

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 biopsen 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 ileocoecaalresectie 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 heteroog 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