewint P, Hansen BE, Verhey E, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut*. 2014 Feb;63(2):292-9.
- D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008 Feb 23;371(9613):660-7.

- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):28-62.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):991-1030.
- Eshuis EJ, Peters CP, van Bodegraven AA, et al. Ten years of infliximab for Crohn's disease: outcome in 469 patients from 2 tertiary referral centers. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul;19(8):1622-30.
- Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4):917-24.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710.
- Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):681-688.
- Gecse KB, Khanna R, van den Brink GR, et al. Biosimilars in IBD: hope or expectation? *Gut*. 2013 Jun;62(6):803-7.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541-9.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323-33.
- Herrinton LJ, Liu L, Abramson O, et al. The incidence of hepatosplenic T-cell lymphoma in a large managed care organization, with reference to anti-tumor necrosis factor therapy, Northern California, 2000-2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Jan;21(1):49-52.
- Hoentjen F, van Bodegraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009 May 7;15(17):2067-73.
- Hudesman D, Lichtiger S, Sands B. Risk of extraintestinal solid cancer with anti-TNF therapy in adults with inflammatory bowel disease: review of the literature. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Mar;19(3):644-9.
- Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):863-73.
- Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1805-11.
- Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008 Jan;8(1):24-36.
- Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, et al; Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul;11(7):826-31.

- Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010 Mar;105(3):501-23.
- Lichtenstein GR , Olson A, Travers S, et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2006 May;101(5):1030-8.
- Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009 Feb;104(2):465-83.
- Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, et al. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Aug;30(3):210-26.
- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol.* 2012 Sep;107(9):1409-22.
- Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008 Aug;43(8):948-54.
- Louis E , Boverie J, Dewit O, et al. Treatment of small bowel subocclusive Crohn's disease with infliximab: an open pilot study. *Acta Gastroenterol Belg.* 2007 Jan-Mar;70(1):15-9.
- Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology.* 2012 Jan;142(1):63-70.
- Louis E, Baumgart DC, Ghosh S, et al. What changes in inflammatory bowel disease management can be implemented today? *Crohns Colitis.* 2012 Feb;6 Suppl 2:S260-7.
- Mackey AC, Green L, Liang LC, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Feb;44(2):265-7.
- Milch C, Wyant T, Xu J, et al. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing $\alpha 4\beta 7$ integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. *J Neuroimmunol.* 2013 Nov 15;264(1-2):123-6.
- Mosli MH, Sandborn WJ, Kim RB, Khanna R, Al-Judaibi B, Feagan BG. Toward a personalized medicine approach to the management of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2014 Jul;109(7):994-1004.
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014 Feb;146(2):392-400.
- Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jun;17(6):1415-22
- Parikh A, Fox I, Leach T, et al. Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Jul;19(8):1691-9.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999 May 6;340(18):1398-405.
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014 Jun;8(6):443-68

- Regueiro M, Kip KE, Baldoo L et al. Postoperative Therapy With Infliximab Prevents Long-term Crohn's Disease Recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Sep;12(9):1494-1502.
- Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2011 Jun;60(6):780-7.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2462-76.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):829-38.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):228-38.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007 Sep;56(9):1232-9.
- Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012 Feb;142(2):257-65.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):711-21.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014 Jan;146(1):96-109.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014 Jan;146(1):85-95.
- Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014 Sep;147(3):618-627.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004 Feb 26;350(9):876-85.
- Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005 Sep;129(3):807-18.
- Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2013 Nov;108(11):1731-42.
- Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):239-50.
- Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, et al. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 May;15(5):734-41.
- Siegel CA, Marden SM, Persing SM, et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Aug;7(8):874-81.

- Siegel CA, Finlayson SR, Sands BE, et al. Adverse events do not outweigh benefits of combination therapy for Crohn's disease in a decision analytic model. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jan;10(1):46-51.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Oct 9;337(15):1029-35.
- Tielbeek JA, Löwenberg M, Bipat S, et al. Serial magnetic resonance imaging for monitoring medical therapy effects in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Aug;19(9):1943-50.
- Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):929-36.
- Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):1861-8.
- Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Infliximab therapy for patients with inflammatory bowel disease: 10 years on. *Eur J Pharmacol*. 2009 Nov 25;623 Suppl 1:S17-25.
- Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut*. 2012 Feb;61(2):229-34.
- Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):1861-8.
- Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Infliximab therapy for patients with inflammatory bowel disease: 10 years on. *Eur J Pharmacol*. 2009 Nov 25;623 Suppl 1:S17-25.
- Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut*. 2012 Feb;61(2):229-34.
- Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1226-31. Epub 2007 Jan 17.
- Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Mar;39(5):447-58.
- Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Oct;15(10):1460-6.

Bij hoofdstuk 4. Therapeutic drug monitoring en farmacogenetica ter optimalisatie van IBD therapie

- Achkar JP, Stevens T, Easley K, et al. Indicators of clinical response to treatment with six-mercaptopurine or azathioprine in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004 Jul;10(4):339-45.
- Allorge D, Hamdan R, Broly F, et al. ITPA genotyping test does not improve detection of Crohn's disease patients at risk of azathioprine/6-mercaptopurine induced myelosuppression. *Gut*. 2005 Apr;54(4):565.
- Ansari A, Hassan C, Duley J, et al. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 Oct;16(10):1743-50.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003 Feb 13;348(7):601-8.
- Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 2011 Apr 13;305(14):1460-8.
- Belaiche J, Desager JP, Horsmans Y, et al. Therapeutic drug monitoring of azathioprine and 6-mercaptopurine metabolites in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2001 Jan;36(1):71-6.
- Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;11(4):444-7.
- Black AJ, McLeod HL, Capell HA. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Annals of Internal Medicine* 1998 Nov 1;129(9):716-8.
- Boer NK de, van Bodegraven AA, Jharap B, et al. Drug Insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;4(12):686-94.
- Boer NK de, Wong DR, Jharap B, et al. Dose-dependent influence of 5-aminosalicylates on thiopurine metabolism. *Am J Gastroenterol*. 2007 Dec;102(12):2747-53.
- Coenen M, van Marrewijk C, Derijks L et al. Personalized thiopurine dosing based on TPMT genotyping reduces leucopenia occurrence and results in cost-savings in IBD patients. Results from a randomized trial in the Netherlands. TOPIC-trial, ECCO-abstract 2014 (OP006)
- Cohen RD. Forecast for using metabolite measurements in the dosing of azathioprine or 6-mercaptopurine for IBD patients: "partly cloudy". *Gastroenterology* 2002 Jun;122(7):2082-4; discussion 2084.
- Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000 Jun;118(6):1025-30.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.

- Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001 May;48(5):642-6.
- Cuffari C, Theoret Y, Latour S, et al. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. *Gut* 1996 Sep;39(3):401-6.
- Dassopoulos T, Dubinsky MC, Bentsen JL, et al. Randomised clinical trial: individualised vs. weight-based dosing of azathioprine in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jan;39(2):163-75.
- Derijks LJ, Gilissen LP, Engels LG, et al. Pharmacokinetics of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Ther Drug Monit* 2004 Jun;26(3):311-8.
- Dervieux T, Bouliou R. Simultaneous determination of 6-thioguanine and methyl 6-mercaptopurine nucleotides of azathioprine in red blood cells by HPLC. *Clin Chem* 1998 Mar;44(3):551-5
- Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000 Apr;118(4):705-13.
- Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002 Apr;122(4):904-15.
- Erdmann GR, France LA, Bostrom BC, et al. A reversed phase high performance liquid chromatography approach in determining total red blood cell concentrations of 6-thioguanine, 6-mercaptopurine, methylthioguanine, and methylmercaptopurine in a patient receiving thiopurine therapy. *Biomed Chromatogr* 1990 Mar;4(2):47-51.
- Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003 Apr;124(4):917-24.
- Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014 Mar;146(3):681-688.e1.
- Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, et al. Antibodies Against Infliximab Are Associated with De Novo Development of Antibodies to Adalimumab and Therapeutic Failure in Infliximab-to-Adalimumab Switchers with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Oct;20(10):1714-21.
- Gearry RB, Roberts RL, Barclay ML, et al. Lack of association between the ITPA 94C>A polymorphism and adverse effects from azathioprine. *Pharmacogenetics* 2004 Nov;14(11):779-81.
- Gilissen LP, Bierau J, Derijks LJ, et al. The pharmacokinetic effect of discontinuation of mesalazine on mercaptopurine metabolite levels in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Oct 1;22(7):605-11.
- Gilissen LP, Derijks LJ, Bos LP, et al. Some cases demonstrating the clinical usefulness of therapeutic drug monitoring in thiopurine-treated inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004 Jul;16(7):705-10.
- Gilissen LP, Derijks LJJ, Bos LP, et al. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease and established azathioprine therapy. *Clin Drug Invest* 2004;24:479-86.

- Gilissen LP, Wong DR, Engels LG, et al. Therapeutic drug monitoring of thiopurine metabolites in adult thiopurine tolerant IBD patients on maintenance therapy. *J Crohns Colitis*. 2012 Jul;6(6):698-707.
- Goldenberg BA, Rawsthorne P, Bernstein CN. The utility of 6-thioguanine metabolite levels in managing patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004 Sep;99(9):1744-8.
- González-Lama Y, Bermejo F, López-Sanromán A, et al. Thiopurine methyl-transferase activity and azathioprine metabolite concentrations do not predict clinical outcome in thiopurine-treated inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Sep;34(5):544-54
- Gupta P, Gokhale R, Kirschner BS. 6-mercaptopurine metabolite levels in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 Oct;33(4):450-4.
- Haines ML, Ajlouni Y, Irving PM, et al. Clinical usefulness of therapeutic drug monitoring of thiopurines in patients with inadequately controlled inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun;17(6):1301-7.
- Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;2(7):542-53.
- Hindorf U, Lyrenas E, Nilsson A, et al. Monitoring of long-term thiopurine therapy among adults with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004 Nov;39(11):1105-12.
- Hoentjen F, Seinen ML, Hanauer SB, et al. Safety and effectiveness of long-term allopurinol-thiopurine maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Feb;19(2):363-9.
- Karmiris K, Paintaud G, Noman M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009 Nov;137(5):1628-40.
- Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Nov;18(11):2026-33.
- Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, et al. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Oct;34(8):911-22.
- Kreijne JE, Seinen ML, Wilhelm AJ, et al. Routinely established skewed thiopurine metabolism leads to a strikingly high rate of early therapeutic failure in patients with inflammatory bowel disease. *Ther Drug Monit*. 2015 Apr 4. [Epub ahead of print]
- Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;24(9):1078-85.
- Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut* 2002 Aug;51(2):143-6.
- Lennard L, Singleton HJ. High-performance liquid chromatographic assay of the methyl and nucleotide metabolites of 6-mercaptopurine: quantitation of red blood cell 6-thioguanine nucleotide, 6-thioinosinic acid and 6-methylmercaptopurine metabolites in a single sample. *J Chromatogr* 1992 Nov 27;583(1):83-90.

- Louis E, Belaiche J. Optimizing treatment with thioguanine derivatives in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003 Feb;17(1):37-46.
- Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, et al. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001 Nov;49(5):665-70.
- Marinaki AM, Ansari A, Duley JA, et al. Adverse drug reactions to azathioprine therapy are associated with polymorphism in the gene encoding inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). *Pharmacogenetics* 2004 Mar;14(3):181-7.
- Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Oct;4(10):1248-54.
- Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013 Jan;108(1):40-7; quiz 48.
- O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Jan;20(1):1-6.
- Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Nov;19(12):2568-76.
- Reinshagen M, Schütz E, Armstrong VW, et al. 6-thioguanine nucleotide-adapted azathioprine therapy does not lead to higher remission rates than standard therapy in chronic active crohn disease: results from a randomized, controlled, open trial. *Clin Chem.* 2007 Jul;53(7):1306-14.
- Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jan;12(1):80-84.
- Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004 Feb;126(2):402-13.
- Sandborn WJ. 6-MP metabolite levels: a potential guide to Crohn's disease therapy. *Gastroenterology* 1997 Aug;113(2):690-2.
- Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV Jr, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2004 Oct;99(10):1984-9.
- Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut.* 2010 Jan;59(1):49-54.
- Shipkova M, Armstrong VW, Wieland E, Oellerich M. Differences in nucleotide hydrolysis contribute to the differences between erythrocyte 6-thioguanine nucleotide concentrations determined by two widely used methods. *Clin Chem.* 2003 Feb;49(2):260-8.
- Smith MA, Blaker P, Marinaki AM, et al. Optimising outcome on thiopurines in inflammatory bowel disease by co-prescription of allopurinol. *J Crohns Colitis.* 2012 Oct;6(9):905-12.

- Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, et al. Effect of allopurinol on clinical outcomes in inflammatory bowel disease nonresponders to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Feb;5(2):209-14.
- Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1258-64.
- van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):1861-8.
- van Asseldonk DP, de Boer NK, Peters GJ, et al. On therapeutic drug monitoring of thiopurines in inflammatory bowel disease; pharmacology, pharmacogenomics, drug intolerance and clinical relevance. *Curr Drug Metab*. 2009 Nov;10(9):981-97. Review.
- van Asseldonk DP, Seinen ML, de Boer NK, van Bodegraven AA, Mulder CJ. Hepatotoxicity associated with 6-methyl mercaptopurine formation during azathioprine and 6-mercaptopurine therapy does not occur on the short-term during 6-thioguanine therapy in IBD treatment. *J Crohns Colitis*. 2012 Feb;6(1):95-101
- Vande Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jun;108(6):962-71..
- Vande Casteele N, Buurman DJ, Sturkenboom MG, et al. Detection of infliximab levels and anti-infliximab antibodies: a comparison of three different assays. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Oct;36(8):765-71.
- Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1226-31.

Bij hoofdstuk 5.

Vaccinaties en reisadviezen bij immunosuppressie

- Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD, et al. Azithromycin found to be comparable to levofloxacin for the treatment of US travelers with acute diarrhea acquired in Mexico. *Clin Infect Dis* 2003 Nov 1;37(9):1165-71.
- Arend SM, Leyten EM, Franken WP, Huisman EM, van Dissel JT. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin Infect Dis*. 2007 Dec 1;45(11):1470-5.
- Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Mar 15;175(6):618-27.
- Baaten GG, Geskus RB, Kint JA, Roukens AH, Sonder GJ, van den HA. Symptoms of infectious diseases in immunocompromised travelers: a prospective study with matched controls. *J Travel Med* 2011 Sep;18(5):318-26.
- Ben-Horin S, Bujanover Y, Goldstein S, et al. Travel-associated health risks for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 Feb;10(2):160-5, 165.
- Blonski W, Lichtenstein GR. Safety of biologic therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2007 Jun;13(6):769-96.
- Boer NK de, van Bodegraven AA, Jharap B, de GP, Mulder CJ. Drug Insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007 Dec;4(12):686-94.
- Breuer J, Fifer H. Chickenpox. *Clin Evid (Online)*. 2011 Apr 11;2011. pii: 0912.
- Cobelens FG, van Deutekom H, Draayer-Jansen IW, et al. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet* 2000 Aug 5;356(9228):461-5.
- Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004 Jan;126(1):19-31.
- Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005 Feb;54(2):237-41
- Department of Health. In: Department of Health. Immunisation against infectious disease - 'The Green Book'. Chapter 7: Immunisation of individuals with underlying medical conditions. London: Department of Health; 15 April 2011. 2014.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2294-300.
- Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008 Dec;14(12):1736-50
- Edsbacker S, Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide (Entocort EC) capsules for Crohn's disease. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(12):803-21.

- Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009 Apr;58(4):501-8.
- Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007 Jul 13;56(RR-6):1-54
- Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2012 Jun;18(6):1042-7.
- Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006 Feb;65(2):191-4.
- Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, et al. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2008 Jun 25;26(27-28):3528-33.
- General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*; 60:1-64. 2014
- Genestier L, Paillot R, Fournel S, Ferraro C, Miossec P, Revillard JP. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest* 1998 Jul 15;102(2):322-8.
- Hambleton S, Arvin AM. Chickenpox party or varicella vaccine. *Adv Exp Med Biol.* 2005;568:11-24.
- Jharap B, NKH de Boer, RM de Vos, et al. Biotransformation of 6-thioguanine nucleotides in inflammatory bowel disease patients: a comparison of oral and intravenous administration of 6-thioguanine. *Br J Pharmacol* 2011 Jun;163(4):722-31
- Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Apr;46(4):608-11.
- Kane S. Abnormal Pap smears in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008 Aug;14(8):1158-60.
- Keystone EC, Papp KA, Wobeser W. Challenges in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonist *J Rheumatol.* 2011 Jul;38(7):1234-43.
- Levin MJ. Varicella vaccination of immunocompromised children. *J Infect Dis* 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S200-S206.
- Leyten EM, Prins C, Bossink AW, et al. Effect of tuberculin skin testing on a Mycobacterium tuberculosis-specific interferon-gamma assay. *Eur Respir J.* 2007 Jun;29(6):1212-6.
- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 May;4(5):621-3 .
- Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009 Jan;104(1):57-63.
- Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention

of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007 Jun 22;56(RR-4):1-40

- Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006 Aug;101(8):1834-40.
- Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW, et al. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010 Jan;105(1):148-54.
- Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006 Feb 14;12(6):974-6.
- Moscandrew M, Mahadevan U, Kane S. General health maintenance in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2009 Sep;15(9):1399-409.
- Naganuma M, Fujii T, Kunisaki R, et al. Incidence and characteristics of the 2009 influenza (H1N1) infections in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2013 May;7(4):308-13.
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014 Jun 1;8(6):443-68.
- Rahier JF. Prevention and management of infectious complications in IBD. *Dig Dis* 2012;30(4):408-14.
- Rahier JF, Papay P, Salleron J, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). H1N1 vaccines in a large observational cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators and biological therapy. *Gut*. 2011 Apr;60(4):456-62.
- Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009 Jun;3(2):47-91.
- Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994 Sep 29;331(13):842-5.
- Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010 Nov;36(5):1185-206.
- Soonawala D, van Eggermond AM, Fidder H, Visser LG. Pretravel preparation and travel-related morbidity in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012 Nov;18(11):2079-85.
- Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989 Nov;11(6):954-6
- Symmers WS. Opportunistic infections. The concept of 'opportunistic infections'. *Proc.R.Soc.Med.* 1965 May;58:341-6.
- van der Heijde D, Zack D, Wajdula J, Sridharan S, Koenig AS. Rates of serious infections, opportunistic infections, inflammatory bowel disease, and malignancies in subjects receiving etanercept vs. controls from clinical trials in ankylosing spondylitis: a pooled analysis. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(1):49-53.

- Vavricka SR, Rogler G, Maetzler S, et al. High altitude journeys and flights are associated with an increased risk of flares in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2014 Mar;8(3):191-9.
- Vida PL, Gomez CF, Garcia S, V, et al. [Adequate rate of response to hepatitis B virus vaccination in patients with inflammatory bowel disease]. *Med Clin (Barc)* 2009 Mar 14;132(9):331-5
- Visser LG. The immunosuppressed traveler. *Infect Dis Clin North Am* 2012 Sep;26(3):609-24
- Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, Farraye FA. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol* 2010 Jun;105(6):1231-8.
- Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, Phillips L. Measles, mumps, and rubella--vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1998 May 22;47(RR-8):1-57.
- Wyant T, Leach T, Sankoh S, Wang Y, Paolino J, Pasetti MF, Feagan BG, Parikh A. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut*. 2015 Jan;64(1):77-83.
- Zabana Y, Domènech E, San Román AL, et al. Tuberculous chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14(10):1387-91.

Bij Hoofdstuk 6. Fertilititeit, zwangerschap en borstvoeding bij IBD-patiënten

- Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Sep;38(5):460-6.
- Akbari M, Shah S, Velayos FS, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Jan;19(1):15-22.
- Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis.* 2011 Apr;5(2):95-100.
- Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, et al. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology* 2014 Jan;146(1):76-84.
- Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, et al. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012 Dec;256(6):1045-8.
- Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Jan;15(1):25-8.
- Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011 Dec;5(6):555-8.
- Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 May;8(5):475-6.
- Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, et al. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994;84(4):535-8.
- Berlin Jr CM, Kaiser DG, Demers L. Excretion of prednisone and prednisolone in human milk. *Pharmacologist.* 1979;21:264.
- Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, et al. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013 Aug;258(2):275-82.
- Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, et al. Bloody diarrhea--a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986 Mar-Apr;5(2):316-7.
- Burnell D, Mayberry J, Calcraft BJ, et al. Male fertility in Crohn's disease. *Postgrad Med J* 1986 Apr;62(726):269-72.
- Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 Mar;108(3):433-40.
- Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Nov 15;28(10):1209-13.
- Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut.* 2011 Feb;60(2):198-203.

- Cornish JA, Tan E, Teare J, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007 Aug;50(8):1128-38.
- Damgaard B, Wettergren A, Kirkegaard P. Social and sexual function following ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1995 Mar;38(3):286-9.
- Davies RJ, O'Connor BI, Victor C, et al. A Prospective evaluation of sexual function and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2008 Jul;51(7):1032-5.
- de Boer NK, Van Elburg RM, Wilhelm AJ, et al. 6-Thioguanine for Crohn's disease during pregnancy: thiopurine metabolite measurements in both mother and child. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Nov;40(11):1374-7.
- de Meij TG, Jharap B, Kneepkens CM, et al. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 Jul;38(1):38-43.
- Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998 Jan;114(1):23-8.
- Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD-patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008 Dec;14(12):1736-50.
- Esbjorner E, Jarnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand* 1987 Jan;76(1):137-42.
- Fazal MW, Doogue MP, Leong RW, et al. Allopurinol use in pregnancy in three women with inflammatory bowel disease: safety and outcomes: a case series. *BMC Gastroenterol*. 2013 Dec 17;13:172.
- Fritzsche J, Pilch A, Mury D, et al. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. *J Clin Gastroenterol* 2012 Sep;46(8):718-9.
- Gardiner SJ, Geary BB, Roberts RL, et al. Exposure to thiopurines drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother infant pairs. *Br J Clin Pharmacol* 2006 Oct;62(4):453-6.
- Habal FM, Hui G, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology* 1993 Oct;105(4):1057-60.
- Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004 Jul;47(7):1127-35.
- Hernández-Díaz S, Su YC, Mitchell AA, et al. Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age. *Reprod Toxicol*. 2013 Jun;37:1-5.
- Hoeltzenbein M, Stieler K, Panse M, et al. Allopurinol use during pregnancy: outcome of 31 prospectively ascertained cases and a phenotype possibly indicative for teratogenicity. *PLoS One*. 2013 Jun 19;8(6):e66637.
- Homar V, Grosek S, Battelino T. High-dose methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn's disease and adrenal suppression in her newborn. *Neonatology* 2008;94(4):306-9.

- Horta BL, Victora CG. Long-term effects of breastfeeding: SYSTEMATIC REVIEW. World Health Organization. ISBN 978 92 4 150530 7.
- Huang VW, Habal FM. From conception to delivery: managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol* 2014 Apr 7;20(13):3495-506.
- Hudson M, Flett G, Sinclair TS, et al. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997 Aug;58(2):229-37..
- Hutson JR1, Matlow JN, Moretti ME, et al. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2013 Jan;33(1):1-8.
- Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *Cmaj* 2011 Apr;183(7):796-804.
- Ilnyckyji A, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999 Nov;94(11):3274-8.
- Ito S, Blajchman A, Stephenson M, et al. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 May;168(5):1393-9.
- Jharap B, de Boer NK, Stokkers P, et al.; Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2014 Mar;63(3):451-7.
- Johnson E, Carlsen E, Nazir M, et al. Morbidity and functional outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Eur J Surg* 2001 Jan;167(1):40-5.
- Jurewicz J, Hanke W. Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health*. 2011;24(2):115-41.
- Kamilli I, Gresser U, Schaefer C, et al. Allopurinol in breast milk. *Adv Exp Med Biol*. 1991;309A:143-5.
- Kamilli I, Gresser U. Allopurinol and oxypurinol in human breast milk. *Clin Investig*. 1993 Feb;71(2):161-4.
- Katz FH, Duncan BR. Entry of prednisone into human milk. *N Engl J Med*. 1975 Nov 27;293(22):1154.
- Koss CA, Baras DC, Lane SD, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Sep;56(9):4800-5.
- Kozenko M, Grynspan D, Oluyomi-Obi T, et al. Potential teratogenic effects of allopurinol: a case report. *Am J Med Genet A* 2011 Sep;155A(9):2247-52.
- Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, et al. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med*. 1990 Jun;88(6):589-92.
- Kane S, Ford J, Cohen R, et al. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009 Aug;43(7):613-6.
- Lahiff C, Moss AC. Cyclosporine in the management of severe ulcerative colitis while breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jul;17(7):E78.
- Levi AJ, Fisher AM, Hughes L, et al. Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet* 1979 Aug;2(8137):276-8.

- Linseman DA, Hampton LA, Branstetter DG. Quinolone-induced arthropathy in the neonatal mouse. Morphological analysis of articular lesions produced by pipemidic acid and ciprofloxacin. *Fundam Appl Toxicol*. 1995 Nov;28(1):59-64.
- Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;11(3):286-92; quiz e24.
- Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. PIANO: A 1000 Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women With IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy. *Gastroenterology*. 2012;142(5 (Suppl 1)).
- Manosa M, Navarro-Llavat M, Marin L, et al. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol* 2013 Apr;48(4):427-32.
- Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol*. 2013 May 7;19(17):2591-602.
- Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007 May;13(5):591-9.
- Marteau P. Foetal outcome in women with IBD treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998 Nov;12(11):1101-8.
- Moffatt DC, Ilnyckyj A, Bernstein CN. A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period. *Am J Gastroenterol* 2009 Oct;104(10):2517-23.
- Moody GA, Probert C, Jayanthi V, et al. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. *Int J Gastroenterol Dis* 1997;12(4):220-4.
- Moretti ME, Verjee Z, Ito S, et al. Breast feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother* 2006;Dec;40(12):2269-72.
- Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, et al. Cyclosporin excretion into breast milk. *Transplantation* 2003 Jun 27;75(12):2144-6.
- Mountifield R, Bampton P, Prosser R, et al. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009 May;15(5):720-5.
- Muller K, Prosser R, Bampton P, et al. Female gender and surgery impair relationships, body image, and sexuality in inflammatory bowel disease: patient perceptions. *Inflamm Bowel Dis* 2010 Apr;16(4):657-63.
- Munoz-Flores-Thiagarajan KD, Easterling T, Davis C, et al. Breast-feeding by a cyclosporine-treated mother. *Obstet Gynecol*. 2001 May;97:816-8.
- Nelis GF. Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet*. 1989 Feb 18;1(8634):383.
- Nicholl MC, Thompson JM, Cocks PS. Stomas and pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1993;33(3):322-4.
- Nielsen OH, Loftus EV, Jr., Jess T. Safety of TNF-alpha inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med*. 2013 Jul 31;11:174.
- Nørgård B, Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Apr;15(4):483-6.

- Nyberg G, Haljamäe U, Frisenette-Fich C, et al. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation*. 1998 Jan;65(2):253-5.
- O'Moráin C, Smethurst P, Doré CJ, et al. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut*. 1984 Oct;25(10):1078-84.
- Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002 Jan;122(1):15-9.
- Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, et al. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985 Jun;106(6):1008-11.
- Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, et al. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf*. 2013 May;36(5):279-94.
- Polle SW, Vlug MS, Slors JF, et al. Effect of vaginal delivery on long term pouch function. *Br J Surg* 2006 Nov;93(11):1394-401.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility. *Fertil Steril* 2008 Nov;90(5 Suppl):S1-6.
- Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, et al. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2011 Nov;26(11):1365-74.
- Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2008 Feb;25(2):271-5.
- Ramalingam T, Box B, Mortensen NM. Pregnancy delivery and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2003 Sep;46(9):1292.
- Remzi FH, Gorgun E, Bast J, et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. *Dis Colon Rectum* 2005 Sep;48(9):1691-9.
- Sagraves R, Kaiser D, Sharpe GL. Prednisone and prednisolone concentrations in the milk of a lactating mother. *Drug Intell Clin Pharm*. 1981;15:484.
- Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Sep;17(9):1846-54.
- Seinen ML, de Boer NK, van Hoorn ME, et al. Safe use of allopurinol and low-dose mercaptopurine therapy during pregnancy in an ulcerative colitis patient. *Inflamm Bowel Dis* 2013 Mar;19(3):E37.
- Selinger CP, Eaden J, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis* 2013 Jul;7(6):e206-13.
- Selinger CP, Eaden J, Selby W, et al. Patients' knowledge of pregnancy-related issues in inflammatory bowel disease and validation of a novel assessment tool ('CCPKnow'). *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jul;36(1):57-63.
- Sheikh M, Nelson-Piercy C, Stenner J, et al. PTU-106 Successful Pregnancies With Thiopurine-allopurinol Co-therapy For Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 2014;63 Suppl 1:A85-6.
- Shim L, Eslick GD, Simring AA, et al. The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis*. 2011 Jun;5(3):234-8.

- Smithells RW, Newman CG. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet.* 1992 Oct;29(10):716-23.
- Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Oct;38(8):847-53.
- Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen K M. Ileal J-pouch-anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. *Scand J Gastroenterology* 1999 Feb;34(2):185-8.
- Viktil KK, Engeland A, Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150 000 pregnant women and expectant fathers. *Scand J Rheumatol* 2012 May;41(3):196-201..
- Waljee A, Waljee J, Morris AM, et al. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006 Nov;55(11):1575-80.
- Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, et al. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology.* 2014 Apr;53(4):757-63.
- van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al.; European Crohn's Colitis Organisation (ECCO). European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2010 Nov;4(5):493-510.
- van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al.; for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2014 Nov 26. [Epub ahead of print]
- van der Woude CJ, Metselaar HJ, Danese S. Management of gastrointestinal and liver diseases during pregnancy. *Gut.* 2014 Jun;63(6):1014-23.
- Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, et al.; Dutch Delta IBD Group. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Mar;11(3):318-21.
- Zelinkova Z, De Boer IP, Van Dijke MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 Jul;30(1):90-1.

Bij hoofdstuk 7. Surveillancebeleid bij IBD-patiënten

-
- Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Dec 15;7(12):982-1018.
- Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, Rubio C. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum*. 2002 May;45(5):615-20.
- Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet*. 1994 Jan;343(8889):71-4.
- Bernstein CN. Ulcerative colitis with low-grade dysplasia. *Gastroenterology*. 2004 Sep;127(3):950-6.
- Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al; EpiPSCPBC Study Group. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):2045-55.
- Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010 May;59(5):666-89.
- Eaden J, Abrams K, McKay H, Denley H, Mayberry J. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol*. 2001 Jun;194(2):152-7.
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001 Apr;48(4):526-35.
- Engelsgjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1999 Dec;117(6):1288-94; discussion 1488-91.
- Hata K, Watanabe T, Kazama S, et al. Earlier surveillance colonoscopy programme improves survival in patients with ulcerative colitis associated colorectal cancer: results of a 23-year surveillance programme in the Japanese population. *Br J Cancer*. 2003 Oct 6;89(7):1232-6.
- Hurlstone DP, Sanders DS, Atkinson R, et al. Endoscopic mucosal resection for flat neoplasia in chronic ulcerative colitis: can we change the endoscopic management paradigm? *Gut*. 2007 Jun;56(6):838-46.
- Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4):880-8.
- Kisiel JB, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Outcome of sporadic adenomas and adenoma-like dysplasia in patients with ulcerative colitis undergoing polypectomy. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Feb;18(2):226-35.
- Lim CH, Dixon MF, Vail A, et al. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut*. 2003 Aug;52(8):1127-32.
- Lindberg J, Stenling R, Palmqvist R, Rutegård J. Surgery for neoplastic changes in

ulcerative colitis--can limited resection be justified? Outcome for patients who underwent limited surgery. *Colorectal Dis.* 2006 Sep;8(7):551-6.

- Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2008 Sep;57(9):1246-51.
- Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Mar-Apr;19(4):789-99.
- Marion JF, Wayne JD, Present DH, et al.; Chromoendoscopy Study Group at Mount Sinai School of Medicine. Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. *Am J Gastroenterol.* 2008 Sep;103(9):2342-9.
- Mowat C, Cole A, Windsor A, et al; IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011 May;60(5):571-607.
- Navaneethan U, Jegadeesan R, Gutierrez NG, et al. Progression of low-grade dysplasia to advanced neoplasia based on the location and morphology of dysplasia in ulcerative colitis patients with extensive colitis under colonoscopic surveillance. *J Crohns Colitis.* 2013 Dec 15;7(12):e684-91.
- Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, Hornick JL. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Jul;2(7):534-41.
- Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, et al. Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol.* 2002 Apr;15(4):379-86.
- Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol.* 1999 Jul;94(7):1746-50.
- Quinn AM, Farraye FA, Naini BV, et al. Polypectomy is adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions (DALMs) in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 May;19(6):1186-93.
- Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology.* 1999 Dec;117(6):1295-300.
- Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Kamm MA, Williams CB, Forbes A. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2004 Sep;60(3):334-9.
- Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(4):1030-8.
- Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Mar 15;25(6):657-68.
- Ullman TA, Loftus EV Jr, Kakar S, Burgart LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2002 Apr;97(4):922-7.
- Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003 Nov;125(5):1311-9.

- Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut*. 2006 Aug;55(8):1151-5.
- 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 Dec;2(12):1088-95.

Bij Bijlage 4.1 Tioguanine

- Ansari A, Elliott T, Fong F, et al. Further experience with the use of 6-thioguanine in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14(10):1399-405.
- Boer NKH de, W Reinisch, A Teml, et al. 6-Thioguanine (6-TG) treatment in inflammatory bowel disease: A critical appraisal by an European 6-TG working party. *Digestion* 2006;73:25-31.
- Boer NK de, Derijks LJ, Gilissen LP, et al. On tolerability and safety of a maintenance treatment with 6-thioguanine in azathioprine or 6-mercaptopurine intolerant IBD patients. *World J Gastroenterol*. 2005 Sep 21;11(35):5540-4.
- Bonaz B, Boitard J, Marteau P, et al: Getaid. Tioguanine in patients with Crohn's disease intolerant or resistant to azathioprine/mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Aug 15;18(4):401-8.
- Derijks LJJ, Gilissen LPL, Engels LGJB, et al. Pharmacokinetics of 6-thioguanine in patients with inflammatory bowel disease. *Ther Drug Monit*. 2006;28(1):45-50.
- Derijks LJ, de Jong DJ, Gilissen LP, et al. 6-Thioguanine seems promising in azathioprine- or 6-mercaptopurine-intolerant inflammatory bowel disease patients: a short-term safety assessment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Jan;15(1):63-7
- Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H, et al. 6-thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003 Aug;125(2):298-303
- Erb N, Harms DO, Janka-Schaub G. Pharmacokinetics and metabolism of thiopurines in children with acute lymphoblastic leukemia receiving 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1998;42(4):266-72.
- Ferlitsch A, Teml A, Reinisch W, et al. 6-thioguanine associated nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease may induce portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2007 Nov;102(11):2495-503.
- Gilissen LP, Derijks LJ, Driessen A, et al. Toxicity of 6-thioguanine: no hepatotoxicity in a series of IBD patients treated with long-term, low dose 6-thioguanine. Some evidence for dose or metabolite level dependent effects? *Dig Liver Dis*. 2007 Feb;39(2):156-9.
- Herrlinger KR, Deibert P, Schwab M, et al. Remission maintenance by tioguanine in chronic active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jun 15;17(12):1459-64.
- Lancaster DL, Lennard L, Rowland K, Vora AJ, Lilleyman JS. Thioguanine versus mercaptopurine for therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: a comparison of haematological toxicity and drug metabolite concentrations. *Br J Haematol*. 1998 Jul;102(2):439-43.
- Oancea I, Png CW, Das I, et al. A novel mouse model of veno-occlusive disease provides strategies to prevent thioguanine-induced hepatic toxicity. *Gut*. 2013 Apr;62(4):594-605.
- Pavlidis P, Ansari A, Duley J, Oancea I, Florin T. Splitting a Therapeutic Dose of Thioguanine May Avoid Liver Toxicity and Be an Efficacious Treatment for Severe Inflammatory Bowel Disease: A 2-Center Observational Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Dec;20(12):2239-46.

- Teml A, Schwab M, Hommes DW, et al. A systematic survey evaluating 6-thioguanine-related hepatotoxicity in patients with inflammatory bowel disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2007;119(17-18):519-26

Auteurs en Verklaring van potentiële beïnvloeding van objectiviteit

Auteurs

Alle auteurs zijn MDL-arts, tenzij anders vermeld.

Dirk van Asseldonk; VU Medisch Centrum, Afdeling Maag-, Darm- Leverziekten, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam. Tel: 020-4440613; E-mail: d.vanasseldonk@vumc.nl

Ad van Bodegraven; Atrium-ORBIS Medisch Centrum, Afdeling Interne Geneeskunde, Geriatrie en Maag-, Darm- en Leverziekten, Dr. Van der Hoffplein 1, 6162 BG Sittard-Geleen. Tel: 088-4597777; E-mail: a.vanbodegraven@orbisconcern.nl

Nanne de Boer; VU Medisch Centrum, Afdeling Maag-, Darm- Leverziekten, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam. Tel: 020-4440613; E-mail: khn.deboer@vumc.nl

Karliën Bruin; TweeSteden Ziekenhuis, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Postbus 90107, 5000 LA Tilburg. Tel: 013-4655655; E-mail: kbruin@tsz.nl

Luc Derijks, ziekenhuisapotheker; Máxima Medisch Centrum, Ziekenhuis Apotheek, De Run 4600, 5504 DB Veldhoven. Tel: 040-8885155; E-mail: l.derijks@mmc.nl

Pieter Dewint; Maasstad Ziekenhuis, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Maasstadweg 21, 3079 DZ Rotterdam. Tel: 010-2912384; E-mail: dewintp@maasstadziekenhuis.nl

Gerard Dijkstra; Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen. Tel: 050-3612620; E-mail: gerard.dijkstra@umcg.nl

Herma Fidder; Universitair Medisch Centrum Utrecht, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht. Tel: 088-7557325; E-mail: h.h.fidder@umcutrecht.nl

Dirk de Jong; Radboud Universitair Medisch Centrum, Afdeling 455 Maag-, Darm- en Leverziekten, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen. Tel: 024-3614760; E-mail: dirk.dejong@radboudumc.nl

Mark Löwenberg ; Academisch Medisch Centrum, Afdeling Maag-, Darm- Leverziekten, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam. Tel: 020-5667621; Email: m.lowenberg@amc.uva.nl

Nofel Mahmmod; St. Antonius Ziekenhuis, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Koekoekslaan 1, 3435 CM Nieuwegein. Tel: 030-6099111; E-mail: N.Mahmmod@antoniuziekenhuis.nl

Andrea van der Meulen; Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden. Tel: 071-5269111; E-mail: ae.meulen@lumc.nl

Bas Oldenburg; Universitair Medisch Centrum Utrecht, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht. Tel: 088-7555555; E-mail: b.oldenburg@umcutrecht.nl

Astrid M. Oude Lashof, internist-infectioloog; Maastricht Universitair Medisch Centrum, Afdeling Infectieziekten, P. Debyelaan 25, 6229 HX Maastricht. Tel: 043-3876543; E-mail: a.oudelashof@mumc.nl

Marieke Pierik; Maastricht Universitair Medisch Centrum, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, P. Debyelaan 25, 6229 HX Maastricht. Tel: 043-3875021; E-mail: m.pierik@mumc.nl

Rogier Stuyt; Haga Ziekenhuis, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Leyweg 275, 2545 CH Den Haag. Tel: 070-210 0000; E-mail: r.stuyt@hagaziekenhuis.nl

Leo Visser, internist-infectioloog; Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Infectie Ziekten, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden. Tel: 071-5262613; E-mail: Lg.visser@lumc.nl

Rachel West; St. Franciscus Gasthuis, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Kleiweg 500, 3045 PM Rotterdam. Tel: 010-4616161. E-mail: r.west@sfg.nl

Janneke van der Woude; Erasmus Medisch Centrum, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam. Tel: 010-7033020; E-mail: c.vanderwoude@erasmusmc.nl

De schrijvers van dit hoofdstuk maken melding van de volgende potentiële belangenverstrengelingen

D.P. van Asseldonk: lid commissie Farmacotherapie van NVMDL.

A.A. van Bodegraven: lid adviescommissie/adviseur Abbott, AbbVie, CBG, CCUVN, Ferring, Hospira, Janssen, MSD, Mundipharma, TEVA, Toray, Tramedico; deelname aan adviseringgesprekken Abbott, Abbvie, Ferring, MSD, Nefarma, Sociable Data, Takeda, Vifor; spreker- of reisvergoedingen van Abbott, Abbvie, Baxter, Vifor, MSD, Nefarma, Pfizer, Takeda, Tramedico; lid commissie Farmacotherapie van NVMDL.

K.H.N. de Boer: 'unrestricted study grant' van Falk. Sprekers- en reisvergoedingen van Abbvie en MSD. Voorts is hij lid van advisory board van MSD.

K.F. Bruin: lid adviescommissie MSD.

L. Derijks: geen.

P. Dewint: Sprekers- en reisvergoeding van Abbvie, MSD en Ferring.

G.Dijkstra: onderzoeksubsidie (als 'unrestricted grant') van MSD, Baxter, Fresenius en Danone-Nutricia. Deelname aan adviseringgesprek Mundipharma.

H.H.Fidder: lid adviescommissie Abbvie, lid adviescommissie MSD, spreker Takeda en sprekersvergoeding MSD.

D.J. de Jong: lid adviescommissie MSD; deelname aan adviseringgesprekken Abbvie, Vifor, Takeda, Tramedico, Falk, Ferring, Synthon pharma; sprekers- en reisvergoedingen van Ferring, Abbvie, Vifor, Cablon Medical, MSD, Falk, Tramedico.

M. Löwenberg: sprekersvergoeding Abbvie, Dr. Falk, Ferring Pharmaceuticals, Merck Sharp & Dohme, Takeda en Tramedico. Onderzoeksubsidie van AbbVie en Achmea healthcare.

N. Mahmmoud: geen.

A.E. van der Meulen: lid adviescommissie MSD.

B. Oldenburg: onderzoeksubsidie (als 'unrestricted study grant') van MSD, Abbvie, Vifor en Ferring. Voorts lid van adviescommissies van MSD, Abbvie, Vifor, Takeda en Ferring.

A.M. Oude Lashof: geen.

M. J. Pierik: Adviseur Takeda. Sprekers- en reisvergoedingen van AbbVie, Falk en Ferring. Onderzoeksubsidie van AbbVie, Ferring en Pfizer.

R. Stuyt: adviescommissie Dr Falk.

L.G. Visser: geen belangenverstrengeling, sprekersvergoeding Abbott.

R.L. West: onderzoeksubsidie (als 'unrestricted study grant') Dr. Falk en lid adviescommissie Abbvie en Dr. Falk.

J.C. van der Woude: Adviseur Abbvie, MSD en Pharmacosmos. Onderzoeksubsidie Falk Benelux, en Janssen Biologics.